

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Auswirkungen einer Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie auf
kardiovaskuläre Funktionsparameter – Pilotstudie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Elisa Marina Beteta Hackel
aus Berlin

Datum der Promotion: 29. November. 2024

Inhaltsverzeichnis

I	Abbildungsverzeichnis.....	4
II	Tabellenverzeichnis.....	5
III	Abkürzungsverzeichnis.....	6
IV	Abstract.....	9
1.	Einleitung.....	13
1.1	<i>Chronische Herzinsuffizienz.....</i>	13
1.1.1	Definition.....	13
1.1.2	Ätiologie und Pathophysiologie.....	14
1.1.3	Klassifikation.....	15
1.1.4	Epidemiologie, Risikofaktoren und Prognose.....	16
1.1.5	Diagnostik.....	17
1.1.6	Therapie.....	20
1.1.7	Komorbiditäten.....	22
1.1.8	Ausblick.....	22
1.2	<i>Schlafbezogene Atmungsstörungen und oszillierende Atmung unter Belastung.....</i>	23
1.2.1	Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster.....	23
1.2.2	Oszillierende Atmung unter Belastung.....	34
1.3	<i>Zentrale Schlafapnoe und chronische Herzinsuffizienz.....</i>	37
1.3.1	Bedeutung und Zusammenhänge.....	37
1.3.2	Ziel und Fragestellung.....	38
2.	Methoden.....	40
2.1	<i>Studiendesign.....</i>	40
2.2	<i>Ethische Aspekte.....</i>	40
2.3	<i>Studienpopulation.....</i>	40
2.3.1	Einschlusskriterien.....	40
2.3.2	Ausschlusskriterien.....	41
2.4	<i>Studienablauf.....</i>	42
2.4.1	Vorbereitungsphase.....	42
2.4.2	Ablauf der Pilotstudie.....	43
2.4.3	Kontrolluntersuchungen.....	44
2.5	<i>Datenerhebung.....</i>	44
2.5.1	Anamnese.....	44
2.5.2	Polysomnografie.....	45
2.5.3	Transthorakale Echokardiografie.....	50
2.5.4	Labor.....	52
2.5.5	Spiroergometrie.....	53
2.6	<i>Statistik.....</i>	55
2.6.1	Kenngößen der deskriptiven Statistik.....	55
3.	Ergebnisse.....	56
3.1	<i>Beschreibung des Patientenkollektivs.....</i>	56
3.1.1	Anthropometrische Daten.....	56
3.1.2	Vorerkrankungen und kardiale Devices.....	56
3.1.3	Medikamente.....	58
3.1.4	Laborwerte.....	58
3.1.5	Echokardiografische Parameter.....	59
3.1.6	Spiroergometrische Parameter.....	59

3.1.7 Polysomnografische Parameter	60
3.2 Überprüfung der Hypothese	62
3.2.1 Apnoe-Hypopnoe-Index als Richtwert einer effektiven Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie	62
3.2.2 Zentraler Apnoe-Index als Richtwert einer effektiven Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie...	66
3.2.3 Subgruppenanalyse NT-proBNP	73
3.2.4 Subgruppenanalyse VO ₂ max	76
3.2.5 Subgruppenanalyse VE/CO ₂ -Slope	79
4. Diskussion	83
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	83
4.2 Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Hypothese	84
4.2.1 Effektivität der Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie.....	84
4.2.2 Echokardiografische Parameter unter Nervus-Phrenicus-Stimulation	87
4.2.3 NT-proBNP unter Nervus-Phrenicus-Stimulation	94
4.2.4 Spiroergometrische Parameter unter Nervus-Phrenicus-Stimulation.....	96
4.2.5 Cheyne-Stokes-Zykluslänge und Loop Gain unter Nervus-Phrenicus-Stimulation	102
4.3 Stärken und Limitationen	106
4.3.1 Stärken	106
4.3.2 Limitationen	106
4.4 Fazit und Ausblick	108
5. Literaturverzeichnis	111
VI Eidesstattliche Versicherung	118
VII Lebenslauf.....	119
VIII Danksagung	120

I **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Cheyne-Stokes-Atemmuster	24
Abbildung 2: Pathophysiologie der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung und chronischer Herzinsuffizienz	26
Abbildung 3: EOv-Atemmuster	34
Abbildung 4: Ablauf der Vorbereitungsphase und der Pilotstudie	42
Abbildung 5: EEG-Ableitungen der unterschiedlichen Schlafstadien	46
Abbildung 6: Veränderungen des zentralen Apnoe-Index Gruppe 1 und 2	65
Abbildung 7: Veränderungen des Hypopnoe-Index Gruppe 1 und 2	65
Abbildung 8: Veränderungen des obstruktiven Apnoe-Index Gruppe 1 und 2	66
Abbildung 9: Veränderungen der LV-EF Gruppe 1 und 2	69
Abbildung 10: Veränderungen des VE/VCO ₂ -Slopes Gruppe 1 und 2	71
Abbildung 11: Veränderungen der Cheyne-Stokes-Zykluslängen in der ersten Nachthälfte Gruppe 2	73
Abbildung 12: Veränderungen des zentralen Apnoe-Index Gruppe 1 und 2	81

II Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Studienpopulation zum 2. Zeitpunkt	56
Tabelle 2: Vorerkrankungen und kardiale Devices ¹ der Studienpopulation	57
Tabelle 3: Medikamentöse Therapie der Studienpopulation	58
Tabelle 4: Laborwerte der Studienpopulation	58
Tabelle 5: Echokardiografische Parameter der Studienpopulation	59
Tabelle 6: Spiroergometrische Parameter der Studienpopulation	60
Tabelle 7: Polysomnografische Parameter der Studienpopulation	61
Tabelle 8: AHI Gruppe 1 und 2	62
Tabelle 9: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2	64
Tabelle 10: Zentraler Apnoe-Index Gruppe 1 und 2.....	67
Tabelle 11: NYHA-Stadium Gruppe 1 und 2.....	67
Tabelle 12: Echokardiografische Parameter Gruppe 1 und 2.....	68
Tabelle 13: Laborwerte Gruppe 1 und 2	69
Tabelle 14: Spiroergometrische Parameter Gruppe 1 und 2	70
Tabelle 15: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2	72
Tabelle 16: NT-proBNP Gruppe 1 und 2.....	73
Tabelle 17: Echokardiografische Parameter Gruppe 1 und 2.....	74
Tabelle 18: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2	75
Tabelle 19: VO ₂ max Gruppe 1 und 2	76
Tabelle 20: Echokardiografische Parameter Gruppe 1 und 2.....	77
Tabelle 21: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2.....	78
Tabelle 22: VE/VCO ₂ -Slope Gruppe 1 und 2	79
Tabelle 23: Echokardiografische Parameter Gruppe 1 und 2.....	80
Tabelle 24: Laborwerte Gruppe 1 und 2	80
Tabelle 25: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2	82

III Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACC	englisch: American College of Cardiology
ACE	englisch: angiotensin-converting-enzyme
AHA	englisch: American Heart Association
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AICD	englisch: automatic implantable cardioverter defibrillator
AL	Apnoelänge
AMP	englisch: amplitude of oscillation
ARB	Angiotensinrezeptorblocker
ASV	Adaptive Servoventilation
AT1-Blocker	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonist
BNP	englisch: brain natriuretic peptide
bpm	englisch: beats per minute
CAI	englisch: central apnea index
CHF	englisch: chronic heart failure
CRT	englisch: cardiac resynchronization therapy
CRTD	englisch: cardiac resynchronization therapy defibrillator
CSA	englisch: central sleep apnea
CSR	englisch: Cheyne-Stokes-Respiration
CPAP	englisch: continuous positive airway pressure
CPET	englisch: cardiopulmonary exercise testing
DGN 1	Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt
DGN 2	Diagnostiknacht zum zweiten Zeitpunkt
DR	englisch: duty ratio
EEG	Elektroenzephalografie
eGFR	englisch: estimated glomerular filtration rate
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie

EOG	Elektrookulografie
EOV	englisch: exercise oscillatory ventilation
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GR	Gruppe
HFpEF	englisch: heart failure with preserved ejection fraction
HFmrEF	englisch: heart failure with mid-range ejection fraction
HFrfEF	englisch: heart failure with reduced ejection fraction
HZV	Herzminutenvolumen
ICD	englisch: implantable cardioverter defibrillator
J-Rezeptoren	juxtakapillärer Rezeptor
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linksatrial
LG	englisch: loop gain
LV	linksventrikulär
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LV-EF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M	Mittelwert
M-Mode	englisch: motion mode
NH	Nachthälfte
NPSN	Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht
NREM	englisch: Non-rapid eye movement sleep
NT-proBNP	englisch: N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	englisch: New York Heart Association
OSA	englisch: obstructive sleep apnea

pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pg	Pikogramm
PLM	englisch: periodic limb movements in sleep
PNS	englisch: phrenic nerve stimulation
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PSG	Polysomnografie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REM	englisch: rapid eye movement sleep
SBAS	schlafbezogene Atmungsstörungen
SD	Standardabweichung
SERVE-HF	englisch: Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TAPSE	englisch: tricuspid annular plane systolic excursion
TST	englisch: total sleep time
TTE	transthorakale Echokardiografie
VE	Atemminutenvolumen
VL	Ventilationslänge
VO ₂ AT	englisch: oxygen consumption at anaerobic threshold
VO ₂ max	maximale Sauerstoffaufnahme
VO ₂ -Ruhe	Sauerstoffaufnahme in Ruhe
ZL	Zykluslänge
ZP	Zeitpunkt

IV Abstract

Deutsche Version

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz leiden in fast 70% der Fälle an einer schlafbezogenen Atmungsstörung. Die schlafbezogenen Atmungsstörungen lassen sich in die obstruktive und zentrale Schlafapnoe unterteilen. Die zentrale Schlafapnoe tritt am häufigsten in Form eines periodischen Atemmusters (Cheyne-Stokes-Atmung) auf.

