

Aus der Abteilung Kardiologie und Pneumologie

(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)

im Zentrum Innere Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**Das obstruktive Schlafapnoesyndrom als Risikofaktor
für eine diastolische Ventrikelfunktionsstörung**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Georg- August- Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Daniela Natalie Klemmstein

aus

Nürnberg

Göttingen 2012

Dekan: Prof. Dr. med. M. P. Schön

I. Berichterstatter/in: PD Dr. med. R. Wachter

II. Berichterstatter/in: PD Dr. med. O. Mörer

III. Berichterstatter/in: PD Dr. med. Th. Kriebel

Tag der mündlichen Prüfung: 04.12.2012

1	Einleitung	1
1.1	Das Schlafapnoesyndrom	2
1.1.1	Definitionen	2
1.1.2	Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSA)	3
1.1.2.1	Ursachen und prädisponierende Faktoren	4
1.1.2.2	Therapie	5
1.1.3	Zentrales Schlafapnoesyndrom (CSA)	7
1.1.3.1	Ursachen und prädisponierende Faktoren	7
1.1.3.2	Therapie	8
1.1.4	Folgeerkrankungen bei OSA und CSA	9
1.2	Diastolische Dysfunktion	11
1.2.1	Allgemeines	14
1.2.2	Pathophysiologie	15
1.2.3	Ursachen und Symptome	17
1.2.4	Definition und Diagnostik	19
1.2.5	Klassifikation der diastolischen Dysfunktion nach ASE- Grad 0 - III	22
1.3	Ziele der Arbeit	25
2	Methoden	26
2.1	Patienten	26
2.2	Fragebogen	27
2.2.1	Epworth- Schläfrigkeitsskala (ESS)	27
2.2.2	Fragebogen zum Schlafverhalten	27
2.3	Ganzkörperplethysmographie	28
2.4	Polygraphie	28
2.5	SAS- Auswertungsprogramm	31

2.6	Echokardiographie	33
2.7	Statistische Auswertung	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Patientenkollektiv	36
3.2	Polygraphie	40
3.3	Echokardiographie	42
3.4	Prävalenz und Schwere der diastolischen Dysfunktion	43
4	Diskussion	47
4.1	Die diastolische Funktion beeinflussende Faktoren	47
4.2	Hypertonie und Schlafapnoe	48
4.3	Obstruktive Schlafapnoe und diastolische Dysfunktion	48
4.4	Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe zur Verbesserung der diastolischen Funktion	50
4.5	Limitationen	51
5	Zusammenfassung	53
6	Anhang	55
6.1	Epworth- Schläfrigkeitsskala Fehler! Textmarke nicht definiert.	
6.2	Fragebogen zum Schlafverhalten (n. Siegrist et al. 1987)	56
6.3	Exemplarischer Befundbericht	57
7	Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AHI	Apnoe- Hypopnoe- Index
ANOVA	Analysis of Variance
ASE	American Society of Echocardiography
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMI	Body mass index
CM	Kardiomyopathie
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	Continuous positive airway pressure
CSA	Zentrale Schlafapnoe
CSAS	Zentrales Schlafapnoesyndrom
DT	Dezelerationszeit
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESS	Epworth- Schläfrigkeitsskala
FEV1	Einsekundenkapazität
FEV1/VC	Relative Einsekundenkapazität
g	Gramm
Hf	Herzfrequenz
HF _{nf} EF	Heart Failure with normal Ejection Fraction
HF _{pf} EF	Heart Failure with preserved Ejection Fraction
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit

IVS	Interventrikuläres Septum
KHK	Koronare Herzerkrankung
LED	Light- emitting diode
LVEDD	Linksventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser
LVEDP	Leftventricular Enddiastolic Pressure
LVEDVI	Linksventrikulärer Enddiastolischer Volumenindex
LVESVI	Linksventrikulärer Endsystolischer Volumenindex
LVPW	Leftventricular Posterior Wall
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
M- Mode	Motion- Modus
MMO	Maxillomandibuläre Umstellungsosteotomie
mPCW	Mean pulmonary capillary wedge pressure
nCPAP	Noninvasive Continuous Airway Pressure
NT-proBNP	N-terminales pro Brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
O ₂	Sauerstoff
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAHS	Obstruktives Schlafapnoe- Hyponpoe- Syndrom
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxid- Partialdruck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pw	Pulsed wave
Tab.	Tabelle
TLC	Total Lung Capacity

UPPP	Uvulopalatinopharyngoplastik
VC	Vitalkapazität
Z.n.	Zustand nach

Abbildung 1:	_____	16
Abbildung 2:	_____	24
Abbildung 3:	_____	29
Abbildung 4:	_____	30
Abbildung 5:	_____	31
Abbildung 6:	_____	32
Abbildung 7:	_____	42
Abbildung 8:	_____	43

Tabelle 1:	_____	13
Tabelle 2:	_____	18
Tabelle 3 :	_____	26
Tabelle 4:	_____	37
Tabelle 5:	_____	41
Tabelle 6:	_____	45
Tabelle 7:	_____	46

1 Einleitung

Schon der Lehrspruch des griechischen Arztes Hippokrates von Kos (460- 375 v.Chr.): „Wenn sie das Maß überschreiten, sind beide böse, der Schlaf und das Wachen“ belegt, dass es das Problem der Schlafstörung schon immer gab. Im Laufe der letzten 200 Jahre ist in den Industrieländern ein Umschwung, weg von körperlich schwer belastenden Anforderungen menschlicher Arbeit, zu beobachten. Vielmehr geht der Weg im Zeitalter der Informationstechnologien und wachsender Mobilität weiter hin zu Fahr-, Steuer- und Überwachungstätigkeiten. Ein hohes Maß an Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit, Merk- und Erinnerungsfähigkeit und Vigilanz sind daher unabdingbar, sowohl im beruflichen als auch im privaten, freizeitlichen Bereich.

Dem entgegenzustellen ist, dass 20 Millionen Deutsche an einer Schlaf- Wach- Störungen leiden, die nicht durch äußere Einflüsse bedingt ist. 2,7 Millionen Menschen nehmen regelmäßig Schlafmittel ein. Ein Anteil von 24% der durch Einschlafen am Steuer verursachten tödlichen Verkehrsunfälle ist auf organische Schlaf- Wach- Störungen zurückzuführen. Die häufigsten Ursachen für Tagesschläfrigkeit sind schlafbezogene Atmungsstörungen, wie zum Beispiel die Schlafapnoe (Kramme 2006, 181).

In der klinischen Forschung, aber auch im klinischen Alltag hat das Schlafapnoesyndrom nun auch im Laufe der letzten Jahre in Hinsicht auf die Herzinsuffizienzsymptomatik immer mehr an Bedeutung gewonnen. Das Schlafapnoesyndrom, als von mehreren Autoren beschriebener eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor, soll nachfolgend näher beschrieben werden.

1.1 Das Schlafapnoesyndrom

Die Atmung ist ein komplex geregelter Prozess, bei der die autonom-vegetative Regulation, zentralnervöse Funktionssysteme, Strukturen des peripheren Nervensystems und auch hormonelle Mechanismen elementare Parameter der Atmung, wie Atemzugvolumina und Atemfrequenz, beeinflussen. Im Wachzustand kommt es durch willkürliche Steuerungsmöglichkeiten, wie Sprechen, Singen und Atemtechniken, zu einer Überlagerung der vegetativen Atmungsregulation. Während der Einschlafphase und des Schlafes geht die willkürliche Kontrolle über die Atmung verloren. Pathologien der Atmung während des Schlafes werden unterteilt in Parasomnien, symptomatische Schlafstörungen mit einer internistischen oder anderen organischen Erkrankung als Ursache und intrinsische Dyssomnien, zu denen das obstruktive und zentrale Schlafapnoesyndrom sowie das zentrale alveoläre Hypoventilationssyndrom zählen (Fischer et al. 2001).

Der „Goldstandard“ zur Diagnostik des Schlafapnoesyndroms ist heute die Polysomnographie. Dieses Verfahren ermöglicht neben der Ermittlung von Apnoe-/Hypopnoeindex (AHI), Arousals (Aufweckreaktionen) und gestörter Schlafarchitektur auch die Unterscheidung der verschiedenen Apnoeformen.

1.1.1 Definitionen

Eine Apnoe (aus dem griechischen ἀπνοια übersetzt „Windstille“) ist definiert als das Sistieren des Luftstromes an Mund und Nase während des Schlafes über einen Zeitraum von mindestens 10 Sekunden.

Die obstruktive Apnoe ist dadurch gekennzeichnet, dass der Luftstrom an Nase und Mund sistiert, während thorakale und diaphragmale Atemexkursionen weiter zu beobachten sind. Ihr liegt also eine mechanische Ursache zugrunde, bei der die oberen Atemwege teilweise oder komplett verlegt sind. Bei einer zentralen Apnoe kommt es ebenfalls zum Atemstillstand, der jedoch durch ein Ausbleiben des zentralen

Atemantriebs verursacht wird. Dementsprechend ist in der Polysomnographie ein simultanes Sistieren von Atemfluss und Atemexkursionen zu beobachten. Als dritte Variante ist die gemischte Apnoe anzuführen. Sie beginnt zunächst wie eine zentrale Apnoe, bei der der Luftfluss trotz offener Atemwege sistiert und Atemexkursionen nicht festzustellen sind. Im weiteren Verlauf kommt es dann jedoch zur obstruktiven Komponente mit Okklusion der oberen Atemwege und resultierenden Thorax- und Abdomenexkursionen (Schäfer et al. 1996).

Die Definition der Hypopnoe war hingegen lange zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen strittig. Eine vergleichende Studie verschiedener Hypopnoedefinitionen von Gould et al. (1988) wurde dabei unter anderem auch von Schäfer et al. (1996) bestätigt. Beide legen die Empfehlung zugrunde, als Kriterium eine 50%- Reduktion der thorakoabdominellen Bewegungen zu verwenden, da diese eine bessere Korrelation mit den Aufweckreaktionen und 4%igen Sauerstoffentsättigung aufweisen, als die Verminderung des Atemflusses um 50%.

1.1.2 Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSA)

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom stellt das häufigste Krankheitsbild der schlafbezogenen Atmungsstörungen dar. Es betrifft mindestens 1% der Gesamtbevölkerung (Young et al. 1993) und ist gekennzeichnet durch periodisch wiederkehrende Obstruktionen der oberen Atemwege, die während des Schlafes auftreten und gewöhnlich eine alveoläre Minderbelüftung und konsekutiv ein Absinken des Sauerstoffgehaltes und ein Ansteigen der CO₂- Konzentration im Blut zur Folge haben (Fischer et al. 2001; Hein et al. 2001). Die Apnoen und Hypopnoen enden mit einem Arousal (Aufweckreaktion als EEG- Korrelat des Erwachens).

Schon fünf und mehr respiratorische Ereignisse von mehr als zehn Sekunden Dauer mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3% und einem nachfolgenden Arousal pro Stunde Schlaf können ein obstruktives Schlafapnoe- Hypopnoe- Syndrom

darstellen, wenn der Patient weitere diagnostische Kriterien erfüllt. Zu diesen Kriterien zählen exzessive Tagesschläfrigkeit, die nicht durch andere Einflussfaktoren begünstigt ist oder mindestens zwei der Symptome lautes und unregelmäßiges Schnarchen, beobachtete Atemstillstände bzw. gestörte Schlafstruktur im Elektroenzephalogramm, nicht erholsamer Schlaf, Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen sowie Insomnie (American Academy of Sleep Medicine Task Force 1992; Fischer et al. 2001; Schäfer et al. 1996). Die derzeit in der klinischen Praxis verwandte Grenze von 10 respiratorischen Ereignissen pro Stunde Schlaf wird von diesen Autoren jedoch auch als zulässig anerkannt.

1.1.2.1 Ursachen und prädisponierende Faktoren

Das Spektrum der Ursachen oder wenigstens begünstigenden Faktoren reicht von erhöhtem Körpergewicht, männlichem Geschlecht, Alter, pathologisch- anatomischen Veränderungen in den oberen Atemwegen und der Körperposition im Schlaf, bis hin zu Alkohol- und Medikamentenkonsum. Eine multifaktorielle Genese ist in den meisten Fällen von obstruktiver Schlafapnoe daher wahrscheinlicher als nur ein kausaler Faktor (Deegan und McNicholas 1995; Young et al. 2002).

Epidemiologische Studien zeigen, dass Männer wesentlich häufiger an schlafbezogenen Atmungsstörungen leiden. Young et al. beschreibt hier bezüglich des obstruktiven Schlafapnoesyndroms eine Inzidenz von 4% bei Männern gegenüber 2% bei Frauen. Nach Schäfer et al. sind nur 12% der OSA- Patienten Frauen (Schäfer et al. 1996; Young et al. 1993). Ursachen hierfür werden im Hormonstatus vermutet, der unter anderem eine andere Körperfettverteilung begünstigt. Neben dem Geschlecht gilt das Körpergewicht als Hauptrisikofaktor für schlafbezogene Atmungsstörungen (Browman et al. 1984). 60- 80% der Patienten sind adipös. Der Halsumfang bei übergewichtigen Männern, der BMI bei übergewichtigen Frauen und eine vorherrschende Stammfettsucht bei beiden Geschlechtern spielen dabei eine bedeutende Rolle (Lattimore et al. 2003; Resta et al. 2001). Des Weiteren können eine mechanische Behinderung des Luftstromes (z.B. durch Retrognathie, Makroglossie,

Tonsillenhypertrophie, Nasenseptum- Deviation, Hypertrophie der Uvula), pathologische Veränderungen der Wandstruktur in (Oro-, Hypo-) Pharynx oder auch ein zentralnervös gestörtes Zusammenspiel der Atemmuskulatur mit Tonusverlust der Pharynx- und Zungenmuskulatur zu rezidivierenden Obstruktionen führen (Strollo und Rogers 1996; Hudgel und Hendricks 1988).

1.1.2.2 Therapie

Bezüglich der Behandlungsmodalitäten des obstruktiven Schlafapnoesyndroms können grundlegend drei verschiedene Verfahren unterschieden werden. Zur Disposition stehen konservative, apparative und chirurgische Therapie.

Das Prinzip der konservativen Therapie beruht auf der Behandlung präexistenter Risikofaktoren, wie der Adipositas, Einhaltung gewisser Schlafhygiene und verschiedene medikamentöse Ansätze. Schon eine moderate Gewichtsreduktion um 10% reduziert den Apnoeindex um 26% und spielt damit eine wichtige Rolle im Management des OSAS. Sie vereinfacht die Therapie, ist aber selten in der Lage, diese schlafbezogene Atmungsstörung ohne weitere Therapiemaßnahmen zu heilen (Peppard et al. 2000b; Sampol et al. 1998). Die Einhaltung einer gewissen Schlafhygiene, welche zur Standardtherapieempfehlung zählt, umfasst die Meidung schwerer Mahlzeiten und anstrengender Tätigkeiten vor dem Schlafen, einen regelmäßigen Schlafrhythmus und ausreichende Schlafphasen. Auch die Vermeidung der Rückenlage im Schlaf sollte in die Empfehlungen miteinbezogen werden. Darüber hinaus muss auch eine Aufklärung bezüglich Verzicht auf Alkohol, Nikotin und apnoeverstärkende Medikamente, wie Sedativa oder Schlafmittel, durch ärztliches Personal erfolgen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010). Medikamentöse Ansätze zur Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms waren bisher wenig erfolgreich. Neuerliche Übersichtsarbeiten zu diesem Thema lassen den Schluss zu, dass bei derzeitiger Datenlage eine Pharmakotherapie nicht empfohlen werden kann (Hein und Magnussen 1998; Smith et al. 2006).

