

Aus der Medizinischen Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**„Vegetativer Tonus am Tage bei chronisch herzinsuffizienten
Patienten mit und ohne Cheyne Stokes Atmung“**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Alain Hajo
aus Bochum

Gutachter: 1. Priv.-Doz.Dr.med. I. Fietze

2. Prof.Dr.med. W. Pankow

3. Priv.-Doz.Dr.med. M. Orth

Datum der Promotion: 01.06.2008

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	5
1.1	HERZINSUFFIZIENZ	5
1.1.1	Prävalenz	5
1.1.2	Therapie	6
1.2	SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN (SBAS)	8
1.2.1	Definition und Epidemiologie	8
1.2.2	Klassifikation	9
1.2.3	Zentrales Apnoe/Hypopnoe-Syndrom	10
1.2.4	Hypoventilationssyndrom	10
1.2.5	Overlapsyndrom	11
1.2.6	Diagnostik von SBAS	11
1.2.7	Therapie der SBAS	11
1.2.8	CPAP-Therapie	14
1.3	CHEYNE STOKES	15
1.3.1	Definition	15
1.3.2	Prävalenz	15
1.3.3	Symptomatik und Klinik	16
1.3.4	Therapie	17
1.4	HERZFREQUENZVARIABILITÄT (HRV)	18
1.4.1	Zeitbezogene Größen, statistische Größen:	19
1.4.2	Bedeutung der HRV	21
1.5	BAROREFLEXSENSITIVITÄT (BRS)	23
1.6	BLUTDRUCKVARIABILITÄT (BDV)	25
2	ZIELSETZUNG	27
3	MATERIAL UND METHODEN	28
3.1	PROBANDEN UND ABLAUF DER STUDIE	28
3.1.1	Probandenrekrutierung	28
3.2	SIGNALVERARBEITUNG UND ANALYSE	32
3.3	DATENERHEBUNG DER KARDIORESPIRATORISCHEN PARAMETER	33
3.4	ZEITREIHEN: TACHNOGRAMM, SYSTOGRAMM UND RESPIROGRAMM	34
3.5	SIGNALANALYSE	36
4	ERGEBNISSE	38
4.1.1	Vegetativer Tonus der Kontrollgruppe im Vergleich zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit einem RDI >10/h	38
4.1.2	Parameter des vegetativen Tonus bei Probanden und herzinsuffizienten Patienten mit einem RDI <10/h	43
4.1.3	Parameter des vegetativen Tonus bei Probanden im Vergleich zu CHF-Patienten mit Cheyne-Stokes Atmung	47
4.1.4	Vegetativer Tonus der CHF-Patienten mit SBAS im Vergleich zu CHF-Patienten ohne SBAS	51
4.1.5	Vegetativer Tonus der CHF-Gruppe ohne SBAS im Vergleich zu CHF-Patienten mit Cheyne-Stokes Atmung	56

5	DISKUSSION:	59
5.1	METHODENDISKUSSION.....	60
5.2	PARAMETER DES ZEITBEREICHES	63
5.2.1	<i>Herzperiodendauer (RMSSD-HPD und MW-HPD)</i>	<i>63</i>
5.2.2	<i>Mittelwerte des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckes (MW-BDS, MW-BDD, MW-BDM)</i>	<i>64</i>
5.3	PARAMETER DES FREQUENZBEREICHES.....	66
5.3.1	<i>Herzfrequenzvariabilität im Low-und High Frequency Bereich (LF-HRV/HF-HRV) und LF/HF HRV Ratio.....</i>	<i>66</i>
5.3.2	<i>Blutdruckvariabilität im Low und High-Frequency Bereich (LF-BDS, HF-BDS, LF/HF- BDS)</i>	<i>68</i>
5.3.3	<i>Barorezeptorsensitivität</i>	<i>70</i>
6	SCHLUSSFOLGERUNG UND ZUSAMMENFASSUNG	73
7	LITERATURVERZEICHNIS	76
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	83
9	DANKSAGUNG	84
10	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	85
11	LEBENS LAUF	86
12	ANHANG	87

1 EINLEITUNG

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Prävalenz

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen mit geschätzt mehr als 10 Mio. Betroffenen in Europa. Weitere knapp 10 Mio. Menschen weisen bereits eine Herzmuskelschwäche ohne Symptome auf. Prävalenz und Inzidenz der Herzinsuffizienz sind altersabhängig. Im Alter von 45 bis 55 Jahren leiden weniger als 1 Prozent der Bevölkerung an Herzinsuffizienz, 65- bis 75-Jährige bereits zu 2–5 Prozent und über 80-Jährige zu fast 10 Prozent. Männer sind etwa 1,5-fach häufiger betroffen als gleichaltrige Frauen.

Die Mortalität steigt progressiv mit Fortschreiten der Symptomatik. Die klinische Einteilung erfolgt nach der New York Heart Association (NYHA I-IV). Sie gibt Hinweise auf die Schwere der Herzinsuffizienz und gilt damit auch als ein Marker der Mortalität. Es versterben jährlich bis zu 30-40% der Herzinsuffizienten mit der Stadieneinteilung NYHA IV. Der häufigste Grund einer Herzinsuffizienz im Alter ist die eingeschränkte linksventrikuläre Funktion. Eine Dysfunktion mit möglicher diastolischer oder systolischer Störung³. Die Bezeichnungen wie linksventrikuläre Funktion oder diastolische bzw. systolische Störung beschreiben Formen der Herzinsuffizienz, welche nach dem betroffenen Ventrikel in Links-, Rechts- und Globalherzinsuffizienz sowie nach der Funktionsstörung des Ventrikels in systolische und diastolische Ventrikelfunktionsstörungen und nach der Herzleistung in low oder high output failure, unterteilt werden können.

Es ist schon seit mehr als zwei Jahrhunderten bekannt, dass diese Patientengruppe auch Atmungsstörungen aufweisen kann.

Untersuchungen von herzinsuffizienten Patienten haben ergeben, dass Atmungsstörungen bei bis zu 40-80 % dieser Patienten auftreten und zwar mit einem Apnoe Hypopnoe Index größer 15/h. Besonders hohe Prävalenzen einer Schlafapnoe findet man bei Patienten mit implantiertem Defibrillator, mit einem Klappenfehler und bei Patienten mit bevorstehender Herztransplantation³.

In einer der größten prospektiven Studien, bei der 81 männliche stabil herzinsuffiziente Patienten auf Schlafapnoe hin untersucht wurden, konnte festgestellt werden, dass 41 (51%) Patienten eine schweren bis mittelschweren Schlafapnoe mit einem mittleren AHI von 44 aufwiesen, während 40 Patienten bei einem Grenzwert von AHI unter 15/h keine Schlafapnoe hatten². Im Vergleich dazu wiesen in einer anderen Studie bei der 30-60 jährige männliche und weibliche Probanden untersucht wurden, nur 9 Prozent einen AHI von mindestens 15 pro Stunde¹.

In einer aktuellen prospektiven Studie konnte bei 49 Prozent der 100 untersuchten herzinsuffizienten Patienten (EF<45%) eine Schlafapnoe mit einem mittleren AHI von 49 festgestellt werden. 37 Prozent der Schlafapnoepatienten wiesen Cheyne Stokes Atmung und die restlichen 12 Prozent ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) auf^{2;3}.

1.1.2 Therapie

Ziel der Therapie ist die Sterblichkeitssenkung, die Senkung der Hospitalisationsrate, die Progressionshemmung sowie eine Verminderung nachteiliger Effekte z.B. bei Komorbidität und das Erreichen einer Beschwerdeverbesserung.

Bislang kann die Herzinsuffizienz je nach Schweregrad auf unterschiedliche Weise therapiert werden.

Zur Verfügung stehen die medikamentöse Therapie mit ACE-Hemmern, β -Blockern, Diuretika, Aldosteronantagonisten, Angiotensin-II Rezeptorantagonisten und Digitalispräparaten sowie operative Interventionsmöglichkeiten wie Herztransplantation Kardiomyoplastik, Schrittmacherimplantation oder die kardiale Resynchronisation.

Die deutschen Leitlinien sehen für die begleitende nichtmedikamentöse Therapie eine Gewichtsnormalisierung, eine begrenzte Kochsalz- und Flüssigkeitszufuhr, eine Verringerung koronarvaskulärer Risikofaktoren, und moderates Ausdauertraining mit Vermeidung von Dyspnoe vor.

Bei der medikamentösen Therapie wird auf Nitrate und Hydralazinpräparate aufgrund ihrer starken Nebenwirkungen verzichtet und für neuere inotrope Substanzen sind sogar nachteilige Wirkungen bekannt.

Für die erprobten oralen Medikamente wird ein additiver Effekt bei gleichzeitiger Gabe beschrieben.

So beträgt die Mortalitätsrate nach 2 Jahren bei milder Herzinsuffizienz unter Glykosid- und Diuretikatherapie 34 Prozent.

Sie fällt auf 22 Prozent bei zusätzlicher Gabe eines ACE-Hemmers, fällt auf 14 Prozent bei Hinzufügen eines β -Blockers und sinkt auf weitere 4 Prozent wenn ein Aldosteronantagonist hinzukommt⁴.

Der ACE-Hemmer wird allen Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer, systolischer Funktion und allen Postmyokardinfarkt Patienten unabhängig vom NYHA-Stadium empfohlen. In kontrollierten Studien konnte eine Verbesserung der Symptomatik und Belastungstoleranz nachgewiesen werden⁵.

Für die kardiale Resynchronisation sprechen zahlreiche Studienergebnisse, die einen Langzeitprofit für erfolglos medikamentös behandelte Patienten mit chronisch systolischer Herzinsuffizienz beschreiben.

Bemerkbar machen sich die Vorteile dieser Behandlung durch eine Verbesserung der Lebensqualität, des NYHA Stadiums, der linksventrikulären Funktion und der Belastbarkeit.

Als Ursachen für die Verbesserung der Parameter nimmt man eine Verringerung der mechanischen Desynchronisation an⁶.

Eine ähnliche Wirkung haben die schon etablierten ICD –Schrittmacher, (Implantable Cardioverter-Defibrillator) welche zusätzlich zur Schrittmacher Funktion die Eigenschaft eines Defibrillators haben und so auch bei lebensgefährlichen Arrhythmien zum Einsatz kommen.

Die mortalitätssenkende Eigenschaft der ICD-Schrittmacher für hochrisiko Patienten konnte erstmals 1996 nachgewiesen werden und wurde 2002 für ischämisch Herzinsuffiziente mit eingeschränkter Herzfunktion erneut bestätigt.

Viele Patienten mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 30 Prozent bekommen einen solchen ICD. Die Ergebnisse der Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II-Studie betreffen meist nur ischämisch bedingte Insuffizienzen⁷.

Eine andere zuvor erwähnte Therapie der Herzinsuffizienz ist die Herztransplantation. In einer spanischen Studie wurden die Daten von 4680 transplantierten Patienten, die während eines Zeitraumes von 1984-2004 registriert wurden, ausgewertet und zeigten, dass der typische Transplantationspatient im Durchschnitt 50 Jahre alt ist, Blutgruppe A besitzt, sich im NYHA Stadium IV befindet und nicht revaskulisierbare Koronararterien hat.

Die Überlebensrate nach 1, 5 und 10 Jahren betrug 85 Prozent, 72 Prozent und 60 Prozent und steigt stetig in den letzten Jahren.

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Nicht erholsamer Schlaf ist das entscheidende Merkmal einer Schlafstörung, an der mehr als 10-20 % der Bevölkerung leiden. Wie schwer es ist Menschen mit gesunder Schlafqualität, in der Altersgruppe 25-60 Jahre zu finden, zeigt der Versuch eine Kontrollgruppe mit gesunden Schläfern für Vergleichsstudien zu rekrutieren. Von über 286 Freiwilligen, welche sich als „gesunde Schläfer“ meldeten blieben letztendlich 50 Probanden übrig, die einen wirklich gesunden Schlaf haben⁸.

Die Schlafbezogenen Atmungsstörungen spielen neben der Insomnie und den Bewegungsstörungen im Schlaf hierbei eine entscheidende Bedeutung. Zwei Prozent der weiblichen und 4 Prozent der männlichen Bevölkerung leiden an einer symptomatischen Schlafapnoe⁹. Weit mehr Patienten haben einen pathologischen Apnoe-Hypopnoe-Index unabhängig von der Symptomatik. Ab einem AHI von 5 pro Stunde Schlaf sprechen wir von einer Schlafapnoe. Zusätzlich wird die Erkrankung nach dem AHI in Schweregrade eingeteilt: milde SA (5-15/h), moderate (15-30/h) und schwere Schlafapnoe (> 30/h). .

Üblicherweise werden SBAS über polysomnographisch aufgezeichnete Atmungsparameter wie z. B. nasaler/oraler Luftfluss (Flow), thorako-abdominale Exkursionen und O₂ Sättigung definiert und mit Hilfe des AHI quantifiziert.

Man unterscheidet bei den Schlafbezogenen Atmungsstörungen obstruktive und zentrale Apnoen.

Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) hat die auch in Deutschland gültige Klassifikation und Definition der Schlafbezogenen Atmungsstörungen erstellt¹⁰.

1.2.2 *Klassifikation*

Die SBAS werden in obstruktives Schnarchen, das obstruktive Schlafapnoe/Hypopnoe-Syndrom, das zentrale Apnoe/Hypopnoe-Syndrom, das Hypoventilationssyndrom, die Cheyne Stokes Atmung, die unkoordinierte Atmung und das sogenannte Overlapsyndrom unterteilt.

Zu den zentralen Atmungsstörungen gehören demnach die primär alveoläre Hypoventilation, die zentrale Schlafapnoe und die Cheyne Stokes Atmung.

Zu den obstruktiven Atmungsstörungen gehören das obstruktive Schnarchen (UARS = Upper Airway Resistance Syndrome) und das obstruktive Schlafapnoe-Hypopnoe Syndrom (OSAHS).

Das obstruktive Schnarchen ist gekennzeichnet durch eine Obstruktion der oberen Atemwege mit vermehrter Atemanstrengung (Schnarchen) gefolgt von einem Arousal, kurze Weckreaktion, mit Normalisierung des Atemweges und Beendigung des Schnarchens. Bislang ist nicht klar, ob diese Form der Atmungsstörung mit einem erhöhten zervaskulären Risiko einhergeht.

Das obstruktive Schlafapnoe/Hypopnoe-Syndrom ist durch immer wiederkehrende obstruktive und gemischte Apnoen und Hypopnoen gekennzeichnet. Während der Apnoen/Hypopnoen kommt es zum Absinken des pO_2 und Anstieg des pCO_2 im arteriellen Blut, was schließlich, individuell unterschiedlich und abhängig vom Schlafstadium, nach einer gewissen Zeit (meist 10-100 sec) zu einer Weckreaktion, einem Arousal führt.

Die Schweregradeinteilung erfolgt entsprechend dem AHI. Für die Therapieentscheidung wird aber auch die Symptomatik berücksichtigt. In der Regel sind SBAS mit einem AHI kleiner 20/h nicht zwingend therapiebedürftig, wenn keine Symptomatik und keine Komorbidität (Herzrisiko, D. mellitus, COPD etc.) vorliegen. Bei bestehender Klinik kann bereits eine SBAS mit 5/h Atmungsstörungen therapiert werden.

1.2.3 Zentrales Apnoe/Hypopnoe-Syndrom

Das zentrale Apnoe/Hypopnoe-Syndrom wird analog zu den obstruktiven Atmungsstörungen klassifiziert¹¹.

Der ausbleibende Atemantrieb führt zum Sistieren der Atmung ohne Atmungsanstrengungen. Auch hier ist die im Verlauf einer Apnoe auftretende Hyperkapnie der Grund für das Wiedereinsetzen der Atmung nach Erreichen der individuellen CO₂-Schwelle. Es kommt zur Arousal-Reaktion und einer folgenden Hyperventilationsphase mit anschließender Hypokapnie und Erreichen der Apnoeschwelle.

Die Cheyne Stokes Atmung als spezielle Form der zentralen Atmungsstörung wird im weiteren Verlauf der Einleitung näher beschrieben.

Sie tritt hauptsächlich bei herzinsuffizienten Patienten auf und zeigt das für sie typische Crescendo Decrescendo Atmungsmuster mit zentralen Apnoen.

1.2.4 Hypoventilationssyndrom

Das Hypoventilationssyndrom zeichnet sich durch eine lang anhaltende Hypoventilation (Abnahme der Atmungsamplitude) mit Anstieg des pCO₂ und Abfall des pO₂ während der Nacht aus.

Diese Phasen treten meist während des REM Schlafes auf, unabhängig von Apnoen und Hypopnoen.

Die Diagnose wird anhand folgender Merkmale bestimmt:

Wenn mindestens ein Symptom aus Cor Pulmonale, pulmonaler Hypertension, Tagesschläfrigkeit aus nichterklärlichen Gründen besteht oder ein polysomnographisch aufgezeichneter Anstieg des PCO₂ um 10 mmHg gegenüber der aufrechten Position am Tage oder nicht durch Apnoen oder Hypopnoen verursachte Hypoxien während des Schlafs.

Das Hypoventilationssyndrom tritt bei unterschiedlichen Erkrankungen wie z. B der Fettleibigkeit, der COPD oder Myopathien auf.

1.2.5 Overlapsyndrom

Dieses Syndrom beinhaltet das Auftreten von Apnoen und Hypopnoen bei gleichzeitigem Vorhandensein einer COPD mit nächtlicher Hypoventilation bei ein und demselben Patienten.

1.2.6 Diagnostik von SBAS

Es wird in einem ersten Schritt anamnestisch, klinisch und mittels ambulantem Schlafapnoe-Screening abgeklärt ob und inwieweit SBAS vorliegen¹².

Bei unklarem Befund oder ausgeprägter Klinik und Befund schließt sich eine stationäre kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) Nacht mit individuell abgestimmter Stufentherapie je nach Ausprägung des Schweregrades der Erkrankung an.

1.2.7 Therapie der SBAS

Das Ziel der Behandlung von SBAS ist die vollständige Beseitigung der nächtlichen respiratorischen Störungen und deren Folgen.

Bei milden-moderaten Formen der Schlafapnoe ohne klinische Symptomatik können Maßnahmen der Schlafhygiene, eine Gewichtsnormalisierung, das Positionstraining oder eine Reduktion des Alkoholkonsums hilfreich sein, die Symptomatik zu mildern. Andere Therapiemöglichkeiten sind die Anwendung intraoraler Prothesen oder operative Maßnahmen zur Vergrößerung des Querschnittes der oberen Atemwege. Die effektivste Therapie der Schlafapnoe ist die Behandlung mit nasalem, kontinuierlichem Überdruck, die sogenannte nCPAP (continuous positive airway pressure) Therapie¹³.

Sowohl die zentrale als auch die obstruktive Schlafapnoe und die chronische Hypoventilation können mit der Applikation von mit positivem Überdruck behandelt werden¹⁴.

Der Erfolg der nCPAP Therapie wurde erneut im Jahr 2000 mit Beseitigung der schlafbezogenen Atmungsstörungen bei 55% der OSAS-Patienten in der ersten Therapienacht eindrucksvoll bewiesen¹⁵ und gilt zur Zeit als Therapiemittel der Wahl bei mittel- bis schwergradigen OSAS Patienten¹⁶.

Bei herzinsuffizienten Patienten mit einer Schlafbezogenen Atmungsstörung ist die nächtliche Sauerstoffgabe eine Therapieoption.

Sie hat jedoch keine direkte Wirkung auf die Obstruktion der oberen Atemwege und eignet sich deshalb nicht zur Monotherapie des OSAS, sondern kann als ergänzende Therapiealternative eingesetzt werden.

Die Therapie des OSAS ist sowohl mit Herzinsuffizienz als auch ohne ähnlich⁸⁹.

Generell gilt für beide Apnoearten der obstruktiven und zentralen Apnoe die Optimierung der kardiopulmonalen Funktionen¹⁵.

Die Wahrscheinlichkeit der Entstehung oder Verschlimmerung von Einengungen der oberen Atemwege kann durch optimale Behandlung der Herzinsuffizienz mit Reduktion zentraler Apnoen und periodischer Atmung erzielt werden¹⁵.

Auch die Tatsache, dass bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz die ersten Atemzüge nach zentraler Apnoe obstruktiv sind macht eine kardiale Behandlung zur Obstruktionsvorbeugung sinnvoll.

Weiterhin kann bei globaler Herzinsuffizienz der Zentralvenendruck derart steigen, dass es zu einer Ödembildung mit Stauung im Pharynx kommt. Hierbei empfiehlt sich die therapeutische Behandlung des hohen venösen Blutdruckes und der Verengung der oberen Atemwege.

Wie zuvor erwähnt gilt die Verbesserung der kardiopulmonalen Funktion auch für die Therapie der zentralen Schlafapnoe mit dem Ziel der Stabilisierung der Atmung.

ACE-Hemmer, β -Blocker, Diuretika und Glykoside tragen zur Reduzierung periodischer Atmung und zur Eukapnie bei.

Man nimmt an, dass durch Verringerung des Kapillardruckes in den Lungen die Atmung verlangsamt wird.

Weiterhin kommt es zu einer Beschleunigung der Zirkulationszeit mit Anstieg des Schlagvolumens und Abnahme des intra- und extrazellulär Volumens in den Lungen.

Dies sind nur einige Mechanismen von vielen, die zur Eliminierung periodischer Atmung beitragen.

Allein die β -Blocker Therapie trägt mit der Vergrößerung des Schlagvolumens, der Verringerung des Lungenkapillardruckes und der Hemmung der Sympathikusanstieges während nächtlicher Arousals beträchtlich zur Beseitigung schlafbezogener Atmungsstörungen bei. Ein Nachteil der β -Blocker ist die Hemmung der Melatonin Sekretion¹⁵.

Eine andere Therapieoption bietet die Herztransplantation, welche nach Meinung vorläufiger Studien eine nahezu vollständige Beseitigung zentraler Apnoen ermöglicht. Nachteil hierbei ist die große Anzahl Transplantierte (36%), die obstruktive Apnoen entwickeln. Als Ursache vermutet man eine Gewichtszunahme aufgrund von Kortikosteroiden¹⁵.

Pathophysiologie

Die zentrale Schlafapnoe mit Cheyne Stokes Atmung betrifft 40% der Patienten mit Herzinsuffizienz.

Während der Cheyne Stokes Atmung werden zeitgleich mit periodischen Schwankungen der Atmung und Wachheitsgrad begleitende Veränderungen des Blutdruckes und der Herzfrequenz beobachtet.

Die Hauptmechanismen, welche einen synergistischen Effekt auf die Oszillationen haben, sind reduzierte Sauerstoff- und Kohlendioxidspeicher, Hyperventilation mit darauf folgender Hypokapnie, eine verlängerte Zirkulationszeit und ein hyperkapnischer Ventilationsausgleich.

Die wiederholenden Enttächtigungen und Arousals, welche bei der Cheyne Stokes Atmung auftreten, haben Tagessymptome und einen erhöhten Sympathikotonus zur Folge.

Der bei chronisch herzinsuffizienten Patienten erhöhte Sympathikotonus wirkt sich negativ auf die linksventrikuläre Funktion aus und hat eine geringere körperliche Belastbarkeit mit ungünstiger Prognose zur Folge¹⁷.

In einer Studie aus dem Jahre 1998 konnte eine Beeinflussung der Cheyne Stokes Atmung hinsichtlich der Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten nachgewiesen werden¹⁸.

Man nimmt einen nachteiligen Einfluß der Cheyne Stokes Atmung auf den Verlauf einer chronischen Herzinsuffizienz an.

1.2.8 CPAP-Therapie

Mehrere Beatmungsmodi wurden zur Behandlung der zentralen Schlafapnoe benutzt darunter auch das CPAP-Verfahren, das Bilevel Verfahren sowie das ASV (Adaptive Pressure Support) Verfahren.

Die Effekte von CPAP auf zentrale Apnoen bei CHF(chronisch herzinsuffizienten)-Patienten sind bisher am besten studiert worden⁹¹.

Die CANPAP-Studie testete die Hypothese, dass durch CPAP-Therapie die Überlebensrate herzinsuffizienter Patienten mit zentraler Schlafapnoe gesteigert werden kann. Es konnten zwar Verbesserungen hämodynamischer Parameter wie z. B der Ejektionsfraktion, der nächtlichen Sauerstoffsättigung usw. festgestellt werden. Die Überlebensrate stieg jedoch nicht⁸⁹.

Bei 43% der CHF Patienten mit milder bis moderater zentraler Apnoe konnte bei einmaliger Anwendung von CPAP eine vollständige Beseitigung zentraler Apnoen erreicht werden¹⁵.

Bei Patienten mit schwerwiegenden zentralen Apnoen (57%) konnte kein positiver Effekt auf die Kammererregbarkeit durch CPAP verzeichnet werden¹⁵.

Eine weitere Studie zeigte, dass CPAP bei CHF-Patienten mit einem AHI von 40 +/- 12 zwar eine Abmilderung der zentralen Apnoen, Vergrößerung der Ejektionsfraktion, Anstieg der nächtlichen Oxygenierung und der Belastbarkeit bewirkt, jedoch keinen Einfluß auf die Überlebensrate hat¹⁹.