Die zentrale Schlafapnoe ist ein Marker einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz und unbehandelt bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Ein neuer Therapieansatz für die Behandlung der zentralen Schlafapnoe ist der implantierbare, transvenöse Nervus-Phrenicus-Stimulator. In der Studie soll untersucht werden, ob durch eine Therapie der zentralen Schlafapnoe mittels Stimulation des Nervus Phrenicus positive Effekte auf den kardiovaskulären Funktionsstatus nachzuweisen sind. Dazu zählen Auswirkungen auf die Herzfunktion sowie auf belastungsphysiologische Parameter.

Von den weltweit 430 Patienten mit implantierten Nervus-Phrenicus-Stimulator konnten in diese Pilotstudie neun Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, zentraler Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung und implantiertem Nervus-Phrenicus-Stimulator eingeschlossen werden. Alle Studienteilnehmer wurden im Schlaflabor vor und nach Implantation des Nervus-Phrenicus-Stimulators untersucht. Während der beiden Aufenthalte im Schlaflabor erfolgte eine Polysomnografie, eine Echokardiografie und eine Spiroergometrie sowie eine Laboruntersuchung des Herzinsuffizienzmarkers N-terminal pro-brain-natriuretic peptide (NT-proBNP).

Bei sechs Patienten ergab sich eine Reduktion des zentralen Apnoe-Index um $\geq 50\%$ mit vollständiger Eliminierung des periodischen Atemmusters (zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung). Bei dieser Patientengruppe konnte ein Anstieg der mittleren linksventrikulären Ejektionsfraktion von $42,83 \pm 19,29 \%$ auf $48,17 \pm 11,58 \%$ festgestellt werden. Des Weiteren wurde eine Reduktion diastolischer (E/E' , linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, linksatriales Volumen) und rechtsventrikulärer Funktionsparameter (Tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) ermittelt. Der an die Nierenfunktion angepasste Laborwert NT-proBNP nahm bei

diesen sechs Patienten von durchschnittlich 700,00 +/- 837,36 pg/ml auf durchschnittlich 477,20 +/- 376,48 pg/ml ab. Ferner zeigte sich ein Absinken der maximalen Sauerstoffaufnahme bei Reduktion des zentralen Apnoe-Index um $\geq 50\%$ von durchschnittlich 1465,50 +/- 400,84 ml/min auf durchschnittlich 1255,50 +/- 459,08 ml/min.

Eine Stabilisierung der Atmung bei Eliminierung des periodischen Atemmusters durch die Nervus-Phrenicus-Stimulation zeigte positive Effekte auf die systolische und diastolische Herzfunktion, jedoch nicht auf den in der Studie verwendeten rechtsventrikulären Funktionsparameter TAPSE sowie den globalen Marker der kardiopulmonalen Belastbarkeit VO₂max (maximale Sauerstoffaufnahme). Es zeigten sich wechselseitige Beziehungen zwischen der chronischen Herzinsuffizienz und der zentralen Schlafapnoe. Größer angelegte, multizentrische Studien müssen die Ergebnisse dieser Pilotstudie überprüfen und weitere Auswirkungen des Neurostimulators beispielsweise auf die Lebensdauer von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe untersuchen.

English Version

70% of patients with chronic heart failure (CHF) also suffer from sleep-disordered breathing. Sleep-related breathing disorders are mainly divided in two groups: obstructive and central sleep apnea. Central sleep apnea (CSA) most frequently appears as a periodic breathing pattern (Cheyne-Stokes-Respiration, CSR).

CSA is a significant sign of an advanced heart failure and connected with elevated mortality in patients with CHF. The implantable phrenic nerve stimulator is a new therapeutic treatment concept of CSA. We investigated, if treatment of CSA using the phrenic nerve stimulator device results in positive effects on cardiovascular function. This included consequences on cardiac function parameters as well as effort driven physiological parameters.

The worldwide number of patients with an implanted phrenic nerve stimulation system (PNS) is 430, of which nine male patients with CHF, CSA and CSR were included in this pilot study. The study participants were investigated in our sleep laboratory before and after implantation of the neurostimulator, using polysomnography, echocardiography and spiroergometry measurement and N-terminate pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP) as blood chemistry marker of heart failure.

In six patients we saw a reduction of more than 50% in the central apnea index (CAI) in combination with a complete elimination of the periodic breathing pattern CSA-CSR. This group of patients showed an increase of the left ventricular ejection fraction (LV-EF) from 42,83 +/- 19,29 % to 48,17 +/- 11,58 %. Furthermore, we determined a reduction in diastolic (E/E' relation, left ventricular end-diastolic diameter, left atrial volume) and right ventricular (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE) function parameters. The laboratory examination of the NT-proBNP (adapted on kidney function) was reduced in these six patients from an average of 700,00 +/- 837,36 pg/ml to an average of 477,20 +/- 376,48 pg/ml. In addition, the peak oxygen uptake capacity VO₂max showed a reduction from 1465,50 +/- 400,84 ml/min to 1255,50 +/- 459,08 ml/min.

In patients with a drop of CAI of more than 50% the elimination of the periodic breathing pattern by PNS established a breathing stabilization as well as positive effects on systolic and diastolic heart function but failed to improve the right ventricular function parameter

TAPSE and the global marker of cardiopulmonary capacity VO₂max. We could show an interrelationship between CHF and CSA. The encouraging results of this pilot study will need to be proved in multicentric studies. Further effects of PNS on life expectancy for patients with CHF and CSA should be investigated.