Zu den apparativen Behandlungsoptionen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms zählen die nasale Beatmungstherapie und individuell angepasste Bisschienen. Die nasale CPAP (continuous positive airway pressure)- Therapie nach Sullivan (Sullivan et al. 1981) gilt dabei als effektivste nichtchirurgische Behandlungsmodalität des OSAS. Durch einen kontinuierlichen positiven Atemdruck in In- und Expiration von 5- 15 mmHG wird eine pneumatische Schienung der oberen Atemwege erreicht. Die mit Überdruck zugeführte Luft kann auf diese Weise während der Inspiration Nasenhaupthöhlen und den Nasenrachenraum bis hin zur Trachea ungehindert passieren. Ein Kollabieren der oberen Atemwege wird verhindert und es resultiert eine Normalisierung der Atmung im Schlaf (Fairbanks et al. 2003 [S. 95-106]; Pirsig et al. 1998) In der Gruppe der Bisschienen konnte sich als Therapieansatz der leichten bis mittelschweren OSA die Unterkieferprotrusionsschiene bei bestehender Patientenakzeptanz weitgehend durchsetzen. Die Erfolgsrate ist hier bei 50-70% angegeben (Menn et al. 1996).

Der Bereich der chirurgischen Therapie umfasst eine breite Palette, von Operationen an Nase, Nasopharynx und Tonsillen, Eingriffe an Weichgaumen, Zungengrund und Hypopharynx bis hin zu kieferchirurgischen Verfahren. Die derzeitige Datenlage lässt jedoch nur bezüglich weniger Therapieoptionen Empfehlungen zu. So sind die Maxillo- Mandibuläre- Umstellungsosteotomie (MMO) als Mund-, Kiefer- gesichtschirurgisches Verfahren, welches als primäre Therapie Patienten mit Dysmorphien des Gesichtsschädels vorbehalten bleiben sollte, und die Uvulo- Palatino- Pharyngo- Plastik zwei etablierte und evaluierte Behandlungsoptionen.

Überschüssige Gewebekomponenten am weichen Gaumen zu entfernen, ohne dass die Funktionen des Sprechens oder Schluckens beeinträchtigt werden, beschreibt das Prinzip der Uvulo- Palatino- Pharyngo- Plastik (UPPP). Die heute modifizierte UPPP mit Tonsillektomie ist zur Therapie des leichten bis mittelschweren OSA gerechtfertigt, sollte ab einem AHI von 30 aber erst sekundär nach erfolgloser Beatmungstherapie erwogen werden (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2010).

1.1.3 Zentrales Schlafapnoesyndrom (CSA)

In der Gruppe der Apnoesyndrome tritt das zentrale Schlafapnoesyndrom (CSA) bei nur 10% aller Untersuchungen auf und stellt damit, im Vergleich zum OSA, einen weitaus geringeren Anteil der schlafbezogenen Atmungsstörungen dar (Bradley und Phillipson 1992).

Es ist gekennzeichnet durch repetitive Atemstillstände oder durch das Unterbleiben jeglicher ventilatorischer Anstrengungen im Schlaf. Während der Apnoephase kommt es zu einem vollständigen elektromyographischen Aktivitätsstillstand der Atemmuskulatur (Onal et al. 1982). Ein genauer Grenzwert für den Übergang von physiologischer zu pathologischer Anzahl mindestens zehn Sekunden andauernder zentraler Apnoen pro Stunde Schlaf ist nicht definiert. Symptome und Beschwerden ähneln bis auf Schnarchen und Adipositas als prädisponierendem Faktor denen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (Fischer et al. 2001).

1.1.3.1 Ursachen und prädisponierende Faktoren

Die genaue Ätiologie und Pathogenese des zentralen Schlafapnoesyndroms bleibt häufig ungeklärt. Vielmehr präsentiert es sich als eine Erkrankung mit zugrunde liegender instabiler Atemregulation bei einer Vielzahl von möglichen Störungen. Nach Bradley et al. (1986) können, basierend auf der gleichzeitigen Präsenz einer Hyperkapnie im Wachzustand, grundsätzlich zwei große Gruppen unterschieden werden:

Die Patienten der ersten Gruppe weisen einen chronisch verringerten zentralen Atemtrieb mit dauerhafter Hypoventilation und damit einhergehender Hyperkapnie auf.

Diese kann aus Hirnstammläsionen resultieren, die ihre Ursache in vorausgegangenen Infekten, Infarkten oder Tumoren nehmen, oder aus konkreten neurologischen bzw. neuromuskulären Erkrankungen. Aus diesem Formenkreis sind Neuromyopathien, Muskeldystrophie, Myasthenia gravis, amyotrophe Lateralsklerose oder Polio als Beispiele anzuführen. Während des Schlafes ist bei diesen Patienten eine stufenweise

Abnahme der Ventilation bis zum Auftreten von zentralen Apnoen zu beobachten. Die Atmung ist während dieser Phase vollkommen abhängig von einer gestörten metabolischen Atemkontrolle oder vorgeschädigter geschwächter Atemmuskulatur.

Die weitaus größere Gruppe der Patienten mit zentralem Schlafapnoesyndrom weisen jedoch einen prinzipiell erhaltenen, aber instabilen zentralen Atemantrieb und normale Funktion der Atemmuskulatur auf. Dem primären (idiopathischen) zentralen Schlafapnoesyndrom, sowie der Cheyne- Stokes- Atmung als häufigste Form der CSA mit periodischer Crescendo- Decrescendo- Atmung zwischen den Apnoephasen liegt eine generelle Instabilität des Atemantriebes mit Normo- oder sogar Hypokapnie zugrunde. Als beständiger Faktor bei diesen Patienten erscheint daraus resultierend eine überspitzte ventilatorische Reaktion auf den arteriellen Kohlendioxid- Partialdruck während Wachheit und Schlaf (Dempsey et al. 2004). Als Ursache für diese erhöhte Empfindlichkeit gilt ein pathophysiologisch erniedrigter Basis- PaCO_2 um 35 mmHg, nahe der Apnoeschwelle, der dadurch wiederum das Entstehen von Atemstillständen begünstigt. Die Weckreaktionen treten, anders als bei der obstruktiven Schlafapnoe, meist während des Ventilationsmaximums in Form von Hyperventilationen auf, und führen somit zu einem Abfall des PaCO_2 unter die individuelle Apnoeschwelle. Der dadurch reduzierte Atemantrieb führt zum Entstehen der zentralen Schlafapnoe.

1.1.3.2 Therapie

Die Therapie zentraler Atmungsstörungen stellt sich häufig als schwierig dar und richtet sich vorrangig nach Ursache und Erscheinungsbild der Apnoen. Ähnlich den Behandlungsmodalitäten bei obstruktiven Atmungsstörungen bestehen auch hier verschiedene Therapieansätze, wie apparative Maßnahmen, Medikamente und das Applizieren von Sauerstoff oder Kohlendioxid während des Schlafes. Werden pharyngeale inhibierende Reflexmechanismen, pathophysiologisch ähnlich dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, vermutet, hat sich ein Therapieversuch mit nCPAP unter hohem Druckniveau auch bei dieser Form der schlafbezogenen Atmungsstörung als effektiv erwiesen. Aufgrund der häufig vorherrschenden Koexistenz obstruktiver

und zentraler Apnoen scheint diese Behandlungsmodalität insbesondere bei bestehender Adipositas, Tagesschläfrigkeit und gegebenenfalls nächtlichem Schnarchen ein aussichtsreiches Verfahren darzustellen (Issa and Sullivan 1986; Hoffstein and Slutsky 1987). Darüber hinaus hat sich die nCPAP- Beatmung auch für die Behandlung der Cheyne- Stokes- Atmung als effektiv erwiesen (Bradley et al. 2005). Als neues Therapieverfahren steht die adaptive Servoventilation zur Verfügung. Mit ihr kann eine wesentlich bessere Reduktion der periodischen Atmung, im Vergleich zur nCPAP- Therapie, erreicht werden (Randerath et al. 2006).

Normokapnische Patienten mit regelrechtem oder gesteigertem Atemantrieb profitieren von nächtlicher Sauerstoffinsufflation. Als nachteilig ist hier jedoch zu erachten, dass die Reduktion zentraler Ereignisse zu Ungunsten des Risikos vermehrter Obstruktionen, vornehmlich bei einem Vorliegen gemischter Apnoen, verschoben ist (Martin et al. 1982; Gold et al. 1985). Der Wirkmechanismus ist nicht abschließend geklärt. Es wird jedoch vermutet, dass der Sauerstoff Atemantrieb und Hyperventilation durch Anheben des PaCO_2 , weg von der Apnoeschwelle, unterdrückt (Nakayama et al. 2002).

Pharmakologisch wurde die Wirksamkeit von Acetazolamid und Theophyllin bestätigt. Acetazolamid, ein Carboanhydrasehemmer, induziert im Gewebe eine milde metabolische Azidose und erweitert dadurch die Lücke zwischen vorherrschendem PaCO_2 und dem PaCO_2 , der assoziiert ist mit der individuellen Apnoeschwelle (Nakayama et al. 2002). Theophyllin, ein Phosphodiesteraseinhibitor mit bronchodilatatorischen Eigenschaften, hat darüber hinaus auch eine Wirkung als zentrales Stimulanz gezeigt. Dieser Mechanismus resultiert möglicherweise aus der Antagonisierung von Adenosin im Hirnstamm (Eldridge et al. 1985).

1.1.4 Folgeerkrankungen bei OSA und CSA

Bereits bei der Beschreibung der ersten größeren Patientenkollektive mit schlafbezogenen Atmungsstörungen Ende der 70er Jahre fiel auf, dass diese Patienten häufig an kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen leiden. Apnoepatienten weisen häufig

Einflussgrößen auf, die bekanntermaßen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, wie z.B. Adipositas, höheres Alter oder Hyperlipidämie. Nach zahlreichen epidemiologischen Studien ist heute für einige dieser Komorbiditäten eine kausale Verbindung mit dem Schlafapnoesyndrom, unabhängig von den genannten Faktoren, anerkannt (Peppard et al. 2000a; Shahar et al. 2001; Yaggi et al. 2005).

In direkter Assoziation zu den nächtlichen Apnoen treten bei einem OSA zyklische Undulationen der Herzfrequenz mit Sinusbradykardie und –tachykardie auf. Dieses fast regelhaft zu beobachtende Phänomen begründet sich in einer Dominanz des Parasympathikus während der Apnoen und des Sympathikus während der Hyperventilationsphasen (Ferini-Strambi et al. 1992). Eine weitere vaskuläre Folgeerkrankung der obstruktiven Schlafapnoe stellt die bei ungefähr der Hälfte der Patienten zu findende systemarterielle Hypertonie dar. Pathogenetisch wird auch hier vermutet, dass die Aktivierung des Sympathikus als ursächlich zu betrachten ist (Carlson et al. 1993; Somers et al. 1995). Das Risiko für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie steigt mit zunehmendem Apnoe- Hypopnoe- Index an (Peppard et al. 2000a). Neuere Daten stützen die Aussage, dass das obstruktive Schlafapnoesyndrom als einer der häufigsten Risikofaktoren für die Entwicklung einer sekundären Hypertonie anzusehen ist. Eine pulmonalarterielle Hypertonie ist bei 20-30% der OSA- Patienten zu beobachten. Sie stellt damit einen geringeren Prozentsatz, als die systemarterielle, und ist darüber hinaus auch geringer ausgeprägt (Schulz et al. 2005). Hervorgerufen wird sie vorrangig durch eine hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, welche sich unter CPAP- Therapie deutlich rückläufig zeigt (Sajkov et al. 1999; Sajkov et al. 2002; Fagan 2001). Wie die pulmonale Hypertonie ist auch die Häufigkeit der OSA-assozierten koronaren Herzkrankung (KHK) mit 20-30% angegeben. Als ursächlich für die Entwicklung einer KHK werden verschiedene Ansätze kontrovers diskutiert. Diese umfassen eine Hochregulation mehrerer Biomarker, wie Marker für einen erhöhten oxidativen Stress, zahlreiche proinflammatorische Mediatoren, oder auch Akute- Phase- Proteine, wie das hochsensitive C- reaktive Protein (hsCRP) und das Serumamyloid A (SAA), welche an der Pathogenese der Atherosklerose beteiligt sind (Chin et al. 2000; Vgontzas et al. 1997; Shamsuzzaman et al. 2002; Svatikova et al. 2003). 5- 10% der OSA- Patienten leiden an einer echokardiographisch gesicherten systolischen

Herzinsuffizienz (Laaban et al. 2002). Als mögliche Ursache sind hier die arterielle Hypertonie oder eine vorherrschende KHK als Bindeglied zu sehen. Darüber hinaus müssen auch die im Rahmen der nächtlichen Apnoen auftretenden beträchtlichen intrathorakalen Druckschwankungen, und somit entstehenden negativ inotropen Effekte berücksichtigt werden (Schulz et al. 2006). Stattgehabte Schlaganfälle bzw. transitorisch ischämische Attacken sind bei 5- 10% der Patienten zu beobachten (Schulz et al. 2000). Auch bei den zerebrovaskulären Folgeerkrankungen der OSA muss von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen werden. Als ursächlich angesehen werden können hier die OSA- assoziierte arterielle Hypertonie, atherosklerotische Veränderungen hirnversorgender Gefäße oder Herzrhythmusstörungen (Silvestrini et al. 2002; Schulz et al. 2005; Minoguchi et al. 2005).

Die vaskulären Folgeerkrankungen des zentralen Schlafapnoesyndroms ähneln denen bei obstruktiver Schlafapnoe. Nahezu 50% der Patienten mit schwerer chronischer Herzinsuffizienz und einer EF < 40% weisen gleichzeitig eine Cheyne- Stokes- Atmung als Sonderform des CSA auf. Anders, als bei den obstruktiven Atmungsstörungen gilt die Cheyne- Stokes- Atmung vielmehr als Konsequenz, denn als Ursache für die Entstehung einer Herzinsuffizienz (Bradley et al. 1992). Die meisten Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz und pulmonaler Stauung imponieren mit chronischer Hyperventilation, die sich aus einer Überaktivierung vagaler Rezeptoren, sowie gestörter zentraler und peripherer Chemosensibilität ableitet. Apnoe, Hypoxie, CO₂- Retention und Arousals bewirken eine erhöhte Sympathikusaktivität, erhöhte Nachlast und gesteigerten linksventrikulären transmuralen Druck und fördern somit die Entwicklung einer Herzinsuffizienz (Bounhoure et al. 2005).

1.2 Diastolische Dysfunktion

In ihrer Definition aus dem Jahr 1995 hat die WHO den Symptomenkomplex der Herzinsuffizienz sowohl unter pathophysiologischen, als auch klinischen Gesichtspunkten beschrieben. Pathophysiologisch wird demnach Herzinsuffizienz als Unfähigkeit des Herzens, Blut und Sauerstoff in dem Maße, das den Bedürfnissen gerecht

wird, zu den Organen zu transportieren, beschrieben (World Health Organisation 1995). Klinisch imponiert sie im Allgemeinen als ein kombinierter Symptomenkomplex aus Kreislaufstauung, Störungen der Atmung, Erschöpfung und Schwäche.