Von Bilevel-Geräten ist bekannt, dass sie nächtliche zentrale Apnoen verstärken²⁰.

Die ASV-Therapie konnte in einer Studie im Vergleich zu CPAP, Bilevel und – Sauerstofftherapie den AHI am deutlichsten senken. [Javaheri;Heart Failure]

Sie kann als Alternative bei Noncompliance des CPAP-Gerätes genutzt werden.

Die zuvor erwähnte Sauerstofftherapie führt bei schwerer Herzinsuffizienz nicht nur zu einer Korrektur der Hypoxämie und Arousals, sondern auch zu einer Verringerung der Apnoen und einer Stabilisierung der Schlafarchitektur¹⁵.

Im direkten Vergleich zur CPAP-Therapie konnte in einer Studie festgestellt werden, dass zwar beide Therapieansätze zu einer Milderung der zentralen Schlafapnoe führen, aber nur durch CPAP eine Erhöhung der Ventilationsleistung und linksventrikulären Ejektionsfraktion erreichbar ist²¹.

Zwei weitere medikamentöse Therapieformen sind zum einen Theophyllin und Acetazolamid. Für beide Medikamente konnte eine Reduzierung schlafbezogener Atmungsstörungen festgestellt werden²², wobei die Mechanismen bei Theophyllingabe unklar sind¹⁵.

Acetazolamid verursacht eine Azidose, die Atmungsstimulierend wirkt und wird bei CHF-Patienten mit zentralen Apnoen effektiv eingesetzt.

Langzeitstudien sind jedoch nicht vorhanden.

Für eine dritte Gruppe von Medikamenten, den Benzodiazepinen ist bekannt, dass sie zur Verringerung von Arousals, jedoch nicht wie angenommen zu einer Verbesserung der zentralen Schlafapnoe bei CHF-Patienten führen.

1.3 Cheyne Stokes-Atmung

1.3.1 Definition

Bei der **Cheyne-Stokes-Atmung** handelt es sich um eine periodische Apnoe, weshalb sie auch als periodische oder zyklische Atmung bezeichnet wird. Sie ist eine Sonderform der zentralen Schlafapnoe mit dem Unterschied, dass die Ventilationsphase länger andauert als die Apnoephasen. In der ICD-10 wird sie als Symptom einer Atemstörung mit dem Kürzel R06.3 klassifiziert. Dabei kommt es zu einem periodisch wiederkehrenden An- und Abschwollen der Atmung: Die Atemzüge werden immer flacher und flacher, bis sie nach einer Atempause von manchmal mehr als 10 Sekunden wieder tiefer und tiefer bis hin zu angestrengtesten Atemzügen werden. Zusätzlich kann sich dabei auch die Atemfrequenz verändern. Essentielle Kriterien sind eine Herzinsuffizienz oder eine zerebrale Erkrankung sowie bei den Messungen im Schlaflabor mindestens 3 konsekutive Zyklen mit Crescendo- und Decrescendo-Charakteristik. Die Zykluslänge beträgt etwa 60 Sekunden. Mindestens 5 zentrale Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde oder kontinuierlich über 10 Minuten zyklisches An- und Abschwollen der Atmung sollten registriert werden.

1.3.2 Prävalenz

Die Häufigkeit des Auftretens von Cheyne Stokes Atmung bei Herzinsuffizienz ist unbekannt, aber sie tritt regelmäßig bei Patienten mit der New York Heart Association Klasse III-IV auf²³.

In einer Studie mit 450 herzinsuffizienten Patienten der Klasse II-IV, hatten 316 (70%) Schlafbezogene Atmungsstörungen mit einem Apnoe-Hypopnoe Index von über 10 pro Stunde. Von diesen 70 Prozent wurden 33 Prozent als zentrale Schlafapnoe und 37 Prozent als obstruktive Schlafapnoe identifiziert²⁴.

Wenn man von Schlafbezogenen Atmungsstörungen ab einem AHI von größer 20 spricht, betrüge die Inzidenz nur noch 53 Prozent. Sie trat häufiger bei Männern als bei Frauen auf und betraf vorwiegend ältere Patienten.

1.3.3 Symptomatik und Klinik

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Herzinsuffizienz und Cheyne Stokes Atmung wird das Atmungsausfallmuster kaum erkannt wobei die klinischen Merkmale der Herzinsuffizienz überwiegen.

Eine gestörte Schlafarchitektur aufgrund immer wiederkehrender Arousals und vermehrte Tagesmüdigkeit mit Erschöpfung sind typische Merkmale des Patienten mit zentraler Schlafapnoe.

Die Hypoxie kann für eine nächtliche Angina verantwortlich sein²⁵.

Vergesellschaftet ist die Schlafapnoe und die Cheyne Stokes Atmung mit schwerwiegenden Herzerkrankungen.

Der bei chronisch herzinsuffizienten Patienten erhöhte Sympathikotonus wirkt sich negativ auf die linksventrikuläre Funktion aus und hat eine geringere Belastbarkeit mit ungünstiger Prognose zur Folge²⁶.

Eine Studie zeigte, dass Patienten mit Cheyne Stokes Atmung und zentraler Atmungsstörung eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion haben als Patienten ohne Atemstörungen²³. Diese Erkenntnis konnte jedoch nicht in allen Studien gesichert werden²⁴. In einer Studie aus dem Jahre 1998 konnte eine Beeinflussung der Cheyne Stokes Atmung hinsichtlich der Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten nachgewiesen werden²⁷.

Es ist möglich, dass ein Teufelskreislauf, der aus Verschlechterung der Herzinsuffizienz mit darauf folgender Schlafbezogener Atmungsstörung, welche die myokardiale Dysfunktion verschlimmert, entsteht.

Außerdem wird die Schlafapnoe gehäuft mit dem Auftreten von Vorhofflimmern und ventrikulären Rhythmusstörungen in Verbindung gebracht^{23; 28}.

1.3.4 Therapie

Ob eine erfolgreiche Behandlung der Cheyne Stokes Atmung die erhöhte Mortalität einer chronischen Herzinsuffizienz beeinflussen kann, muss in kontrollierten Studien mit ausreichender Probandenanzahl nachgewiesen werden²⁶.

Derzeit steht eine Reihe von unterschiedlichen Therapieansätzen zur Wahl, deren Wirksamkeit und Erfolgsaussichten nicht hinreichend nachgewiesen sind.

Es ist bekannt, dass im Akutfall Episoden von Cheyne Stokes Atmung mit der Behandlung von Sauerstoff und ACE-Hemmer durchbrochen werden kann. Über die Langzeitbehandlungsergebnisse ist bis dato wenig bekannt²⁹.

Als weitere Alternativen kommt die Behandlung mit Theophyllin und nCPAP in Frage. Auch zu diesen Behandlungsmöglichkeiten existieren Studien, die eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei Behandlung mit nCPAP^{30;31} sowie eine Reduzierung von Apnoe und Hypopnoe Phasen bei Theophyllinbehandlung und somit eine Senkung der Mortalität nachgewiesen haben.

Eine Studie aus dem Jahre 2006 widersprach der These, dass die CPAP Therapie eine lebensverlängernde Wirkung auf Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe hat. Obwohl eine Verbesserung der Ejektionsfraktion, der nächtlichen Oxygenierung und einer Verlängerung der Gehstrecke in 6 Minuten registriert wurde, konnte die Überlebensrate dieser Patienten nicht erhöht werden³².

Aus einer Studie aus dem Jahre 2003 geht hervor, dass eine Herztransplantation bei 80% der chronisch herzinsuffizienten Patienten mit Cheyne Stokes Atmung zu einer Beseitigung der Cheyne Stokes Atmung führt³³.

1.4 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

Erste Beobachtungen zum Phänomen der HRV reichen über 1.700 Jahre zurück in das 3. Jahrhundert nach Christus. Damals analysierte der chinesische Arzt Wang Shuhe verschiedene Puls-Typen und beschrieb ihre klinische Bedeutung. Eine seiner Feststellung erinnert sehr an das Phänomen der HRV:

"Wenn der Herzschlag so regelmäßig wie das Klopfen des Spechts oder das Tröpfeln des Regens auf dem Dach wird, wird der Patient innerhalb von vier Tagen sterben."

Offenbar hatte der chinesische Gelehrte erkannt, dass ein variabler Herzschlag Zeichen von Gesundheit ist.

In der modernen Wissenschaft wird die HRV erstmals Mitte der sechziger Jahre als diagnostisch wichtiges Phänomen beschrieben.

Ende der 80-er Jahre setzte in der englischsprachigen Medizin gezieltes und lebhaftes Interesse am Thema HRV allgemein ein, das bis heute zudem kontinuierlich zunimmt. So ist in den Jahren 1975 bis 2000 die Zahl der in PubMed zum Suchbegriff "heart rate variability" gelisteten Publikationen kontinuierlich gewachsen.

Zur Bestimmung der HRV liegen verschiedene Auswerteverfahren vor.

Die Berechnungen der HRV gehen von den Abständen aufeinanderfolgender QRS-Komplexe im EKG aus (NN-Intervall)³⁴.

Störfaktoren wie Extrasystolen andere Rhythmusstörungen, oder Atemfrequenz können die Auswertung beeinflussen und müssen daher berücksichtigt werden. Die Auswahl der Messmethode richtet sich in erster Linie nach der Fragestellung und in manchen Fällen nach Qualität und Quantität der Daten. Es gibt zum einen die zeitbezogene Messung, bei der mittels statistischer Verfahren die Mittelwerte und

Standardabweichung der Herzfrequenzintervalle berechnet wird und zum anderen die frequenzbezogene Analyse, die mit Hilfe mathematisch-physikalischer Verfahren wie z. B. Fast Fourier Transformation (FFT) kennzeichnende Daten liefert. In der folgenden Tabelle sind die wichtigsten deskriptiven Parameter der zeitbezogenen Messung dargestellt.

1.4.1 Zeitbezogene Größen, statistische Größen:

RR: Abstand zweier Herzschläge (R-Zacken im EKG). Diese Abkürzung kann im Deutschen zu Missverständnissen führen, da damit auch der Blutdruck gemeint sein kann. Daher wird üblicherweise die Abkürzung NN benutzt.

NN: Abstand zweier Herzschläge (normal to normal)

SDNN: Standardabweichung aller NN-Intervalle. Sie reflektiert niederfrequente und trend-artige HRV-Variationen und verändert sich mit zunehmender Aufzeichnungslänge.

SDNN-i: Mittelwert der Standardabweichungen aller NN-Intervalle für alle Fünf-Minuten-Abschnitte bei 24-Stunden-Aufzeichnung.

SDANN: Standardabweichung des Mittelwertes der NN-Intervalle in allen Fünf-Minuten der gesamten Aufzeichnung.

SDANN-i: Standardabweichung des mittleren normalen NN-Intervalls für alle Fünf-Minuten-Abschnitte bei einer Aufzeichnung von 24 Stunden.

r-MSSD: Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen (höhere Werte weisen auf vermehrte parasympathische Aktivität hin).

pNN50: Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorausgehenden Intervall (höhere Werte weisen auf vermehrte parasympathische Aktivität hin).

SDSD: Standardabweichung der Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen.

NN50: Anzahl der Paare benachbarter NN-Intervalle, die mehr als 50 ms voneinander in der gesamten Aufzeichnung abweichen.

Eine Schlüsselposition in der Liste der HRV-Maße im Zeitbereich, die in erster Linie nur Auskunft über die Größe der Variabilität geben, nehmen die SDNN und die RMSSD ein. Während die RMSSD, wie zuvor erwähnt, als Differenz erster Ordnung vor allem die hochfrequenten Änderungen beschreibt, werden bei der SDNN auch niederfrequente und trendartige Schwankungen erfasst.

Frequenzbereich (Frequency-Domain)

Anders als im Zeitbereich kann im Frequenzbereich die Periodenlänge der Hf-Schwankungen bestimmt werden. Durch Umwandlung zeitbezogener Aufzeichnungen (NN-Intervalle) in frequenzbezogene Daten mittels FFT wird ein Signal, z.B. die Herzfrequenz in Teilschwingungen zerlegt und das Leistungsspektrum errechnet^{35; 36}. Das Leistungsspektrum kann in drei Hauptfrequenzspitzenanteile unterteilt werden. Zu jedem Anteil gehört eine Fläche, die als Leistung des jeweiligen Spektrums bezeichnet wird. Es existieren Oszillationen im höherfrequenten (high frequency, HF), niederfrequenten (low frequency, LF) sowie im VLF- (Very Low Frequency) und ULF- (Ultra Low Frequency) Bereich^{37; 38}.

Der Quotient aus der LF- und HF-Power wird als Ratio der HRV bezeichnet und gilt als Marker der autonomen Balance. Die Frequenzen werden in der Einheit „Hertz“ gemessen, wobei „1 Hertz“ einer Schwingung pro Sekunde entspricht. Der HF-Bereich umfasst Frequenzen zwischen 0,15 und 0,4 Hz (9-24/min), der LF-Bereich Frequenzen zwischen 0,04 und 0,15 Hz, der VLF-Bereich Frequenzen unterhalb von 0,04 Hz (2,4/min). High Frequency (0.15-0.40 HZ). Die ca. 4sec - Rhythmik ist bekannt als respiratorische Sinusarrhythmie (RSA). Das Maximum findet sich im Bereich der Atmungsfrequenz. Die HF-Power korreliert mit dem Vagotonus und quantifiziert die kardiale vagale Aktivität. Einfluss haben u. a. das Atemzugvolumen, Atmungsfrequenz, mittlere Herzfrequenz und das Alter.

Low Frequency (0.04-0.15 Hz)

Sie entspricht den Mayer-Blutdruck-Wellen mit einer Periodenlänge von 10-20 sec. LF-Schwankungen werden neurogen sympathisch vermittelt und unterliegen über

den Baroreflex auch einem vagalen Einfluss. Man vermutet mehrere verschiedene Ursachen wie z.B. periodische Atmung (Cheyne Stokes) oder das Renin Angiotensin System³⁹. [2]

Gleichzeitige Aufzeichnungen von anderen physiologischen Parameter wie z. B. Blutdruck, Atmung oder EEG sollen mehr Aufschluss über die Ursachen bieten³⁹.

Very Low Frequency (0.003-0.05Hz)

Langwellige Oszillationen mit Periodendauern von 30-120 sec sind zirkadian bedingt und sind auf humoral bedingte Sinusknotenmodulationen (endogene Katecholamine) sowie thermoregulatorische und vasomotorische Prozesse zurückzuführen.

1.4.2 Bedeutung der HRV

Die HRV beruht im wesentlichen auf ein optimales Zusammenspiel des „sympathischen“ (30-120 sec Rhythmus) und des „parasympathischen Nervensystems“ (4 sec. Rhythmus). Zum Ausdruck bringt dies, ein wichtiger Parameter der sympathvagal Balance nämlich die HRV-Ratio. Ein Herz erscheint umso anpassungsfähiger, je mehr es sich bei den Aktivitätsarten in einem ausgeglichenen Verhältnis bedienen kann. Ungünstig erscheint es, wenn das Verhältnis der beiden Aktivitätspole unausgewogen ist. Das ist insbesondere der Fall, wenn die LF/VLF-Aktivität einseitig überwiegt. (dann drohen in einem deutlich höheren Prozentsatz Gesundheitsstörungen wie Herzkrankheiten, Depressionen, Neuropathien, Krebs.)

Das Verhältnis zwischen sympathischer und parasympathischer Aktivität (LF/HF) liegt bei 1,5 bis 2,0 „in der Norm“. Höhere Werte bedeuten, dass das sympathische Nervensystem übermäßig tätig ist. In einem solchen Fall kann es sinnvoll sein, durch gesundheitsfördernde Maßnahmen (wie Ausdauersport, Entspannungstraining, geeignete Medikamente, Psychotherapie) die parasympathischen Anteile des Nervensystems zu kräftigen, da erwiesenermaßen eine erniedrigte HRV ein sowohl für Gesunde, als auch für Kranke, z.B. Postmyokardinfarkt Patienten prognostisch ungünstigen Parameter darstellt⁴⁰.

Zu beachten ist ein nicht unwesentlicher Einfluss der Atmung auf die HRV⁴¹. Bei hoher Atmungsfrequenz nimmt die HF der HRV ab^{42; 43} und bei hohem AZV zu⁴⁴. Daher sollten wie auch in unserer Studie geschehen die Messungen unter standardisierten Bedingungen, bei kontrollierter Atmung, am Tage bzw. im Schlaf genau dann erfolgen, wenn der Einfluss der Atmung minimal gehalten werden kann.

Bei Untersuchungen der HRV sind weitere Faktoren zu berücksichtigen. Die HRV nimmt mit dem Alter ab⁴⁵, wohingegen die HRV-Ratio altersunabhängig ist⁴⁶. Die HF-Power der HRV nimmt im Alter ab⁴⁷. Unterschiede im Geschlecht zeigen sich in der HRV bis zu einem Alter unter 40 Jahren. Die HRV ist bei Männern niedriger. Im Alter zwischen 40 und 70 Jahren ist sie bei Männer und Frauen gleich⁴⁸.

Männer mit einem leichten bis mittelgradigen Schlaf-Apnoe-Syndrom weisen im Vergleich zu gesunden Männern gleichen Alters einen signifikant verringerten Vagustonus (beurteilt anhand der HF-Power) auf. Zu diesem Ergebnis gelangen M. F. Hilton und Kollegen in einer Vergleichsstudie an 15 Männern mit Schlaf-Apnoe und 14 gesunden männlichen Kontrollpersonen⁴⁹.

Eine Studie aus dem Jahr 2003 untersuchte die HRV von chronisch herzinsuffizienten Patienten mit SBAS hinsichtlich Veränderungen während der Apnoen. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der HRV bei einer Frequenz von 0,005 and 0,03 Hz (sogenannte Apnoe-Band) während Apnoeereignissen hergestellt werden. Die Häufigkeit der Herzfrequenzvariationen konnte durch Sauerstoffgabe vermindert werden⁵⁰.

Eine weitere Studie beschreibt die VLF-Frequenz als unabhängigen prognostischen Marker für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz⁵¹.

Ob und inwiefern Veränderungen der Parameter des autonomen Tonus unter standardisierten Bedingungen am Tage und unabhängig von Atemstörungen bei CHF-Patienten auftreten ist Gegenstand dieser Arbeit.

1.5 Baroreflexsensitivität (BRS)

Bei der Regulation des Herz-Kreislauf-Systems ist das autonome Nervensystem mit dem Baroreflex entscheidend beteiligt.

Daher kommt der Untersuchung dieses Reflexes bei autonomen Funktionsstörungen eine erhebliche Bedeutung zu.

Spezielle Messfühler sogenannte Barorezeptoren reagieren über einen komplexen neuronalen Reflexbogen auf Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen.

Sie befinden sich sowohl im Aortenbogen als auch im Carotissinus und melden die Information z.B. bei Blutdruckabfall (infolge Lagewechsel) an vegetative Zentren des Hirnstamms zur Gegenregulation. Dabei wird der Sympathikus verstärkt, was sich sowohl durch erhöhte Inotropie, Dromotropie als auch Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes bemerkbar macht. Gleichzeitig wird die Aktivität des Parasympathikus erniedrigt.

Der Parameter, der die Empfindlichkeit dieses Systems widerspiegelt nennt sich Barorezeptorsensitivität. Einer der wichtigsten Parameter neben der Herzfrequenzvariabilität zur noninvasiven Bestimmung des vegetativen Tonus⁵³.

Sie wird gemessen in der Einheit ms/mmHg und macht eine Aussage über die Herzfrequenzänderung (zeitliche Differenz der RR-Abstände in Millisekunden), bei Blutdruckänderung um 1 mmHg.

Es wurde eine Möglichkeit entwickelt, das Reflexverhalten näher zu analysieren und damit vergleichbar zu machen^{54; 55}. Eine medikamentös induzierte Bestimmung der Barorezeptorsensitivität (BRS) ist die Erfassung der Veränderung des Herzfrequenzintervalls (RR-Intervall) auf einen mit Vasokonstriktoren (wie Phenylephrin oder Angiotensin) provozierten Blutdruckanstieg oder einer durch Nitroprussid oder Nitroglycerin verursachten Blutdrucksenkung (Oxford-Methode).

Zum anderen stehen physiologische Untersuchungen wie z.B. die Karotissinusmassage oder die „neck suction“, d.h. Unterdruckstimulation der Halsregion und somit der Barorezeptoren, sowie die computergestützte Analyse der Zusammenhänge zwischen spontaner Herzfrequenz- und Blutdruckmodulation zur Verfügung. Die Sequenzmethode errechnet die BRS durch Erfassung des Zeitbereiches von 4 oder mehr Herzschlägen, in denen sich der systolische Blutdruck (BDS) und das

RR-Intervall verändern. Bei der Spektraltechnik lässt sich die BRS aus den Leistungsspektren von HRV und syst. BPV bestimmen. Durch Division und Bildung der Quadratwurzel der LF- und HF-Spektralkomponenten erhält man ein weiteres Maß der BRS, den L-Index nach Pagani⁵⁶⁻⁶⁰. Die bivariate Kreuzspektralanalyse ermöglicht die Berechnung der Phasenverschiebung und Verstärkung (Gain) zwischen HRV und BDV als Indizes der BRS⁶¹.

Zwischen der Veränderung des Blutdrucks und der Veränderung des Herzfrequenzintervalls besteht in den physiologischen Grenzen eine lineare Beziehung, deren Anstieg die BRS widerspiegelt⁵⁵.

Zu einer Minderung der BRS kommt es infolge eines chronisch erhöhten Sympathikotonus, wie er bei älteren Patienten⁶², hypertensiven oder herzinsuffizienten Patienten auftritt^{63, 64}. Die Untersuchung von ausdauertrainierten Probanden (niedriger Sympathikotonus, hoher Vagotonus) im Vergleich zu Probanden mit normaler Fitness zeigte eine niedrigere BRS auf Seiten der Sportler⁶⁵. Weiterhin ist bekannt, dass es bei Patienten mit erhöhtem Sympathikotonus (Hypertonus oder körperlicher Anstrengung) unter β -Blockade zu einem deutlichen Anstieg der BRS kommt^{66; 68}.

Die Befunde lassen vermuten, dass es bei einer hohen chronischen sympathischen Aktivität zu einer Minderung des für das Herz-Kreislaufsystem protektiven Baroreflexes kommt, der durch eine α -adrenerge Blockade angehoben werden kann. Dieses sogenannte Barorezeptor-Resetting bedeutet, dass eine pathologisch veränderte Reflexaktivität im feedback-System des Baroreflexes auf physiologische Werte zurückgestellt wird⁶³.

Interessant sind auch die Ergebnisse von Belz et al. 1988, und Kingwell et al. 1992, die eine Abnahme der BRS bei chronischer β -Blockade beschreiben^{64; 69}.

Bei der Beurteilung einer Herzinsuffizienz oder in der Postinfarktphase korreliert die BRS mit der Überlebensrate und kann prognostische Informationen liefern⁷⁰.

Eine Studie hat gezeigt, dass körperliches Training bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt zu einer Erhöhung der BRS führen kann⁹².

Bei der Interpretation der BRS, die zweifellos eine wichtige Kontrollfunktion der Blutdruckregulierung besitzt, müssen Faktoren wie das Alter, Trainingszustand und

nicht-nerval bedingte Faktoren wie die Aktivierung des Renin Angiotensin-Systems beachtet werden⁵².

1.6 Blutdruckvariabilität (BDV)

Der menschliche Blutdruck unterliegt nicht nur infolge körperlicher und psychischer Aktivität oder pharmakologischer Maßnahmen, sondern auch spontan mehr oder weniger ausgeprägten Schwankungen. Diese Variabilität des arteriellen Blutdrucks ist sowohl von pathophysiologischem als auch von klinischem Interesse. Die BPV kann ähnlich der HRV in niederfrequente (LF:0.04-0.15 Hz) und höherfrequente (HF:0.15-0.4 Hz) Schwankungen im Leistungsspektrum unterteilt werden. Sie sind jedoch bei weitem nicht so ausführlich untersucht worden wie die der HRV. Die Tatsache, dass die Herkunft der höherfrequenten Oszillationen nicht eindeutig zugeordnet werden kann, unterstreicht die wenig fortgeschrittenen Untersuchungen dieses Parameters.

Im Zeitbereich beschreibt die Standardabweichung die Blutdruckvariabilität.

Im Frequenzbereich werden die Schwankungen der Blutdruckveränderungen in 3 Gruppen unterteilt

Schwankungen I. Ordnung: Änderung durch Systole und Diastole

II. Ordnung: Atmungsabhängige Änderungen

III. Ordnung: Mayerwellen

Diese sogenannten Mayerwellen sind nach ihrem Entdecker benannt und beschreiben niederfrequente Schwankungen mit einer Periodik von 10-20 sec. (0,1Hz). Sie gehen am wahrscheinlichsten durch periphere Blutgefäßtonusänderungen hervor.