1. Einleitung

1.1 Chronische Herzinsuffizienz

Das folgende Kapitel wurde auf Grundlage der nationalen Versorgungsleitlinien zur chronischen Herzinsuffizienz (BÄK et al. 2019) verfasst.

1.1.1 Definition

Man spricht von einer Herzinsuffizienz, wenn das Herz keine ausreichende Blut- und Sauerstoffversorgung des Körpers gewährleisten kann. Das Herz betroffener Patienten ist nicht mehr in der Lage, einen stabilen Stoffwechsel unter Ruhe- und/oder Belastungsbedingungen sicherzustellen. Je nach Schweregrad der Erkrankung liegen klassische Symptome wie z.B. Atemnot und Erschöpfung sowie häufige charakteristische Krankheitszeichen (z.B. Tachykardie, Ödeme), bedingt durch eine kardiale Dysfunktion, vor. (BÄK et al. 2019)

Untergruppen

Die Herzinsuffizienz lässt sich in verschiedene Untergruppen differenzieren. Eine rein anatomische Unterteilung ist die Differenzierung in die Links- und Rechtsherzinsuffizienz. Hierbei ist nur die linke oder rechte Herzhälfte betroffen. Sind beide Herzhälften betroffen, spricht man von einer globalen Herzinsuffizienz. Wird auch der zeitliche Faktor berücksichtigt, kann eine Herzinsuffizienz weiter in eine akute und chronische Form unterteilt werden. Diese Einteilung berücksichtigt die Entwicklung der Herzinsuffizienz über eine längere Zeitspanne (chronisch) oder durch ein akutes Geschehen (z.B. Myokardinfarkt). Pathophysiologisch unterscheidet man zusätzlich zwischen der systolischen und diastolischen Herzinsuffizienz. Erstere geht mit einer verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion (Auswurffraktion der linken Herzkammer, LV-EF) einher, da die Kontraktionsfähigkeit des Herzens (Systole) vermindert ist (*Heart Failure with reduced Ejection Fraction, HFrEF*). Bei der diastolischen Herzinsuffizienz ist der Vorgang der Entspannungs- bzw. Füllungsphase (Diastole) des Herzens gestört, wobei die LV-EF normwertig ist (*Heart Failure with preserved Ejection Fraction, HFpEF*). (BÄK et al. 2019)

1.1.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Ätiologie

Die chronische Herzinsuffizienz kann durch viele Faktoren ausgelöst werden. Bei 70-90% der Patienten ist die Ursache der chronischen Herzinsuffizienz auf eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder einen arteriellen Hypertonus zurückzuführen. Neben den klassischen „Volkskrankheiten“ gibt es weniger häufige Erkrankungen, die eine Herzinsuffizienz verursachen können. Dazu gehören die nicht-ischämischen Kardiomyopathien, Arrhythmien des Herzens, angeborene oder erworbene Herzklappenerkrankungen oder andere strukturelle Herzerkrankungen, Erkrankungen des Perikards oder ein krankhaft erhöhten Blutbedarf des Organismus (High Output Failure). (BÄK et al. 2019)

Pathophysiologie

Die chronische Herzinsuffizienz ist als ein Syndrom anzusehen, das durch verschiedene pathophysiologische Mechanismen ausgelöst wird. Nicht alle Mechanismen, die für die Entstehung der chronischen Herzinsuffizienz eine Rolle spielen, sind bekannt. Ausgangspunkt für die Entwicklung einer chronischen Herzinsuffizienz ist ein auslösendes Ereignis, das gesunde Kardiomyozyten (Herzmuskelzellen) schädigt. Dieses primäre Ereignis kann plötzlich, z.B. durch einen Herzinfarkt auftreten, oder sich langsam-progredient entwickeln. (BÄK et al. 2019)

Bedingt durch die Schädigung des myokardialen Funktionsapparates, kommt es zu einer reduzierten Funktion des linken Ventrikels. Dies führt zur Aktivierung von Gegenregulationsmechanismen des Körpers, die für kurze Zeit zwar das Herzminutenvolumen (HZV) steigern, jedoch auf lange Sicht zu einer Progression der chronischen Herzinsuffizienz führen. Zu den bisher erforschten Gegenregulationsmechanismen gehören u.a. die Aktivierung des sympatho-adrenergen- und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Ersteres beschreibt den Einfluss der Neurotransmitter Adrenalin bzw. Noradrenalin auf das sympathische Nervensystem (Bestandteil des autonomen Nervensystems). Das RAAS trägt entscheidend zur Erhöhung des arteriellen Blutdrucks sowie zur Aufrechterhaltung der Filtrationsleistung der Niere bei. Die Aktivierung der beiden Regulationssysteme zielt auf die Sicherstellung der Perfusion aller Körperteile und Organe ab. Liegt ein vermindertes Herzzeitminutenvolumen bzw. ein niedriger arterieller Blutdruck vor, wird das

sympathische Nervensystem sowie das RAAS aktiviert. Infolgedessen erhöhen sich die Herzfrequenz sowie über eine Vasokonstriktion (Gefäßverengung) und Erhöhung des Blutvolumens der arterielle Blutdruck. Außerdem nimmt die Kontraktionsfähigkeit des Herzens zu. Die dadurch kompensierte Herzleistung und Sauerstoffausschöpfung führt jedoch nur in frühen Stadien der chronischen Herzinsuffizienz zur Stabilisierung der hämodynamischen Parameter. Durch die Aktivierung der Kompensationsmechanismen muss das schon vorgeschädigte Herz mehr Arbeit leisten. Außerdem nimmt die Durchblutung im Herzen durch die Vasokonstriktion ab. (BÄK et al. 2019)