Um sowohl eine individuelle und stadiengerechte Therapie für Patienten mit Herzerkrankungen zu gewährleisten, als auch Aussagen über deren Prognose treffen zu können, hat die New York Heart Association bereits im Jahr 1942 eine Klassifikation publiziert (Pardee 1942). Demnach werden heute in der 1994 neu geschaffenen Version der Stadieneinteilung I- IV und A- D neben der subjektiveren Einschätzung körperlicher Belastbarkeit auch das objektive Kriterium für das Vorhandensein einer signifikant bestehenden Herz- Kreislauf- Erkrankung einbezogen. Eine Übersicht der revidierten NYHA- Klassifikation bei Herzinsuffizienz soll in Tabelle 1 verdeutlicht werden (Erdmann 2006).

Tabelle 1: Revidierte NYHA- Klassifikation bei Herzinsuffizienz (Erdmann 2006, S. 263)

Stadium	
I	<p style="text-align: center;">Herzerkrankung ohne körperliche Limitation.</p> <p>Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris</p> <p>- A. Keine objektiven Hinweise für eine Herz- Kreislauf- Erkrankung</p>
II	<p style="text-align: center;">Patienten mit Herzerkrankung und leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit</p> <p>Keine Beschwerden in Ruhe; alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris</p> <p>- B. Objektive Hinweise für minimale Herz- Kreislauf- Erkrankung</p>
III	<p style="text-align: center;">Patienten mit Herzerkrankungen und höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit</p> <p>Keine Beschwerden in Ruhe; geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris</p> <p>- C. Objektive Hinweise für mäßig- hochgradige Herz- Kreislauf- Erkrankung</p>
IV	<p style="text-align: center;">Patienten mit Herzerkrankung</p> <p>Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe</p> <p>- D. Objektive Hinweise für schwere Herz- Kreislauf- Erkrankung</p>

Für den klinischen Zusammenhang ist es insbesondere zu Beginn des Krankheitsverlaufs von Nutzen, die Herzinsuffizienz näher zu beschreiben. Nach Braunwald besteht die Möglichkeit, sie als High- output bzw. Low- output, akute oder chronische, Rechts- oder Links-, Vorwärts- oder Rückwärts-, oder systolische bzw. diastolische Herzinsuffizienz zu beschreiben. Bei länger bestehender chronischer Herzinsuffizienz kommt es jedoch zu einem Vermischen dieser Unterschiede (Braunwald 2006).

Der Symptomenkomplex der Herzinsuffizienz stellt ein bedeutendes Problem für das öffentliche Gesundheitssystem in Industrieländern dar. Ungefähr 50% der Herzinsuffizienzpatienten weisen dabei eine erhaltene systolische linksventrikuläre Funktion auf.

Folgen daraus sind hohe Morbiditäts- und Mortalitätsraten mit erheblichen sozioökonomischen Folgen, resultierend aus Behandlungszeiten und –kosten (Hogg et al. 2004). Die jährliche Letalität von Patienten mit systolischer Dysfunktion wird mit 19% angegeben.

Die im Folgenden, für die Studie relevante, chronische Herzinsuffizienz, mit besonderem Augenmerk auf die diastolische Dysfunktion, hat stadienabhängig nach einem nichttherapierten Krankheitsverlauf über Wochen und Monate eine erschreckend hohe Letalität von 20-30 % pro Jahr (Ho et al. 1993). Es ist daher geradezu essentiell, in Kenntnis der Epidemiologie ihrer Ursachen zu gelangen, um durch geeignete prophylaktische Maßnahmen ihr Auftreten zu verringern und eine ursachenbezogene vor die symptomatische Therapie zu stellen. Soll nun auch das Schlafapnoesyndrom einen eigenständigen Risikofaktor für die Entstehung einer diastolischen Ventrikelfunktionsstörung darstellen?

1.2.1 Allgemeines

Die diastolische Phase des Herzzyklus kann in 4 verschiedene Abschnitte geteilt werden. In der aktiven Relaxationsphase, die direkt nach dem Schluss der Aortenklappe beginnt, entspannt sich der Ventrikel zunächst bei geschlossenen Taschen- und Segelklappen. Sie endet, sobald der intraventrikuläre unter den atrialen Druck gefallen ist. Die nun druckpassiv folgende Öffnung der Mitral-, bzw. Trikuspidalklappe leitet den Beginn der raschen ventrikulären Füllungsphase ein, in der das Blut aus den Vorhöfen in die Kammern fließt. Wie auch aus Abbildung 1 zu entnehmen, ist diese, unter physiologischen Bedingungen, nahezu ein Drittel der Diastolendauer einnehmende Phase durch einen schnellen Volumen-, jedoch einen langsamen Druckanstieg gekennzeichnet. 70- 80% der diastolischen Ventrikelfüllung finden in dieser Zeit statt. Während der nun folgenden Diastase, einer sehr kurzen Phase, in der ein Druckausgleich zwischen Vorhof und Kammer erfolgt, nimmt das diastolische Ventrikelvolumen um etwa 5% zu. Die Kontraktion des Vorhofs läutet einerseits das Ende der Diastole ein, ist aber

andererseits durch ihren „atrial booster effect“ physiologischerweise noch für weitere ca. 20% der Ventrikelfüllung verantwortlich (Erdmann 2006).

Maßgeblich für die Regulation der raschen Füllung sind folgende vier Faktoren: ansteigender linksatrialer Füllungsdruck und verkleinertes endsystolisches Volumen fördern, verminderte Relaxationsgeschwindigkeit beziehungsweise erhöhte Ventrikelsteifigkeit hemmen die schnelle Füllung (Siegenthaler und Bachmann 2001).

1.2.2 Pathophysiologie

Eine isolierte diastolische Ventrikelfunktionsstörung ist charakterisiert durch vier ineinander greifende Parameter (Bonow und Udelson 1992). Es zeigt sich, dass bei regelrechtem enddiastolischem Füllungsvolumen, normaler Auswurffraktion und regelrechtem bzw. erniedrigtem Schlagvolumen ein erhöhter diastolischer ventrikulärer Füllungsdruck vorherrscht.

Die folgenden Druck- Volumen- Schleifen des linken Ventrikels sollen am Beispiel der Normalfunktion (links) den Unterschied zwischen systolischer (Mitte) und diastolischer Herzinsuffizienz (rechts) herausarbeiten. Die systolische Dysfunktion beruht auf dem Unvermögen des Ventrikels, sich regelrecht zu kontrahieren und effektiv Blut auszustoßen. Es ist ein Anstieg des linksventrikulären enddiastolischen Druckes auf Grund des erhöhten Ventrikelvolumens und der verminderten Auswurffraktion abzulesen, die Druck- Volumen- Kurve ist nach unten und rechts verschoben. Bei diastolischer Dysfunktion zeigen sich sowohl ein normales enddiastolisches Ventrikelvolumen als auch eine normale Auswurffraktion. Die diastolischen Füllungsdrücke sind erhöht, die Schleife ist nach oben und links verschoben (Aurigemma und Gaasch 2004).

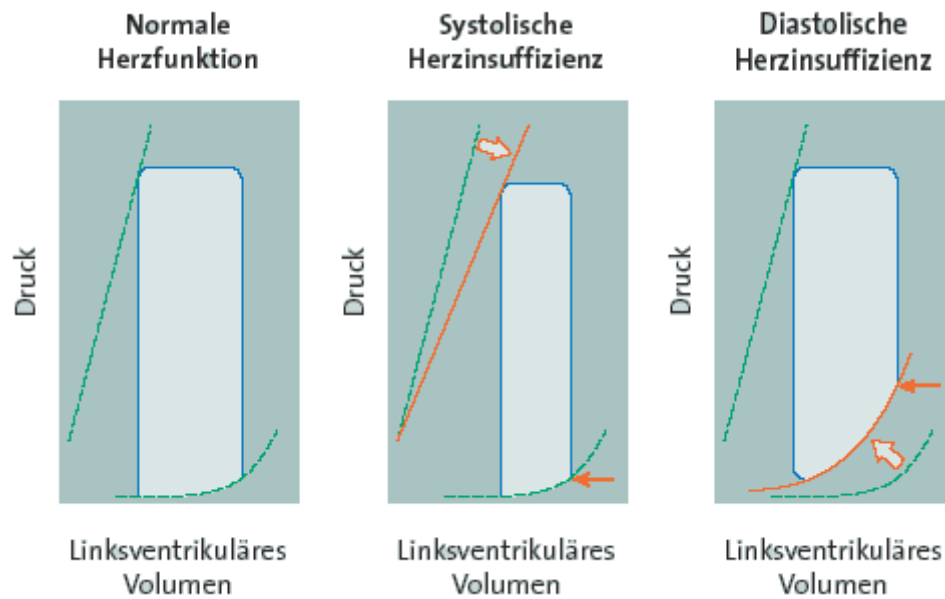


Abbildung 1: Druck- Volumen- Schleifen des linken Ventrikels (Aurigemma und Gaasch 2004, S. 1099)

Die linksventrikulären Füllungseigenschaften werden von zwei Mechanismen direkt beeinflusst:

- der aktiven Relaxation und
- der Compliance als Maß der druckpassiven elastischen Eigenschaften des Herzmuskels.

1.2.3 Ursachen und Symptome

Klinisch sind die beiden häufigsten Ursachen für das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion die linksventrikuläre Hypertrophie, meist auf dem Boden einer hypertensiven Herzerkrankung, und die koronare Herzerkrankung.

Schematisch können die Ursachen für das Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion in ‚myokardial‘ und ‚extramyokardial‘ eingeteilt werden, wie durch Tabelle 2 verdeutlicht werden soll (Zile und Brutsaert 2002; Gaasch und Zile 2004).

Tabelle 2: Einteilung der diastolischen Herzinsuffizienz nach myokardialer oder extramyokardialer Ursache (Zile und Brutsaert 2002, S.1504)

Ursache	Erkrankung
<p><u>Myokardial:</u></p>	<p>Druckbelastungsinduzierte Hypertrophie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypertensive Herzkrankheit - Aortenstenose <p>Ischämische Herzkrankheit</p> <ul style="list-style-type: none"> - akute Myokardischämie - chronische Herzkrankheit <p>Kardiomyopathien (CM)</p> <ul style="list-style-type: none"> - hypertrophe CM (obstruktiv, nicht obstruktiv) - restriktive CM - infiltrative CM (z.B. Amyloidose) - diabetische CM
<p><u>Extramyokardial:</u></p>	<p>Perikarderkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - konstruktive Perikarditis - Perikardtamponade <p>Rechtsventrikuläre Druck- oder Volumenbelastung</p> <p>Valvuläre Herzerkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mitralstenose - Akute Aorten- oder Mitralinsuffizienz

Symptome, die auf eine diastolische Herzinsuffizienz hinweisen können, sind sowohl die anamnestisch zu erfragende Belastungsdyspnoe und Orthopnoe, als auch Ergebnisse aus der körperlichen Untersuchung. Hierzu gehören Jugularvenenstauung, Rasselgeräusche über den Lungen, 3./4. Herzton, Hepatomegalie und periphere Ödeme. Auch weiterführende diagnostische Parameter, wie EKG und Röntgen-Thorax-Aufnahme mit Hypertrophie bzw. Kardiomegalie und Zeichen einer pulmonalvenösen

Stauung können Hinweise für eine Anomalie der diastolischen Eigenschaften des linken Ventrikels sein.

1.2.4 Definition und Diagnostik

Während der vergangenen zwei Jahrzehnte zeigte sich ein deutlicher Anstieg der Prävalenz der diastolischen Herzinsuffizienz von 38 auf 54% aller Herzinsuffizienzpatienten (Owan et al. 2006, Abhayaratna et al. 2006). Die diastolische Herzinsuffizienz gilt als Herzinsuffizienz mit noch erhaltener, normaler linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Sie wird im Folgenden analog zu dem derzeitigen Wissenschaftsstand auch als „Heart Failure with preserved Ejection Fraction (HFpEF)“ oder „HFnEF (Heart Failure with normal Ejection Fraction)“ bezeichnet.

Aufgrund der Tatsache, dass die unter 1.2.3 angeführten Symptome bei systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz in ähnlicher Ausprägung zu finden sind und somit keine deutliche Unterscheidungsmöglichkeit bieten, kann die Diagnose „diastolische Herzinsuffizienz“ in der Regel nicht allein nach bestehender Symptomatik gestellt werden (Zile und Brutsaert 2002). Die European Study Group on Diastolic Heart Failure hat deshalb 1998 eine einheitliche Definition und diagnostische Kriterien zur Erfassung einer klinisch manifesten diastolischen Herzinsuffizienz, welche von der noch asymptomatischen diastolischen Dysfunktion zu unterscheiden ist, vorgeschlagen (1998). 2007 wurde diese Definition durch die „European Society of Cardiology“ im Rahmen eines Konsensartikels dem modernen Stand der Wissenschaft angepasst. Dies war nötig, weil inzwischen zum einen deutlich bessere Möglichkeiten der kardialen Bildgebung durch Echokardiographie oder Kardio- MRT verfügbar sind, und zum anderen im klinischen Alltag Laborparameter, wie das natriuretische Peptid (ANP), zur Diagnostik eingesetzt werden (Paulus et. al. 2007).

Demnach müssen für die Diagnosestellung einer primär diastolischen Herzinsuffizienz drei nebeneinander existierende Kriterien erfüllt sein:

1. Das Vorliegen von Zeichen oder Symptomen einer Stauungsherzinsuffizienz.

Dieses Kriterium beinhaltet den Nachweis eines erhöhten linksatrialen Drucks im Sinne einer Belastungsdyspnoe, Orthopnoe, Galopprrhythmus sowie feuchte Rasselgeräusche oder eines Lungenödems. Die Belastungsdyspnoe, welche sich von einer pulmonalen Stauung ableitet, ist dabei häufig das erste Anzeichen einer diastolischen Herzinsuffizienz (Packer 1990). Die Objektivierung der Belastungsdyspnoe kann sich jedoch gerade bei adipösen oder älteren Patienten als durchaus schwierig gestalten. Als Möglichkeiten sind hier zum Beispiel die Spiroergometrie mit Messung der maximalen Sauerstoffausschöpfung VO_{2max} (reduziert $VO_{2max} < 25\text{ml/kg/min}$, erniedrigt $VO_{2max} < 14\text{ml/kg/min}$) (Weber et al. 1982, Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology 2001) oder der in der vorliegenden Studie verwandte Sechs- Minuten-Gehtest zu nennen (Opasich et al. 1998).

2. Das Vorliegen einer normalen oder nur geringgradig eingeschränkten linksventrikulären systolischen Funktion.

Zur Erfüllung dieses Kriteriums wird eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion von mindestens 45% (heute allgemein $\geq 50\%$) gefordert. Der Nachweis der normalen EF sollte zeitnah, das heißt < 72 Stunden, zu dem akuten Ereignis einer Stauungsherzinsuffizienz erfolgen (Vasan und Levy 2000). Als diagnostisches Kriterium zur Einschätzung einer normalen oder geringgradig eingeschränkten LV- Funktion dient hier die Messung des linksventrikulären Volumens. Um auszuschließen, dass eine signifikante linksventrikuläre Hypertrophie besteht, wird ein linksventrikulärer enddiastolischer Volumenindex (LVEDVI) von $< 97\text{ml/m}^2$ und ein linksventrikulärer endsystolischer Volumenindex (LVESVI) von $< 49\text{ml/m}^2$ gefordert (Lang et al. 2006).

3. Der Nachweis für das Vorliegen einer linksventrikulären diastolischen Dysfunktion.

Echokardiographisch oder invasiv-hämodynamisch zwingend nachgewiesen werden müssen hier eine verzögerte isovolumetrische Relaxation und/oder eine verlangsamte frühdiastolische Füllung und/oder eine verminderte linksventrikuläre Dehnbarkeit und/oder eine erhöhte linksventrikuläre Steifheit.