Hauptsächlich dominiert der Sympathikus als Effektor der Gefäßtonusmodulation (I. Ordnung).

Der hochfrequente Bereich mit Schwingungen von (0.15-0.4 Hz) beschreibt mechanische Auswirkungen der Respiration auf den Blutdruck. Anders als bei der HRV hat der Parasympathikus hierbei geringen bis keinen Einfluß. (II. Ordnung)

Sehr niederfrequente Schwingungen Very Low Frequency (< 0.04 reflektieren die Interaktion verschiedener Kontrollmechanismen, z.B. des Renin-Angiotensin-Systems, der endothelialen Funktion und der Thermoregulation. (III. Ordnung). Der Quotient der LF- und HF-Power wird bezeichnet als Ratio der BPV.

Ein Anstieg der BPV präsentiert vorwiegend sympathische Aktivität und kann mit einem erhöhten Risiko hinsichtlich koronarer Ereignisse oder Hypertonie einhergeht⁹³.

Auch die circadiane Rhythmik der Blutdruckvariabilität ähnelt der der HRV. Am Tage überwiegt der Sympathikus mit Erhöhung des LF-Bereiches. Während es in der Nacht zu einem beträchtlichen Abfall des Sympathikus kommt. Gemeinsame Ausnahme bildet der REM-Schlaf mit einer Erhöhung der LF-Anteile.

Nach Gabe von Vasokonstringenzen (Phenylephrin) oder -dilatatoren (Nitoprussidnatrium) kann man eine Steigerung der LF- bzw. der HF-Komponente der BDV beobachten. Eine erhöhte Atmungsfrequenz führt zu einem Absinken der HF der BDV. Der passive Lagewechsel im Kipptischversuch führt zu einem Anstieg der LF der BDV.

Der arterielle Blutdruck wird im Wesentlichen durch die Funktion des Barorezeptorreflexes konstant gehalten. Auch hier sind verschiedene Krankheiten und Situationen bekannt, in denen die Sensitivität dieses Reflexbogens, die letztendlich eine Interaktion zwischen Blutdruck- und Herzfrequenzvariabilität darstellt, reduziert ist.

Derartige Zustände werden unter anderem bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz, unter einer Medikation mit bestimmten Pharmaka oder auch bei Exposition mit Noxen wie Nikotin beobachtet.

Auch die gestörte Barorezeptorfunktion wird als weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen. Dies überrascht nicht, da zwischen der Barorezeptorfunktion auf der einen Seite und der Blutdruck- und Herzfrequenzvariabilität andererseits enge Interaktionen bestehen.

2 ZIELSETZUNG

Ziel der Arbeit ist die Untersuchung von Parametern des autonomen Tonus am Tage bei herzinsuffizienten Patienten mit Cheyne Stokes Atmung im Vergleich zu Patienten ohne pathologische Atmung im Schlaf.

Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckvariabilität und Barorezeptorsensitivität sind nicht-invasive Parameter des autonomen Tonus und spiegeln in unterschiedlichem Ausmaß die sympatho-vagale Balance und in gewissem Maße damit auch ein Herzkreislaufisiko wieder.

Dies ist bei herzinsuffizienten Patienten erhöht, wenn zusätzlich Schlafbezogene Atmungsstörungen vorliegen.

Fragestellung:

1. Ob auch ausschließlich zentrale Atmungsstörungen in Form der Cheyne Stokes Atmung zu Änderungen der Parameter des autonomen Tonus führen und dies nicht während der Atmungsstörungen selbst, sondern am Tage und in Ruhe messbar, das ist Inhalt dieser Studie.
2. Ob diese Parameter bei Patienten mit lediglich einer Herzinsuffizienz verändert sein können, sollte in dieser Studie beantwortet werden.
3. Zur weiteren Differenzierung wurden die Parameter herzinsuffizienter Patienten mit einer SBAS (ohne Cheyne Stokes Patienten) bestimmt.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 Probanden und Ablauf der Studie

3.1.1 Probandenrekrutierung

Von 31 rekrutierten Patienten beendeten 12 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz (6 Frauen und 6 Männer) im Alter zwischen 25-72 Jahren (Alter: 56,5 / BMI: 24,2 kg/m²) die Studie. 4 Patienten hatten eine dilatative Kardiomyopathie, ein Patient eine Non-compaction Kardiomyopathie, ein Patient litt unter einer Amyloid bedingten Herzinsuffizienz und 6 Patienten hatten eine ischämische bedingte Kardiomyopathie.

Aus einer zuvor durchgeführten Studie ⁷¹ wurden in unserer Einrichtung 12 altersentsprechende gesunde Probanden als Kontrollgruppe rekrutiert.

Erfasst wurden diejenigen Patienten im Zeitraum zwischen 2002-2004 auf der kardiologischen Station 132/133 der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte, die sich einer chronischen bzw. akuten nicht dekompensierten Herzinsuffizienz in stationärer Behandlung befanden.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte nach bestimmten Auswahlkriterien.

Unter Berücksichtigung der Auswahlkriterien konnten potentiell geeignete Patienten den Stationsakten entnommen und anschließend befragt werden.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer akuten bzw. chronischen Herzinsuffizienz, welche alle eine Ejektionsfraktion von < 45% hatten.

Einschlusskriterien waren:

- Patienten > 20 Jahre
- Keine psychiatrisch bedingten oder andere Schlafstörungen (ausgenommen die Atmungsstörung im Schlaf)
- Regelmäßige Bettzeiten
- Im EKG ist ein normaler Herzrhythmus nachweisbar
- Keine akute Verschlechterung der kardialen Grunderkrankung auch nicht in den letzten 4 Wochen
- Keine Einnahme von Medikamenten, die den Schlaf wesentlich beeinflussen
- Kein übermäßig hoher Alkoholgenuss, übermäßiges Rauchen sowie der Genuss von anderen Suchtmitteln
- Keine Teilnahme innerhalb der letzten 4 Wochen an einer anderen klinischen Prüfung
- Ein schriftliches Einverständnis

Nach ausführlicher Aufklärung und erfolgter Einverständniserklärung folgte im nächsten Schritt die spezifische schlafmedizinische Anamnese mittels zweier unterschiedlicher Fragebögen, der Epworth-Sleepiness-Scale (ESS) und einem weiteren symptombezogenen Schlafanamnesebogen.

Meist erfolgte noch in derselben Nacht eine polygraphische Aufzeichnung meist mit einem Embletta (Medcare)- oder Merlin Gerät zum Screening von Schlafbezogenen Atmungsstörungen.

Nach erfolgreicher Polygraphie und anamnestisch erfragtem repräsentativen Verlauf der stattgehabten Nacht schloss sich am nächsten Morgen im Zeitraum zwischen 9-12 Uhr die standardisierte Tagesmessung an, welche in den Räumlichkeiten des Schlaflabors auf derselben Station stattfand.

Die Messung erfolgte am Tage, da nur hier standardisierte Bedingungen zu realisieren sind. Zudem kann mit einer Tagesmessung der Einfluss des Messzeitpunktes minimiert werden (da immer derselbe). Außerdem konnte der Einfluss der Umgebung, der Einfluss der Körperlage, mögliche Bewegungen und Artefakte und der bedeutende Einfluss der Atmung besser beobachtet und kontrolliert werden. Unter vorliegenden

standardisierten Bedingungen lassen sich Daten erheben, die vergleichbar sind zu verschiedenen Untergruppen.

Die Tagesmessung beinhaltete 6 Aufzeichnungen von jeweils 6 Minuten Dauer.

Die erste Messung war eine Testmessung zum Nachweis der ankommenden, störungsfreien Signale vom noninvasiven Blutdruckmessgerät (Portapress), den Atmungsgurten zur Detektion der Thorax- und Abdomenexkursionen sowie dem Flow-Detektor (nasaler Flow) und dem EKG.

Zu Beginn jeder Aufzeichnung wurde der Blutdruck manuell gemessen.

Die erste Messung erfolgte unter Spontanatmung in völliger Ruhe. Eine 45° Liegeposition wurde bei allen 6 Atemprotokollpunkten beibehalten.

Die zweite bis vierte Messung erfolgte unter Vorgabe einer bestimmten Atemfrequenz mittels Metronom (kontrollierte Atmung).

Für die zweite Messung (Protokollpunkt 2) wurde eine Atemfrequenz von 6 Atemzügen in der Minute vorgegeben.

Protokollpunkt 3 wurde bei 12 Atemzügen und Protokollpunkt 4 bei 15 Atemzügen in der Minute aufgezeichnet.

Der fünfte Protokollpunkt (Ruhe 2) erfolgte wieder bei Spontanatmung in Ruhe.

Im Zeitraum zwischen zwei Aufzeichnungen erfolgte eine Zwischenspeicherung der übermittelten Daten und die Bereitstellung der Software zur erneuten Datenübermittlung. Es resultierte jeweils eine Pause mit Spontanatmung von 1-2 min. Diese Schritte wurden von 24 Patienten durchlaufen. 7 Patienten beendeten die Tagesmessung nicht aufgrund mangelnder Compliance, technischer oder logistischer Probleme.

Weitere 4 Patienten brachen die Tagesmessung auf persönlichen Wunsch hin, ohne Begründung ab.

Schließlich kamen 20 Patienten in die Auswertung.

Im Verlauf der Sichtung der Aufzeichnungen und der Daten mussten die Daten 8 weiterer Patienten wegen plötzlich eingesetzter Rhythmusstörungen oder einsetzender Schrittmacher-Aktivität aus der Wertung herausgenommen werden. Daten von 12 Patienten konnten schließlich statistisch ausgewertet werden.

Alle Patienten wurden hinreichend aufgeklärt und haben ihre Einverständniserklärung unterzeichnet.

Die Ethikkommission der Charité hat den Studienablauf nach Zusendung des Studienprotokolls genehmigt.

Aufgrund der großen Anzahl an Daten und Informationen bezüglich jedes Patienten sind diese zur bessern Übersicht in tabellarischer Form aufgelistet.

Patient	Kontrolle	Alter	BMI	NYHA	EF %	CS(1)Non CS(0)	%obstruktiv	%zentral	AI	CSI	HI	RDI	AHI	Medikation
m.	A-139	25	21,9		15	1	0	100	0	21,6		21,6	21,6	Beloc-Zok, Digitoxin, Torem, Aldactone, Isoket, Vesdil
	A-181	40	27,7	II	30-35	0							8,1	Beloc-Zok, Sortis, ASS, Pentalong, Fosinorm, Irenat
w.	A-234	42	25		35-37	0							10,8	Beloc-Zok, Atacand, HCT, Insidon, Citalopram, Berodual, Sortis
w.	A-096	43	23	II	60	0	0	100		4		4	4	
	A-164	52	27,5	II	20	1	0,63	99,4	0,08	7,98		8,06	8,06	Beloc-Zok, ASS, Munobal, Clopidogrel, Ramipril, Mesalazin
w.	A-213	53	30		50	0	18,9	81,1	3,97	17,08		21,05	21,05	Beloc-Zok, Ramipril, Munobal, ASS
m.	A-248	53	28		28	0	0	100		17,9		17,9	17,9	Xanef, Novodigal, Dilatrend, Aldactone
m.	A-260	57	29		10-15	1			3,8	6,8		10,6	10,6	Fragmin, Vesdil, Aldactone, Digitoxin, ACC
w.	A-111	60	27,6		50	0	0	0				0	0	Delix, Torem, Aldactone, Pantozol, Sedalipid, ACC
w.	A-242	61	28,4		33	1	0	100	0	8,49		8,49	8,49	Beloc-Zok, Plavix, Digitoxin, Sortis, ASS, Vesdil
	A-053	61	30	IV	20-25	0							2,3	Beloc-zok, Delix, Sortis, Novo-Norm, Metformin, Pantozol, ASS
m.	A-192	65	28		60	1	77,9	22,1	14,5	4,13		18,6	18,6	
	A-100	65			15	1	4,4	95,6	1,63	34,7		36,3	34,4	
	A-127	65	22,5		20-25	1	0	100	0	18,9		18,9	18,9	
m.	A-283	68	25		35	0	100	0			8,87		8,9	Beloc-Zok, Sortis, Ramipril, ASS
	A-236	70			30	1	0	100	0	35		35	35	Beloc-Zok, Vesdil, Novodigal, sortis, Fragmin, Sultanol, Sobelin
m.	A-258	72			40-45	1	100	0			45,5	45,5	45,5	
	A-205	72	34		45-45	1	10,5	85,5	7,14	60,8		67,8	67,8	
	A-246	73			50	1	2,1	97,9	0,9	44,5		45,5	45,5	
w.	A-257	75	34		45-50	1	0	100	0	18,33		18,3	18,3	Aldactone, Lasix, Disalunil, Siofor, Avandi, Euglucon, ASS, Corangin, Acerbon

Tabelle 1: Probandendaten

Alle Tagesmessungsaufzeichnungen wurden visuell auf Cheyne Stokes Atmung hin untersucht und obstruktive sowie zentrale Apnoen gezählt, so dass mit Hilfe von mathematischen Formeln eine Angabe von folgenden Indices: obstruktive+gemischte Apnoen/h (AI), Hypopnoeindex (HI) und zentrale Apnoe+Hypopnoen/h (CSI) gemacht werden konnte. Als Grenzwert für SBAS wurde ein RDI(AI+CSI) von 10/h genommen.

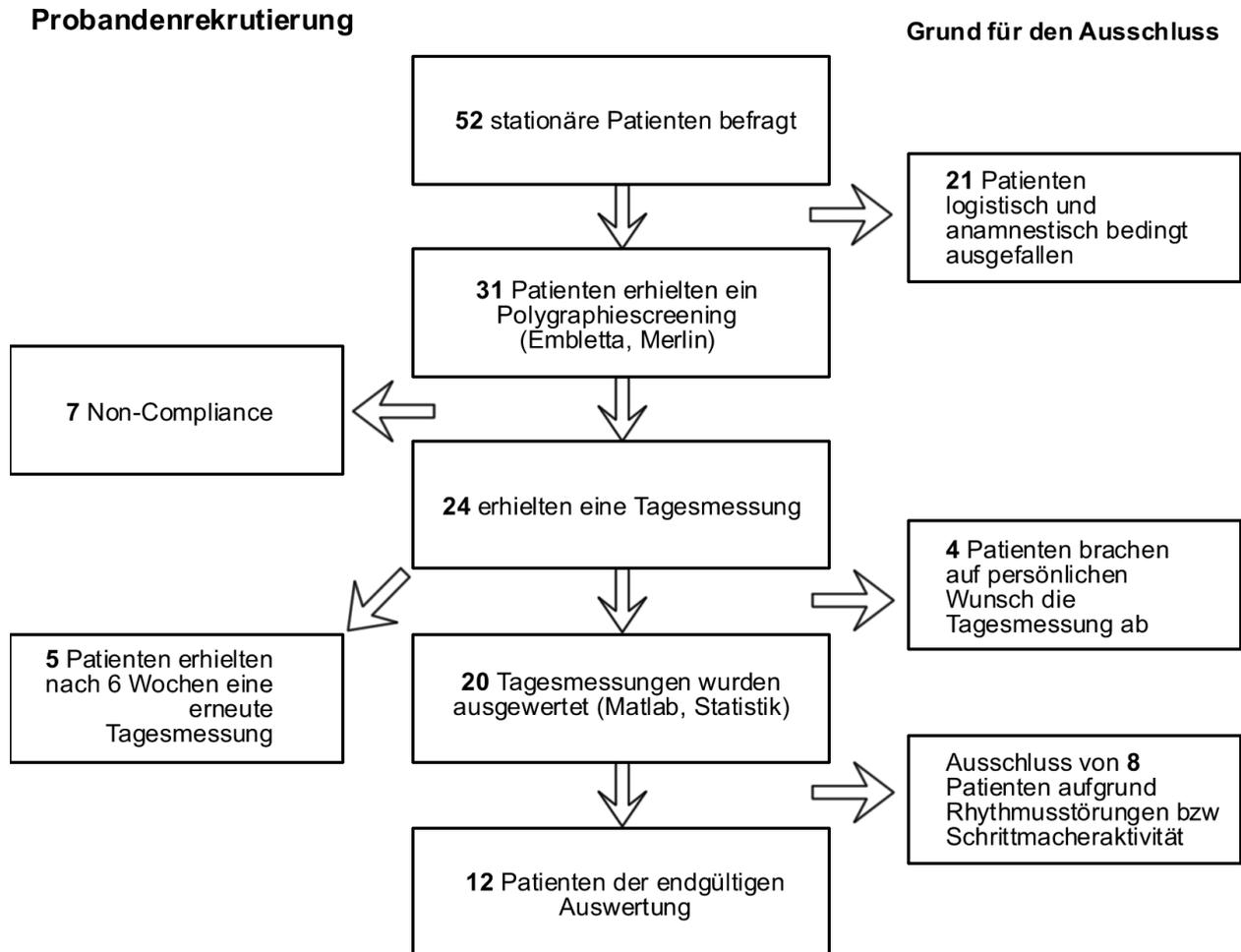


Abbildung 1: Probandenrekrutierung

3.2 Signalverarbeitung und Analyse

3.3 Datenerhebung der kardiorespiratorischen Parameter

Der Atemfluss wurde mittels Thermoelement, Flowsensor und die Thorax- und Abdomenexkursionen mit Dehnungsgurten nach dem Piezo-Prinzip gemessen (Pro-Tech Services, Inc., Woodville, WA, USA).

Die EKG-Ableitung erfolgte nach Einthoven (II). Der Blutdruck wurde kontinuierlich und noninvasiv durch das Portapres-M2-System (TNO-TPD, Amsterdam, Niederlande siehe Abbildung 1.) erfasst. Es arbeitet nach der Patch Clamp. Methode von Penaz und den Physiological-Calibration-Kriterien von Wesseling⁷².

Die enthaltene Höhenkorrektur ermöglicht eine der intraarteriellen RR-Messung⁷³ vergleichbaren Erfassung des Blutdrucks mit einer oberen Grenzfrequenz von 40-60 Hz.

Zusätzlich wurde der Blutdruck konventionell nach jedem Protokollpunkt nach der Riva Rocci Methode.

Sowohl das Screening über Nacht als auch die Tagesmessungen erfolgten über einen Polygraphen (EMBLA, Flaga hf, Reykjavik, Island).

Alle gemessenen Signale (Kontinuierlicher Blutdruck, EKG und Atmung) wurden zeitsynchron mit 200 Hz abgetastet und auf dem Datenträger des PCs gespeichert (6 Minuten).

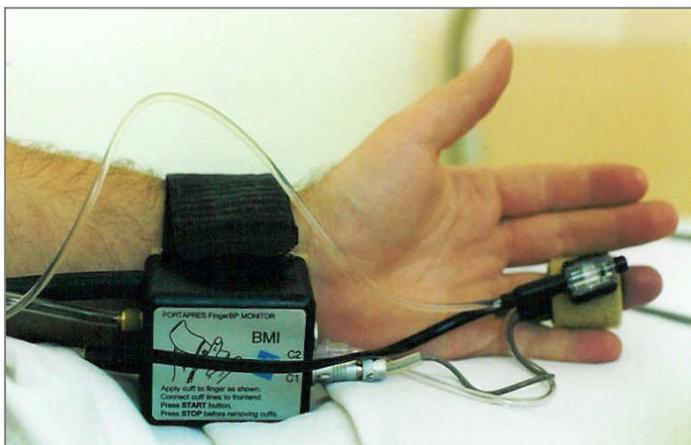


Abbildung 2: Portapres: noninvasive fingerarterielle Blutdruckmessung

3.4 Zeitreihen: Tachnogramm, Systogramm und Respirogramm

Die R-Zacken eines 6min Protokollpunktes wurden mit Hilfe des Schwellenwertkriterium detektiert. (Schwellenwertkriterium: 1. Ableitung $f'(x)$ unter Hinzuziehen der 2. Ableitung $f''(x)$ des EKG).

Anschließend wurde der zeitliche Abstand zwischen zwei R-Zacken, die Herzperiodendauer, in Millisekunden bestimmt.

Außer der Zeitreihen für die Herzperiodendauer wurden Beat to Beat-Zeitreihen sowohl für den systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck (BDS, BDD, BDM) berechnet.

In der weiteren Analyse wurde ein 3 minütiger Zeitabschnitt mit möglichst fehler- bzw. störungsfreien Signalen zur weiteren Bearbeitung ausgesucht.

Dieser wurde korrigiert und von Artefakten befreit. Mussten mehr als 10 Werte korrigiert werden konnte das Intervall nicht mehr verwertet werden.

Um Signale unterschiedlicher Herzfrequenz besser differenzieren zu können wurden die Zeitreihen in Beatreihen umgewandelt.

Nachfolgend wurden aus den berechneten Zeitreihen der Herzperiodendauer (Tachnogramm, msec) und des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckes (Systogramm, mmHg) statistische Größen des Zeitbereiches (Median, Perzentile) berechnet. Das Tachnogramm, das Systogramm sowie das integrierte Thoraxsignal (Respirogramm) nach dem Verfahren der kubischen Splines interpoliert und mit 4 Werten pro Herzschlag erneut abgetastet.

Analysiert wurden folgende **Parameter**:

MW-HPD

STD-HPD

RMSSD-HPD

MW-BDS

MW-BDM

MW-BDD

STD-BDS

STD-BDM

STD-BDD

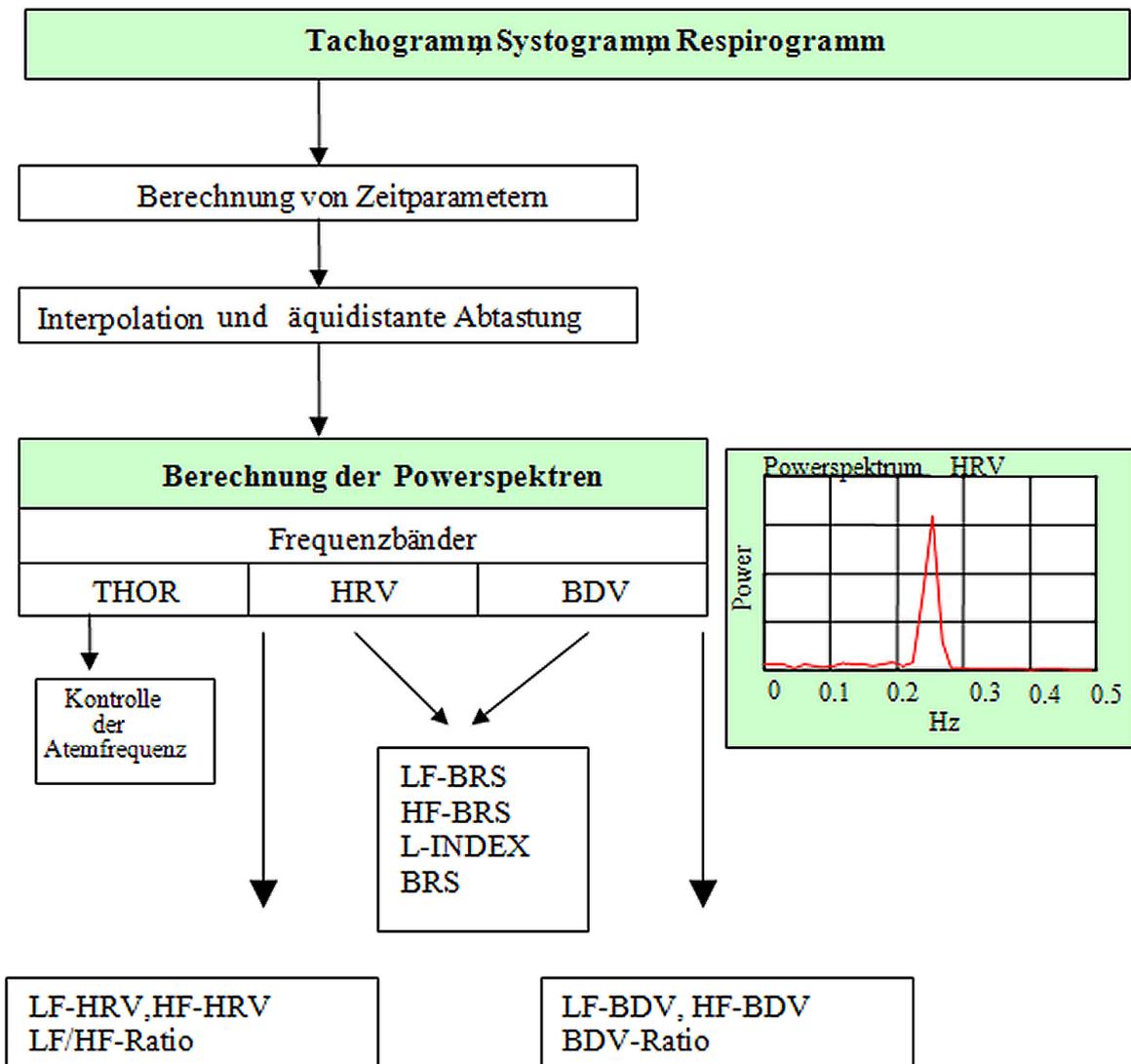


Abbildung 3: Signalanalyse I

3.5 Signalanalyse

Bearbeitet wurden die Aufzeichnungen mit Hilfe einer im Schlaflabor entwickelten Software dem Matlab5 (The Math Works, Inc., Natick, MA, USA).