1.1.3 Klassifikation

Zum derzeitigen Zeitpunkt lassen sich zwei etablierte Klassifikationssysteme der chronischen Herzinsuffizienz unterscheiden, die für die Entscheidung zu einer adäquaten Therapie bzw. einer Abschätzung über den Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz von Bedeutung sind. Ein Großteil der klinischen Studien, aber auch die nationalen Versorgungsleitlinien in Deutschland zur chronischen Herzinsuffizienz orientieren sich an der Stadieneinteilung der New York Heart Association (NYHA). Hierbei wird das NYHA-Stadium I-IV unterschieden, das sich auf das körperliche Leistungsvermögen der Patienten bezieht. Im NYHA-Stadium I sind die Patienten bei bestehender eingeschränkter Herzfunktion (objektivierte kardiale Dysfunktion) noch asymptomatisch. Im NYHA-Stadium II treten geringe körperliche Einschränkungen, jedoch nur bei starker körperlicher Belastung wie z.B. beim Treppensteigen auf. Das NYHA-Stadium III geht mit mittelstarken Beschwerden einher: Patienten klagen bei leichter körperlicher Belastung (z.B. normales Gehen ohne Steigung) über körperliche Erschöpfung, Dyspnoe, Herzrhythmusstörungen oder Angina Pectoris. Im NYHA-Stadium IV treten die Beschwerden bereits in Ruhe (z.B. beim Liegen) auf. Dieses rein subjektive Klassifikationssystem spielt nach wie vor eine wichtige Rolle in der klinischen Praxis und stellt das in Deutschland am häufigsten verwendete Klassifikationssystem der Herzinsuffizienz dar. (BÄK et al. 2019)

Als Ergänzung zur NYHA-Stadieneinteilung wurde 2001 das American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)-System entwickelt. Hierbei werden nicht die aktuellen subjektiven Beschwerden des Patienten abgebildet, sondern der Verlauf der Herzerkrankung. Dieses Klassifikationssystem wird vor allem in den USA verwendet und geht nicht in diese Dissertation ein. (BÄK et al. 2019)

1.1.4 Epidemiologie, Risikofaktoren und Prognose

Epidemiologie

Anhand einer Analyse (Klauber et al. 2014) klinischer Daten von 24 Millionen Versicherten einer deutschen Krankenkasse wurde im Jahre 2010 eine Inzidenz (Anzahl an Neuerkrankungen pro Jahr) von 4,7% für Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz im Alter von ≥ 18 Jahren beschrieben. Zusätzlich zur Gesamtneuerkrankungsrate konnten bei der Datenanalyse 2010 geschlechtsspezifische Unterschiede der Inzidenzrate für bestimmte Altersgruppen festgestellt werden. Männer erkranken am häufigsten im Alter zwischen 75-79 Jahren, während die größte Inzidenzrate bei Frauen zwischen 80-84 Jahren lag. Die Prävalenz (Anzahl an Patienten mit einer bestimmten Erkrankung für einen bestimmten Zeitraum) der chronischen Herzinsuffizienz war ebenfalls abhängig vom Alter. Es ließ sich feststellen, dass mit steigendem Alter die Anzahl an Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zunahm. Während die jährliche Prävalenz von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bei den 65-69-jährigen noch bei 6,90 % lag, stieg sie bei den Patienten mit ≥ 95 Jahren auf 47,2 % an.

Die Anzahl an Patienten, die in Deutschland aufgrund einer Herzinsuffizienz behandelt werden müssen, ist erheblich. Im Jahre 2016 war die Herzinsuffizienz „mit 518 Fällen auf 100.000 Einwohner die häufigste Einzeldiagnose stationär behandelter Patienten in Deutschland“ (BÄK et al. 2019). Die Herzinsuffizienz stellt bei Frauen in Deutschland nach der koronaren Herzkrankheit die häufigste Todesursache dar. Bei Männern steht die Herzinsuffizienz an vierter Stelle der häufigsten Todesursachen. (BÄK et al. 2019)

Risikofaktoren

Anerkannte Risikofaktoren für die Entstehung des Syndroms der chronischen Herzinsuffizienz sind u.a. „Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Rauchen, starker Alkoholkonsum, körperliche Inaktivität und Adipositas“ (BÄK et al. 2019). Zusätzlich erhöhen genetische Fehlbildungen des myokardialen Funktionsapparates sowie diverse Pharmaka (etwa bestimmte Tumorthérapeutika) das Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz. (BÄK et al. 2019)