Die invasive Links- bzw. Rechtsherzkatheteruntersuchung galt bislang als „Goldstandard“ in der Diagnostik der diastolischen Dysfunktion, da es hier möglich ist, simultane Messungen von Druck, Volumen und linksventrikulärer Geometrie während des gesamten Herzzyklus zu bestimmen. Aufgrund technisch und apparativ hoher Ansprüche, sowie der Invasivität der Messung ist diese Maßnahme im Klinikalltag jedoch Patienten vorbehalten, die klinisch oder laborchemisch mit dem begründeten Verdacht myokardialer Ischämien imponieren. An invasiv im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung erhobenen Messwerten sind hier ein mPCW (mittlerer pulmonalkapillärer Verschlussdruck, mean Pulmonary Capillary Wedge Pressure) $> 12\text{mmHg}$, LVEDP $> 16\text{ mmHg}$ und τ (Zeitkonstante der linksventrikulären Relaxation) $> 48\text{ ms}$ zu nennen. Bei Vorliegen einer dieser Parameter ist von einer diastolischen Dysfunktion auszugehen (Hirota 1980; Little und Downes 1990; Paulus et al. 1992).

Als laborchemische Parameter, im Folgenden auch als Biomarker bezeichnet, sind hier ein NT- proBNP $> 220\text{ pg/ml}$ oder BNP $> 200\text{pg/ml}$ zu nennen. Eine derartige Erhöhung der Biomarker bedarf jedoch eines zusätzlichen nicht- invasiven Nachweises zum Vorliegen einer HFnEF (Tschöpe et al. 2005) .

Eine zentrale Rolle in der Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz spielt deshalb heute die transthorakale pw- und M- Mode- Echokardiographie, sowie die Gewebedopplermessung (E/E') als nicht- invasives Mittel der Wahl (Erbel et al. 2002). Die hier erhobenen echokardiographischen Messparameter sind Kap. 1.2.5 (S. 22ff) und schematisch nochmals Kap. 2.6 (S. 33f) zu entnehmen.

1.2.5 Klassifikation der diastolischen Dysfunktion nach ASE- Grad 0-III

Heute verwendet man zur genauen echokardiographischen Einstufung der diastolischen Dysfunktion eine Einteilung in Grad 0 bis III nach den Empfehlungen der American Society of Echocardiography, kurz ASE (Quiñones et al. 2002). Als Messparameter werden hier die Flussgeschwindigkeiten des schnellen Ventrikelstroms (E) und der atrialen Kontraktion (A), die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) und die Dezelerationszeit (DT) im transmitralen linksventrikulären Einstromprofil erhoben. Im Mitralring- Gewebe-doppler wird die Geschwindigkeit der Bewegung des Mitralklappenrings zum Zeitpunkt der schnellen Füllung als E', die atriale Kontraktion als A' beschrieben. Zudem erfolgt auch die Bestimmung der Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit zum Zeitpunkt der Systole (S) und der Diastole (D) (Quiñones et al. 2002). Eine bildliche Darstellung der echokardiographischen Parameter in den unterschiedlichen Schweregraden ist Abb. 4 zu entnehmen.

Normales Füllungsmuster (Schweregrad ASE 0):

Bei einer im Normbereich befindlichen diastolischen Funktion ist das Verhältnis E/A größer als 1, die Dezelerationszeit >150ms und die IVRT zwischen 60 und 80ms. Im höheren Lebensalter, bei Patienten über 60 Jahren, kann das E/A- Verhältnis physiologisch kleiner 1 sein (Flachskampf 2009).

Verzögerte Relaxation (Schweregrad ASE I):

Eine Relaxationsstörung (verzögerte Entspannung des Ventrikels in der Diastole) zeichnet sich dadurch aus, dass die A- Welle im Vergleich zur E- Welle überhöht ist. Bei vermindertem Ventrikelstrom ist die Compliance (Dehnbarkeit) noch normal. Diese Überhöhung zeigt sich sowohl im transmitralen LV- Einstromprofil, als auch im Mitralring- Gewebedoppler, das E/A- Verhältnis ist somit kleiner 1. Weiterhin findet sich eine IVRT > 100ms und eine DT > 220ms.

Pseudonormalisierung (Schweregrad ASE II):

In diesem Stadium findet ein Übergang zur restriktiven Funktionsstörung statt. Relaxation und Compliance sind nun beide vermindert, durch eine Überhöhung der E- Welle ist das E/A- Verhältnis wieder größer 1. Im Mitralring- Gewebedoppler bleibt die E'- Welle jedoch größer, als die A'- Welle. Die frühdiastolische Mitralringverkürzungsgeschwindigkeit E' ist mit $< 8\text{cm/s}$ deutlich herabgesetzt. Das bestehende E'/A'- Verhältnis < 1 lässt somit die Unterscheidung zwischen normaler diastolischer Funktion und Pseudonormalisierung zu. Ohne Mitralring- Gewebedoppler ist die Differenzierung zu einem normalen Füllungsmuster (ASE 0) nur möglich durch einen Nachweis der Umkehrung des E/A- Verhältnisses unter Nitrogabe oder Valsalva- Manöver (Su et al. 2006; Erbel et al. 2002).

Restriktives Füllungsmuster (Schweregrad ASE III):

Bei Vorliegen eines restriktiven Füllungsmusters ist das E/A- Verhältnis mit Werten > 2 deutlich erhöht. Des Weiteren finden sich kurze Dezelerationszeiten $< 150\text{ms}$, die auf einen steifen, unnachgiebigen linken Ventrikel in der mittleren bis späten Diastole hinweisen. Die IVRT ist mit $< 150\text{ms}$ ebenfalls deutlich verkürzt. Durch die resultierende kurze ineffektive passive Füllung ist der enddiastolische Druck derart erhöht, dass die Vorhofkontraktion keinen adäquaten Anteil an der linksventrikulären Füllung hat; die A- Welle ist bei stark erhöhtem Vorhofdruck extrem klein. Eine Unterscheidung zum Stadium der Pseudonormalisierung (ASE II) ist möglich, wenn die Reaktion des linken Ventrikels auf die Gabe von Vasodilatoren, wie z.B. Nitroprussidnatrium oder Nitroglycerin, untersucht wird. Befindet sich der Patient im Schweregrad ASE III, ist keine Umkehrung des E/A- Verhältnisses zu erreichen, die restriktive Flussdarstellung bleibt erhalten; die Prognose der Betroffenen ist ausgesprochen schlecht (Erbel et al. 2002; Pozzoli et al. 1997).

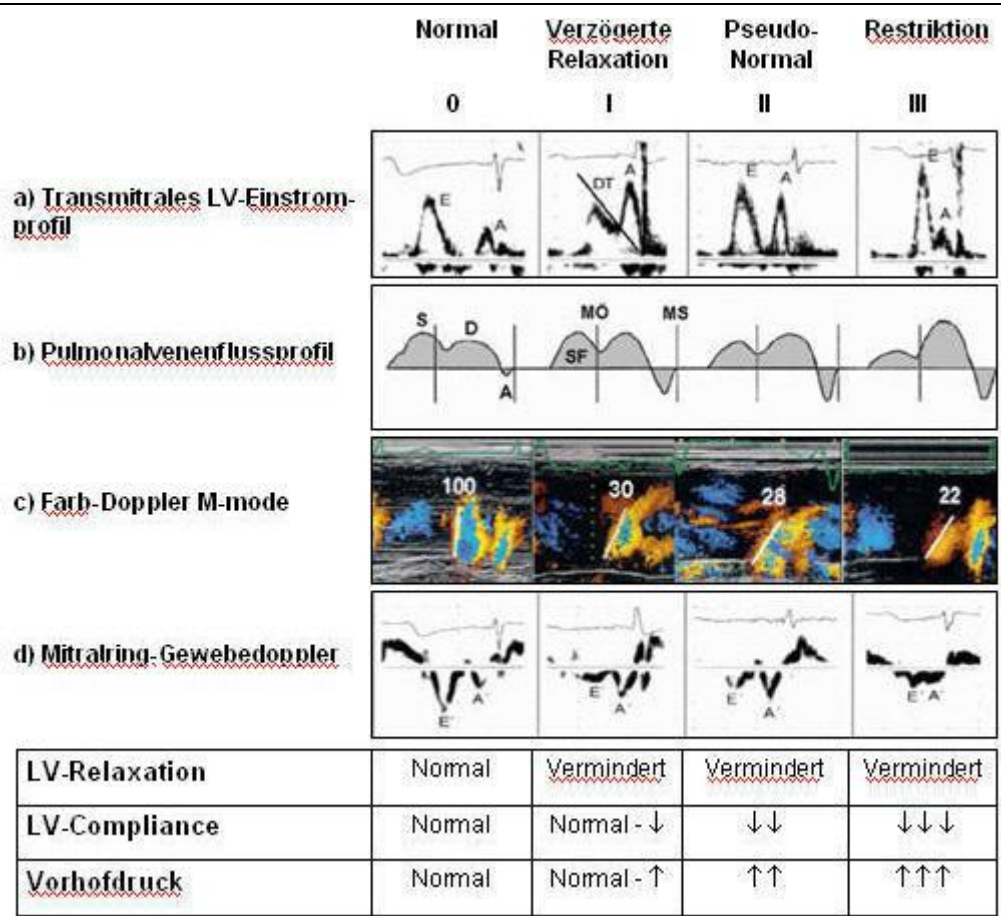


Abbildung 2: Klassifikation der diastolischen Dysfunktion mittels transmitralen Einstroms, Pulmonalvenenflusses, Farb- Doppler- M- Modes und Gewebedoppler im lateralen Mitralklappenannulus (Erbel et. al 2002, S. 102)

1.3 Ziele der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit soll eine Subgruppe (378 Patienten) aus einer großen klinischen Kohortenstudie mit insgesamt 1936 Patienten betrachtet werden.

Die zentrale Fragestellung hierbei ist, ob ein obstruktives Schlafapnoesyndrom als unabhängiger Risikofaktor für eine diastolische Dysfunktion bzw. deren Schweregrad gelten kann.

Neben der transthorakalen Echokardiographie wird dies unter Zuhilfenahme einer Ganzkörperbodyplethysmographie und vor allem durch ein Schlafapnoescreeninggerät evaluiert.

Daneben werden weiter bekannte Risikofaktoren für eine diastolische Dysfunktion im Kontext zum Schlafapnoesyndrom betrachtet und bewertet.

Schließlich werden die möglichen Therapieoptionen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms vor dem Hintergrund der erhaltenen Ergebnisse diskutiert.

2 Methoden

2.1 Patienten

Für die vorliegende klinische Untersuchung wurden Patienten aus einem hausärztlichen Risikokollektiv über das Kompetenznetz ‚Herzinsuffizienz‘ rekrutiert, welche sich daraufhin in der Studienambulanz der Arbeitsgruppe Professor Pieske im Zentrum Innere Medizin zur Teilnahme an einer Baseline- Untersuchung vorstellten.

Zur Datenerhebung wurden aus dieser Kohorte Teilnehmer über eine mögliche Zusatzuntersuchung im Sinne des Schlafapnoescreenings mit zugehöriger Ganzkörperplethysmographie und einem kurzen Fragebogen aufgeklärt, an welcher 378 Patientinnen und Patienten teilgenommen haben. Die hier bestehenden Ein- und Ausschlusskriterien sollen aus Tabelle 3 ersichtlich werden.

Tabelle 3 : Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme

Einschluss- kriterien	<ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypertonie - Diabetes mellitus - Zeichen der Arteriosklerose (definiert als symptomatische pAVK, angiographisch nachgewiesene KHK, Carotisstenose, Z.n. Apoplex, Z.n. Myokardinfarkt) - Dokumentierte Diagnose ‚Herzinsuffizienz‘ - Alter: 50-85 Jahre - Schriftliches Einverständnis
Ausschluss- Kriterien	<ul style="list-style-type: none"> - bekanntes Schlafapnoesyndrom - mangelnde Compliance - unzureichende Kommunikationsfähigkeit - Erkrankungen, die die Einwilligungsfähigkeit einschränken - Geographische Gründe

2.2 Fragebogen

Im Rahmen des Schlafapnoscreenings wurde jeder Teilnehmer gebeten, einen zweiseitigen Fragebogen auszufüllen. Dieser umfasst die subjektive Einschätzung der Tagesmüdigkeit, sowie Fragen zum Schlafverhalten. Dabei wurde besonderes Augenmerk darauf gelegt, dass jeder Proband in der Lage war, alle Fragen selbstständig beantworten zu können.

2.2.1 Epworth- Schläfrigkeitsskala (ESS)

Die ESS (siehe Kap.6.1, S.55), konzipiert von Murray W. Johns, ist ein Kurzfragebogen zur Erfassung der Tagesmüdigkeit. Hierzu wird retrospektiv die Wahrscheinlichkeit des Einnickens bzw. Einschlafens in acht alltagstypischen Situationen erfragt. Der Patient gibt hierbei die subjektive Einschätzung seiner Tagesschläfrigkeit auf einer vierstufigen Skala von 0 („würde niemals einnicken“) bis 3 („hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“) an. Eine Gesamtpunktzahl von über 10 ist als pathologisch zu bewerten (Johns 1991).

2.2.2 Fragebogen zum Schlafverhalten

Der von Siegrist et al. (1987) entworfene Anamnesebogen bezieht sich auf das Schlafverhalten der vergangenen vier Wochen und enthält neben allgemeinen Angaben, wie Alter und Geschlecht, auch allgemeine und spezielle Fragen zu gestörter Schlafstruktur, nicht erholsamem Schlaf, Tagesmüdigkeit und der Einnahme von Schlafmitteln. Nächtliches Schnarchen und Atemstillstände sind als fremdanamnestische Angaben enthalten. Für die Beantwortung der Fragen ist eine fünfstufige Skala für Häufigkeitsangaben von „nie“ (0) bis „sehr oft“ (5) vorgesehen (Siegrist et al. 1987).

2.3 Ganzkörperplethysmographie

Die Lungenfunktionsprüfung wurde anhand des regulär in der Universitätsklinik der Georg- August- Universität Göttingen, Abteilung Kardiologie und Pneumologie, befindlichen Bodyplethysmographen „PowerCube- Body“, mit zugehöriger Bodyplethysmographiekabine „Body Scope“ der Firma Ganshorn Medizin Electronic durchgeführt. Um eine größtmögliche Validität der Daten zu erreichen, wurden sämtliche Messungen von zwei speziell ausgebildeten medizinisch- technischen Assistentinnen ausgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchung konnten obstruktive, restriktive oder kombinierte Ventilationsstörungen als Ursache für nächtliche Störungen der Atmung ausgeschlossen werden. Als dementsprechende Parameter sind Einsekundenkapazität (FEV1), Vitalkapazität (VC), totale Lungenkapazität (TLC) und die relative Einsekundenkapazität (FEV1/VC) zu nennen.

2.4 Polygraphie

Zur Durchführung der Studie wurde das diagnostische Schlafaufzeichnungsgerät Stardust II der Firma RESPIRONICS verwendet.

Die Messeinheit ist 11,5cm x 5,8cm x 2cm groß, wiegt 102 gr. und wird durch eine 9V Alkaline Batterie betrieben. Über das weiter unten beschriebene mitgelieferte Betriebsprogramm können Vor- und Zuname, Geschlecht und Identifikationsnummer des Patienten auf dem Screeninggerät gespeichert werden. Während des Betriebs in häuslicher Umgebung werden durch angeschlossene Sensoren kontinuierlich Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Atmung, Lage (Rücken- oder Seitenlage) und Atemexkursionen aufgezeichnet. Des Weiteren hat der Patient die Möglichkeit, selbst durch Drücken eines an dem Gerät angebrachten Knopfes eine Ereignismarkierung vorzunehmen.