Hierbei wurden alle höherfrequenten (Grenze: 30Hz) Störungen jeglicher Signale mit einem Butterworth-Tiefpaßfilter entfernt.

Außerdem wurden aus dem EKG-Signal die Baselineschwankungen (Hochpassfilter, Grenzfrequenz 0,7Hz) beseitigt.

Leistungsspektren und Frequenzbänder

Die Leistungsspektren von HRV, BPV, BRS wurden mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation berechnet.

Sie ermöglicht die Darstellung der rhythmischen Komponente von HRV, BPV, BRS durch Zerlegung der Zeitreihen in überlagerte Teilschwingungen.

Diese Teilschwingungen können als Sinus/Kosinusfunktion, welche durch Frequenz, Amplitude und Phasenlage gekennzeichnet sind, dargestellt werden.

Alle drei Parameter können in 2 wesentliche Hauptfrequenzbänder unterteilt werden.

Es handelt sich zum einen um das niederfrequente (low frequency 0,04-0,15Hz) LF-Band sowie um das hochfrequente (high frequency 0,15-0,4Hz) HF-Band.

Bestimmt werden die Bänder durch das Integral der Kurve über dem zugehörigen Frequenzband.

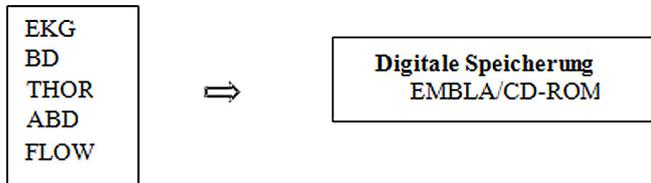
Die unterschiedlichen Frequenzbänder charakterisieren auch die unterschiedliche Verteilung von Sympathikus- und Parasympathikusaktivität.

Die ausführliche Beschreibung der Frequenzen und deren Bedeutung wurde in der Einleitung näher erläutert.

Es wurden Parameter folgender Leistungsspektren berechnet:

HRV:	BDV:	BRS:
-LF	-LF	-LF
-HF	-HF	-HF
-LF/HF	-LF/HF	-L-Index

Tagesmessung



Analyse in Matlab5®

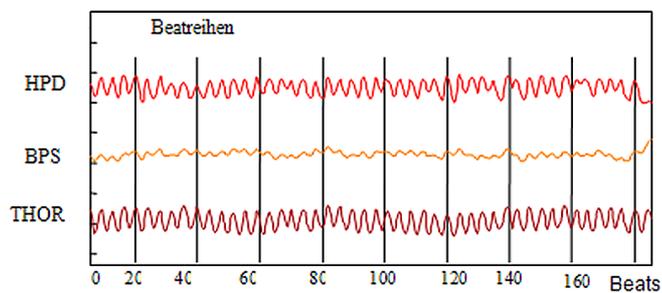
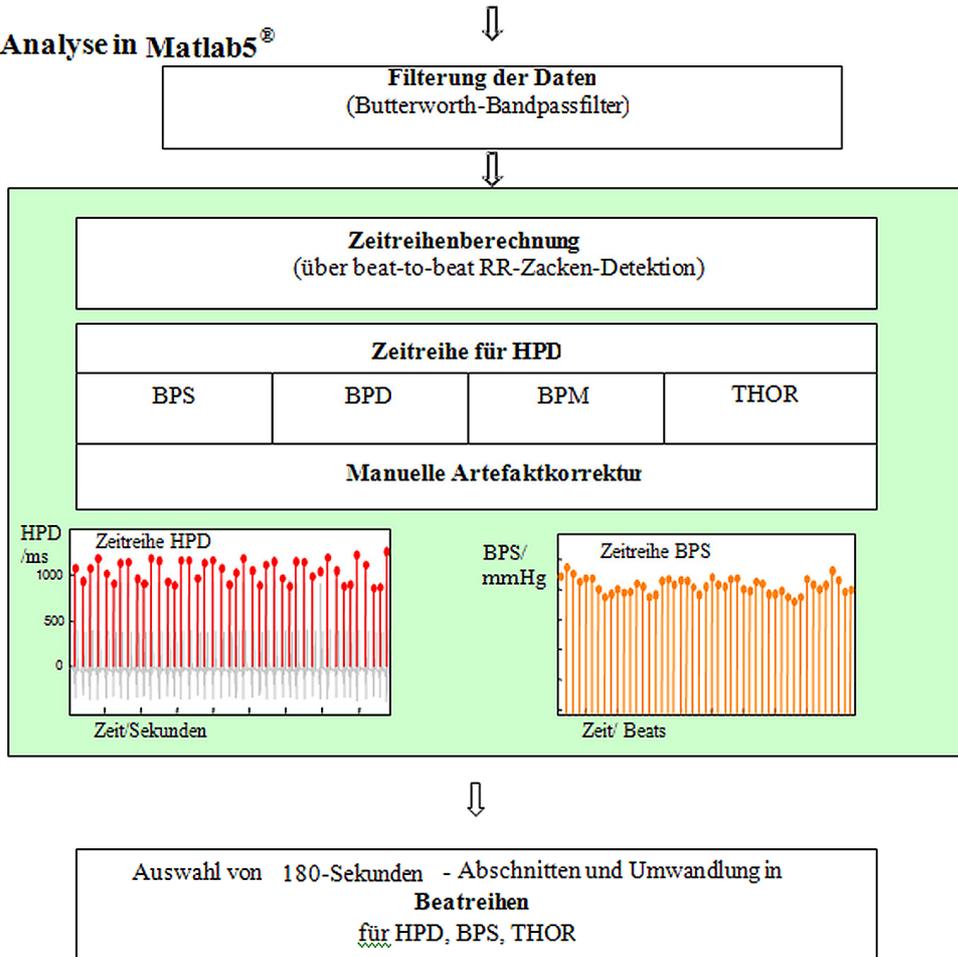


Abbildung 4: Signalanalyse II

4 ERGEBNISSE

Es wurden je 14 Parameter des autonomen Tonus bei den folgenden fünf verschiedenen Vergleichsgruppen untersucht.

1.Kontrollgruppe-RDI>10h(n=6) (gesunde Probanden-Herzinsuffiziente mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index größer als 10 pro Stunde)

2.Kontrollgruppe-RDI<10h(n=6) (gesunde Probanden-Herzinsuffiziente mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index kleiner als 10 pro Stunde)

3.Kontrollgruppe-CS (n=5) (gesunde Probanden-Herzinsuffiziente mit Cheyne Stokes Atmung)

4.RDI<10h(n=6)-RDI>10h(n=6) (Herzinsuffiziente mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index kleiner als 10 pro Stunde-Herzinsuffiziente mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index größer als 10 pro Stunde)

5.RDI<10h(n=6)-CS(n=5) (Herzinsuffiziente mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index kleiner als 10 pro Stunde-Herzinsuffiziente mit Cheyne Stokes Atmung)

4.1.1 *Vegetativer Tonus der Kontrollgruppe im Vergleich zu Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit einem RDI >10/h*

4.1.1.1 Herzperiodendauer (RMSSD-HPD)

Bei diesem Parameter wurde kein signifikanter Unterschied ($p < 0.05$) beim Vergleich von Kontrollpersonen und herzinsuffizienten Patienten mit einer SBAS festgestellt.

Die Werte variierten bei der Kontrollgruppe auch mit Änderung der Atemfrequenz (12 und 15/min) kaum. Bei Spontanatmung betrug der Wert 23 ms, bei einer Atemfrequenz von 12/min 24 ms und bei 15/min 22.9 ms. Die RMSSD-HPD-Werte in der Patientengruppe waren mit Ausnahme der 15/min Atmung etwas niedriger. Der Ruheatmungs-Wert betrug hier 16.1 ms, der bei 12/min Atmung 21.8 ms und bei 15/min 26.7 ms. Deutlich niedrigere Werte fanden sich bei den Patienten während der langsamen 6/min Atmung (13.7 ms) und der Ruheatmung nach Beendigung der Atemmanöver (15.3 ms).

4.1.1.2 Mittelwerte der Herzperiodendauer (MW-HPD)

Für diesen Parameter ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen in allen 3 Versuchsreihen, bei Ruheatmung ($p=0.005$), bei 12/min ($p= 0.071$) und bei 15/min ($p=0.01$).

Deutlich höhere Werte fanden sich bei der Kontrollgruppe während der Ruheatmung (913,7 ms vs. 772 ms), bei 12/min Atmung (879,3 ms vs. 797,5 ms) und auch bei 15/min (906,2 ms vs. 780,7 ms).

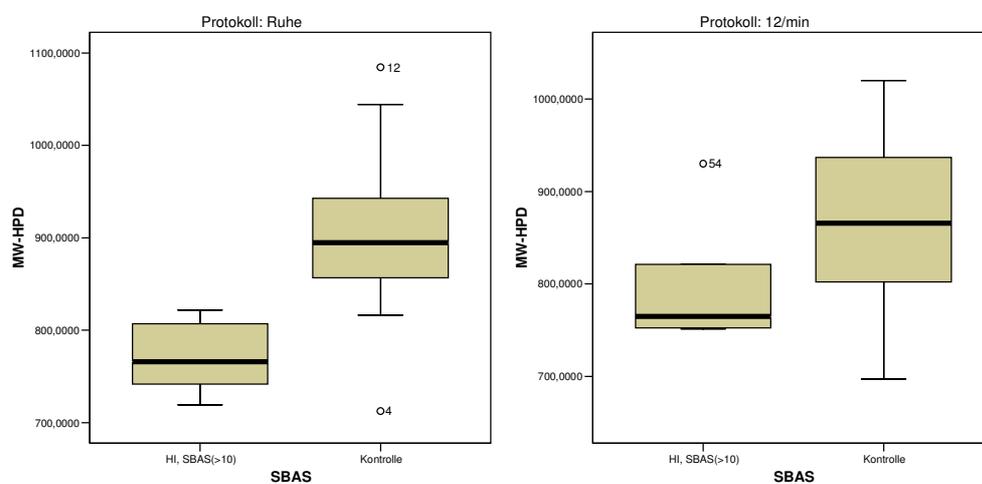


Abbildung 5: Signifikanter Unterschied der MW-HPD beim Vergleich Gesunde mit CHF+SBAS in Ruheatmung

Abbildung 6: Nicht-signifikanter Unterschied der MW-HPD beim Vergleich Gesunde mit CHF+SBAS in 12/min Atmung

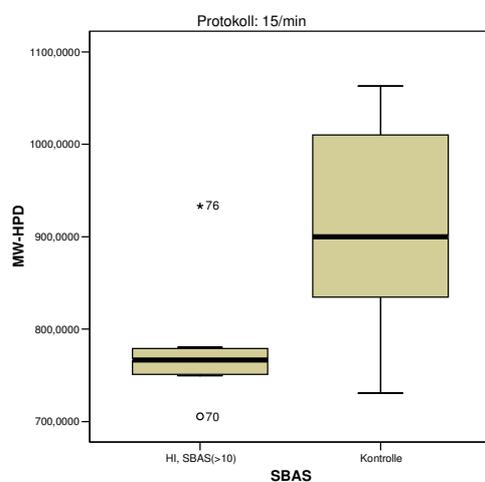


Abbildung 7: Signifikanter Unterschied der MW-HPD beim Vergleich Gesunde mit CHF+SBAS in Ruheatmung

Mittelwerte des systolischen Blutdrucks (MW-BDS)

Bei Ruheatmung und kontrollierter Atmung mit 12/min ergaben sich signifikante Unterschiede ($p= 0,001$ und $p= 0,02$). Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug in Ruhe bei den Probanden 117.5 mmHg und bei den Patienten 71.6 mmHg. Der systolische Blutdruck stieg in beiden Gruppen mit Erhöhung der Atemfrequenz an. Während die Kontrollgruppe bei 12/min einen Wert von 128.2 mmHg und bei 15/min 127.2 mmHg aufwies, waren es bei den Patienten bei 12/min 101.6 mmHg sowie 111.2 mmHg bei 15/min.

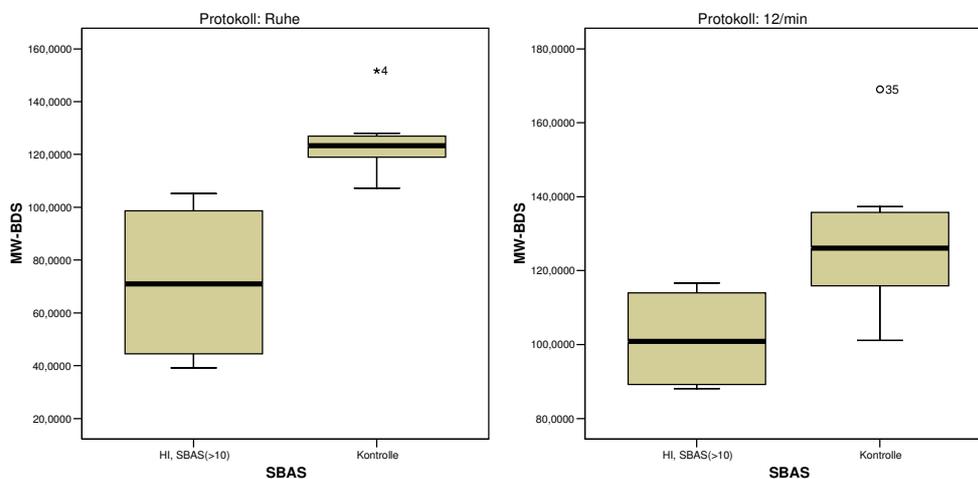


Abbildung 8: Signifikanter Unterschied der MW-BDS beim Vergleich Gesunde mit CHF+SBAS in Ruheatmung

Abbildung 9: Signifikanter Unterschied der MW-BDS beim Vergleich Gesunde mit CHF+SBAS in 12/min Atmung

4.1.1.3 Mittelwerte des mittleren Blutdruckes (MW-BDM)

Der MW-BDM verhielt sich ähnlich dem systolischen Blutdruck. Er stieg mit Erhöhung der Atemfrequenz in beiden Gruppen. Die Patientengruppe wies niedrigere Werte als die Kontrollgruppe auf.

Der MW-BDM betrug in der Kontrollgruppe in Ruhe 81,5 mmHg, unter 12/min 84,2 mmHg und bei 15/min 88,3 mmHg. Für die Patienten ergab sich entsprechend ein mittlerer Blutdruck von 54,6 mmHg, 73,9 mmHg und 82,1 mmHg.

4.1.1.4 Mittelwert des diastolischen Blutdruckes (MW-BDD)

Mit Erhöhung der Atemfrequenz stiegen auch die Werte des diastolischen Blutdruckes. Der diastolische Blutdruck bei den Patienten betrug in Ruhe 44,9 mmHg, bei 12 Atemzügen pro Minute 60,1 mmHg und bei 15/min 67,8 mmHg. Etwas höher lagen die Werte bei den Probanden (60.7, 64.3 und 66.3 mmHg).

4.1.1.5 Herzfrequenzvariabilität im Low Frequency Bereich (LF-HRV)

Die Parameter der LF-HRV waren bei den Patienten in allen Protokollpunkten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht.

Eine Tendenz zu niedrigeren Werten bei Zunahme der Atemfrequenz war in beiden Untersuchungskollektiven erkennbar.

Bei den Patienten betrug die LF-HRV in Ruhe 11,9 ms², bei 12/min 14,1 ms² und bei 15/min 10,6 ms², bei den Probanden 11,5 ms², 11,8 ms² und 9,5 ms².

4.1.1.6 Systolische Blutdruckvariabilität im Low- Frequency (LF-BDS) Bereich

Dieser Parameter war in der Patientengruppe durchgehend in allen Protokollpunkten höher als in der Kontrollgruppe: 0,9 vs. 0.4 ms² in Ruhe, 2,1 ms² vs. 0.3 ms² bei 12/min und 1,3 vs. 0,4 ms² bei 15/min.

4.1.1.7 Herzfrequenzvariabilität im High-Frequency (HF-HRV) Bereich

Die HF-HRV Werte waren bei den Patienten ausnahmslos niedriger als bei den Probanden: 5.8 vs. 10.6 ms² in Ruhe, 9.8 vs. 22,1 ms² bei 12/min und 7.1 vs. 12,1 ms² bei 15/min Atmung.

4.1.1.8 Systolische Blutdruckvariabilität im High Frequency (HF-BDS) Bereich

Anders als bei der HF-HRV waren die Parameter bei den Patienten in allen Atemprotokollen höher als bei den Probanden: 0,4 vs. 0.1 ms². In Ruhe, 4,0 vs. 0.1 ms² bei 12/min und 1,0 vs. 0.1 ms² bei 15/min (p= 0,02).

4.1.1.9 LF/HF-HRV Ratio

Die Patientengruppe wies in allen 3 Protokollpunkten höhere Werte auf. Für die Ruheatmung waren es 2,8 ms², 2,0 ms² und 1,7 ms² betrug die Werte bei einer Atemfrequenz von 12/min und 15/min.

Die Werte der Vergleichsgruppe betrugen in Ruhe 1,9 ms², 0,7 ms² bei 12/min und 1,1 ms² bei einer Atemfrequenz von 15 Zügen pro Minute.

Eine Signifikanz von $p=0,022$ ergab sich bei einer Atemfrequenz von 12/min.

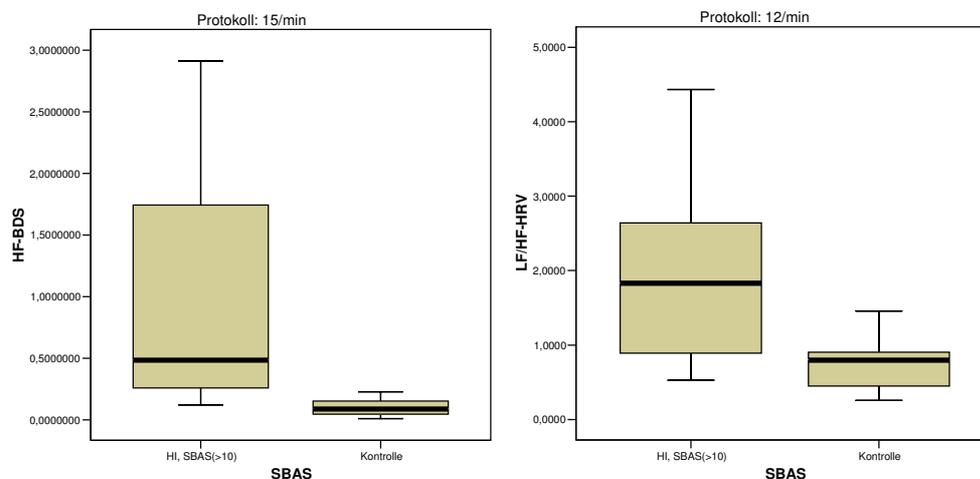


Abbildung 10: Signifikanter Unterschied der HF-BDS beim Vergleich Gesunde mit CHF+SBAS in 15/min Atmung

Abbildung 11: Signifikanter Unterschied der LF/HF-HRV beim Vergleich Gesunde mit CHF+SBAS in 12/min Atmung

4.1.1.10 Ratio der LF/HF-BDS

Während Ruheatmung ergab sich für die Probanden ein Wert von 10 und für die Patienten von 2,0 ms² ($p=0,06$). Bei 12/min Atmungsfrequenz zeigte sich kein Unterschied. Bei 15 Atemzügen pro Minute war der Wert bei den Probanden mit 7,3 ms² höher bei den Patienten (2,1 ms²).

4.1.1.11 Barorezeptorsensitivität im Low Frequency Bereich (BRS-LF)

Die Werte der Kontrollgruppe waren gegenüber der Patientengruppe gering, nicht signifikant, erhöht.

Auch die Änderungen in der jeweiligen Gruppe bei Variation der Atmungsfrequenz waren nicht signifikant. Die BRS-LF betrug bei den Patienten 2,3, 3,9 und 2,4 ms/mmHg (Ruhe, 12/min und 15/min) sowie bei den Probanden 5,1, 6,1 und 5,3 ms/mmHg.

4.1.1.12 Barorezeptorsensitivität im High Frequency Bereich (BRS-HF)

Die Werte der Probanden waren in allen Protokollpunkten höher (nicht signifikant): 15,5 vs. 2,3 in Ruhe, 16,8 vs. 5,8 bei 12/min und 13,3 vs. 3,6 ms/mmHg bei 15/min.

4.1.1.13 Barorezeptorsensitivität (BRS-Ratio)

Die BRS war bei den Probanden in allen drei Atmungsprotokollen niedriger als bei den Patienten: 5,5 vs. 10,2 ms/mmHg in Ruhe, 4,7 vs. 11,5 ms/mmHg bei 12/min und 3,0 vs. 9,3 ms/mmHg bei 15/min Atmung.

4.1.2 *Parameter des vegetativen Tonus bei Probanden und herzinsuffizienten Patienten mit einem RDI <10/h*

4.1.2.1 Herzperiodendauer (RMSSD-HPD)

Die RMSSD-HPD änderte sich bei Variation der Atmungsfrequenz weder bei den Probanden noch den Patienten. Sie war bei den Patienten jeweils höher als bei den Probanden: 40,4 vs. 23,0 ms in Ruhe, 35,4 vs. 24,0 ms bei 12/min und 35,8 vs. 22,9 ms bei einer Atemfrequenz von 15/min.

4.1.2.2 Mittelwert der Herzperiodendauer (MW-HPD)

Die MW-HPD änderte sich bei Variation der Atmungsfrequenz weder bei den Probanden noch den Patienten. Sie war bei den Patienten jeweils höher als bei den Probanden: 946,6 vs. 913,7 in Ruhe, 927,1 vs. 897,3 bei 12/min und 906,2 vs. 898,7 ms bei einer Atemfrequenz von 15/min.

4.1.2.3 Mittelwert des systolischen Blutdruckes (MW-BDS)

Der Blutdruck zeigte in Abhängigkeit der Atmung in beiden Gruppen keine wesentlichen Schwankungen und war bei den Probanden gering höher als bei den Patienten: 117,5 vs. 102,9 mmHg in Ruhe, 128,2 vs. 104,5 mmHg bei 12/min und 127,1 vs. 106,9 mmHg bei 15/min Atmung.

4.1.2.4 Mittelwert des mittleren Blutdruckes (MW-BDM)

Auch der systolische Blutdruck ist bei den Patienten gering niedriger als bei den Probanden. In beiden Gruppen steigt er mit der der Atemfrequenz leicht an: 73,2 vs. 81,5 in Ruhe, 74,8 vs. 84,2 mmHg bei 12/min und 79,2 vs. 88,3 mmHg bei Atmung mit einer Frequenz von 15/min.

4.1.2.5 Mittelwert des diastolischen Blutdruckes (MW-BDD)

Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen oder den Atmungsprotokollen: In Ruhe waren es 60,7 vs. 59,5, bei 12/min 64,3 vs. 61,9 und bei 15/min 66,3 vs. 67,2 mmHg im Vergleich Probanden und Patienten.

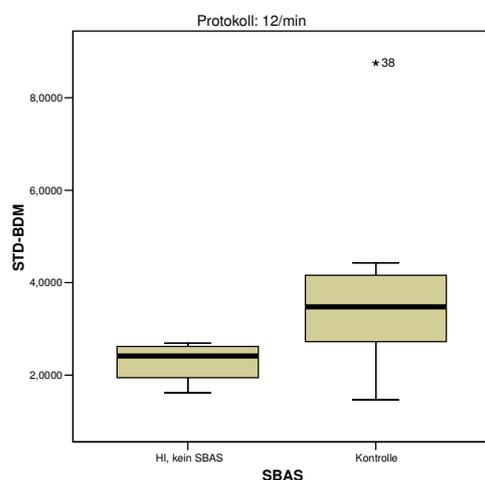


Abbildung 12: Signifikanter Unterschied der STD-BDM beim Vergleich Gesunde mit CHF+SBAS in 12/min Atmung

4.1.2.6 Low Frequency Power der Herzfrequenzvariabilität (LF-HRV)

Die Werte waren bei den Probanden während Ruheatmung und 12/min Atmung gering höher (11,5 vs. 7,6 ms² und 11,8 vs. 10,0 ms²), bei der 15/min Atmung jedoch bei den Patienten 10,3 vs. 9,5 ms².

4.1.2.7 Low Frequency Power des systolischen Blutdruckes (LF-BDS)

Es zeigten sich keine Unterschiede. In Ruhe betrug die LF-BDS $0,4 \text{ ms}^2$ vs. $0,5 \text{ ms}^2$ (Probanden vs. Patienten) und bei der 15/min Atmung $0,4$ vs. $0,3 \text{ ms}^2$. Bei einer AF von 12/min war der Wert jeweils $0,3 \text{ ms}^2$.