Prognosefaktoren

Eine Datenanalyse von mehr als 39000 Herzinsuffizienz-Patienten (Pocock et al. 2013) mit eingeschränkter sowie erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion zeigte, dass u.a. folgende Risikofaktoren bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz den Tod innerhalb von 2,5 Jahren am präzisesten vorausgesagt haben: das Lebensalter, eine verminderte Funktion der Nieren, Diabetes mellitus, NYHA-Stadium III/IV und eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

55,9 % der ≥ 90 -jährigen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind nach einer Analyse deutscher Patienten (Störk et al. 2017) nach zwei Jahren verstorben. In der Altersgruppe ≤ 49 Jahre waren es nur 4,0 %. Die 2-Jahres-Sterblichkeit stieg neben dem Alter auch mit dem NYHA-Stadium. Für das NYHA-Stadium I betrug die 2-Jahres-Mortalität 14,6 %, für das NYHA-Stadium II 16,9 %, für das NYHA-Stadium III 30,8 % und für das NYHA-Stadium IV 53,3 %.

1.1.5 Diagnostik

Entscheidend für die Diagnose der chronischen Herzinsuffizienz ist das Vorliegen der typischen Symptome/klinischen Zeichen und der objektive Nachweis einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion, da allein die Symptome bzw. klinischen Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz nicht ausreichend spezifisch für eine adäquate Diagnose sind. Bei Patienten unter Diuretika-Therapie oder bei geringgradig ausgeprägter chronischer Herzinsuffizienz können die beschriebenen Symptome fehlen. (BÄK et al. 2019)

1.1.5.1 Klinik und Basisdiagnostik

Symptome

Luftnot, Leistungsminderung, Flüssigkeitsansammlungen und Reizhusten sind häufige Symptome einer chronischen Herzinsuffizienz. Zusätzlich dazu können die Patienten unter nächtlichem Wasserlassen (Nykturie) sowie Schwindelattacken, Gewichtsverlust und Nausea leiden. Ausschlaggebende klinische Zeichen sind u.a. ein erhöhter Druck in den Jugularvenen, ein stark beschleunigter Herzschlag (Tachykardie) sowie ein dritter Herzton. Außerdem zählen Ödeme in den unteren Extremitäten, der Lunge oder dem Bauchraum zu den klinischen Zeichen einer chronischen Herzinsuffizienz. (BÄK et al. 2019)

Basisdiagnostik

Wird anhand der Symptomatik das Vorliegen einer Herzinsuffizienz vermutet, sollte eine gründliche Anamnese mit klinischer Untersuchung erfolgen. Erhärtet sich die Diagnose einer Herzinsuffizienz anhand objektiv bestehender klinischer Untersuchungsbefunde, folgt eine Labordiagnostik sowie ein 12-Kanal-EKG (Elektrokardiogramm). Neben den klassischen Laborparametern (u.a. großes Blutbild, Organwerte z.B. Leberenzyme, glomeruläre Filtrationsrate, Entzündungsparameter, Blutzucker und Urinstatus) wird u.a. das natriuretische Peptid NT-proBNP (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) bestimmt. (BÄK et al. 2019)

Das NT-proBNP ist ein von den Kardiomyozyten sezerniertes Signalmolekül, das im Blutserum bestimmt werden kann. Es wird vor allem aufgrund einer erhöhten Wandspannung (als Folge einer Volumen- oder Druckbelastung) von den Herzmuskelzellen des linken Ventrikels ausgeschüttet. Aufgrund seines hohen negativen Vorhersagewerts kann eine Herzinsuffizienz mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, wenn die NT-proBNP-Werte unter 125 pg/ml (Pikogramm pro Milliliter) liegen. Dieser Schwellenwert wurde in erster Linie aus Studien im Rahmen einer akuten Herzinsuffizienz im stationären Umfeld abgeleitet. Für den ambulanten Bereich wird von den aktuellen deutschen Versorgungsleitlinien auf Studien mit altersspezifischen Schwellenwerten verwiesen. So wurde z.B. für Patienten unter 50 Jahren ein Schwellenwert von 50 pg/ml, für Patienten zwischen 50 und 75 Jahren ein Schwellenwert von 75 pg/ml und für Patienten mit mehr als 75 Jahren ein Schwellenwert von 250 pg/ml ermittelt. (BÄK et al. 2019)

Das NT-proBNP wird renal eliminiert, weshalb eine reduzierte Nierenfunktion zu einem erhöhten NT-proBNP-Spiegel führen kann, ohne das zwingend eine Herzinsuffizienz vorliegen muss. Es wurde in einer Studie (Luchner et al. 2010) gezeigt, dass sich das Serum NT-pro-BNP umgekehrt proportional zur Funktionsleistung der Niere verhält. Daraus folgt, dass Patienten mit einer reduzierten renalen Funktion aufgrund einer verminderten Eliminierung des NT-proBNPs falsch hohe Werte aufweisen können. Anhand der Umrechnungsformel

$$\text{NT-proBNP}_{\text{adjusted}} = \text{NT-proBNP} / e^{1.892 - 0.025 \times \text{eGFR}}$$

wird die Nierenfunktionsleistung mit in die Berechnung der NT-proBNP-Konzentration einbezogen und somit ein der Nierenfunktion angepasster Wert ermittelt. Die „eGFR“ in

der oben genannten Formel steht für die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate) der Niere.