In Abbildung 3 soll an dieser Stelle das angelegte Schlafaufzeichnungssystem verdeutlicht werden, Abbildung 4 zeigt die einzelnen Gerätekomponenten.



Abbildung 3: Anlegen des Aufzeichnungssystems

Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz werden über einen speziellen Fingerclip gemessen (Abbildung 3, D). Zwei LEDs schicken hier rotes und infrarotes Licht durch Gewebe, die einen arteriellen Puls aufweisen, wie in diesem Fall die Fingerkuppe des Patienten. Auf der direkt gegenüberliegenden Seite der beiden Dioden wird das ankommende Licht dann von einem Photodetektor aufgenommen und verarbeitet.

Ein piezoelektrischer Sensor, der sich an einem elastischen Brustgurt befindet (Abbildung 3, C), erkennt Atemexkursionen und Lage des Patienten. Die Elastizität selbst sowie angebrachte Klettverschlüsse erlauben es hierbei, den Gurt individuell auf den Brustumfang des jeweiligen Patienten anzupassen.

Messungen des nasalen Atemflusses werden von einer Nasensonde (Abbildung 3, A), ähnlich einer Sauerstoffbrille, aufgenommen. Die dabei in den Nasenlöchern befindlichen Sensoren sind darüber hinaus in der Lage, eventuelles Schnarchen aufzuzeichnen.

Alle aufzuzeichnenden Daten werden in dem „stardust II recorder“ gespeichert, der sich während der nächtlichen Datenerhebungsphase in einer schwarzen, gepolsterten Umhängetasche befindet (Abbildung 3, B) (RESPIRONICS 2003).



Abbildung 4: Gerätekomponenten STARDUST II

Die in dem Aufzeichnungsgerät gespeicherten Daten werden dann nach jedem nächtlichen Betrieb über ein angeschlossenes Kabel (Abbildung 4, E) auf einen handelsüblichen PC überspielt.

2.5 SAS- Auswertungsprogramm

Die Auswertung der polygraphischen Aufzeichnungen erfolgte manuell mit Hilfe des von der Firma RESPIRONICS zu Verfügung gestellten Auswertungsprogrammes durch PD Dr. med. Lars Lüthje und Daniela Klemmstein. Echokardiographische oder laborchemische Parameter der jeweiligen Patienten waren den Mitarbeitern hier zu keiner Zeit kenntlich.

Es wurden nur Ereignisse von mindestens 10 Sekunden Dauer in die Analyse aufgenommen.

Ein Apnoeereignis wurde als obstruktiv gewertet, wenn der über die Nasenbrille gemessene Atemwegsfluss unterbrochen wurde, die thorakalen Exkursionen dabei jedoch erhalten blieben (siehe Abbildung 5).

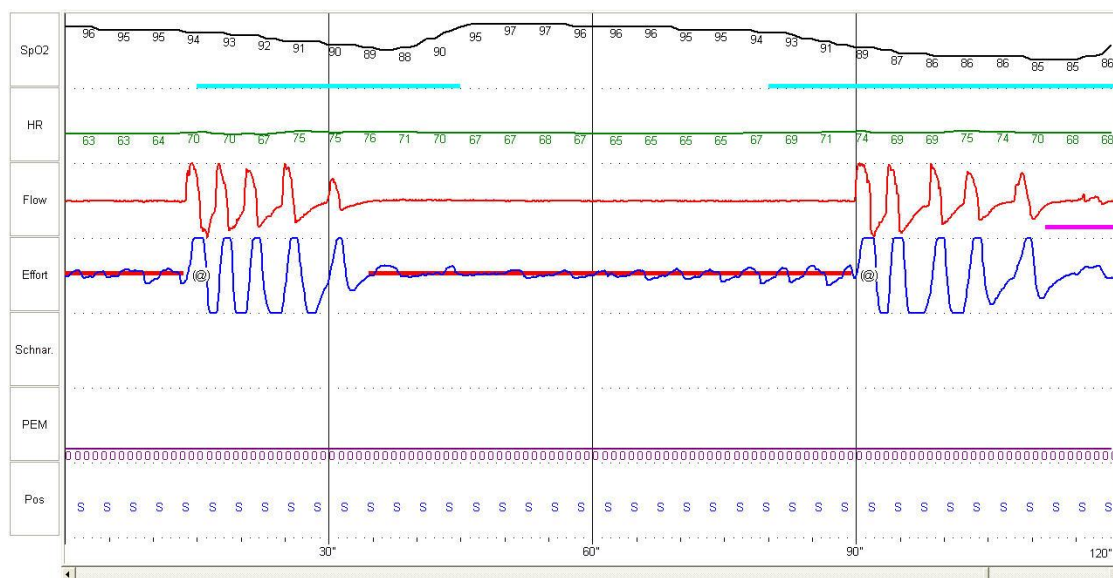


Abbildung 5: Obstruktives Schlafapnoeereignis

Bei einem als zentral ursächlich zu sehenden Apnoereignis unterblieben die Thoraxexkursionen neben dem Flow ebenfalls (siehe Abbildung 6).

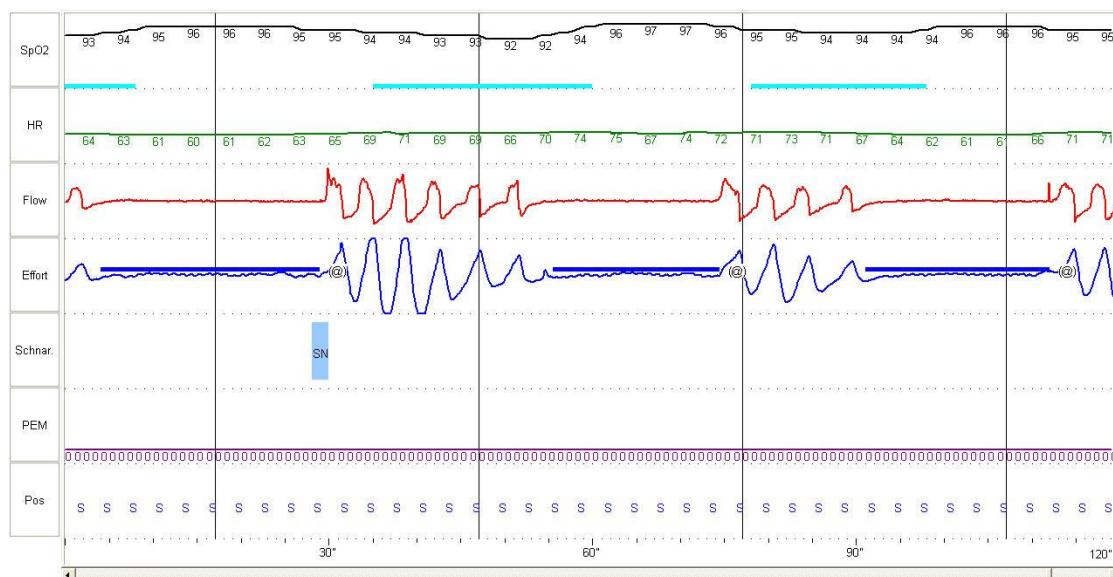


Abbildung 6: Zentrales Schlafapnoereignis

Hypopnoen wurden definiert als mindestens 50- prozentige Reduktion des Atemzugvolumens im Vergleich zur Basisatemlinie. Nach dem Apnoe/Hypopnoeindex (AHI) wurden die Patienten nach Auswertung in 3 Gruppen eingeteilt:

- A: kein Schlafapnoesyndrom ($AHI < 5/h$)
- B: leichtes Schlafapnoesyndrom ($5/h \leq AHI < 15/h$)
- C: schweres Schlafapnoesyndrom ($AHI \geq 15/h$)

2.6 Echokardiographie

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden von drei erfahrenen, in die Studie eingewiesenen Ärztinnen und Ärzten an dem Sonographiegerät „Sonos 5500“ der Firma Hewlett- Packard durchgeführt (Hewlett- Packard, Andover MA, USA). Alle Patienten wurden in unseidiertem Zustand in Rücken- und Linksseitenlage untersucht.

Die Durchführung erfolgte nach den Leitlinien der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (ASE) unter Miteinbeziehung einer umfangreichen Messung der diastolischen Funktion in pw-Doppler- und Gewebedopplertechnik. Zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion wurde das transmitrale linksventrikuläre Einflussprofil dargestellt. Hier wurden früher (E) und später (A) atrialer Einstrom dargestellt. Als weiterer wichtiger Parameter wurde die Dezelerationszeit (DT) der E- Welle bestimmt, wobei kurze Dezelerationszeiten (<150ms) auf einen steifen, unnachgiebigen linken Ventrikel in der Diastole hinweisen (Flachskampf 2009). Die isovolumetrische Relaxationszeit (IVRT) wurde im Fünfkammerblick abgeleitet; diese stellt das Zeitintervall vom Ende des transaortalen Ausstroms bis zum Beginn des transmitralen Einstroms dar. Zur Komplettierung wurde mittels Mitralring- Gewebedoppler der frühe (e') und späte (a') diastolische Einfluss gemessen. e' beschreibt die maximale frühdiastolische Geschwindigkeit des Myokards im basalen Septum und der basalen Lateralwand im apikalen Vierkammerblick.

Diastolische Dysfunktionen wurden, wie in Kap. I.2.5 (S.22ff) ausführlich erläutert, wie folgt definiert:

- Normale diastolische Funktion(ASE 0): $1 \leq E/A$, $E/e' < 10$, $S/D \geq 1$, E/A mit Valsalva- Manöver ≥ 1
- Milde diastolische Dysfunktion (ASE I): $E/A < 1$
- Moderate diastolische Dysfunktion (ASE II): $1 \leq E/A < 2$ und eines der folgenden Parameter $E/e' \geq 10$, $S/D < 1$, E/A mit Valsalva- Manöver < 1

-
- Schwere diastolische Dysfunktion (ASE III): $E/A \geq 2$ und eines der folgenden Parameter $E/e' \geq 10$, $S/D < 1$

2.7 Statistische Auswertung

Die Datenpräsentation erfolgte stets als Mittelwert \pm Standardabweichung, vorausgesetzt, die Variablen sind normalverteilt.

Nicht normalverteilte Daten wurden bei stetigen Variablen als Median (Interquartilbereich) beschrieben und präsentiert. Der Interquartilbereich ist der Bereich, innerhalb dessen die mittleren 50 Prozent der Verteilung liegen. Er wird durch das erste und durch das dritte Quartil begrenzt.

Kontinuierliche Variablen hingegen werden als absolute Zahl, hier Prozentzahl, wiedergegeben.

Kontinuierliche Daten wurden mittels Varianzanalyse (englisch: ANOVA „analysis of variance“) oder Mann-Whitney- U- Test verglichen, kategorisierende Datensätze hingegen mittels chi-square-/ oder Kruskal-Wallis-Test.

Der Mann-Whitney- U- Test ist ein „Zwei-Stichproben-Test“, mit dem man auf einem vorgegebenen Signifikanzniveau α prüft, ob zwei beliebige stetige Verteilungen aus 2 disjunkten statistischen Grundgesamtheiten in ihrer mittleren Lage übereinstimmen“ (Eckstein 2008).

Der chi-square- Test ist ein Maß für die Übereinstimmung zwischen den inneren und äußeren Unsicherheiten eines gemessenen funktionellen Zusammenhangs. Der Test setzt voraus, dass die gemessenen Unsicherheiten normalverteilt sein müssen (Drosg 2006).

Der Kruskal- Wallis- Test ist ein „k-Stichproben-Test“, mit dem man auf einem vorgegebenen Signifikanzniveau α prüft, ob ein kategorialer Faktor mit $k \geq 2$ Faktorstufen einen Einfluss auf ein metrisches Merkmal besitzt, das hinsichtlich seiner Verteilung in den $k \geq 2$ Faktorstufen nicht näher spezifiziert ist“ (Eckstein 2008).

Die diastolische Dysfunktion als abhängige Variable wurde mittels logistischer Regression analysiert.

Unter logistischer Regression versteht man ein Verfahren zur meist multivariaten Analyse diskreter, abhängiger Variablen. Mit ihr kann bestimmt werden, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Ereignis unter dem Einfluss verschiedener Bedingungen in Form von Variablen eintritt oder nicht.

Als Kovarianten wurden mit in die Analyse einbezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes
- Apnoe-/Hypopnoeindex ≥ 15
- Herzinsuffizienz
- Systolischer und diastolischer Blutdruck
- Herzfrequenz
- Vormedikation
- Linksventrikuläre Masse.

Die gesamte Auswertung, Durchführung der genannten Tests und Analysen erfolgte mittels SPSS Statistics 17.0 (IBM Corporation, New York, USA).

Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Wie bereits in Kap. 2.1 vorbeschrieben wurden deutschlandweit insgesamt 1936 Studienteilnehmer aus einem hausärztlichen Risikokollektiv über das Kompetenznetz Herzinsuffizienz rekrutiert, davon 1283 am Standort Göttingen. 402 Teilnehmer wurden zusätzlich über die Möglichkeit eines Schlafapnoescreenings mit zugehöriger Ganzkörperplethysmographie informiert, wovon wiederum 378 (94%) Personen teilgenommen haben.

Im Vergleich zu dem Altersdurchschnitt der Hauptstudie mit 1283 Teilnehmern waren die in der hier durchgeführten Substudie untersuchten Personen etwas jünger ($66,2 \pm 7,0$ gegenüber $67,3 \pm 8,1$ Jahre; $p < 0,001$). Geschlecht, Body-mass-Index und Gewicht zeigten keinen signifikanten Unterschied.

Ausgeschlossen für die weitere Analyse wurden Patienten mit bekanntem, vorbestehendem zentralem Schlafapnoesyndrom ($n=14$). Insgesamt verblieben so 364 Patienten, deren erhobene Daten in die statistische Analyse einfließen konnten. Die Grundeigenschaften der drei AHI-Gruppen ist in Tabelle 4 verdeutlicht.