4.1.2.8 High Frequency der Herzfrequenzvariabilität (HF-HRV)

Die HF-HRV der Gesunden war, wenn auch nicht signifikant, gegenüber den CHF-Patienten ohne SBAS, erhöht. In Ruhe waren es $10,6 \text{ ms}^2$, bei 12/min waren es $22,1 \text{ ms}^2$ und bei 15/min $12,1 \text{ ms}^2$ im Vergleich zu $7,6 \text{ ms}^2$ in Ruhe, $10,3 \text{ ms}^2$ bei 12/min und 15/min in der Patientengruppe.

4.1.2.9 High Frequency Power des systolischen Blutdruckes (HF-BDS)

Die HF-BDS war bei den Patienten leicht erhöht (in Ruhe $0,5$ sowie bei 12 und 15/min Atmung $0,3 \text{ ms}^2$). In der Kontrollgruppe wurde für alle Protokollpunkte $0,1 \text{ ms}^2$ gemessen.

4.1.2.10 Ratio (LF/HF) der HRV

Die Probanden zeigten in allen Protokollpunkten höhere Werte. In Ruhe waren es $1,9$, bei 12/min $0,7$ und bei 15/min $1,1 \text{ ms}^2$. Bei den Patienten waren es $0,6$ in Ruhe und bei 12/min Atmung und $0,4 \text{ ms}^2$ während einer AF von 15/min ($p=0,01$).

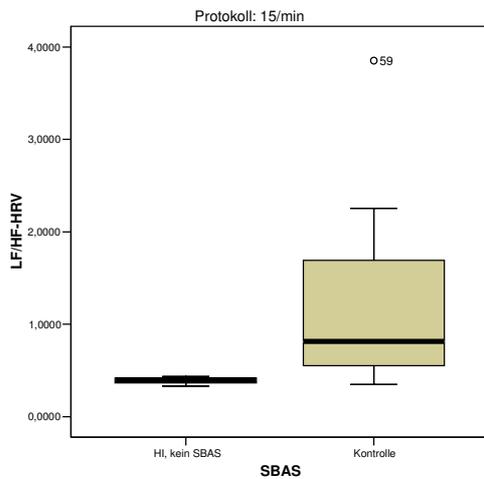


Abbildung 13: Signifikanter Unterschied der LF/HF HRV beim Vergleich Gesunde mit CHF ohne SBAS in 15/min Atmung

4.1.2.11 Ratio (LF/HF) der systolischen Blutdruckvariabilität

In allen drei Atemprotokollen konnten bei den Probanden höhere Werte als bei den Patienten festgestellt werden. In Ruhe 10,0 vs. 1,6 ms² (p=0.004), bei 12/min 3,1 vs. 1,4 ms² und bei 15/min 7,3 vs. 1,8 ms².

4.1.2.12 Low-Frequency Power der Barorezeptorsensitivität (BRS-LF)

In Ruhe und bei 12/min waren gering höhere Werte bei den Patienten zu verzeichnen, bei der 15/min Atmung bei den Probanden: Ruhe 5,1 vs. 5,7 ms², 12/min 6,1 vs. 7,1 ms² und 15/min 5,3 vs. 3,6 ms².

4.1.2.13 High Frequency Power der Barorezeptorsensitivität (BRS-HF)

Die Probanden zeigten jeweils höhere Werte (nicht signifikant): Probanden 15,5, 16,8 und 13,3 ms², Patienten 11,9, 9,1 und 7,6 ms².

4.1.2.14 Barorezeptorsensitivität (BRS-Ratio)

Die Probanden hatten eine gering höhere BRS als die Patienten. In Ruhe waren es 10,2 vs. 8,8, bei 12/min 11,5 vs. 8,1 und bei 15/min 9,3 vs. 5,6 ms².

4.1.3 Parameter des vegetativen Tonus bei Probanden im Vergleich zu CHF-Patienten mit Cheyne-Stokes Atmung

4.1.3.1 Herzperiodendauer (RMSSD-HPD)

Dieser Parameter zeigte kaum Unterschiede in den beiden untersuchten Gruppen mit leichter Tendenz zu höheren Werten bei den Patienten.

4.1.3.2 Mittelwert der Herzperiodendauer (MW-HPD)

Die MW-HPD der Probanden war in allen Atemprotokollen höher. Der Ruhewert bei den Probanden lag bei 913, bei den Patienten bei 779,0 ms ($p=0.015$). Bei 12/min waren es 879 vs. 814,4 ms, bei 15/min 906,2 vs. 787,0 ms ($p=0.026$).

4.1.3.3 Mittelwert des systolischen Blutdruckes (MW-BDS)

Der Mittelwert bei den Probanden war in Ruhe mit 117,5 höher als bei den Patienten 72,2 mmHg ($p=0.022$), geringer auch bei 12/min (128,2 vs. 100,9 mmHg) und 15/min (127,1 vs. 116,1 mmHg).

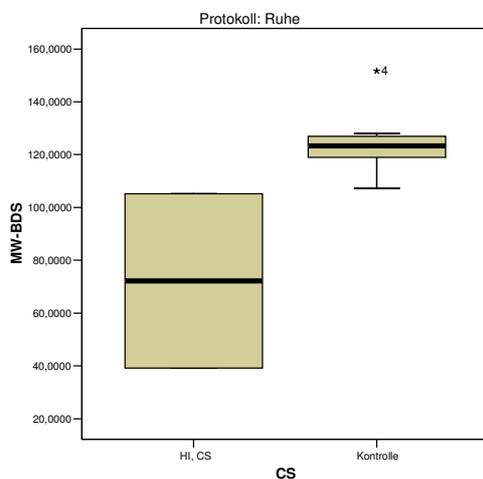


Abbildung 14: Signifikanter Unterschied der MW-BDS beim Vergleich Gesunde mit CHF+ Cheyne Stokes Atmung in Ruheatmung

4.1.3.4 Mittelwert des mittleren Blutdruckes (MW-BDM)

Nicht signifikant, jedoch deutlich höher lagen die MW-BDM Werte der Probanden im Vergleich zur CS-Gruppe in Ruhe (81,5 vs. 59,5 mmHg) Bei 12/min (84,2 vs. 75,7 mmHg) und 15/min (88,3 vs. 89,9 mmHg) waren die Werte ähnlich.

4.1.3.5 Mittelwert des diastolischen Blutdruckes (MW-BDD)

Mit Ausnahme der 15/min Atmung fanden sich für die Kontrollgruppe höhere Drücke als in der CS-Gruppe: Ruheatmung 60,7 vs. 50,3 mmHg und 12/min 64,3 vs. 60,8 mmHg. Bei einer AF von 15/min überstieg der Druck in der CS-Gruppe mit 74,6 mmHg den der Probandengruppe (66,3 mmHg).

4.1.3.6 Low Frequency Power der Herzfrequenzvariabilität (LF-HRV)

Die Patienten zeigten höhere (nicht signifikant) Werte als die Probanden: Ruhe 12,1 vs. 11,5 ms², 12/min 20,9 vs. 11,8 ms² und 15/min 14,7 vs. 9,5 ms².

4.1.3.7 Low Frequency Power des systolischen Blutdruckes (LF-BDS)

Die höheren Werte lagen auf Seiten der Patientengruppe. In Ruhe waren es 1,3 ms² zu 0,4 ms².

Mit 0,5 ms² bei 12 und 15 Atemzügen in der Minute lagen die Werte der CS-Gruppe leicht über denen der Kontrollgruppe mit 0,3 ms² bei 12/min und 0,4 ms² bei 15 Atemzügen in der Minute.

4.1.3.8 High Frequency der Herzfrequenzvariabilität (HF-HRV)

Die HF-HRV lag in der CS Gruppe immer unterhalb der Kontrollgruppenwerte.

Der Ruhewert der Kontrollgruppe betrug 10,6 ms² zu 5,4 ms². Bei 12/min waren es 22,1 ms² in der Kontrollgruppe zu 14,3 in der Patientengruppe.

Bei 15 Atemzügen in der Minute 12,1 ms² zu 9,7 ms².

4.1.3.9 High Frequency des systolischen Blutdruckes (HF-BDS)

Dieser Parameter unterscheidet sich in beiden Gruppen kaum. In der gesunden Gruppe war der Wert $0,1 \text{ ms}^2$ in allen Protokollpunkten vorhanden.

Etwas höhere Werte fand man in der CS-Gruppe mit $0,4 \text{ ms}^2$ in Ruhe, $0,1 \text{ ms}^2$ bei $12/\text{min}$ und $0,3 \text{ ms}^2$ bei einer Atemfrequenz von $15/\text{min}$.

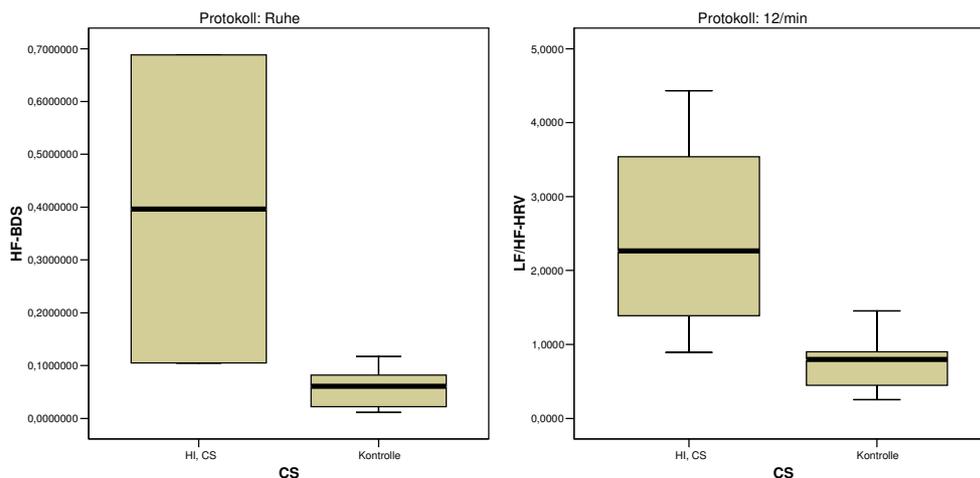


Abbildung 15: Signifikanter Unterschied der HF-BDS beim Vergleich Gesunde mit CHF+Cheyne Stokes Atmung in Ruheatmung

Abbildung 16: Signifikanter Unterschied der LF/HF- HRV beim Vergleich Gesunde mit CHF+Cheyne Stokes Atmung in $12/\text{min}$ Atmung.

4.1.3.10 LF/HF-HRV Ratio

Die höhere Ratio lag auf Seiten der CS-Patienten. In Ruhe waren es $16,1 \text{ ms}^2$ zu $1,9 \text{ ms}^2$ in der Kontrollgruppe.

Bei einer AF von $12/\text{min}$ waren es in der CS-Gruppe $2,5 \text{ ms}^2$ zu $0,7 \text{ ms}^2$ bei den Gesunden. Hier ergab sich auch eine Signifikanz von $p = 0,01$

Auch der $15/\text{min}$ Wert lag in der CS-Gruppe mit $1,0 \text{ ms}^2$ höher als in der Kontrollgruppe.

4.1.3.11 LF/HF-BDS Ratio

Es konnte bei der Auswertung dieses Parameters kein eindeutiger Unterschied festgestellt werden.

4.1.3.12 Low-Frequency der Barorezeptorsensitivität (BRS-LF)

Die Ergebnisse der BRS-LF ergaben kaum Unterschiede. In Ruhe und bei einer AF von 15/min waren die Werte in der Kontrollgruppe gegenüber denen der Patientengruppe etwas erhöht. In Ruhe waren es 5,1 ms/mmHg bei den Gesunden zu 3,0 ms/mmHg in der Patientengruppe. Bei einer AF von 12/min waren es 6,1 ms/mmHg zu 6,4 ms/mmHg und bei einer AF von 15/min 5,3 ms/mmHg zu 4,4 ms/mmHg.

4.1.3.13 High Frequency der Barorezeptorsensitivität (BRS-HF)

Im Gegensatz zur BRS-LF bestand bei der BRS-HF ein signifikanter Unterschied ($p=0,022$ in Ruhe).

Auch in den übrigen Atemprotokollen waren die Parameter auf Seiten der Gesunden erhöht. In Ruhe standen sich der Wert 15,5 ms/mmHg bei den Gesunden zu 3,3 ms/mmHg in der CS-Gruppe gegenüber.

Bei einer AF von 12/min waren es 16,8 ms/mmHg zu 9,1 ms/mmHg.

Auch bei einer AF von 15/min blieben die Werte 13,3 zu 6,3 ms/mmHg der Kontrollgruppe höher als die der CS-Gruppe.

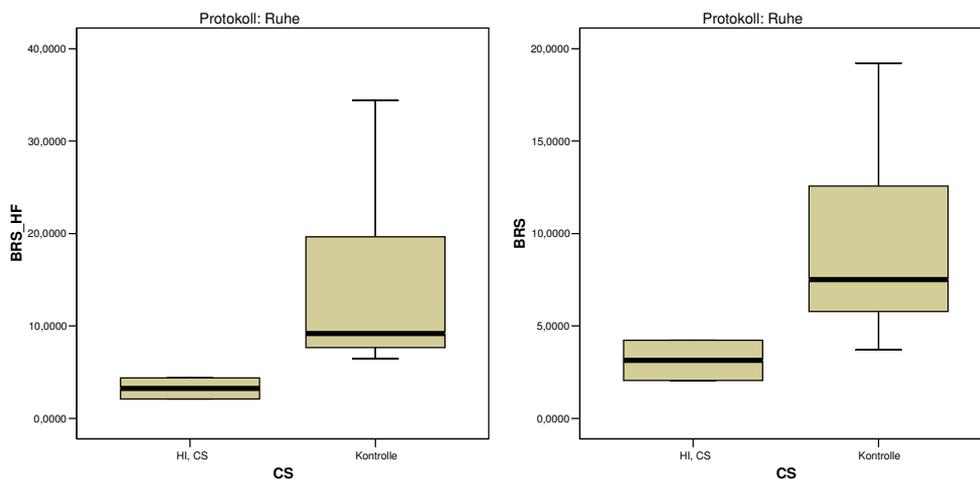


Abbildung 17: Signifikanter Unterschied der BRS-HF beim Vergleich Gesunde mit CHF+Cheyne Stokes Atmung in Ruheatmung

Abbildung 18: Signifikanter Unterschied der BRS beim Vergleich Gesunde mit CHF+Cheyne Stokes Atmung in Ruheatmung

4.1.3.14 Barorezeptorsensitivität (BRS-Ratio)

Auch hier bestand eine Signifikanz in Ruhe $p=(0,038)$. Die gesunde Gruppe verzeichnete in allen Atemprotokollen höhere Werte. In Ruhe waren es 10,2 ms/mmHg zu 3,1 ms/mmHg. Bei einer AF von 12/min waren es 11,5 zu 7,8 ms/mmHg und bei 15/min 9,3 zu 5,3 ms/mmHg.

4.1.4 Vegetativer Tonus der CHF-Patienten mit SBAS im Vergleich zu CHF-Patienten ohne SBAS

4.1.4.1 Herzperiodendauer (RMSSD-HPD)

Die eindeutig höheren Werte dieses Parameters konnten in der CHF-Gruppe ohne SBAS nachgewiesen werden.

Dies galt für alle Atemprotokolle. In Ruhe standen sich 40,4 ms zu 16,1 ms gegenüber. Bei 6/min waren es 31,3 ms zu 13,7 ms.

Bei einer Atemfrequenz von 12/min wurden 35,4 ms zu 21,8 ms gemessen.

Auch bei 15 Atemzügen in der Minute ergaben sich höhere Werte für die Patienten ohne SBAS, nämlich 35,8 ms zu 26,7 ms.

In beiden Gruppen fielen die Werte von 15/min auf den Ruhe 2 Wert. Bei der CHF-Gruppe ohne SBAS waren es 17,2. Mit SBAS waren es 15,3 ms.

4.1.4.2 Herzperiodendauerermittelwerte (MW-HPD)

Die Gruppe ohne SBAS zeigte in allen Atemvariationen höhere Werte als in der Vergleichsgruppe mit SBAS.

Unter Spontanatmung ergaben sich für die Patienten ohne SBAS 946,6 ms zu 772,0 ms mit SBAS.

Bei 6/min waren es 971,6 ms zu 793,3 ms und bei 12/min 927,1 ms zu 797,5 ms.

Der 15/min Wert in der Gruppe ohne SBAS betrug 898,7 ms zu 780,7 in der Gruppe mit SBAS.

In Ruhe 2 waren es 946,7 ms zu 785,1 ms.

4.1.4.3 Mittelwerte des systolischen Blutdruckes (MW-BDS)

Die höheren MW-BDS wiesen die Patienten ohne SBAS auf. In Ruhe waren es 102 mmHg, bei 6/min 109 mmHg, 12/min 104,5 mmHg, 106,9 bei 15/min und 114,3 bei Ruhe 2.

Im Vergleich dazu die niedrigeren Werte der Patienten mit SBAS: In Ruhe 71,6 mmHg, bei 6/min 98,4 mmHg, 12/min 101,6 mmHg, 15min 111,2 mmHg und 97,9 mmHg in Ruhe 2.

4.1.4.4 Mittelwerte des mittleren Blutdruckes (MW-BDM)

Auch die MW-BDM der Patienten ohne SBAS blieb höher als die der Patienten mit SBAS.

In Ruhe betrug der mittlere Blutdruck 73,2 mmHg, bei 6/min 76,3 mmHg, 12/min 74,8 mmHg, 15/min 79,2 mmHg und 82,9 mmHg in Ruhe 2.

Bei den Patienten mit SBAS ergaben sich in Ruhe 54,6 mmHg, 6/min 71,8 mmHg, 12/min 73,9 mmHg, 15/min 82,1 mmHg und in Ruhe 74,8 mmHg.

4.1.4.5 Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes (MW-BDD)

Der diastolische Blutdruck war in allen Atemprotokollpunkten bei den Patienten ohne SBAS höher als mit SBAS.

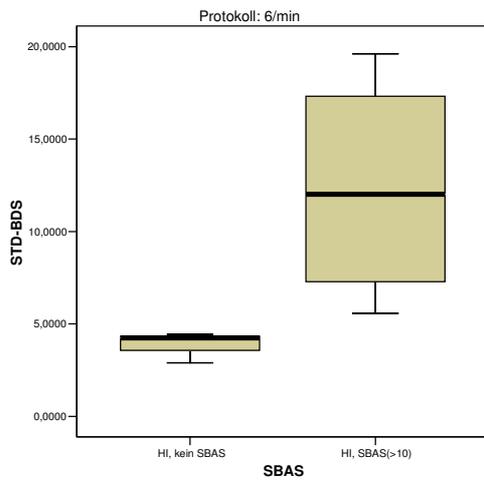


Abbildung 19: Signifikanter Unterschied der STD-BDS beim Vergleich CHF-Patienten mit CHF und ohne SBAS in 6/min Atmung

Abbildung 20: Signifikanter Unterschied der STD-BDS beim Vergleich CHF-Patienten mit CHF und ohne SBAS in Ruhe 2 Atmung

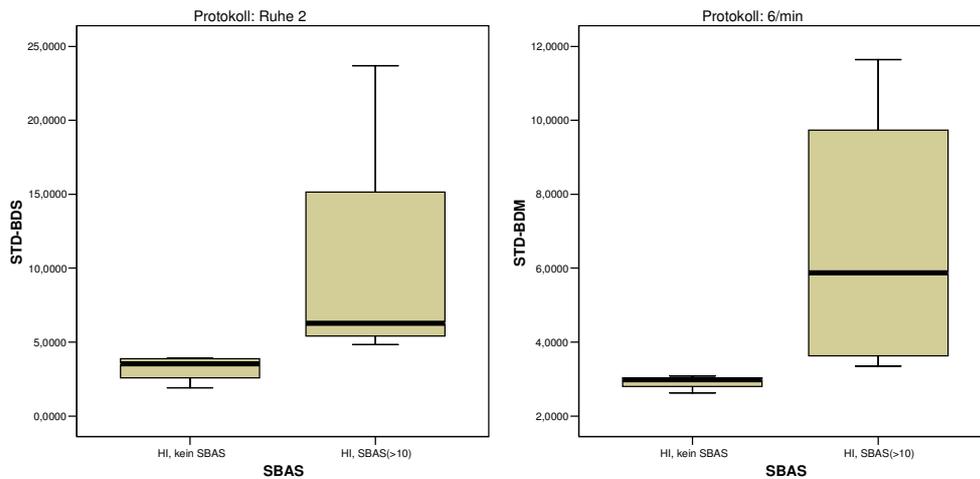


Abbildung 21: Signifikanter Unterschied der STD-BDM beim Vergleich CHF-Patienten mit und ohne SBAS in 6/min Atmung

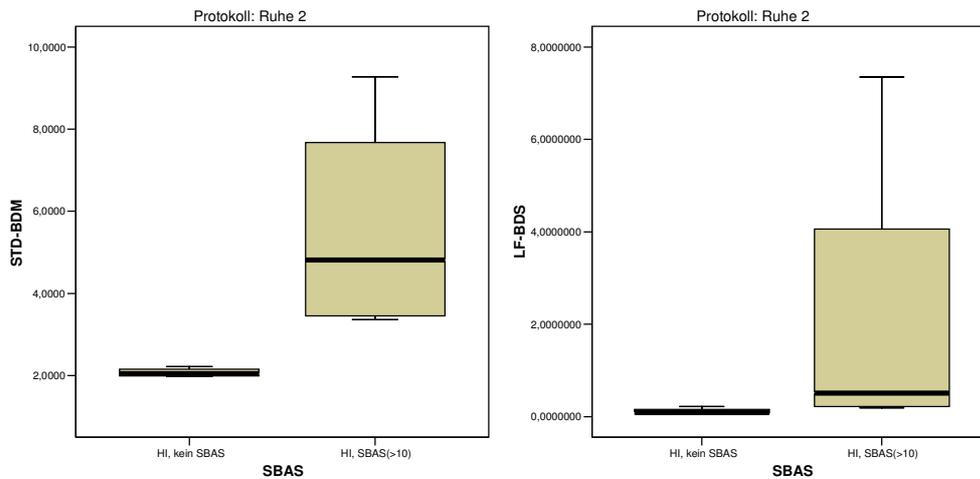


Abbildung 22: Signifikanter Unterschied der STD-BDM beim Vergleich CHF Patienten mit und ohne SBAS in Ruhe 2 Atmung

Abbildung 23: Signifikanter Unterschied der LF-BDS beim Vergleich CHF Patienten mit und ohne SBAS in Ruhe 2 Atmung

4.1.4.6 Low Frequency der Herzfrequenzvariabilität (LF-HRV)

Beim Vergleich dieses Parameters konnten keine deutlichen Unterschiede festgestellt werden.

Die Mehrheit der höheren Werte lagen auf Seiten der Patienten mit SBAS.

4.1.4.7 Low Frequency des systolischen Blutdruckes (LF-BDS)

Die LF-BDS war bei den Patienten mit SBAS deutlich gegenüber den Patienten ohne SBAS erhöht.

Bei der Ruhe 2 Atmung ergab sich sogar ein signifikanter Unterschied. ($p= 0,057$)

4.1.4.8 High Frequency der Herzfrequenzvariabilität (HF-HRV)

Die HF-HRV war bei Patienten ohne SBAS in allen Protokollen höher als bei bei Patienten mit SBAS.

4.1.4.9 High Frequency des systolischen Blutdruckes (HF-BDS)

Dieser Parameter war mit Ausnahme in Ruhe in allen Protokollpunkten bei Patienten mit SBAS höher als bei denen ohne SBAS.

4.1.4.10 Veränderungen LF/HF-HRV Ratio

Dieser Parameter zeigte überwiegend höhere Werte auf Seiten der Patienten mit SBAS. Bei einer AF von 12/min ergab sich eine Signifikanz von $p=0,03$.

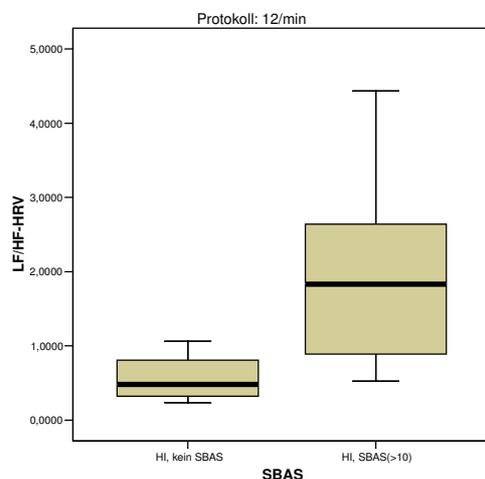


Abbildung 24: Signifikanter Unterschied der LF/HF HRV beim Vergleich CHF Patienten mit und ohne SBAS in 12 /min Atmung

4.1.4.11 LF/HF-BDS Ratio

Die höhere LF/HF-BDS Ratio verzeichnete die Patientengruppe mit SBAS in allen fünf Protokollpunkten.