Besteht nach der initialen Diagnostik weiterhin der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz, muss eine transthorakale Echokardiografie (TTE, siehe Methodenteil) durchgeführt werden. Die TTE ist eine nicht invasive Ultraschalluntersuchung des Herzens, mit der u.a. die systolische und diastolische Funktion bestimmt werden kann. Wird die chronische Herzinsuffizienz durch die TTE bestätigt, gilt die Diagnose als gesichert. (BÄK et al. 2019)

Man spricht von einer HFrEF ab einer LV-EF von $<40\%$ und typischer klinischer Symptomatik. Ab einer LV-EF von $\geq 50\%$ (HFpEF) wird die Auswurfleistung der linken Herzkammer als normal eingestuft. Patienten mit einer HFpEF weisen eine typische klinische Symptomatik, eine LV-EF von $\geq 50\%$, eine Erhöhung der natriuretischen Peptide (NT-proBNP >125 pg/ml) sowie echokardiografisch nachweisbare strukturelle oder funktionelle Störungen des linken Ventrikels auf. In den Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur chronischen Herzinsuffizienz aus dem Jahre 2016 (Laufs et al. 2017) wird der Bereich der LV-EF zwischen 40-49% erstmalig als Herzinsuffizienz mit geringgradig eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (heart failure with mid-range Ejection fraction, HFmrEF) bezeichnet. Zusätzlich zur LV-EF von 40-49% weisen Patienten mit einer HFmrEF charakteristische klinische Zeichen, erhöhte natriuretische Peptide sowie echokardiografisch nachweisbare strukturelle oder funktionelle Störungen der linken Herzkammer auf. (BÄK et al. 2019)

1.1.5.2 Weitere Diagnostik

Bei Diagnosestellung wird das aktuelle NYHA-Stadium bestimmt, das zusammen mit dem natriuretischen Peptid NT-proBNP als Verlaufsparemeter verwendet werden kann. Im weiteren Verlauf wird zusätzliche spezifische Diagnostik zur Ursachenabklärung (z.B. Langzeit-EKG, Belastungstests) je nach Schweregrad und Entwicklung des Krankheitsbilds durchgeführt. (BÄK et al. 2019)

1.1.6 Therapie

1.1.6.1 Allgemeine Behandlungsaspekte

Bei der Behandlung einer chronischen Herzinsuffizienz spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Je nach Krankheitszustand des Patienten sollte nach Möglichkeit die Ursache der Herzinsuffizienz (z.B. koronare Herzerkrankung) therapiert werden. Neben der medikamentösen bzw. invasiven Therapie (siehe folgende Kapitel) sind begleitende Patientenschulungen zum Thema chronische Herzinsuffizienz sowie Veränderungen des Lebensstils (u.a. regelmäßige körperliche Aktivität, Raucherentwöhnung, regelmäßige Gewichtsüberprüfung) von Bedeutung. Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz sind häufig multimorbide Patienten. Es gilt daher, ein passendes individuelles Therapiekonzept zu finden, das vom Patienten umsetzbar und mit den eigenen Wertvorstellungen zu vereinbaren ist. Die wichtigsten Ziele, die bei der Behandlung der chronischen Herzinsuffizienz angestrebt werden, sind die Verbesserung der klinischen Symptomatik, eine Verlangsamung des Krankheitsfortschreitens, die Herabsetzung der Mortalitätsrate sowie negative Auswirkungen der chronischen Herzinsuffizienz auf Komorbiditäten abzumildern. (BÄK et al. 2019)

1.1.6.2 Medikamentöse Therapie

Wie bereits in den vorherigen Kapiteln beschrieben, geht die chronische Herzinsuffizienz sehr häufig mit anderen Erkrankungen einher oder ist durch diese verursacht. Aufgrund der meist komplexen und vielfältigen Medikamentengabe muss der Medikationsplan der Patienten regelmäßig überprüft werden, um ggf. Arzneimittel ohne aktuelle Indikation abzusetzen bzw. Medikamente, die eine Herzinsuffizienz verschlechtern können, durch andere zu ersetzen. In diesem Zusammenhang ist ein interdisziplinärer Austausch mit weiteren Behandlern des individuellen Patienten wesentlich. (BÄK et al. 2019)

Im Folgenden wird die medikamentöse Therapie der HFrEF getrennt von der der HFpEF kurz dargestellt, da sie sich deutlich unterscheiden. Für die medikamentöse Therapie der HFmrEF empfiehlt sich laut Evidenzlage, besonders bei symptomatischen Patienten, eher das Therapieschema der HFrEF. (BÄK et al. 2019)

Zur Basismedikation der HFrEF zählen RAAS-Blocker (Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker), Mineralkortikoidrezeptorantagonisten (Aldosteronrezeptorinhibitoren), Medikamente die eine vermehrte Diurese hervorrufen