Tabelle 4: Grundeigenschaften der Studienteilnehmer aufgeteilt nach der Schwere der Schlafapnoe

	AHI < 5 (n=140)	5 ≤ AHI < 15 (n=141)	15 ≤ AHI (n=83)	p
Demographie				
Alter (Jahre)	64 ± 7	67 ± 6	68 ± 8	0.001
Weibliches Geschlecht (%)	57.9	53.9	36.1	0.005
Body mass index (kg/m ²)	28.2 ± 4.6	28.7 ± 4.0	29.8 ± 5.0	0.031
Vitalparameter/Herzrhythmus				
Systolischer Blutdruck (mmHg)	149 ± 20	154 ± 21	153 ± 18	0.082
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	83 ± 12	85 ± 12	86 ± 11	0.105
Herzfrequenz (Hf/min)	71 ± 12	71 ± 12	69 ± 13	0.253
Sinusrhythmus/Vorhofflimmern (%)	95.7/1.4	98.6/1.7	96.3/1.2	0.785
Begleiterkrankungen				
Arterieller Hypertonus (%)	86.4	85.1	92.8	0.228
Diabetes mellitus (%)	14.3	16.3	14.5	0.878
Hyperlipidämie (%)	41.4	34.8	44.6	0.295

Koronare Herzkrankheit (%)	18.6	13.5	15.7	0.505
Herzinsuffizienz (%)	5.0	5.7	10.8	0.201
Raucher (%)	10.7	7.9	7.2	0.215
Ex- Raucher (%)	35.7	31.4	45.8	0.215
Pack years	20 ± 17	22 ± 21	23 ± 25	0.772
NT-proBNP (pg/ml)	84 (45-183)	102 (57-191)	131 (66-253)	0.035
6- Minuten- Gehstest (m)	560 ± 81	551 ± 84	542 ± 87	0.231
Medikation				
ACE-Hemmer (%)	41.4	46.1	44.6	0.727
AT1-Antagonist (%)	10.0	11.3	30.1	<0.001
Betablocker (%)	40.7	46.1	55.4	0.104
Calciumkanalblocker (%)	20.7	13.5	32.5	0.003
Diuretika (%)	43.6	48.9	60.2	0.055
Statine (%)	26.4	22.0	28.9	0.475
Bodyplethysmographie				
FEV 1 (% berechnet)	92 ± 17	93 ± 19	93 ± 14	0.830
Vitalkapazität (% berechnet)	88 ± 14	90 ± 16	89 ± 14	0.728
Residualvolumen (% berechnet)	106 ± 33	109 ± 30	104 ± 27	0.447

Totale Lungenkapazität (% berechnet)	94 ± 14	95 ± 13	92 ± 14	0.413
Totaler Atemwegwiderstand (kPa*I ⁻¹ *s)	0.36 ± 0.19	0.34 ± 0.14	0.33 ± 0.15	0.264
Echokardiographie				
Ejektionsfraktion (%)	59 ± 8	60 ± 11	58 ± 9	0.332
Ejektionsfraktion < 50 % (%)	8.6	6.4	12.0	0.341
IVS (mm)	11.7 ± 1.7	12.2 ± 1.9	12.4 ± 1.8	0.010
LVPW (mm)	10.8 ± 1.4	11.2 ± 1.4	11.3 ± 1.4	0.004
LVEDD (mm)	50 ± 6	50 ± 5	51 ± 6	0.045
Linksatrialer Durchmesser (mm)	41 ± 7	41 ± 5	43 ± 6	0.171
Linksventrikuläre Masse (g)	221 ± 65	230 ± 57	251 ± 75	0.004
E/A- Verhältnis	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.3	1.0 ± 0.4	0.455
EDCT (ms)	241 ± 69	256 ± 76	254 ± 69	0.199
IVRT (ms)	98 ± 17	100 ± 19	97 ± 18	0.361
Ea (lateral)	8.3 ± 2.6	7.8 ± 2.2	7.4 ± 2.1	0.019
E/Ea (lateral)- Verhältnis	9.6 ± 3.3	10.2 ± 3.3	11.2 ± 4.6	0.009

Zusammenfassend ergab sich, dass Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom zum einen älter, häufiger männlich und adipöser waren und zum anderen zu höheren systolischen Blutdruckwerten tendierten als diejenigen Studienteilnehmer ohne OSAS. Kein signifikanter Unterschied ergab sich bei den Lungenfunktionsparametern.

Die erhobenen NT- proBNP- Werte waren bei den Teilnehmern mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom höher als bei denjenigen ohne vorliegendes OSAS.

3.2 Polygraphie

In der untersuchten Kohorte hatten 22,8% der Teilnehmer einen AHI ≥ 15 . Abbildung 7 und Tabelle 5 zeigen die Ergebnisse der Polygraphie. Patienten mit vorliegendem Schlafapnoesyndrom boten eine signifikant höhere Sauerstoffentsättigung während der Schlafphase und höhere Punktzahlen bei der Epworth- Schläfrigkeitsskala.

Tabelle 5: Ergebnisse der Screening- Polygraphie nach AHI- Gruppen

	AHI < 5 (n=140)	5 ≤ AHI < 15 (n=141)	AHI ≥ 15 (n=83)	p
Aufzeichnungszeit in Minuten	465 (413 – 514)	462 (420 – 510)	453 (408 – 500)	0,527
O₂- Parameter				
Dauer der O ₂ - Entsättigung < 90%	1,5 (0,0 – 17,0)	5,5 (1,5 – 31,5)	11,75 (2,0 – 32,0)	< 0,001
Durchschnittliche O ₂ - Sättigung (%)	95 (93 – 95)	94 (93 – 95)	94 (93 – 95)	0,024
Entsättigungsindex (%)	5 (3 – 9)	12 (7 – 17)	20 (15 – 34)	< 0,001
Minimale O ₂ - Sättigung (%)	83 (76 – 87)	81 (74 – 85)	79 (73 – 83)	0,003
Mittlere Herzfrequenz (/ min)	61 ± 13	61 ± 10	60 ± 11	0,559
Epworth- Schlaf- rigkeitsskala	5 (3 – 8)	5,5 (4 – 8)	7 (4 – 9)	0,042

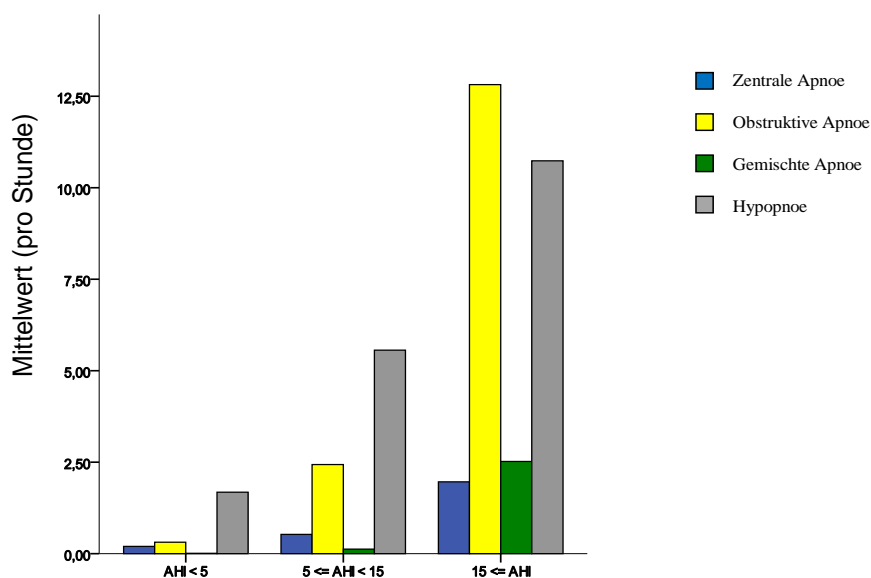


Abbildung 7: Schlafassoziierte Atmungsstörung im Mittel pro Stunde Schlaf

3.3 Echokardiographie

Ejektionsfraktion, sowie linksatriale und linksventrikuläre Größe waren in den drei Gruppen ähnlich verteilt. Die linksventrikuläre Masse war bei der Gruppe der Schlafapnoepatienten jedoch erhöht. Das linksventrikuläre Remodelling im Sinne einer Hypertrophie war demzufolge in der OSA- Gruppe schwerwiegender. Bei 8,5% der Studienteilnehmer konnte eine Ejektionsfraktion unter 50% gemessen werden, nur 1,1% hatten eine hochgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion von unter 35%.

3.4 Prävalenz und Schwere der diastolischen Dysfunktion

Die Prävalenz einer diastolischen Dysfunktion erhöhte sich mit der Schwere des Schlafapnoegrades ($p=0,020$).

Abbildung 8 zeigt ebenso, dass auch der Schweregrad der diastolischen Dysfunktion selbst in den drei Schlafapnoegruppen zunahm.

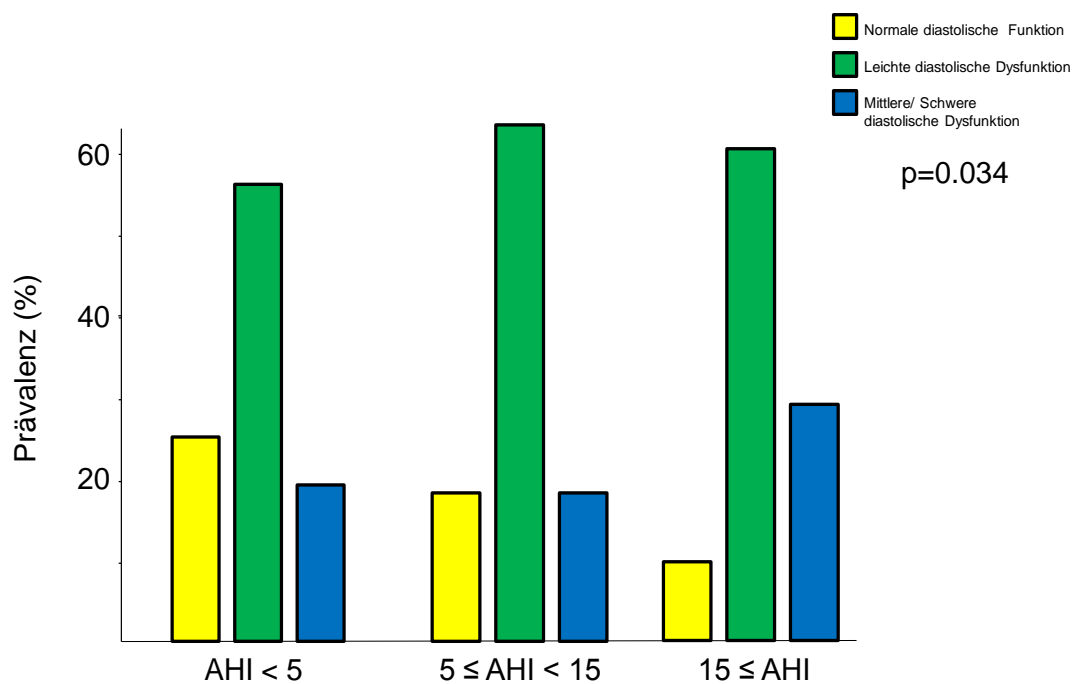


Abbildung 8: Prävalenz der diastolischen Dysfunktion im Verhältnis zur Schwere der Schlafapnoe

Der Einfluss der unterschiedlichen Faktoren auf die diastolische Dysfunktion wurde durch eine Regressionsanalyse berechnet. In der univariaten Analyse waren Alter, AHI>15, Herzfrequenz, body mass index, systolischer Blutdruck und linksventrikuläre Masse signifikant assoziiert mit dem Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion (Tabelle 6).

Tabelle 6: Univariate Analyse der Prädiktoren für das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion

	p (Univariate Analyse)
Alter	< 0.001
Geschlecht	0.694
Schlafapnoe (AHI > 15/h)	0.016
Art. Hypertonie	0.166
Diabetes mellitus	0.462
KHK	0.351
Herzinsuffizienz	0.996
Linksventrikuläre Masse	0.014
Body mass index	0.013
Herzfrequenz (Hf/min)	0.009
Systolischer Blutdruck	0.016
Diastolischer Blutdruck	0.873
ACE inhibitors	0.213
AT1- Antagonist	0.113
Betablocker	0.650
Calciumkanalblocker	0.542
Diuretika	0.548

Die sechs in der univariaten Analyse identifizierten Prädiktoren wurden in der Folge in einem multidimensionalen Modell getestet. Die drei Variablen Alter, AHI>15 und Herzfrequenz waren dabei unabhängige Prädiktoren für das Vorliegen einer gleichzeitig bestehenden diastolischen Dysfunktion (Tabelle 7).

Tabelle 7: Multivariate Regressionsanalyse der Prädiktoren für eine diastolische Dysfunktion

	Odd's ratio (95 % CI)	p
Alter (Jahre)	1.111 (1.061 – 1.163)	< 0.001
Schlafapnoe (AHI > 15/h)	2.461 (1.050 – 5.766)	0.038
Linksventrikuläre Masse (g)	1.004 (0.998 – 1.010)	0.163
Body mass index (kg/m ²)	1.057 (0.979 – 1.142)	0.159
Herzfrequenz (Hf/min)	1.051 (1.022 – 1.081)	0.001
Systolischer Blutdruck (mmHg)	1.015 (0.999 – 1.031)	0.071

4 Diskussion

In dieser großen Querschnittskohorte an Patienten mit Risikofaktoren für das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom unabhängig korreliert mit einer verminderten linksventrikulären Füllung. Eine odd's ratio von 2,5 in der multivariaten Analyse indiziert, dass diese Korrelation von klinischer Relevanz ist.

In der vorliegenden Kohorte weisen 22,8% der Studienteilnehmer einen $AHI \geq 15/h$ auf. Dieser Index ist somit höher, als im Vergleich zur Normalbevölkerung (Bradley und Floras 2009), jedoch vergleichbar mit Populationen mit vorliegender Herzinsuffizienz (Schulz et al. 2007), arterieller Hypertonie (Hedner et al. 2006) oder koronarer Herzkrankheit (Lüthje und Andreas 2008).

4.1 Die diastolische Funktion beeinflussende Faktoren

Die in dieser Studie erhobenen Daten untermauern den etablierten Einfluss von Blutdruck, Herzfrequenz, Body mass index und linksventrikulärer Masse auf die diastolische Funktion. Es war jedoch nicht möglich, den vorbeschriebenen Einfluss von Diabetes mellitus auf die diastolische Dysfunktion herauszuarbeiten (Wachter et al. 2007). Das erklärt sich durch den geringen Stichprobenumfang sowie die unvollendete Auswertung des Glukose- Toleranz- Status der Kohorte. Dass Prävalenz und Schwere der diastolischen Dysfunktion im Diabetikerkontinuum der vorliegenden Kohorte signifikant erhöht sind, konnte kürzlich durch Stahrenberg et al. (2010) gezeigt werden.

4.2 Hypertonie und Schlafapnoe

Die in Kapitel II.1 erörterten Ein- und Ausschlusskriterien wurden gewählt, um eine repräsentative Kohorte von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren für das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion rekrutieren zu können. Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie war mit knapp 90% in der vorliegenden Studie sehr hoch. Die arterielle Hypertonie war in anderen Studien hingegen ein Ausschlusskriterium (Niroumand et al. 2001). Die in dieser klinischen Studie erhobenen Daten untersuchen vergleichend die Daten kleinerer randomisierter Studien (Arias et al. 2005; Oliveira et al. 2009). Es soll gezeigt werden, dass das obstruktive Schlafapnoesyndrom einen unabhängigen Risikofaktor für das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion in einer großen Kohorte von Patienten mit komborbiditiver arterieller Hypertonie darstellt. Multivariate Analysen unserer Daten lassen darauf schließen, dass die diastolische Dysfunktion assoziiert ist mit der Schlafapnoe, jedoch nicht mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. So können auch die Ergebnisse anderer Untersuchungen (Kraiczki et al. 2001; Otto et al. 2007) untermauert werden.

Demnach kann man darauf rückschließen, dass die diastolische Dysfunktion eher durch einen direkten Einfluss von Apnoen auf den linken Ventrikel verursacht wird, als durch die von Apnoen verursachte arterielle Hypertonie.