4.1.4.12 Low-Frequency der Barorezeptorsensitivität (BRS-LF)

Eine höhere BRS-LF wurde bei der Patientengruppe ohne SBAS festgestellt.

4.1.4.13 High Frequency der Barorezeptorsensitivität (BRS-HF)

Für den Parameter BRS-HF ergaben sich deutlich höhere Werte in allen Atemvariationen beim Vergleich mit Patienten ohne SBAS.

Es wurde jedoch keine Signifikanz angezeigt.

4.1.4.14 Barorezeptorsensitivität (BRS-Ratio)

Eine deutlich höhere BRS konnte bei den Patienten ohne SBAS gegenüber denen mit SBAS nachgewiesen werden.

Es standen sich in Ruhe 8,8 ms/mmHg in der Gruppe ohne SBAS den 2,3 ms/mmHg der SBAS-Gruppe gegenüber. Bei einer AF von 6/min waren es 14,2 ms/mmHg zu 5,5 ms/mmHg, bei 12/min 8,1 ms/mmHg zu 4,7 ms/mmHg sowie bei 15/min 5,6 ms/mmHg und bei der Ruhe 2 Atmung waren es 9,4 ms/mmHg zu 4,5 ms/mmHg.

4.1.5 *Vegetativer Tonus der CHF-Gruppe ohne SBAS im Vergleich zu CHF-Patienten mit Cheyne-Stokes Atmung*

4.1.5.1 Herzperiodendauer(RMSSD-HPD)

Es konnte für alle Protokolle eine höhere RMSSD-HPD auf Seiten der CHF-Gruppe ohne SBAS gegenüber den CS-Patienten verzeichnet werden.

4.1.5.2 Herzperiodendauermittelwerte (MW-HPD)

Auch die MW-HPD Werte waren bei der CHF-Gruppe ohne SBAS höher als die Werte der CS-Gruppe.

4.1.5.3 Mittelwerte des systolischen Blutdrucks (MW-BDS)

In den überwiegenden Atemprotokollen konnten höhere MW-BDS Werte der CHF-Gruppe ohne SBAS gegenüber der CS-Gruppe festgestellt werden.

Nur während der AF von 15/min lag der höhere Wert bei der CS-Gruppe.

4.1.5.4 Mittelwerte des mittleren Blutdruckes (MW-BDM)

Der MW-BDM der Patienten ohne SBAS war denen der CS-Patienten sehr ähnlich. In den Protokollen Ruhe und 6/min waren die Drücke auf Seiten der Patienten ohne SBAS

höher und in den restlichen Protokollen wurden höhere Werte in der CS-Gruppe gemessen.

4.1.5.5 Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes (MW-BDD)

Ein ähnliches Bild wie beim Vergleich des MW-BDM bietet sich beim Vergleich dieses Parameters.

Die etwas höheren Werte sind vom Protokollpunkt Ruhe bis 12/min auf Seiten der Patienten ohne SBAS zu verzeichnen.

4.1.5.6 Mittelwerte der Low Frequency der Herzfrequenzvariabilität (LF-HRV)

Mit Ausnahme der Ruheatmung und der AF von 6/min lagen alle Werte der CS Patienten höher als diejenigen der Patienten ohne SBAS.

4.1.5.7 Low- Frequency (LF-BDS) des systolischen Blutdruckes

Dieser Parameter war ausnahmslos in allen Protokollpunkten bei den CS Patienten höher als bei den Patienten ohne SBAS.

4.1.5.8 High-Frequency (HF-HRV) der Herzfrequenzvariabilität

Die HF-HRV der Patienten ohne SBAS waren mit Ausnahme der 12/min Atmung durchweg höher als die der CS Patienten.

4.1.5.9 High Frequency (HF-BDS) des systolischen Blutdruckes

Dieser Parameter ist bei der CHF-Gruppe ohne SBAS gegenüber der CS- Gruppe leicht erhöht.

4.1.5.10 LF/HF-HRV Ratio

Beim Vergleich dieses Parameters zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Vergleichsgruppen in Ruhe $p=0,057$, 12/min $p=0,032$ und 15/min $p=0,016$.

4.1.5.11 LF/HF-BDS Ratio

Dieser Parameter war ausnahmslos in allen Protokollpunkten bei den CS Patienten höher als bei den Patienten ohne SBAS.

4.1.5.12 Low-Frequency der Barorezeptorsensitivität (BRS-LF)

Mit Ausnahme von der AF 15/min und Ruhe 2 konnten höhere Werte bei der CHF-Gruppe ohne SBAS nachgewiesen.

4.1.5.13 High Frequency der Barorezeptorsensitivität (BRS-HF)

Auch hier liegen die höheren Werte in allen Protokollpunkten auf Seiten der CHF-Gruppe ohne SBAS.

4.1.5.14 Barorezeptorsensitivität (BRS-Ratio)

Auch hier liegen die höheren Werte in allen Protokollpunkten auf Seiten der CHF-Gruppe ohne SBAS.

5 DISKUSSION:

Ziel dieser Studie ist es, Veränderungen von Parametern des autonomen Tonus bei herzinsuffizienten Patienten mit nächtlicher Cheyne Stokes Atmung nachzuweisen. Die Cheyne Stokes Atmung ist eine Form der zentralen Schlafapnoe und tritt gehäuft bei Patienten mit NYHA-Stadium III-IV auf⁷⁴. Eine gestörte Schlafarchitektur aufgrund immer wiederkehrender Arousals und vermehrt auftretende Tagesmüdigkeit sind typische Merkmale bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe.

Derzeit steht eine Reihe von unterschiedlichen Therapieansätzen zur Wahl.

Im Akutfall können Episoden von Cheyne Stokes Atmung mit der Behandlung von Sauerstoff und ACE-Hemmer durchbrochen werden.

Als weitere Therapiemöglichkeit kommt die Behandlung mit nCPAP und Theophyllin in Frage.

Es ist bekannt, dass eine Herzinsuffizienz verbunden mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen mit einem erhöhten Herzkreislaufisiko verbunden ist⁷⁵.

Das dieses Risiko auch bei Patienten mit ausschliesslicher Cheyne Stokes Atmung erhöht ist, zeigen die von uns gemessenen Veränderungen von Parameter der autonomen Balance, welche im weiteren Verlauf beschrieben werden.

Eine Studie zeigte, dass Patienten mit Cheyne Stokes Atmung und zentraler Atmungsstörung eine geringere linksventrikuläre Ejektionsfraktion haben als Patienten ohne⁷⁴. Dabei wurden wie in unserer Studie gesunde Probanden und Patienten mit Herzinsuffizienz sowie schlafbezogener Atmungsstörungen miteinander verglichen. In einer anderen Studie aus dem Jahre 1998 konnte eine Beeinflussung der Cheyne Stokes Atmung hinsichtlich der Prognose chronisch herzinsuffizienter Patienten nachgewiesen werden⁷⁶.

In unserer Studie wurden fünf Vergleichsgruppen aufgestellt. Die erste Gruppe vergleicht gesunde Probanden mit herzinsuffizienten Patienten mit SBAS. In der zweiten Gruppe werden Gesunde mit Herzinsuffizienten ohne SBAS verglichen.

Die dritte Vergleichsgruppe vergleicht Herzinsuffizienz-Patienten mit Cheyne Stokes Atmung mit Gesunden. In den beiden anderen Gruppen werden Patienten ohne SBAS mit Patienten mit SBAS und CS Patienten verglichen.

Zur besseren Verdeutlichung wurden mehrere unterschiedliche Gruppen verglichen und 14 verschiedene Parameter bestimmt.

Im Folgenden werden die einzelnen Vergleichsgruppen und verwandten Methoden diskutiert

5.1 Methodendiskussion

In dieser Studie werden die unten genannten Parameter des autonomen Tonus untersucht. In einer ersten Vergleichsgruppe wurden gesunde Probanden und Patienten mit Herzinsuffizienz sowie schlafbezogener Atmungsstörungen miteinander verglichen. Die Studie orientiert sich an einer Kontrollstudie mit Schlafgesunden (Fietze et al. J Appl Physiol. 2004 Mar; 96(3):1155-60).

Die Parameter des Frequenzbereiches werden von denen des Zeitbereiches unterschieden und hier separat diskutiert.

Zu den Parametern des Zeitbereiches gehören die RMSSD-HPD, die MW-HPD und die MW-BDS, MW-BDM sowie MW-BDD.

Aus diesem Bereich stellen die RMSSD-HPD und MW-HPD etablierte Parameter der HRV dar. Sie wurden zuvor in anderen Studien bzw. in der Fachliteratur beschrieben⁷⁷ und beschreiben statistisch die Größe der HRV.

In jeder Gruppe wurden folgende 14 Parameter bestimmt:

1. Herzperiodendauer(RMSSD-HPD)
2. Mittelwerte der Herzperiodendauer(MW-HPD)
3. Mittelwerte des systolischen Blutdruckes(MW-BDS)
4. Mittelwerte des mittleren Blutdruckes (MW-BDM)
5. Mittelwerte des diastolischen Blutdruckes(MW-BDD)
6. Herzfrequenzvariabilität im Low Frequency Bereich(LF-HRV)
7. Systolische Blutdruckvariabilität im Low-Frequency Bereich(LF-BDS)
8. Herzfrequenzvariabilität im High-Frequency Bereich(HF-HRV)
9. Systolische Blutdruckvariabilität im High-Frequency Bereich (HF-BDS)
10. LF/HF-HRV Ratio
11. LF/HF-BDS Ratio

12. Barorezeptorsensitivität im Low Frequency Bereich(BRS-LF)
13. Barorezeptorsensitivität im High Frequency Bereich(BRS-HF)
14. BRS-Ratio

Wir untersuchten Patienten mit einer Herzinsuffizienz (Ejektionsfraktions $< 45\%$) verbunden mit SBAS speziell mit Cheyne Stokes Atmung aus folgenden Gründen: Für Patienten mit Herzinsuffizienz verbunden mit einer SBAS wird ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko beschrieben.

Ob dieses Risiko bei Patienten mit ausschließlicher Cheyne Stokes Atmung besteht ist nicht eindeutig belegt.

Die Therapie der Cheyne Stokes Atmung ist umstritten.

Somit ergibt sich die Notwendigkeit des wissenschaftlichen Nachweises der Risiken einer Herzinsuffizienz verbunden mit Cheyne Stokes Atmung. Zum besseren Vergleich wurden mehrere Vergleichsgruppen aufgestellt.

Wir untersuchten in unserer Studie Parameter der autonomen Balance. Die Auswahl der Patienten orientierte sich anhand klinischer Merkmale, die mittels Schlafanamnesenbögen eruiert wurden. Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren u. a eine Ejektionsfraktion kleiner 45 Prozent, ein Mindestalter von 20 Jahren, ein Sinusrhythmus im EKG sowie keine zuvor bekannten Schlafstörungen.

Die geringe Patientenfallzahl sowie die Variabilität des Patientenkollektivs war ein limitierender Faktor, der die Aussagekraft der Studie einschränkt.

Alle ausgewählten Patienten bekamen mittels polygraphischen (Embletta, Merlin) Aufzeichnungsgeräten ein Schlafapnoescreening, welches Grundlage für die Berechnung der für unsere Studie relevanten Indices :Apnoe-Index (AI), Hypopnoe-Index (HI) wie Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) zur Einteilung des Schweregrades der SBAS waren.

Das die Aufzeichnungen lediglich mittels Polygraphie aufgezeichnet wurden kann ein möglich Nachteil sein.

Mittels noninvasiver Blutdruckmessung (Portapres) wurden sowohl die Daten der gesunden Probandgruppe sowie sämtliche Patienten in einer standardisierten Tagesmessung zwischen 9-12 Uhr aufgezeichnet, um die Vergleichbarkeit zu erhöhen, da bekannt ist, dass die Parameter des autonomen Tonus einer circadianen Schwankung unterliegen. In einer aktuellen Studie aus dem Jahre 2007 wurde die Baroreflexfunktion bei Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom zur selben Tageszeit gemessen⁷⁸.

Äußere Umstände während der Tagesmessung (Stress, Zeitüberschreitungen etc.) sowie Aufzeichnungsartefakte können möglicherweise Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben. Ein Vorteil der Tagesmessung gegenüber Nachtmessung liegt in der besseren Kontrollierbarkeit (z. B. Einfluß der Atmung) und Vergleichbarkeit aufgrund der standardisierten Messbedingungen. Wobei auch die Tatsache, dass die Aufzeichnungen innerhalb des stationären Rahmens erfolgten, einen nachteiligen Effekt auf die Messbedingungen sowie die Ergebnisse ausgeübt haben könnte.

Die Patienten hatten alle eine ausgeprägte klinische Symptomatik. Sie klagten alle über Tagesmüdigkeit, unfreiwilliges Einschlafen am Tage sowie zunehmender Konzentrations- und Gedächtnisschwäche. Dies wurde durch zwei Schlafanamnesebogen erfasst. Von 31 rekrutierten Patienten, welche alle ein Schlafapnoescreening bekamen, wurden letztendlich 12 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz (6 Frauen und 6 Männer) im Alter zwischen 25-72 Jahren (Alter: 56,5 / BMI: 24,2 kg/m² RDI: 15,51%) in die endgültige Wertung aufgenommen. Allen Patienten gemeinsam ist eine Ejektionsfraktion (EF) < 45%. 4 Patienten hatten eine dilatative Kardiomyopathie, ein Patient eine Non-compaction Kardiomyopathie, ein Patient litt unter einer Amyloid bedingten Herzinsuffizienz und 6 Patienten hatten eine ischämische bedingte Kardiomyopathie. Das NYHA Stadium lag im Mittel bei III.

5.2 Parameter des Zeitbereiches

5.2.1 Herzperiodendauer (RMSSD-HPD und MW-HPD)

Dieser Parameter beschreibt die mittlere Differenz aufeinanderfolgender Zyklusdauern und wird in der Einheit ms angegeben. Sie ist eine statistische Größe der HRV. Beim Vergleich dieser beiden Gruppen konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Da hohe Werte der RMSSD-HPD für eine verstärkte parasympathische Aktivität stehen, würde man höhere Werte auf Seiten der gesunden Kontrollgruppe erwarten. Dies ist jedoch in dieser Vergleichsgruppe nicht der Fall. Als möglichen Grund für die fast angeglichenen Werte könnte man den Einfluss von β -Blockern oder anderen Antiarrhythmika erwähnen, welche von allen Patienten eingenommen wurden. Eine Studie aus dem Jahre 1998 konnte eine Verbesserung der HRV-Werte von herzinsuffizienten Patienten nach Behandlung mit β -Blockern nachweisen⁷⁹. Die Ergebnisse dieser Studie wurden jedoch im Frequenzbereich und nicht im Zeitbereich festgestellt.

Die MW-HPD war in allen Atmungsprotokollen bei der Kontrollgruppe signifikant höher als in der Patientengruppe und entspricht einer relativ niedrigeren Herzfrequenz der gesunden Kontrollgruppe.

Da im Gegensatz zur RMSSD-HPD eine Signifikanz besteht, könnte die MW-HPD eine höhere Aussagekraft in Bezug auf die Parameter des Zeitbereiches haben.

Dementsprechend ist die RMSSD-HPD im Vergleich zur MW-HPD ein Langzeitparameter und vielleicht dadurch beständiger als die MW-HPD.

Eine aktuelle Studie aus dem Jahre 2006 beschreibt den Einfluss der CPAP-Therapie auf die Parameter des Zeitbereiches der HRV und zeigt einen Anstieg dieser Parameter bei Patienten mit SBAS im Vergleich zu einer gesunden Probandengruppe während der Nacht. Am Tage kam es jedoch kaum zu Unterschieden⁸⁰.

Die zitierten Studien sind jedoch aufgrund unterschiedlicher Designs und Patientenauswahl eingeschränkt vergleichbar.

Für die Inkonstanz dieses Parameters (RMSSD-HPD) innerhalb unserer Studie sprechen die Ergebnisse der übrigen Vergleichsgruppen.

In der zweiten Vergleichsgruppe, welche Gesunde mit Patienten ohne SBAS gegenüberstellt, waren die Werte der Patienten sogar etwas höher als in der Kontrollgruppe.

In den übrigen zwei Vergleichsgruppen waren die Werte erwartungsgemäß auf Seiten der Patienten ohne SBAS höher als bei den Patienten mit SBAS und speziell mit Cheyne Stokes Atmung.

Konstanter fielen die Ergebnisse der MW-HPD aus.

Sie sind in allen 5 Vergleichsgruppen erwartungsgemäß ausgefallen. Sowohl Gesunde als auch Patienten ohne SBAS im Vergleich zu Patienten mit SBAS zeigten erhöhte parasympathische Aktivität in Form von verminderter Herzfrequenz bzw. erhöhter Herzperiodendauer.

Die zuvor erwähnte parasympathische Aktivität könnte ein Aspekt sein der zusätzlich die Aussagekraft der RMSSD-HPD einschränkt, da sie im Vergleich zu Parametern des Frequenzbereiches kaum Aussagen über die sympathische Aktivität erlaubt⁸¹.

5.2.2 Mittelwerte des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckes (MW-BDS, MW-BDD, MW-BDM)

Es ist bekannt, dass obstruktive und zentrale Atmungsstörungen häufig bei herzinsuffizienten Patienten auftreten und mit einer erhöhten Sympathikusaktivität bzw. arteriellen Hypertonie vergesellschaftet sind⁷⁵.

Andererseits existieren Studien, die niedrige systolische Blutdruckwerte bei herzinsuffizienten Patienten nachweisen und sogar mit einer ungünstigen Prognose verbunden sind⁸².

Die Beziehung zwischen systolischem Blutdruck bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter systolischer Funktion ist bislang nicht ausführlich erforscht.

Die Ergebnisse aller 5 Vergleichsgruppen bestätigten die niedrigeren Blutdruckwerte seitens der herzinsuffizienten Patienten.

Beim Vergleich des systolischen Blutdruckes der Kontrollgruppe mit denen der Patienten, die einen RDI>10 hatten, konnte ein signifikanter Unterschied während der Ruheatmung und der „12/min“ Atmung festgestellt werden, aber auch in den übrigen Protokollen lagen die Werte der Probanden höher als die der Patienten.

Ähnlich verhielten sich die Werte des diastolischen und mittleren Blutdruckes.

Sie waren in allen Atemprotokollen bei der Kontrolle gering aber nicht signifikant höher als bei der Patientengruppe.

Mögliche Ursachen für die niedrigeren Werte der Patienten könnte in der Einnahme von Antihypertensiva wie β -Blocker oder ACE-Hemmer liegen⁷⁹.

Diese werden bevorzugt bei der Therapie der Herzinsuffizienz eingesetzt und kamen nachweislich auch bei unseren Patienten zum Einsatz.

Wenn auch nicht signifikant jedoch gering gegenüber den Werten der Patienten erhöht waren die systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrücke der Probanden beim Vergleich mit Herzinsuffizienten ohne SBAS.

Was auffällt, sind die geringeren Differenzen der Werte. Man könnte vermuten, dass die zusätzliche Erkrankung an einer SBAS bei gleicher Medikation zu niedrigeren Drücken führen können als ohne SBAS.

Ein Grund könnte in einer unterschiedlichen Medikation bzw. Medikamenteneinnahme und Wirkung bestehen. Dies ist jedoch für den einzelnen Patienten nicht nachvollziehbar.

Der Vergleich von Gesunden mit CS-Patienten liefert ähnliche Ergebnisse wie beim Vergleich mit den zuvor erwähnten Gruppen.

Die Drücke der gesunden Probanden sind ausnahmslos und im Falle der MW-BDS in Ruhe sogar signifikant höher als bei den CS-Patienten.

Erneut stellt sich die Frage ob die Kombination Herzinsuffizienz zusätzliche SBAS eine stärkere Absenkung des Blutdruckes zur Folge hat.

In der Fachliteratur bestehen zu diesem Aspekt keine Angaben und es sind auch keine Studien hinsichtlich dieser Veränderungen bekannt.

Der direkte Vergleich zwischen Patienten ohne SBAS und mit SBAS verdeutlichte diese Feststellung erneut und bietet eine Grundlage zur weiteren Nachforschung.

5.3 Parameter des Frequenzbereiches

5.3.1 Herzfrequenzvariabilität im Low-und High Frequency Bereich (LF-HRV/HF-HRV) und LF/HF HRV Ratio

Im Gegensatz zur Bestimmung im Zeitbereich, kann im Frequenzbereich die Periodenlänge der Hf-Schwankungen bestimmt werden.

Die Herzfrequenz wird in Teilschwingungen zerlegt und kann in drei Hauptfrequenzspitzenanteile eingeteilt werden.

Es handelt sich um LF-HRV, VLF-HRV und HF-HRV.

In unserer Studie wurden die LF-HRV und HF-HRV bestimmt. Die LF-HRV beschreibt eine Wellenlänge, die sowohl sympathische als auch parasympathische Anteile widerspiegelt.

Die HF-HRV ist hauptsächlich Marker des Parasympathikus und daher spezifischer als die LF-HRV.

Daher richtet sich unser Hauptaugenmerk auf die hochfrequenten Anteile, wobei die LF-Anteile nicht zu vernachlässigen sind.

Eine Studie aus dem Jahre 2004 von Hadase et al. zeigte, dass VLF-HRV ein unabhängiger Risikofaktor bei Patienten mit Herzinsuffizienz sein kann⁸³. Zwar wurde die VLF-HRV in unserer Studie nicht bestimmt, aber die Werte der LF-HRV waren in unserer Studie nicht immer ganz so eindeutig ausgefallen wie diejenigen der HF-HRV.

Es konnte eine Tendenz zu höheren HF-HRV Werten auf Seiten der Gesunden im Vergleich zu Patienten ohne und mit SBAS bzw. beim Vergleich auf Seiten der Patienten ohne SBAS zu Patienten mit SBAS festgestellt werden.

Entsprechend umgekehrt verhielten sich die Werte der LF-HRV. Sie waren wenn auch nie signifikant bei den Patienten höher als bei den gesunden Probanden.

Die Ergebnisse entsprechen den heutigen Erkenntnissen, die besagen, dass hohe LF-HRV Werte für eine gesteigerte sympathische Aktivität stehen und mit einem erhöhten Herzkreislaufisiko verbunden sind.

Eine Studie, welche herzinsuffiziente Patienten mit einer gesunden Kontrollgruppe hinsichtlich Parameter des autonomen Tonus verglich, lieferte vergleichbare Ergebnisse. Sowohl im Zeit- als auch Frequenzbereich lagen die höheren HRV Werte auf Seiten der Kontrollgruppe⁸⁴.

Es existiert eine zuvor erwähnte Studie, welche die Verbesserung der HRV durch Langzeiteinnahme von β -Blockern postuliert⁸³.

Möglicherweise addieren sich die blutdrucksenkenden Medikamente in ihrer Wirkung stärker als die frequenzsenkenden, da sie möglicherweise in einer höheren Dosierung eingenommen werden.

Weiterhin stellt sich die Frage ob sich die HRV von Patienten mit Cheyne Stokes Atmung von denjenigen ohne unterscheidet.

Zu diesem Thema haben japanische Forscher möglicherweise relevante Erkenntnisse in Form einer Studie geliefert.

Es wird berichtet, dass ein signifikanter Unterschied zwischen chronisch herzinsuffizienten Patienten mit und ohne Cheyne Stokes Atmung im VLF-Bereich erkennbar ist und somit Aussagen bezüglich der Prognose getroffen werden können. In unserer Studie wurden u. a auch CHF-Patienten mit und ohne Cheyne Stokes Atmung sowohl untereinander als auch separat mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen.

Erkennbar ist beim Vergleich chronisch herzinsuffizienter-Patienten ohne SBAS mit Gesunden, dass die LF-HRV Werte der Kontrollgruppe während der Ruheatmung und 12/min Atmung sogar etwas höher lagen. Bei der 15/min Atmung wiesen die Patienten wieder höhere Werte auf.

Viel deutlicher fielen die Ergebnisse der Gegenüberstellung von Gesunden und CS-Patienten aus. In allen Atemprotokollen lagen die höheren LF-HRV Werte auf Seiten der CS-Patienten. Dies war ein Trend, jedoch kein signifikanter Unterschied.

Ähnlich verhält sich der direkte Vergleich von CHF-Patienten ohne SBAS mit CS-Patienten.

Mit Hilfe der LF/HF-HRV Ratio hat man einen normierten Marker des autonomen Tonus der LF und HF in „komprimierter“ Form widerspiegelt.

Sie zeigte in allen 5 Vergleichsgruppen signifikante Unterschiede.

In der ersten Gruppe ergab der Vergleich Kontrolle vs. CHF-Patienten mit SBAS in allen Atemprotokollen eine höhere LF/HF-Ratio zugunsten der Patienten mit SBAS und bei einer AF von 12/min eine Signifikanz von $p=0,002$.

Beim Vergleich Kontrolle vs. CHF-Patienten ohne SBAS wiesen die Patienten ohne SBAS in allen Atemprotokollen eine höhere Ratio auf und es lag ein signifikanter Unterschied während der 15/min Atmung mit $p=0,01$ vor.