4.3 Obstruktive Schlafapnoe und diastolische Dysfunktion

Die in der vorliegenden klinischen Studie erhobenen Daten einer Korrelation des obstruktiven Schlafapnoesyndroms mit der diastolischen Dysfunktion konnten auch andere Studien belegen (Alchanatis et al. 2002; Fung et al. 2002; Haruki et al. 2009; Kraiczki et al. 2001; Sidana et al. 2005), obgleich dort nur geringe Teilnehmerzahlen zwischen 20 und 68 untersucht wurden. In einer von Niroumand et. al (Niroumand et al. 2001) untersuchten Kohorte von mehr als 500 Studienteilnehmern konnte dieser

keinen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms und einer diastolischen Dysfunktion herstellen. In der genannten Studie wurden jedoch auch keine Gewebedopplerdaten erhoben, und die Diagnose einer diastolischen Dysfunktion beruhte alleinig auf den E/A- Quotienten. Indem der E/A- Quotient in Stadium 1 (Stadium der verzögerten Relaxation) der diastolischen Dysfunktion vermindert ist, in Stadium 2 jedoch pseudonormal, würde eine Progression der diastolischen Dysfunktion in dem jeweils betreffenden Stadium das E/A- Verhältnis nicht relevant verändern. Es würde immer gleichzeitig E- als auch A- Welle an Amplitude zunehmen, das E/A- Verhältnis würde sich, bis zu einem Schwellenwert der Restriktion, nicht umkehren. In Kenntnis dieses Problems gilt der Gewebedoppler heute als unerlässlich für die Klassifizierung der diastolischen Dysfunktion (Paulus et al. 2007). Die Klassifikation der diastolischen Dysfunktion mit Inkorporation von Gewebedopplermessungen ist heutzutage als Standardverfahren anzusehen und der Grad der diastolischen Dysfunktion eine Einflussgröße auf die Mortalität (Redfield et al. 2003). Bedingt durch dieses Klassifizierungsproblem ist es möglich, dass Niroumand et al. einen Anstieg der diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit OSA übersehen haben.

In der vorliegenden Kohorte wurde ein odd's ratio von 2,5 für das Bestehen einer diastolischen Dysfunktion bei leichter bis schwerer Schlafapnoe herausgefunden. Das entspricht dem Einfluss der Schlafapnoe auf arteriellen Hypertonus, Herzinsuffizienz und koronarer Herzkrankheit in vorangegangenen Querschnittstudien, in welchen bei multivariater Analyse ein odd's ratio um 2 errechnet wurde (Bradley und Floras 2009; Lüthje und Andreas 2008; Marin et al. 2005; O'Connor et al. 2009; Yaggi et al. 2005).

In der untersuchten Kohorte war das zentrale Schlafapnoesyndrom selten (<4%), was sich vorwiegend durch die geringe Prävalenz der systolischen Herzinsuffizienz erklärt, bei der zentralen Apnoen häufiger vorkommen (Kim et al. 2008; Lanfranchi et al. 2003). Dennoch zeigen neuere Daten eine höhere Wahrscheinlichkeit von OSA im Vergleich zu CSA bei systolischer Herzinsuffizienz (Schulz et al. 2007).

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den publizierten Daten von Chan et al. (1997). In dieser Studie wurden schlafbezogene Atmungsstörungen bei 55% von 20 Patienten mit Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (HFpEF) diagnostiziert, wobei die Mehrzahl der Patienten unter obstruktiver Schlafapnoe litten (35%).

Trotzdem war die zentrale Schlafapnoe häufiger, als in der hier vorliegenden Studie. Eine mögliche Erklärung mag die Tatsache sein, dass der Großteil des hier untersuchten Patientenkollektivs nur eine diastolische Dysfunktion, nicht aber eine symptomatische HFpEF, wie bei Chan et al. (1997) aufwies.

4.4 Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe zur Verbesserung der diastolischen Funktion

Abgesehen von der Blutdruckeinstellung ist bislang keine andere spezifische Therapie bekannt, um ein Fortschreiten der diastolischen Dysfunktion zu verhindern. Da die diastolische Dysfunktion als Vorläufer der symptomatischen Herzinsuffizienz mit normaler Ejektionsfraktion (HFpEF) betrachtet wird, könnte eine Verbesserung der diastolischen Dysfunktion theoretisch auch die Entwicklung einer symptomatischen Herzinsuffizienz bei normaler EF verhindern, obwohl dieses Konzept noch nicht in prospektiven randomisierten Studien bewiesen wurde (Pieske und Wachter 2008). In einer randomisierten placebokontrollierten Doppelblindstudie mit Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankung und normalem Blutdruck hat eine Behandlung mit CPAP signifikant die diastolische Funktion verbessert (Arias et al. 2005). In einer weiteren kleineren randomisierten Studie war es Oliveira et al. (2009) kürzlich möglich zu beweisen, dass eine CPAP- Therapie die diastolische und linksatriale Funktion verbessert. Bei Patienten mit Bluthochdruck zeigte ein kürzlich durchgeführter randomisierter Versuch einen leichten Effekt der CPAP- Therapie auf den diastolischen Blutdruck, wobei allerdings die diastolische Funktion nicht analysiert wurde (Barbé et al. 2010).

Die hier vorliegenden Ergebnisse für das obstruktive Schlafapnoesyndrom als unabhängigen Risikofaktor für eine diastolische Dysfunktion unterstützen das Behandlungskonzept, dass die OSA zur Verbesserung der diastolischen Dysfunktion behandelt werden sollte, um eine symptomatische HFpEF zu verhindern.

4.5 Limitationen

In der vorliegenden Studie wurde nur ein ambulantes Schlafscreeninggerät, und kein Polysomnograph verwendet. Nichtsdestotrotz konnten verschiedene Studien belegen, dass auch die portablen Aufzeichnungsgeräte mit hoher diagnostischer Sicherheit in der Lage sind, schlafbezogene Atmungsstörungen zu detektieren (Ficker et al. 2001; Quintana-Gallego et al. 2004; Calleja et al. 2002). Nicht zu vernachlässigen ist aber in diesem Zusammenhang die Tatsache, dass zusätzliche Informationen, zum Beispiel über die jeweils vorliegenden Schlafphasen, die Auswertung und Ergebnisse der nächtlichen Aufzeichnung grundlegend ändern können. Diese zusätzlichen Informationen sind jedoch nur bei Verwendung eines Polysomnographen möglich.

Weiterhin ist auch die Definition der diastolischen Dysfunktion selbst ein diskutiertes Thema, was dazu geführt hat, dass sich verschiedene Einteilungen etabliert haben. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass die hier vorliegenden Ergebnisse unter Verwendung anderer Klassifikationen auch ein anderes Resultat der Studie ergeben hätten. Die hier verwandte Definition der diastolischen Dysfunktion wurde gewissenhaft gewählt und hat sich als nützlich erwiesen in der Evaluation anderer Erkrankungen, die mit der diastolischen Dysfunktion assoziiert sind. Zudem wurde gut validierte Parameter der diastolischen Dysfunktion (Z.n. Ea, E/Ea), welche unabhängig von anderen Klassifikationen zur Schweregradeinteilung der diastolischen Dysfunktion stehen, genutzt. Hier wurde festgestellt, dass diese Parameter in unserer Studie bei Vorhandensein eines Schlafapnoesyndroms beeinträchtigt wurden.

Letztendlich muss statistisch festgehalten werden, dass eine wie hier durchgeführte multivariate Datenanalyse zwar eine Assoziation zweier oder mehrerer Merkmale beschreibt, jedoch weder die Gründe hierfür noch deren weitere Stör- oder Einflussgrößen mit berücksichtigen kann.

Trotz alledem bestätigt die hier dargestellte, groß angelegte Studie die Ergebnisse kleiner, aber gut randomisierter Untersuchungen der Vergangenheit bei Patienten mit CPAP-Therapie ohne gleichzeitig bestehende arterielle Hypertonie oder manifester Herzkrankheit (Bazzano et al. 2007; Haentjens et al. 2007).

Negative Effekte eines Schlafapnoesyndroms auf die linksventrikuläre Funktion und deren Struktur unabhängig vom Blutdruckverhalten sind indes gut beschrieben. Diese Effekte könnten in Zusammenhang mit dem autonomen Nervensystem, Clock-Genen, endothelialer Dysfunktion, Entzündungsreaktionen oder oxidativem Stress stehen (McNicholas et al. 2007; Bradley und Floras 2009; Andreas und Eichele 2008).

5 Zusammenfassung

Der Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und dem Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion ist nicht abschließend geklärt. Das Ziel dieser Studie liegt in der Beantwortung der Frage, ob das obstruktive Schlafapnoesyndrom einen unabhängigen Risikofaktor in einem hausärztlichen Patientenkollektiv mit kardiovaskulären Risikofaktoren darstellt.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden 378 Teilnehmer mit kardiovaskulären Risikofaktoren und/oder Herzinsuffizienz einem Schlafapnoescreening und einer Ganzkörperplethysmographie unterzogen. Das Vorliegen und der Schweregrad einer diastolischen Dysfunktion wurden im Rahmen einer standardisierten echokardiographischen Untersuchung, ergänzt durch die Gewebedoppleruntersuchung, ermittelt.

Zur Quantifizierung der Schlafapnoe diente der Apnoe-/Hypopnoe- Index. Die Einteilung erfolgte stufenweise in nicht vorliegendes ($AHI < 5$), leichtes ($5 \leq AHI < 15$) oder schweres ($AHI \geq 15$) Schlafapnoesyndrom.

Teilnehmer mit vorliegendem zentralem Schlafapnoesyndrom ($n=14$) wurden aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Bei den verbliebenen 364 Patienten wiesen 22,8% einen $AHI \geq 15$ auf. Die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion stieg in den AHI-Gruppen von 75,0% (keine), über 81,8% (leichte) bis auf 90,2% in der Gruppe der schweren Schlafapnoe ($p = 0,020$) an. Der Schweregrad der diastolischen Dysfunktion stieg mit steigendem AHI ebenfalls an. In der univariaten Regressionsanalyse waren $AHI \geq 15$, Herzfrequenz, body mass index, systolischer Blutdruck und linksventrikuläre Masse mit der diastolischen Dysfunktion assoziiert. In der multivariaten Regressionsanalyse hingegen waren nur Alter, $AHI \geq 15$ und Herzfrequenz unabhängig mit der diastolischen Dysfunktion korreliert.

Die erhaltenen Ergebnisse zeigen eindrücklich, dass die Präsenz eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms als unabhängiger Risikofaktor assoziiert ist mit der Prävalenz und dem Schweregrad einer diastolischen Dysfunktion.

Diese erhobenen Daten unterstützen bereits durchgeführte, kleinere, aber gut randomisierte klinische Studien bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, welche eine Besserung der diastolischen Funktion unter CPAP-Therapie zeigten.

Dies lässt schlussfolgern, dass die obstruktive Schlafapnoe als kardiovaskulärer Risikofaktor einen erfolgsversprechenden therapeutischen Angriffspunkt zur Verbesserung einer bestehenden diastolischen Funktionsstörung und nicht zuletzt der daraus resultierenden klinischen Symptomreduktion des Patienten darstellen könnte.

6 Anhang

6.1 Epworth- Schläfrigkeitsskala

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

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

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ① ② ③
Beim Fernsehen	① ① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

6.2 Fragebogen zum Schlafverhalten (n. Siegrist et al. 1987)

FRAGEBOGEN ZUM SCHLAFVERHALTEN

Sehr geehrte Patientin, Sehr geehrter Patient,
zur Abklärung Ihres Befundes ist es erforderlich, die folgenden Fragen zu beantworten.
Bitte beantworten Sie den Fragebogen vollständig, indem sie das jeweils zutreffende
Kästchen (O) ankreuzen. Bei den Fragen zum Schlafverhalten bitten wir Sie, sich auf den
Zeitraum der *vergangenen vier Wochen* zu beziehen.

1. Sind Sie tagsüber müde?

<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> sehr oft
---------------------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------------------

2. Schlafen Sie tagsüber spontan ein?

<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> sehr oft
---------------------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------------------

3. Fällt es Ihnen schwer, lange Zeit konzentriert zu bleiben?

<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> sehr oft
---------------------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------------------

4. Kommt es vor, dass Sie abends schlecht einschlafen?

<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> sehr oft
---------------------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------------------

5. Verspüren Sie nachts Atemnot / Erstickungsgefühle?

<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> sehr oft
---------------------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------------------

6. Spüren Sie nachts Kopfschmerzen?

<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> sehr oft
---------------------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------------------

7. Hat Ihr Partner bei Ihnen bemerkt, dass Sie nachts schnarchen?

<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> habe keinen Partner
--------------------------	----------------------------	---

8. Hat Ihr Partner bemerkt, dass Sie nachts Atemstillstände haben?

<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	<input type="radio"/> habe keinen Partner
--------------------------	----------------------------	---

9. Erwachen Sie morgens frisch und ausgeruht?

<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> sehr oft
---------------------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------------------

10. Haben Sie morgens Kopfschmerzen?

<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> sehr oft
---------------------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------------------

11. Nehmen Sie Schlafmittel ein?

<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> selten	<input type="radio"/> gelegentlich	<input type="radio"/> oft	<input type="radio"/> sehr oft
---------------------------	------------------------------	------------------------------------	---------------------------	--------------------------------

VIELEN DANK FÜR IHRE MITARBEIT!

6.3 Exemplarischer Befundbericht

Georg-August-Universität Göttingen · Bereich Humanmedizin
Zentrum Innere Medizin

Abteilung Kardiologie und Pneumologie
Direktor: Professor Dr. med. Gerd Hasenfuß

Kardiologie u. Pneumologie · Robert-Koch-Str. 40 · 37075 Göttingen



Herrn Dr. med. [REDACTED]

Göttingen

Dr. Lütjje
Assistenzarzt

Tel: 0551/39-8872
Fax: 0551/39-6293

www.herzzentrum-goettingen.de

xx.xx.20xx

Frau [REDACTED]
[REDACTED].19 [REDACTED]

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,
bei oben genannter Patientin/oben genanntem Patienten wurde im Rahmen einer klinischen Studie eine ambulante Untersuchung auf Schlafapnoesyndrom durchgeführt.

Die Auswertung ergab bei einem Apnoe-Hypopnoe Index von >20/h und subjektiver Tagesmüdigkeit (Epworth Schläfrigkeitsskala>10) den Verdacht auf das Vorliegen einer nächtlichen Atemstörung.

Wir empfehlen daher zum endgültigen Ausschluss einer nächtlichen Atemstörung weiterführende Diagnostik mittels Polysomnographie in einem Schlaflabor.

Für Rückfragen stehen wir gern zur Verfügung und verbleiben mit freundlichen Grüßen,

Dr. R. Wachter
Assistenzarzt

Dr. L. Lütjje
Assistenzarzt

AICD-Ambulanz
Telefon: 0551/39-8890

Kardiologische Ambulanz
Telefon: 0551/39-8593

Pneumologische Ambulanz
Telefon: 0551/39-8872

Privatambulanz
Telefon: 0551/39-6351

Schrittmacherambulanz
Telefon: 0551/39-8890

Herzkatheterlabor
Telefon: 0551/39-8892

Station 1021, Straub
Telefon: 0551/39-6328

Station 1025, v. Frerking
Telefon: 0551/39-9625

Station 1028, Intensiv
Telefon: 0551/39-6346

Station 3023, Hic
Telefon: 0551/39-2606

7 Literaturverzeichnis

- Abhayaratna W, Marwick T, Smith W, Becker N (2006): Characteristics of left ventricular diastolic dysfunction in the community: an echocardiographic survey. *Heart* 92, 1259-1264
- Alchanatis M, Tourkhoriti G, Kosmas EN, Panoutsopoulos G, Kakouros S, Papadima K, Gaga M, Jordanoglou JB (2002): Evidence for left ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 20, 1239-1245
- American Academy of Sleep Medicine Task Force (1992): Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22, 667-689
- Andreas S, Eichele G (2008): Sleep apnoea: time to consider clock genes. *Eur Respir J* 32, 1-2
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Therapie der obstruktiven Schlafapnoe des Erwachsenen. o.Verl., <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/017-069.html>, Düsseldorf 2010.
- Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J (2005): Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 112, 375-383.
- Aurigemma GP, Gaasch WH (2004): Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med* 351, 1097-1105.
- Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F (2010): Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 181, 718-726.
- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J (2007): Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 50, 417-423.

-
- Bonow RO, Udelson JE (1992): Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management. *Ann Intern Med* 117, 502-510.
- Bounhoure J, Galinier M, Didier A, Leophonte P (2005): Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease. *Bull Acad Natl Med* 189, 445-459.
- Bradley TD, Phillipson EA (1992): Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 13, 493-505.
- Bradley TD, Floras JS (2009): Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 373, 82-93.
- Bradley TD, McNicholas WT, Rutherford R, Popkin J, Zamel N, Phillipson EA (1986): Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 134, 217-221.
- Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP (1992): Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 145, 377-382.
- Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ (2005): Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 353, 2025-2033.
- Braunwald E: Herzinsuffizienz und Cor Pulmonale; in: *Harrisons Innere Medizin*; ABW Wissenschaftsverlag, Berlin 2006, S.1466-1468.
- Browman CP, Sampson MG, Yolles SF, Gujavarty KS, Weiler SJ, Walsleben JA, Hahn PM, Mitler MM (1984): Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest* 85, 435-438.
- Calleja JM, Esnaola S, Rubio R, Durán J (2002): Comparison of a cardiorespiratory device versus polysomnography for diagnosis of sleep apnoea. *Eur Respir J* 20, 1505-1510.
- 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, 1763-1768.
- Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R (1997): Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 111, 1488-1493.

-
- Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, Ohi M (2000): Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 109, 562-567.
- Deegan PC, McNicholas WT (1995): Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 8, 1161-1178.
- Dempsey J, Smith CA, Przybylowski T, Chenuel B, Xie A, Nakayama H, Skatrud JB (2004): The ventilatory responsiveness to CO₂ below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J Physiol (Lond.)* 560, 1-11.
- Drosig M: Der Umgang mit Unsicherheiten: Ein Leitfaden zur Fehleranalyse; Facultas Verlag, Wien 2006
- Eckstein P: Angewandte Statistik mit SPSS: praktische Einführung für Wirtschaftswissenschaftler. 6. Auflage; Gabler Verlag, Wiesbaden 2008.
- Eldridge FL, Millhorn DE, Kiley JP (1985): Antagonism by theophylline of respiratory inhibition induced by adenosine. *J Appl Physiol* 59, 1428-1433.
- Erbel R, Neumann T, Zeidan Z, Bartel T, Buck T (2002): Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz. *Herz* 27, 99-106.
- Erdmann E: Klinische Kardiologie. 6. Auflage; Springer Verlag, Heidelberg 2006.
- European Study Group on Diastolic Heart Failure (1998): How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 19, 990-1003.
- Fagan KA (2001): Selected Contribution: Pulmonary hypertension in mice following intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 90, 2502-2507.
- Fairbanks DNF, Mickelson SA, Woodson BT: Snoring and obstructive sleep apnea. 3. Auflage; Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2003.
- Ferini-Strambi L, Zucconi M, Oldani A, Smirne S (1992): Heart rate variability during sleep in snorers with and without obstructive sleep apnea. *Chest* 102, 1023-1027.

-
- Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, Fuchs FS, Hahn EG (2001): Evaluation of a portable recording device (Somnocheck) for use in patients with suspected obstructive sleep apnoea. *Respiration* 68, 307-312.
- Fischer J, Mayer G, Peter J, Riemann D, Sitter H (2001): Nicht-erholsamer Schlaf. Leitlinie „S2“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie* 5, 41-59.
- Flachskampf F: Kursbuch Echokardiographie. 4. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2009.
- Fung JWH, Li TST, Choy DKL, Yip GWK, Ko FWS, Sanderson JE, Hui DSC (2002): Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 121, 422-429.
- Gaasch WH, Zile MR (2004): Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure. *Annu Rev Med* 55, 373-394.
- Gold AR, Bleecker ER, Smith PL (1985): A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis* 132, 220-223.
- Gould GA, Whyte KF, Rhind GB, Airlie MA, Catterall JR, Shapiro CM, Douglas NJ (1988): The sleep hypopnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 137, 895-898.
- Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B (2007): The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 167, 757-764.
- Haruki N, Takeuchi M, Nakai H, Kanazawa Y, Tsubota N, Shintome R, Lang RM, Otsuji Y (2009): Overnight sleeping induced daily repetitive left ventricular systolic and diastolic dysfunction in obstructive sleep apnoea: quantitative assessment using tissue Doppler imaging. *Eur J Echocardiogr* 10, 769-775.
- Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, Grote L, Råstam L, Lindblad U (2006): Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 27, 564-570.
- Hein H, Magnussen H (1998): Wie steht es um die medikamentöse Therapie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen?. *Somnologie* 2, 77-88.

-
- Hein H, Raschke F, Köhler D, Mayer G, Peter JH, Rühle K (2001): Guideline on Diagnostics and Treatment of Sleep-Related Respiratory Disorders in Adults. *Pneumologie* 55, 339-342.
- Hippokrates von Kos (460- 375 v.Chr.): Lehrsprüche II, 3
- Hirota Y (1980): A clinical study of left ventricular relaxation. *Circulation* 62, 756-763.
- Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D (1993): Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 88,107-115.
- Hoffstein V, Slutsky AS (1987): Central sleep apnea reversed by continuous positive airway pressure. *Am Rev Respir Dis* 135, 1210-1212.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J (2004): Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 43, 317-327.
- Hudgel DW, Hendricks C (1988): Palate and hypopharynx--sites of inspiratory narrowing of the upper airway during sleep. *Am Rev Respir Dis* 138, 1542-1547.
- Issa FG, Sullivan CE (1986): Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 90, 165-171.
- Johns MW (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545.
- Kim SH, Cho G, Shin C, Lim HE, Kim YH, Song WH, Shim WJ, Ahn JC (2008): Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular diastolic function. *Am J Cardiol* 101, 1663-1668.
- Kraiczi H, Caidahl K, Samuelsson A, Peker Y, Hedner J (2001): Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling : association with the severity of apnea-induced hypoxemia during sleep. *Chest* 119, 1085-1091.
- Kramme R: *Medizintechnik: Verfahren- Systeme- Informationsverarbeitung*. 3. Auflage; Springer Verlag, Heidelberg 2006

-
- Laaban J, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert J, Huchon G (2002): Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 122, 1133-1138.
- Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P (2003): Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 107, 727-732.
- Lang R, Bierig M, Devereux R, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shamewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W (2006): Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 7, 79-108.
- Lattimore J, Celermajer D, Wilcox I (2003): Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 41, 1429-1437.
- Little W, Downes T (1990): Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 32, 273-290.
- Lüthje L, Andreas S (2008): Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 12, 19-31.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN (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, 1046-1053.
- Martin RJ, Sanders MH, Gray BA, Pennock BE (1982): Acute and long-term ventilatory effects of hyperoxia in the adult sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 125, 175-180.
- McNicholas WT, Bonsignore MR, Bonsignore MR (2007): Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 29, 156-178.
- Menn S, Loube D, Morgan T, Mitler M, Berger J, Eрман M (1996): The mandibular repositioning device: role in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 19, 794-800.

-
- Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M (2005): Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 625-630.
- Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA (2002): Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 1251-1260.
- Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ (2001): Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 1632-1636.
- O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Samet J, Shahar E (2009): Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 179, 1159-1164.
- Oliveira W, Campos O, Cintra F, Matos L, Vieira MLC, Rollim B, Fujita L, Tufik S, Poyares D (2009): Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *Heart* 95, 1872-1878.
- Onal E, Lopata M, O'Connor T (1982): Pathogenesis of apneas in hypersomnia-sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 125, 167-174.
- Opasich C, Pinna G, Mazza A, Febo O, Riccardi P, Capomolla S, Cobelli F, Tavazzi L (1998): Reproducibility of the six-minute walking test in patients with congestive heart failure: practical implications. *Am J Cardiol* 81, 1497-1500.
- Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, Amin RS, Lopez-Jimenez F, Khandheria BK, Somers VK (2007): Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 99, 1298-1302.
- Owan T, Hodge D, Herges R, Jacobsen S, Roger V, Redfield M (2006): Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 355, 251-259.
- Packer M (1990): Abnormalities of diastolic function as a potential cause of exercise intolerance in chronic heart failure. *Circulation* 81, 78-86.

-
- Pardee H (1942): Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart. New York Heart Association, New York
- Paulus W, Bronzwaer J, Felice H, Kishan N, Wellens F (1992): Deficient acceleration of left ventricular relaxation during exercise after heart transplantation. *Circulation* 86, 1175-1185.
- Paulus W, Tschöpe C, Sanderson JE, et al. (2007): How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 28, 2539-2550.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000a): Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342, 1378-1384.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J (2000b): Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 284, 3015-3021.
- Pieske B, Wachter R (2008): Impact of diabetes and hypertension on the heart. *Curr Opin in Cardiol* 23, 340-349.
- Pirsig W, Hörmann K, Siegert R, Maurer J, Verse T (1998): Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf-und Halschirurgie" Obstruktive Schlafapnoe". *HNO* 46, 730.
- Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L (1997): Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 95, 1222-1230.
- Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA (2002): Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 15, 167-184.
- Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Carmona-Bernal C, Botbol-Benhamou G, Martínez-Martínez A, Sánchez-Armengol A, Polo-Padillo J, Capote F (2004): Home respiratory polygraphy for diagnosis of sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur Respir J* 24, 443-448.

-
- Randerath W, Sanner B, Somers V (2006): Central sleep apnea, Hypoventilation Syndromes and Periodic Breathing Disorders. *Prog Respir Res* 21, 180-191.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ (2003): Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 289, 194-202.
- Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonfitto P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, De Pergola G (2001): Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 25, 669-675.
- Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas Mcevoy R (1999): Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 1518-1526.
- Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD (2002): Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 152-158.
- Sampol G, Muñoz X, Sagalés MT, Martí S, Roca A, Dolores de la Calzada M, Lloberes P, Morell F (1998): Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 12, 1156-1159.
- Schäfer J, Talhofer S, Dorow P: Schnarchen, Schlafapnoe und obere Luftwege. 4. Auflage; Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1996.
- Schulz R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W (2000): Praevalenz von Schlaganfall und transitorischer ischaemischer Attacke (TIA) bei obstruktiver Schlaf-Apnoe: eine retrospektive Erhebung an 187 konsekutiven Patienten. *Pneumologie* 54, 575-579.
- Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, Hüsken H, Bödeker RH, Tillmanns H, Grebe M (2005): Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 25, 69-74.
- Schulz R, Grebe M, Eisele H, Mayer K, Weissmann N, Seeger W (2006): Vaskuläre Folgeerkrankungen bei obstruktiver Schlafapnoe. *Medi Klin* 101, 321-327.
- Schulz R, Blau A, Börgel J, et al. (2007): Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 29, 1201-1205.

-
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM (2001): Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 19-25.
- Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK (2002): Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 105, 2462-2464.
- Sidana J, Aronow WS, Ravipati G, Di Stante B, McClung JA, Belkin RN, Lehrman SG (2005): Prevalence of moderate or severe left ventricular diastolic dysfunction in obese persons with obstructive sleep apnea. *Cardiology* 104, 107-109.
- Siegenthaler W, Bachmann LM: *Klinische Pathophysiologie*. 8. Auflage; Thieme Verlag, Stuttgart 2001.
- Siegrist J, Peter J, Himmelmann J, Geyer S (1987): Erfahrungen mit einem Anamnesebogen zur Diagnostik der Schlafapnoe. *Prax Klin Pneumol* 41, 178-182.
- Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M (2002): Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 33, 1782-1785.
- Smith I, Lasserson T, Wright J (2006): Drug treatments for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 19, CD003002.
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM (1995): Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96, 1897-1904.
- Stahrenberg R, Edelmann F, Mende M (2010): Association of glucose metabolism with diastolic function along the diabetic continuum. *Diabetologia* 53, 1331-1340.
- Strollo PJ, Rogers RM (1996): Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 334, 99-104.
- Su H, Lin T, Voon W, Lee K, Chu C, Lai W, Sheu S (2006): Differentiation of left ventricular diastolic dysfunction, identification of pseudonormal/restrictive mitral inflow pattern and determination of left ventricular filling pressure by Tei index obtained from tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography* 23, 287-294.

-
- 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, 862-865.
- Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK (2003): Serum amyloid a in obstructive sleep apnea. *Circulation* 108, 1451-1454.
- Tschöpe C, Kasner M, Westermann D, Gaub R, Poller W, Schultheiss H (2005): The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 26, 2277-2284.
- Vasan RS, Levy D (2000): Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 101, 2118-2121.
- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP (1997): Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 1313-1316.
- Wachter R, Lüers C, Kleta S, Griebel K, Herrmann-Lingen C, Binder L, Janicke N, Wetzel D, Kochen MM, Pieske B (2007): Impact of diabetes on left ventricular diastolic function in patients with arterial hypertension. *Eur J Heart Fail* 9, 469-476.
- Weber K, Kinasewitz G, Janicki J, Fishman A (1982): Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic cardiac failure. *Circulation* 65, 1213-1223.
- Working Group on Cardiac Rehabilitation & Exercise Physiology and Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology (2001): Recommendations for exercise testing in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 22, 37-45.
- World Health Organisation (1995): Physician guidelines designed to be translated and distributed worldwide to primary care physicians.
- 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 Engl J Med* 353, 2034-2041.

-
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S (1993): The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328, 1230-1235.
- Young T, Peppard P, Gottlieb D (2002): Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care* 165, 1217.
- Zile MR, Brutsaert DL (2002): New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 105, 1387-1393.

Danksagung

Herrn PD Dr. med. Rolf Wachter danke ich für die Möglichkeit der Durchführung einer Promotionsarbeit auf dem Gebiet einer klinisch- kardiologischen Studie in der Abteilung für Kardiologie und Pneumologie.

Herrn PD Dr. med. Lars Lüthje möchte ich danken, da er zu jeder Zeit mit Ratschlägen und konstruktiver Kritik zum Gelingen dieser Arbeit beitrug.

Besonders zu Dank verpflichtet bin ich zudem den medizinischen Fachangestellten Gabriele Szostak und Katrin Schmack, die mich allzeit bei der Durchführung der Bodyplethysmographien unterstützten.

Lebenslauf

Ich wurde am 15.10.1979 als einzige Tochter der Betriebswirtin des Handwerks Sandra Klemmstein und des selbständigen Zentralheizungs-, Lüftungs- und Sanitärbaumeisters Werner Erich Karl Klemmstein in Nürnberg geboren.

Nach der Grundschulzeit in Neukirchen am Sand wechselte ich 1990 auf das Christoph- Jakob- Treu- Gymnasium in Lauf an der Pegnitz, wo ich im Jahr 1999 die allgemeine Hochschulreife erlangte.

Nach einer Ausbildung zur Rettungssanitäterin beim Bayerischen Roten Kreuz engagierte ich mich ehren- und nebenamtlich im Rettungsdienst, bis ich im Sommersemester 2001 mein Studium der Humanmedizin an der Georg- August- Universität in Göttingen aufnahm.

Den vorklinischen Studienabschnitt konnte ich erfolgreich im September 2003 abschließen. Das praktische Jahr absolvierte ich in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Gynäkologie am Albert- Schweitzer- Krankenhaus in Northeim. Den darauffolgenden zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand ich im Dezember 2007 mit der Gesamtnote 2.

Während des Studiums durfte ich in mehreren Krankenhäusern in den Fächern Chirurgie und Anästhesie famulieren.

Nach dem erfolgreich abgeschlossenen Studium begann ich meine Weiterbildung in der Allgemein- und Unfallchirurgie des Eichsfeld Klinikums in Heilbad Heiligenstadt.

Seit Juli 2009 bin ich nun am Klinikum Neumarkt in der Oberpfalz in der Unfallchirurgischen Klinik bei Dr. med. T. Schmickal tätig.