Eine ebenso große Signifikanz jedoch während der 12/min Atmung trat beim Vergleich Kontrolle vs. CS-Patienten auf.

Man kann daraus folgern, wenn auch nur bedingt aufgrund der geringen Fallzahl, dass die Unterschiede umso ausgeprägter sind, sobald schlafbezogene Atmungsstörungen hinzukommen, ein Aspekt, der mit der zuvor erwähnten japanischen Studie einhergehen kann⁸³.

5.3.2 Blutdruckvariabilität im Low und High-Frequency Bereich (LF-BDS, HF-BDS, LF/HF- BDS)

Die Blutdruckvariabilität als Parameter der autonomen Balance hat bislang nicht den Stellenwert der Herzfrequenzvariabilität, da sie nicht in dem Maße untersucht worden ist.

Es gibt jedoch zahlreiche Studien, welche die klinische Bedeutung der Blutdruckvariabilität beweisen. So besteht z. B ein Zusammenhang zwischen dem Grad der hypertensiven Endorganschäden und dem Ausmaß der Blutdruckvariabilität.

Außerdem scheint es eine Assoziation zwischen dem linksventrikulären Massenindex (LVMI), der KHK, des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität mit der Blutdruckvariabilität zu geben⁸⁵.

Sie ist in unserer Studie als die Ratio der LF/HF-BDS bezeichnet. Hohe Werte sind mit ungünstigen Effekten verbunden.

Der HF-Frequenzbereich liegt im Bereich der Atmungsfrequenz und spiegelt Auswirkungen der Atmung speziell auf die systolische Blutdruckvariabilität wieder, da die Atmung kaum Auswirkungen auf die diastolische Blutdruckvariabilität hat.

Beim Vergleich der Gesunden mit Patienten, deren RDI > 10 war, ergab die Auswertung der HF-BDS in allen Atemprotokollen höhere Werte seitens der Patientengruppe und während der 15/min Atmung eine Signifikanz von $p=0,02$.

Aber auch beim Vergleich der LF-BDS lagen in allen Atemprotokollen die höchsten Werte bei den Patienten.

Die Auswertung der LF/HF-BDS Ratio zeigte nicht so deutliche Ergebnisse. In der Ruheatmung wiesen die Probanden im Vergleich zu CHF-Patienten mit SBAS eine signifikant höhere Ratio auf, während in der 12/min Atmung kein Unterschied vorhanden war. In der 15/min Atmung lagen wieder die höheren Werte auf Seiten der Probandengruppe.

Ähnlich uneindeutig waren die LF/HF-BDS Werte beim Vergleich der Gesunden mit Patienten ohne SBAS. Beim Vergleich der hochfrequenten Schwingungen ergab sich ein ähnliches Bild wie zuvor bei der Gruppe mit SBAS mit erhöhten Werten gegenüber der gesunden Vergleichsgruppe.

Eine mögliche Ursache für die höheren HF-Anteile der Patienten gegenüber den Gesunden und den Patienten mit SBAS gegenüber den Patienten ohne SBAS könnte der geringe Anteil an parasympathischer Aktivität des HF-Bereiches sein.

Mit Ausnahme des Vergleiches der HF-BDS der Patienten ohne SBAS mit CS-Patienten bei denen die niedrigeren Werte vorhanden waren, zeigten sich sowohl im HF als auch LF Bereich die höheren Anteile bei den Patienten gegenüber den Gesunden und bei den Patienten mit SBAS gegenüber denen ohne SBAS.

In einer Studie von Malberg⁸⁴, welche gesunde Probanden mit herzinsuffizienten Patienten verglich, wurde eine höhere systolische Blutdruckvariabilität seitens der Probanden gegenüber den Patienten nachgewiesen.

Dies entspricht genau dem Gegenteil unserer Ergebnisse.

Als mögliche Ursache werden die bei den Patienten der Malberg-Studie fehlenden LF-Fluktuationen diskutiert.

Diese LF-Fluktuationen sind Zeichen eines erhöhten Sympathikotonus.

5.3.3 Barorezeptorsensitivität

Die physiologisch enge Verknüpfung zwischen Blutdruck- und Herzfrequenzvariabilität kann mit der Barorezeptorsensitivität mittels zweier unterschiedlicher mathematischer Methoden wiedergegeben werden.

Es existiert wiederum ein Messung im Zeit- und Frequenzbereich.

Beide Berechnungen benötigen Daten der HRV und des systolischen Blutdruckes.

Wir haben in unserer Studie frequenzanalytische Bestimmungen durchgeführt.

Es wurden die HF- bzw. LF- BRS und deren Ratio bestimmt.

Aus mehreren Studien geht hervor, dass die Größe der BRS mit dem Maß des kardiovaskulären Risikos bzw. der Überlebenswahrscheinlichkeit einhergeht⁸⁶.

Eine erhöhte BRS geht mit einer gesteigerten vagalen Aktivität und eine geringe BRS mit erhöhter sympathischer Aktivität einher⁸⁷.

Ähnlich der HRV umfasst die HF-Frequenz überwiegend den vagalen Bereich und die LF sowohl vagale als auch sympathische Anteile. Eine Tatsache, welche die Aussagekraft der LF-Frequenz aufgrund gemischter Einflüsse etwas erschwert.

Beim Vergleich dieses Parameters zwischen der gesunden Kontrollgruppe und den Patienten mit einem RDI > 10 waren die LF-BRS Werte der Probanden in allen Atemprotokollen leicht erhöht gegenüber denen der Patienten.

Anders war es beim Vergleich mit Patienten ohne SBAS. Während der Ruheatmung und der 12/min Atmung lagen die höheren Werte auf Seiten der Patienten, bei 15/min hatten die Probanden höhere Werte.

Ein möglicher Grund für diese uneinheitlichen Werte könnte der zuvor genannte Aspekt einer gleichzeitigen sympathischen als auch vagalen Abdeckung dieses Frequenzbereiches sein.

Ähnlich uneinheitlich waren die Ergebnisse beim Vergleich der Gesunden mit CS-Patienten.

Bis auf die 12/min AF wiesen die Probanden eine höhere LF-BRS auf.

Beim Vergleich der Patienten mit einem RDI > 10 und denen mit einem RDI < 10 konnte die höhere LF-BRS bei den Patienten mit einem RDI < 10 festgestellt werden.

Man würde hierbei annehmen, dass Patienten mit einer schwerwiegenderen SBAS erhöhte sympathische Aktivität aufweisen.

Ob dies auch tatsächlich der Fall war kann mit Hilfe dieses Parameters nicht eindeutig beurteilt werden.

Die Ungenauigkeit des Parameters und die geringe Fallzahl spielen möglicherweise eine erhebliche Rolle. Auch der Vergleich der Patienten ohne SBAS mit CS-Patienten konnte keine Konstanz bzw. Genauigkeit in diesem Parameter erkennen lassen.

Kritische Meinungen bezüglich der Aussagekraft der BRS hinsichtlich baroreflexvermittelten Veränderungen des Blutdruckes wurden in der Studie von Van de Vooren⁸⁸ erörtert.

Es wird die These aufgestellt, dass der Vasomotorentonus nicht zwingendermaßen an baroreflexvermittelten Herzfrequenzschwankungen gekoppelt ist und obwohl Blutdruckschwankungen von 0,1 Hz (Mayer-Wellen) auf den Baroreflex zurückzuführen sind, werden sie als Nebeneffekt eines komplexen, geschlossenen Regelkreises gesehen.

Vielmehr spiegelt die BRS den vagalen Baroreflex des Sinusknotens wieder.

Auch der Vergleich der Patienten ohne SBAS mit CS-Patienten konnte keine Konstanz bzw. Genauigkeit in diesem Parameter erkennen lassen.

Der Vergleich des HF-Parameters bietet ein genaueres bzw. einheitlicheres Bild und bestätigt unsere Erwartungen und die Erkenntnis, dass hauptsächlich parasymphatische Anteile wiedergegeben werden.

Wenn auch nicht signifikant, aber in allen Atemprotokollen leicht erhöht, war die HF-BRS der Probanden gegenüber den Patienten mit einem $RDI > 10$. Auch die Gesamt BRS bestätigt der Kontrollgruppe eine niedrigere sympathische Aktivität, welche mit einer günstigeren Prognose einhergeht⁸⁶.

Der Vergleich von Gesunden mit CS-Patienten lieferte ein ähnliches Bild. Wieder hatten die Gesunden eine höhere HF-BRS als die Patienten. In der Ruheatmung war der Unterschied signifikant.

Die Gesamt BRS untermauert die höhere parasymphatische Aktivität seitens der Gesunden in allen Atemprotokollen und mit einer Signifikanz in Ruhe.

Es stellt sich wiederum die Frage, ob und inwiefern die Medikation eine Rolle gespielt hat.

Es müssten gesonderte Studien vor und nach Medikation bzw. Behandlung durchgeführt werden um die Sensitivität dieses Parameters näher zu erforschen. Beim Vergleich der Patienten mit und ohne SBAS zeigten die Werte der Patienten ohne SBAS eine höhere parasympathische Aktivität in Form von einer hohen HF-BRS und BRS-Ratio.

Ähnlich verhielt sich der Vergleich zwischen den herzinsuffizienten Patienten ohne SBAS mit der CS Gruppe.

Die höhere Barorezeptorsensitivität lag auf Seiten der Patienten ohne SBAS.

6 SCHLUSSFOLGERUNG UND ZUSAMMENFASSUNG

Mit dieser Studie sollte nachgewiesen werden, dass es bei herzinsuffizienten mit und ohne Cheyne Stokes Atmung zu Veränderungen des autonomen Tonus auch am Tage kommt.

Mit Hilfe der Bestimmung von 14 Parametern des autonomen Tonus in 5 verschiedenen Vergleichgruppen gelang uns der Nachweis von Veränderungen in Herzfrequenzvariabilität, Blutdruckvariabilität und Barorezeptorsensitivität, aber auch in anderen Parametern wie zum Beispiel der Herzperiodendauer oder der Blutdruckmittelwerte.

Die Ergebnisse stimmten überwiegend mit bisher veröffentlichten Studienergebnissen überein⁸⁵.

So konnten prognostisch ungünstige Parameter wie eine geringe Barorezeptorsensitivität sowie erniedrigte Herzfrequenzvariabilität bei 1. Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im Vergleich zu Gesunden Probanden nachgewiesen werden.

In unserer Studie konnte weiterhin eine Verschlechterung der zuvor genannten Parameter bei 2. gleichzeitiger Erkrankung an einer schlafbezogenen Atmungsstörung 3. speziell der Cheyne Stokes Atmung beschrieben werden^{74; 75}.

Andere Parameter wie des Zeitbereiches waren bezüglich der Aussagekraft schwieriger zu interpretieren.

So war die Bestimmung im Zeitbereich nicht immer sehr eindeutig.

Beim Vergleich der Herzfrequenzvariabilität im Zeitbereich mit Hilfe der RMSSD-HPD und MW-HPD gingen die Ergebnisse beider Parameter nicht konform.

Ob diese Erwartung obligat ist sei dahin gestellt.

Fakt ist jedoch, dass beiden Parametern die Beschreibung der Herzfrequenzvariabilität gemeinsam ist.

Während die Bestimmung der RMSSD nicht immer den Erwartungen entsprach und mal bei Patienten dann wieder bei Probanden erhöht bzw. erniedrigt war, zeigte die MW-HPD eine gewisse Konstanz und bescheinigte der gesunden Kontrollgruppe durchweg eine niedrigere Herzfrequenz als bei CHF-Patienten.

Auch die Patienten ohne SBAS wiesen eine erniedrigte Herzfrequenz gegenüber den Patienten mit SBAS auf.

Mögliche Ursachen für die unterschiedlichen Ergebnisse wurden zuvor diskutiert.

Beim Vergleich der Blutdruckwerte waren deutliche Unterschiede feststellbar.

Die Kontrollgruppe hatte im Vergleich mit allen Patienten sowohl mit als auch ohne SBAS die höheren Blutdrücke.

Der Vergleich von Patienten mit und ohne SBAS als auch mit CS-Patienten speziell ergab immer höhere Blutdruckwerte seitens der Patienten ohne SBAS.

Die ausführliche Ursachendiskussion erfolgte in den Kapiteln zuvor.

Ein weiterer Grund für die niedrigeren Blutdrücke bei Patienten mit SBAS könnte möglicherweise darauf beruhen, dass diese Patienten aufgrund eines höheren Blutdruckes im Vergleich zu Patienten ohne SBAS eine stärkere antihypertensive Medikation bekommen haben.

Man würde aufgrund des Blutdruckvergleichs eine bessere Prognose für die Gesunden und Patienten ohne SBAS erwarten.

Auch beim Vergleich der BRS konnte die Probandengruppe eine bessere Prognose erwarten.

Möglicherweise ist die Messung von diesem Parameter der autonomen Balance von höherer Spezifität bzw. Genauigkeit bezüglich prognostischer Aussagen, welche das Herzkreislaufisiko beschreiben.

Zum Festigen solcher Prognosen bedarf es weiterer Studien, die möglicherweise langfristig Parameter der autonomen Balance in unterschiedlichen Vergleichsgruppen untersuchen.

Die Messung dieses Parameters könnte herangezogen werden um mögliche Therapieerfolge bzw. Misserfolge zu dokumentieren oder Therapiealternativen zu vergleichen.

Auch dies könnte Gegenstand nachfolgender Studien sein.

Andere wichtige Parameter der autonomen Balance verhielten sich ähnlich der BRS. Dies gilt in erster Linie für die HF-HRV und LF/HF-HRV Ratio.

Die Untersuchung der Blutdruckvariabilität, welche bislang nicht den Stellenwert der übrigen Parameter der autonomen Balance hat, zeigte sowohl im LF-BDS sowie HF-BDS Bereich deutlich höhere Werte seitens der CHF Patienten mit und ohne SBAS gegenüber der gesunden Kontrollgruppe sowie höhere Werte seitens der CHF Patienten mit SBAS gegenüber den CHF Patienten ohne SBAS.

Die Ergebnisse der LF/HF BDS Ratio waren nicht immer so eindeutig und waren seitens der Gesunden gegenüber den CHF Patienten mit und ohne SBAS erhöht.

Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Malberg⁸⁴, welche gesunde Probanden mit CHF Patienten verglich und höhere Werte seitens der Probandengruppe aufwies.

Da eine Assoziation zwischen hohen LF/HF-BDS Ratio Werten und negativen Effekten (kardiovaskuläres Risiko, Mortalität) besteht, würde man ein höheres Risiko für die gesunden Probanden annehmen^{85; 90}.

Diese Tatsache steht im Widerspruch zu unseren Ergebnissen der übrigen Parametern der autonomen Balance und stellt die Aussagekraft dieses Parameters in Frage.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1.1 Herzinsuffizienz

1. Young, T., et al., *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med, 1993. **328**(17): p. 1230-5.
2. Javaheri, S., et al., *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations*. Circulation, 1998. **97**(21): p. 2154-9.
3. Javaheri, S., *Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report*. Int J Cardiol, 2006. **106**(1): p. 21-8.
4. Coma-Canella, I., S. Castano, and E. Nasarre, [*Heart failure. Current pharmacologic treatment*]. Rev Med Univ Navarra, 2005. **49**(3): p. 41-7.
5. *Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group*. N Engl J Med, 1987. **316**(23): p. 1429-35.
6. Ellery, S., L. Williams, and M. Frenneaux, *Role of resynchronisation therapy and implantable cardioverter defibrillators in heart failure*. Postgrad Med J, 2006. **82**(963): p. 16-23.
7. Glatter, K.A., J.N. Young, and M.D. McElvany, *Implantable cardioverter-defibrillators: a new preventive medical option*. Prev Cardiol, 2006. **9**(1): p. 49-53; quiz 54-5.

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)

8. Fietze, I. and K. Diefenbach, *Healthy sleepers are rare: problems and success rates in establishing a control group for sleep studies*. Neuropsychopharmacology, 2003. **28**(3): p. 558-61.
9. Fischer, Y., A. Neagos, and W. Pirsig, [*Sleep-related breathing disorders. Sleep anamnesis questionnaire and determination of clinical results within the framework of staged diagnostics*]. Hno, 2005. **53**(11): p. 995-1008; quiz 1009-10.
10. *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. Sleep, 1999. **22**(5): p. 667-89.
11. Cirignotta, F., *Classification and definition of respiratory disorders during sleep*. Minerva Med, 2004. **95**(3): p. 177-85.
12. Peter, J.H., et al., [*Recommendations for ambulatory diagnosis of sleep apnea*]. Med Klin (Munich), 1992. **87**(6): p. 310-7.

13. Faccenda, J.F., et al., *Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(2): p. 344-8.
14. Gay, P., et al., *Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults*. Sleep, 2006. **29**(3): p. 381-401.
15. Javaheri, S., *Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure*. Circulation, 2000. **101**(4): p. 392-7.
16. Hoekema, A., *[Management of the obstructive sleep apnoea syndrome: more knowledge required for an optimal choice of treatment modality]*. Ned Tijdschr Geneesk, 2006. **150**(4): p. 175-8.
17. Andreas, S., *Central sleep apnea and chronic heart failure*. Sleep, 2000. **23 Suppl 4**: p. S220-3.
18. Lanfranchi, P.A., et al., *Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure*. Circulation, 1999. **99**(11): p. 1435-40.
19. Bradley, T.D., et al., *Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure*. N Engl J Med, 2005. **353**(19): p. 2025-33.
20. Johnson, K.G. and D.C. Johnson, *Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep*. Chest, 2005. **128**(4): p. 2141-50.
21. Arzt, M., et al., *Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure*. Chest, 2005. **127**(3): p. 794-802.
22. Fischer, R., et al., *Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude*. Eur Respir J, 2004. **23**(1): p. 47-52.
89. Bradley, *Rationale and design of the Canadian Continuous Positive-Airway Pressure Trial for Congestive Heart Failure patients with Central Sleep Apnea—CANPAP*. Can J Cardiol, 2001, **17**(6): p. 676-84
91. Tkacova, Stubna, Tomori, Z., *Cardiovascular implications of sleep apnea in patients with congestive heart failure*. Sb Lek, 2002. **103**(1): p. 73-7

1.3 Cheyne Stokes

23. Javaheri, S., et al., *Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure*. Ann Intern Med, 1995. **122**(7): p. 487-92.
24. Sin, D.D., et al., *Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(4): p. 1101-6.
25. Franklin, K.A., et al., *Sleep apnoea and nocturnal angina*. Lancet, 1995. **345**(8957): p. 1085-7.

26. Andreas, S., *Central sleep apnea and chronic heart failure*. Sleep, 2000. **23 Suppl 4**: p. S220-3.
27. Lanfranchi, P.A., et al., *Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure*. Circulation, 1999. **99**(11): p. 1435-40.
28. Javaheri, S., et al., *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations*. Circulation, 1998. **97**(21): p. 2154-9.
29. Walsh, J.T., et al., *Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure*. Br Heart J, 1995. **73**(3): p. 237-41.
30. Javaheri, S., et al., *Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure*. N Engl J Med, 1996. **335**(8): p. 562-7.
31. Bradley, T.D., et al., *Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure*. Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(2 Pt 1): p. 377-82.
32. Sinha, A.M., E.C. Skobel, and O.A. Breithardt, *Sleep apnea and heart disease*. N Engl J Med, 2006. **354**(10): p. 1086-9; author reply 1086-9.
33. Sin, D.D. and G.C. Man, *Cheyne-Stokes respiration: a consequence of a broken heart?* Chest, 2003. **124**(5): p. 1627-8.

1.4 Herzfrequenzvariabilität (HRV)

34. Esperer, H.D., F.O. Mahmoud, and J. von der Emde, *Is epicardial dual chamber pacing a realistic alternative to endocardial DDD pacing? Initial results of a prospective study*. Pacing Clin Electrophysiol, 1992. **15**(2): p. 155-61.
35. Adelman, H.G., *Design of a PC-based system for time-domain and spectral analysis of heart rate variability*. Comput Biomed Res, 1999. **32**(1): p. 77-92.
36. Montano, N., et al., *Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt*. Circulation, 1994. **90**(4): p. 1826-31.
37. Coumel, P., *Heart rate variability and the onset of tachyarrhythmias*. G Ital Cardiol, 1992. **22**(5): p. 647-54.
38. *Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology*. Eur Heart J, 1996. **17**(3): p. 354-81.
39. Miyamoto, M., Y. Ichimaru, and S. Katayama, [*Heart rate variability*]. Nippon Rinsho, 1992. **50**(4): p. 717-22.
40. Mancia, G., *Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance*. J Cardiovasc Pharmacol, 1990. **16 Suppl 6**: p. S1-6.

41. Bernardi, L., et al., *Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability*. J Am Coll Cardiol, 2000. **35**(6): p. 1462-9.
42. Laude, D., et al., *Effect of breathing pattern on blood pressure and heart rate oscillations in humans*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1993. **20**(10): p. 619-26.
43. Laude, D., et al., *Spectral analysis of systolic blood pressure and heart rate oscillations related to respiration*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 1995. **22**(5): p. 352-7.
44. Brown, T.E., et al., *Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored*. J Appl Physiol, 1993. **75**(5): p. 2310-7.
45. Malliani, A., et al., *Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture*. Circulation, 1997. **96**(12): p. 4143-5.
46. Pagani, M., et al., *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog*. Circ Res, 1986. **59**(2): p. 178-93.
47. Partinen, M., A. Jamieson, and C. Guilleminault, *Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality*. Chest, 1988. **94**(6): p. 1200-4.
48. Stein, P.K., R.E. Kleiger, and J.N. Rottman, *Differing effects of age on heart rate variability in men and women*. Am J Cardiol, 1997. **80**(3): p. 302-5.
49. Hilton, M.F., et al., *The sleep apnoea/hypopnoea syndrome depresses waking vagal tone independent of sympathetic activation*. Eur Respir J, 2001. **17**(6): p. 1258-66.
50. Tateishi, O., et al., *Apnea-related heart rate variability in congestive heart failure patients*. Clin Exp Hypertens, 2003. **25**(3): p. 183-9.
51. Hadase, M., et al., *Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure*. Circ J, 2004. **68**(4): p. 343-7.

1.5 Baroreflexsensitivität (BRS)

52. Lanfranchi, P.A. and V.K. Somers, *Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2002. **283**(4): p. R815-26.
53. Baselli, G., et al., *Causal relationship between heart rate and arterial blood pressure variability signals*. Med Biol Eng Comput, 1988. **26**(4): p. 374-8.
54. Korner, P.I., et al., *Effects of clonidine on the baroreceptor-heart rate reflex and on single aortic baroreceptor fibre discharge*. Eur J Pharmacol, 1974. **28**(1): p. 189-98.

55. Smyth, H.S., P. Sleight, and G.W. Pickering, *Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity*. *Circ Res*, 1969. **24**(1): p. 109-21.
56. Pagani, M., et al., *Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog*. *Circ Res*, 1986. **59**(2): p. 178-93.
57. Lucini, D., et al., *Sympathetic restraint of baroreflex control of heart period in normotensive and hypertensive subjects*. *Clin Sci (Lond)*, 1994. **86**(5): p. 547-56.
58. Persson, P.B., et al., *Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity*. *J Hypertens*, 2001. **19**(10): p. 1699-705.
59. Pagani, M., et al., *Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension*. *Hypertension*, 1988. **12**(6): p. 600-10.
60. Pitzalis, M.V., et al., *Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients*. *Circulation*, 1998. **97**(14): p. 1362-7.
61. Baselli, G., et al., *Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals*. *Comput Biomed Res*, 1986. **19**(6): p. 520-34.
62. Poller, U., et al., *Influence of atropine on the cardiovascular effects of noradrenaline and tyramine in elder volunteers*. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 1997. **356**(1): p. 100-6.
63. Takeshita, A., et al., *Reduced baroreceptor sensitivity in borderline hypertension*. *Circulation*, 1975. **51**(4): p. 738-42.
64. Eckberg, D.L., *Carotid baroreflex function in young men with borderline blood pressure elevation*. *Circulation*, 1979. **59**(4): p. 632-6.
65. Potts, J.T., X.R. Shi, and P.B. Raven, *Carotid baroreflex responsiveness during dynamic exercise in humans*. *Am J Physiol*, 1993. **265**(6 Pt 2): p. H1928-38.
66. Takeshita, A., S. Tanaka, and M. Nakamura, *Effects of propranolol on baroreflex sensitivity in borderline hypertension*. *Cardiovasc Res*, 1978. **12**(3): p. 148-51.
67. Pousset, F., et al., *Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure*. *Am J Cardiol*, 1996. **77**(8): p. 612-7.
68. Pickering, T.G., et al., *Effects of autonomic blockade on the baroreflex in man at rest and during exercise*. *Circ Res*, 1972. **30**(2): p. 177-85.
69. Kingwell, B.A., et al., *Exercise training reduces the sympathetic component of the blood pressure-heart rate baroreflex in man*. *Clin Sci (Lond)*, 1992. **82**(4): p. 357-62.
70. La Rovere, M.T. and P.J. Schwartz, *Baroreflex sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997. **20**(10 Pt 2): p. 2602-13.

92. Mimura, *The effect of residential exercise training on baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in patients with acute myocardial infarction*. Chest, 2005. **127**(4): p. 1108-15
93. Palatin, et al., *Clinical significance of nocturnal blood pressure and blood pressure variability: analysis of 522 cases*. Cardiologia, 1990. **35**(3): p. 217-22

3.1.1 Probanden und Ablauf der Studie

71. Endres, S. (2002): *Einfluss einer Überdruckbeatmung auf die autonome Balance bei Gesunden*, Dissertation, Med. Fakultät Charité der Humboldt Universität Berlin.

3.3 Datenerhebung der kardiorespiratorischen Parameter

72. Sheffield LT, Berson A, Bragg-Rehmschel D: *Recommendations for Standards of Instrumentation and Practice in the Use of Ambulatory Electrocardiography*. Circulation 1985;71:626A-636A
73. Parati G, Casadei R, Gropelli A, Di RM, Mancia G: *Comparison of finger and intraarterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing Hypertension*. 1989;13:647-655

5 Diskussion

74. Javaheri, S., et al., *Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure*. Ann Intern Med, 1995. **122**(7): p. 487-92.
75. Arzt, M. and T.D. Bradley, *Treatment of Sleep Apnea in Heart Failure*. Am J Respir Crit Care Med, 2006.
76. Lanfranchi, P.A., et al., *Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure*. Circulation, 1999. **99**(11): p. 1435-40.
77. Patzak, A., et al., *[Heart rate variability--physiology, methods of registration and application in pediatric sleep laboratory]*. Wien Klin Wochenschr, 2000. **112**(5): p. 234-50.
78. Cooper, V.L., et al., *Daytime variability in carotid baroreflex function in healthy human subjects*. Clin Auton Res, 2007. **17**(1): p. 26-32.
79. Lin, J.L., et al., *Long-term beta-blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure: a longitudinal heart rate variability study*. Am Heart J, 1999. **137**(4 Pt 1): p. 658-65.
80. Chrysostomakis, S.I., et al., *Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome*. Hellenic J Cardiol, 2006. **47**(1): p. 13-20.
81. Miyamoto, M., Y. Ichimaru, and S. Katayama, *[Heart rate variability]*. Nippon Rinsho, 1992. **50**(4): p. 717-22.

82. Gheorghiade, M., et al., *Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure*. *Jama*, 2006. **296**(18): p. 2217-26.
83. Hadase, M., et al., *Very low frequency power of heart rate variability is a powerful predictor of clinical prognosis in patients with congestive heart failure*. *Circ J*, 2004. **68**(4): p. 343-7.
84. Hohage, H. and U. Gerhardt, *[Variability of blood pressure and baroreceptor function; clinical and scientific relevance]*. *Med Klin (Munich)*, 2000. **95**(5): p. 254-60.
85. Malberg, H., et al., *[Short-term heart rate turbulence analysis versus variability and baroreceptor sensitivity in patients with dilated cardiomyopathy]*. *Z Kardiol*, 2003. **92**(7): p. 547-57.
86. La Rovere, M.T. and P.J. Schwartz, *Baroreflex sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier*. *Pacing Clin Electrophysiol*, 1997. **20**(10 Pt 2): p. 2602-13.
87. La Rovere, M.T., et al., *Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials*. *Circulation*, 2001. **103**(16): p. 2072-7.
88. Van de Vooren, H., et al., *Baroreflex Sensitivity, Blood Pressure Buffering and Resonance: what are the Links? Computer Simulation of Healthy Subjects and Heart Failure Patients*. *J Appl Physiol*, 2006.
90. Lombardi F, Parati G. *An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal an hypertensive subjects*. *Cardiocasc Res* 2000. **45**(1):200-211.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BIPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
BPV	Blutdruckvariabilität (blood pressure variability)
BRS	Baroreflex-Sensitivität
CHF	Chronic Heart Failure
CPAP	Continuous Airway Pressure
FFT	Fast Fourier-Transformation
HF	High Frequency
HRV	Herzfrequenzvariabilität
LF	Low Frequency
LVEF	Left Ventricular Ejections Fraction
nCPAP	nasal Continuous Airway Pressure
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RMSSD	Root mean square Index of Successive Differences of RR-Intervals
RSA	Respiratory Sinusarrhythmia
SAS	Schlafapnoe Syndrom
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SBDV	Systolische Blutdruckvariabilität
SNA	Sympathic Nerve Activity
UARS	Upper Airway Resistance Syndrom
ULF	Ultra Low Frequency
VLF	Very Low Frequency

9 DANKSAGUNG

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Juli 2002 bis April 2007 am Universitätsklinikum Charité in der Medizinischen Klinik mit dem Schwerpunkt Kardiologie, Pneumologie, Angiologie angefertigt.

Herzlich bedanken möchte Ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ingo Fietze für die Stellung des Arbeitsthemas sowie die hervorragende Betreuung.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dipl.-Ing Martin Glos für die tatkräftige Unterstützung im Zusammenhang mit der Erstellung dieser Arbeit.

Auch allen Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité insbesondere Fr. Beate Diecker möchte Ich meinen Dank aussprechen.

Zuletzt möchte Ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für die moralische Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit und den Rückhalt während meines gesamten Medizinstudiums bedanken.

10 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

„Ich, Alain Hajo, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: **Vegetativer Tonus am Tage bei chronisch herzinsuffizienten Patienten mit und ohne Cheyne Stokes Atmung** selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

08.06.2007

Alain Hajo

11 LEBENSLAUF

„Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

ANHANG

1.Kontrollgruppe-RDI<10h(n=6) (gesunde Probanden-Herzinsuffiziente mit einem Apnoe.Hypopnoe Index kleiner als 10 pro Stunde)

Gruppe	Gesunde			HI-ohne SBAS				Signifikanz			
	Ruhe	12/min	15/min	Ruhe	6/min	12/min	15/min	Ruhe 2	Ruhe	12/min	15/min
RMSSD-HPD	23,0±12,7	24,0±12,2	22,9±10,1	40,4±36,0	31,3±21,4	35,4±43,0	35,8±47,1	17,2±15,1			
MW-HPD	913,7±102,2	879,3±96,9	906,2±98,1	946,6±292,2	971,6±249,3	927,1±237,7	898,7±277,6	946,7±249,2			
MW-BDS	117,5±15,5	128,2±24,9	127,1±24,4	102,9±22,1	109±26,9	104,5±25,1	106,9±28,2	114,3±19,5			
MW-BDM	81,5±15,8	84,2±21,0	88,3±18,8	73,2±4,8	76,3±6,6	74,8±7,9	79,2±9,8	82,9/4,3			
MW-BDD	60,7±14,6	64,3±17,5	66,3±17,0	59,5±5,1	62,0±0,9	61,9±4,0	67,2±4,3	68,4/2,3			
STD-HPD	30,0±12,4	31,1±10,7	28,1±10,8	31,1±22,5	40,8±23,9	34,1±33,4	26,8±27,8	21,1±5,6			
STD-BDS	5,5±1,6	6,2±4,7	5,5±1,9	5,6±3,2	3,8±0,8	4,1±1,8	4,9±2,1	3,2±0,9			
STD-BDM	3,6±1,2	4,9±6,7	3,9±1,9	2,4±0,6	2,9±0,2	2,3±0,5	2,8±0,8	2,1±0,1		0,035	
STD-BDD	3,9±5,2	5,1±11,7	3,3±1,9	2,6±1,4	2,1±0,7	2,6±1,0	2,6±1,0	1,8±0,1			
LF-HRV	11,5±9,2	11,8±9,7	9,5±11,1	7,6±6,7	34,7±32,2	10,0±12,3	10,3±16,6	5,4±7,4			
LF-BDS	0,4±0,2	0,3±0,2	0,4±0,3	0,5±0,7	0,3±0,1	0,2±0,3	0,3±0,3	0,1±0,1			
HF-HRV	10,6±10,1	22,1±22,8	12,1±10,0	7,6±6,7	33,7±43,1	10,3±12,3	10,3±16,6	5,5±7,4			
HF-BDS	0,1±0,04	0,1±0,2	0,1±0,1	0,5±0,7	0,1±0,1	0,2±0,2	0,3±0,3	0,03±0,03			
LF/HF-HRV	1,9±3,1	0,7±0,5	1,1±0,9	0,6±0,4	6,8±11,4	0,6±0,4	0,4±0,1	0,9±0,4			0,01
LF/HF-BDS	10,0±9,7	3,1±2,1	7,3±6,4	1,6±1,6	7,7±5,6	1,4±1,2	1,8±1,6	6,3±7,7		0,004	
BRS-LF	5,1±2,1	6,1±2,9	5,3±2,6	5,7±5,8	10,7±8,6	7,1±5,3	3,6±2,7	6,4±5,8			
BRS-HF	15,5±10,4	16,8±16,1	13,3±8,9	11,9±12,9	17,7±21,6	9,1±6,3	7,6±5,5	12,4±10,9			
BRS	10,2±5,7	11,5±9,1	9,3±5,2	8,8±9,3	14,2±14,4	8,1±5,2	5,6±4,0	9,4±8,2			

2.Kontrollgruppe-RDI>10h(n=6) (gesunde Probanden-Herzinsuffiziente mit einem Apnoe.Hypopnoe Index größer als 10 pro Stunde)

Gruppe	Gesunde			HI-mit SBAS				Signifikanz			
	Ruhe	12/min	15/min	Ruhe	6/min	12/min	15/min	Ruhe 2	Ruhe	12/min	15/min
RMSSD-HPD	23,0±12,7	24,0±12,2	22,9±10,1	16,1±11,9	13,7±4,9	21,8±24,4	26,7±30,2	15,3±10,4			
MW-HPD	913,7±102,2	879,3±96,9	906,2±98,1	772±36,1	793,3±68,0	797,5±70,3	780,7±71,7	785,1±81,1	0,005	0,071	0,01
MW-BDS	117,5±15,5	128,2±24,9	127,1±24,4	71,6±31,9	98,4±11,6	101,6±14,5	111,2±18,8	97,9±15,1	0,001	0,02	
MW-BDM	81,5±15,8	84,2±21,0	88,3±18,8	54,6±26,1	71,8±3,6	73,9±2,3	82,1±13,0	74,8±15,6			
MW-BDD	60,7±14,6	64,3±17,5	66,3±17,0	44,9±22,6	58,6±5,1	60,1±5,2	67,8±14,6	62,2±16,3			
STD-HPD	30,0±12,4	31,1±10,7	28,1±10,8	23,3±13,7	24,1±12,9	26,5±18,8	27,5±23,2	27,1±14,7			
STD-BDS	5,5±1,6	6,2±4,7	5,5±1,9	17,4±17,6	12,3±6,2	9,5±8,6	9,3±4,3	10,3±8,9			0,042
STD-BDM	3,6±1,2	4,9±6,7	3,9±1,9	11,8±14,6	6,7±3,9	5,4±3,9	5,6±2,8	5,6±2,7			
STD-BDD	3,9±5,2	5,1±11,7	3,3±1,9	9,4±12,8	4,9±2,6	4,6±3,8	5,4±3,2	4,9±2,5			
LF-HRV	11,5±9,2	11,8±9,7	9,5±11,1	11,9±10,5	17,9±15,4	14,1±12,5	10,6±14,2	14,8±16,8			
LF-BDS	0,4±0,2	0,3±0,2	0,4±0,3	0,9±0,9	1,4±1,9	2,1±3,6	1,3±1,6	2,1±3,5			
HF-HRV	10,6±10,1	22,1±22,8	12,1±10,0	5,8±5,4	3,1±1,4	9,8±13,8	7,1±9,0	2,7±2,9			
HF-BDS	0,1±0,04	0,1±0,2	0,1±0,1	0,4±0,4	0,8±1,4	4,0±7,8	1,0±1,2	1,8±3,3			0,02
LF/HF-HRV	1,9±3,1	0,7±0,5	1,1±0,9	2,8±1,8	5,6±4,2	2,0±1,4	1,7±1,1	6,0±5,7		0,022	
LF/HF-BDS	10,0±9,7	3,1±2,1	7,3±6,4	2,0/1,5	8,9±13,4	3,3±2,8	2,1±2,1	6,6±9,1		0,006	
BRS-LF	5,1±2,1	6,1±2,9	5,3±2,6	2,3±1,6	5,3±3,2	3,9±3,1	2,4±2,2	4,0±3,4			
BRS-HF	15,5±10,4	16,8±16,1	13,3±8,9	2,3±1,9	5,8±4,4	5,6±4,7	3,6±4,6	5,0±6,2			
BRS	10,2±5,7	11,5±9,1	9,3±5,2	2,3±1,8	5,5±3,6	4,7±3,8	3,0±3,2	4,5±4,4			0,08

3.Kontrollgruppe-CS (n=5) (gesunde Probanden-Herzinsuffiziente mit Cheyne Stokes Atmung)

Gruppe	Gesunde				HI-mit CS				Signifikanz			
	Ruhe	12/min	15/min	Ruhe	6/min	12/min	15/min	Ruhe 2	Ruhe	6/min	12/min	15/min
RMSSD-HPD	23,0±12,7	24,0±12,2	22,9±10,1	21,4±11,1	15,9±2,9	29,5±27,5	34,6±33,2	20,3±9,1				
MW-HPD	913,7±102,2	879,3±96,9	906,2±98,1	779±42,3	817,9±72,6	814,4±83,6	787,0±86,4	789,3±103,6	0,02			0,037
MW-BDS	117,5±15,5	128,2±24,9	127,1±24,4	72,2±46,6	100,4±11,1	100,9±14,9	116,1±3,2	110,2±5,1	0,026			
MW-BDM	81,5±15,8	84,2±21,0	88,3±18,8	59,5±41,4	72,9±4,1	75,7±1,7	89,9±14,7	85,8±13,4				
MW-BDD	60,7±14,6	64,3±17,5	66,3±17,0	50,3±36,3	57,9±8,7	60,8±7,5	74,6±21,4	70,7±19,2				
STD-HPD	30,0±12,4	31,1±10,7	28,1±10,8	30,2±10,8	29,8±12,3	36,4±14,1	35,3±23,3	35,4±7,9				
STD-BDS	5,5±1,6	6,2±4,7	5,5±1,9	8,7±6,8	14,3±7,5	6,6±0,1	8,3±0,2	6,3±0,4				
STD-BDM	3,6±1,2	4,9±6,7	3,9±1,9	4,3±1,6	7,8±5,5	4,5±1,0	5,1±2,5	4,8±1,8				
STD-BDD	3,9±5,2	5,1±11,7	3,3±1,9	2,7±0,03	5,1±3,5	3,6±1,2	5,1±3,6	4,4±2,4				
LF-HRV	11,5±9,2	11,8±9,7	9,5±11,1	12,1±10,4	24,3±14,9	20,9±8,9	14,7±15,2	20,8±17,9				
LF-BDS	0,4±0,2	0,3±0,2	0,4±0,3	1,3±1,3	0,5±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2	0,5±0,4				
HF-HRV	10,6±10,1	22,1±22,8	12,1±10,0	5,4±4,5	3,6±0,6	14,3±15,3	9,7±9,7	3,9±2,9				
HF-BDS	0,1±0,04	0,1±0,2	0,1±0,1	0,4±0,4	0,1±0,1	0,1±0,02	0,3±0,3	0,2±0,2	0,048			
LF/HF-HRV	1,9±3,1	0,7±0,5	1,1±0,9	16,1±10,3	7,1±0,4	2,5±1,5	2,0±0,9	4,8±3,6			0,013	
LF/HF-BDS	10,0±9,7	3,1±2,1	7,3±6,4	3,2±0,01	16,0±18,4	5,7±0,9	2,9±3,3	10,3±13,6				
BRS-LF	5,1±2,1	6,1±2,9	5,3±2,6	3,0±1,5	7,2±0,4	6,4±0,6	4,4±0,1	6,9±0,6				
BRS-HF	15,5±10,4	16,8±16,1	13,3±8,9	3,2±1,6	8,1±4,0	9,1±2,6	6,3±5,9	8,8±7,4	0,022			
BRS	10,2±5,7	11,5±9,1	9,3±5,2	3,1±1,5	7,6±1,8	7,8±1,0	5,3±2,9	7,9±3,4	0,044			

4.RDI<10h(n=6)-RDI>10h(n=6) (Herzinsuffiziente mit einem Apnoe-Hypopnoe Index kleiner als 10 pro Stunde-Herzinsuffiziente mit einem Apnoe-Hypopnoe Index größer als 10 pro Stunde)

Gruppe	HI-ohne SBAS				HI-mit SBAS				Signifikanz						
	Ruhe	6/min	12/min	15/min	Ruhe 2	Ruhe	6/min	12/min	15/min	Ruhe 2	Ruhe	6/min	12/min	15/min	Ruhe 2
RMSSD-HPD	40,4±36,0	31,3±21,4	35,4±43,0	35,8±47,1	17,2±15,1	16,1±11,9	13,7±4,9	21,8±24,4	26,7±30,2	15,3±10,4					
MW-HPD	946,6±292,2	971,6±249,3	927,1±237,7	898,7±277,6	946,7±249,2	772±36,1	793,3±68,0	797,5±70,3	780,7±71,7	785,1±81,1					
MW-BDS	102,9±22,1	109±26,9	104,5±25,1	106,9±28,2	114,3±19,5	71,6±31,9	98,4±11,6	101,6±14,5	111,2±18,8	97,9±15,1					
MW-BDM	73,2±4,8	76,3±6,6	74,8±7,9	79,2±9,8	82,9±4,3	54,6±26,1	71,8±3,6	73,9±2,3	82,1±13,0	74,8±15,6					
MW-BDD	59,5±5,1	62,0±0,9	61,9±4,0	67,2±4,3	68,4±2,3	44,9±22,6	58,6±5,1	60,1±5,2	67,8±14,6	62,2±16,3					
STD-HPD	31,1±22,5	40,8±23,9	34,1±33,4	26,8±27,8	21,1±5,6	23,3±13,7	24,1±12,9	26,5±18,8	27,5±23,2	27,1±14,7					
STD-BDS	5,6±3,2	3,8±0,8	4,1±1,8	4,9±2,1	3,2±0,9	17,4±17,6	12,3±6,2	9,5±8,6	9,3±4,3	10,3±8,9	0,029				0,029
STD-BDM	2,4±0,6	2,9±0,2	2,3±0,5	2,8±0,8	2,1±0,1	11,8±14,6	6,7±3,9	5,4±3,9	5,6±2,8	5,6±2,7	0,029	0,029			0,029
STD-BDD	2,6±1,4	2,1±0,7	2,6±1,0	2,6±1,0	1,8±0,1	9,4±12,8	4,9±2,6	4,6±3,8	5,4±3,2	4,9±2,5					0,029
LF-HRV	7,6±6,7	34,7±32,2	10,0±12,3	10,3±16,6	5,4±7,4	11,9±10,5	17,9±15,4	14,1±12,5	10,6±14,2	14,8±16,8					
LF-BDS	0,5±0,7	0,3±0,1	0,2±0,3	0,3±0,3	0,1±0,1	0,9±0,9	1,4±1,9	2,1±3,6	1,3±1,6	2,1±3,5					0,057
HF-HRV	7,6±6,7	33,7±43,1	10,3±12,3	10,3±16,6	5,5±7,4	5,8±5,4	3,1±1,4	9,8±13,8	7,1±9,0	2,7±2,9					
HF-BDS	0,5±0,7	0,1±0,1	0,2±0,2	0,3±0,3	0,03±0,03	0,4±0,4	0,8±1,4	4,0±7,8	1,0±1,2	1,8±3,3					
LF/HF-HRV	0,6±0,4	6,8±11,4	0,6±0,4	0,4±0,1	0,9±0,4	2,8±1,8	5,6±4,2	2,0±1,4	1,7±1,1	6,0±5,7			0,03		
LF/HF-BDS	1,6±1,6	7,7±5,6	1,4±1,2	1,8±1,6	6,3±7,7	2,0±1,5	8,9±13,4	3,3±2,8	2,1±2,1	6,6±9,1					
BRS-LF	5,7±5,8	10,7±8,6	7,1±5,3	3,6±2,7	6,4±5,8	2,3±1,6	5,3±3,2	3,9±3,1	2,4±2,2	4,0±3,4					
BRS-HF	11,9±12,9	17,7±21,6	9,1±6,3	7,6±5,5	12,4±10,9	2,3±1,9	5,8±4,4	5,6±4,7	3,6±4,6	5,0±6,2					
BRS	8,8±9,3	14,2±14,4	8,1±5,2	5,6±4,0	9,4±8,2	2,3±1,8	5,5±3,6	4,7±3,8	3,0±3,2	4,5±4,4					

5.RDI<10h(n=6)-CS(n=5) (Herzinsuffiziente mit einem Apnoe-Hypopnoe Index kleiner als 10 pro Stunde-Herzinsuffiziente mit Cheyne Stokes Atmung)

Gruppe	HI-ohne SBAS					CS					Signifikanz				
	Ruhe	6/min	12/min	15/min	Ruhe 2	Ruhe	6/min	12/min	15/min	Ruhe 2	Ruhe	6/min	12/min	15/min	Ruhe 2
RMSSD-HPD	40,4±36,0	31,3±21,4	35,4±43,0	35,8±47,1	17,2±15,1	21,4±11,1	15,9±2,9	29,5±27,5	34,6±33,2	20,3±9,1					
MW-HPD	946,6±292,2	971,6±249,3	927,1±237,7	898,7±277,6	946,7±249,2	779±42,3	817,9±72,6	814,4±83,6	787,0±86,4	789,3±103,6					
MW-BDS	102,9±22,1	109±26,9	104,5±25,1	106,9±28,2	114,3±19,5	72,2±46,6	100,4±11,1	100,9±14,9	116,1±3,2	110,2±5,1					
MW-BDM	73,2±4,8	76,3±6,6	74,8±7,9	79,2±9,8	82,9±4,3	59,5±41,4	72,9±4,1	75,7±1,7	89,9±14,7	85,8±13,4					
MW-BDD	59,5±5,1	62,0±0,9	61,9±4,0	67,2±4,3	68,4±2,3	50,3±36,3	57,9±8,7	60,8±7,5	74,6±21,4	70,7±19,2					
STD-HPD	31,1±22,5	40,8±23,9	34,1±33,4	26,8±27,8	21,1±5,6	30,2±10,8	29,8±12,3	36,4±14,1	35,3±23,3	35,4±7,9					
STD-BDS	5,6±3,2	3,8±0,8	4,1±1,8	4,9±2,1	3,2±0,9	8,7±6,8	14,3±7,5	6,6±0,1	8,3±0,2	6,3±0,4					
STD-BDM	2,4±0,6	2,9±0,2	2,3±0,5	2,8±0,8	2,1±0,1	4,3±1,6	7,8±5,5	4,5±1,0	5,1±2,5	4,8±1,8					
STD-BDD	2,6±1,4	2,1±0,7	2,6±1,0	2,6±1,0	1,8±0,1	2,7±0,03	5,1±3,5	3,6±1,2	5,1±3,6	4,4±2,4					
LF-HRV	7,6±6,7	34,7±32,2	10,0±12,3	10,3±16,6	5,4±7,4	12,1±10,4	24,3±14,9	20,9±8,9	14,7±15,2	20,8±17,9					
LF-BDS	0,5±0,7	0,3±0,1	0,2±0,3	0,3±0,3	0,1±0,1	1,3±1,3	0,5±0,2	0,5±0,2	0,5±0,2	0,5±0,4					
HF-HRV	7,6±6,7	33,7±43,1	10,3±12,3	10,3±16,6	5,5±7,4	5,4±4,5	3,6±0,6	14,3±15,3	9,7±9,7	3,9±2,9					
HF-BDS	0,5±0,7	0,1±0,1	0,2±0,2	0,3±0,3	0,03±0,03	0,4±0,4	0,1±0,1	0,1±0,02	0,3±0,3	0,2±0,2					
LF/HF-HRV	0,6±0,4	6,8±11,4	0,6±0,4	0,4±0,1	0,9±0,4	16,1±10,3	7,1±0,4	2,5±1,5	2,0±0,9	4,8±3,6	0,057		0,032	0,016	
LF/HF-BDS	1,6±1,6	7,7±5,6	1,4±1,2	1,8±1,6	6,3±7,7	3,2±0,01	16,0±18,4	5,7±0,9	2,9±3,3	10,3±13,6					
BRS-LF	5,7±5,8	10,7±8,6	7,1±5,3	3,6±2,7	6,4±5,8	3,0±1,5	7,2±0,4	6,4±0,6	4,4±0,1	6,9±0,6					
BRS-HF	11,9±12,9	17,7±21,6	9,1±6,3	7,6±5,5	12,4±10,9	3,2±1,6	8,1±4,0	9,1±2,6	6,3±5,9	8,8±7,4					
BRS	8,8±9,3	14,2±14,4	8,1±5,2	5,6±4,0	9,4±8,2	3,1±1,5	7,6±1,8	7,8±1,0	5,3±2,9	7,9±3,4					