(Diuretika) und Pharmaka, die zur Blockade der Adrenorezeptoren (Rezeptoren an die u.a. Adrenalin und Noradrenalin binden) des Herzens führen (Betarezeptorblocker). Dabei können sie den Krankheitsverlauf der Patienten verbessern oder lediglich die Symptome lindern. Persistieren die aufgrund der Herzinsuffizienz ausgelösten Symptome trotz leitliniengerechter Therapie kann abhängig vom NYHA-Stadium die Kombination des AT1-Blockers (Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten) Valsartan mit Sacubitril (Neprilysin-Inhibitor) eingesetzt werden (Handelsname Entresto). Die empfohlene medikamentöse Stufentherapie - abhängig vom NYHA-Stadium - sowie weitere Medikamente für spezielle Patientengruppen sind den nationalen Versorgungsleitlinien (BÄK et al. 2019) zu entnehmen.

Die Evidenzlage zur Behandlung der HFpEF ist sehr gering, da diese Patientengruppe aus den meisten Herzinsuffizienz-Studien ausgeschlossen wurde. Daher gibt es keine klaren Empfehlungen für die spezielle medikamentöse Therapie einer chronischen Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Im Mittelpunkt der Behandlung steht die leitliniengerechte Therapie der Komorbiditäten. Zusätzlich werden bei Patienten mit Flüssigkeitseinlagerungen (Ödemen) Diuretika empfohlen. (BÄK et al. 2019)

1.1.6.3 Grundlagen der invasiven Therapie

Störungen in der Reizweiterleitung des Herzens sind bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig. Bei ca. 33% der Patienten mit einer HFrEF und einem NYHA-Stadium von III- IV konnten ventrikuläre Dyssynchronien (zeitversetzte Kontraktion der beiden Herzkammern) festgestellt werden. Diese werden mit einer Verschlechterung der Auswurfleistung des Herzens und mit einer erhöhten Sterberate in Verbindung gebracht. Ziel der Implantation eines biventrikulären Schrittmachers (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT) ist es, die simultane Kontraktion der beiden Herzkammern sicherzustellen. Des Weiteren können Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (automatic implantable cardioverter defibrillator AICD oder implantable cardioverter defibrillator ICD) zur Primär- oder Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes (eine der häufigsten Todesursachen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz) aufgrund von ventrikulären Rhythmusstörungen profitieren. (BÄK et al. 2019)

1.1.7 Komorbiditäten

Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz haben häufig weitere, z. T. multiple Begleiterkrankungen. Bei ca. 50% der chronisch herzkranken Patienten (NYHA-Stadium I-IV) liegen mindestens 7 weitere Nebenerkrankungen vorliegen. „Bei etwa der Hälfte der Patienten liegt eine koronare Herzkrankheit vor, bei etwa einem Drittel eine chronische Nierenerkrankung, Diabetes mellitus und/oder Vorhofflimmern/-flattern. Weitere häufige Komorbiditäten sind COPD, Depressionen, Anämien, schlafbezogene Atmungsstörungen und pAVK.“ (BÄK et al. 2019)

1.1.8 Ausblick

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) stellen eine häufige und bedeutsame Komorbidität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz dar. In einer deutschen Studie (Arzt et al. 2016) mit 6876 HFrEF-Patienten waren 46 % von einer mäßigen bis schweren SBAS betroffen. In einer weiteren Studie (Sin et al. 1999) konnte eine Prävalenz von bis zu 71 % festgestellt werden.

Die SBAS lassen sich in die zentrale und die obstruktive Schlafapnoe (Atemaussetzer im Schlaf) unterteilen. Die zentrale Schlafapnoe ist gekennzeichnet durch ein Ausbleiben des zentralen Atemantriebs, während Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe von einem zeitweisen Verschluss der oberen Atemwege betroffen sind. Die schlafbezogenen Atmungsstörungen haben nicht nur einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Menschen, sondern auch auf ihre Prognose. Eine unbehandelte zentrale Schlafapnoe stellt einen unabhängigen Risikofaktor für eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz dar. Zusätzlich dazu ist sie mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Die klinische Relevanz von schlafbezogenen Atmungsstörungen ist unbestritten.

Neben den schlafbezogenen Atmungsstörungen ist auch die oszillierende Atmung unter Belastung (Exercise Oscillatory Ventilation, EOv) häufig mit einer chronischen Herzinsuffizienz assoziiert und mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden (Corrá et al. 2006). Die oszillierende Atmung unter Belastung beschreibt ein periodisches Atemmuster, das am Tag unter körperlicher Anstrengung auftritt (siehe Kapitel 1.2.2).

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen und oszillierende Atmung unter Belastung

1.2.1 Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster

1.2.1.1 Grundlagen

Schlafzyklus

In der Nacht durchläuft jeder Mensch zwischen vier bis sieben Schlafzyklen, wobei sich jeder Zyklus aus dem NREM (non-rapid eye movement sleep) - und dem REM (rapid eye movement sleep) - Schlaf zusammensetzt (Rodenbeck 2013). Der NREM-Schlaf lässt sich in drei Stadien unterteilen (N1-N3). In allen drei Schlafstadien fehlen die charakteristisch schnellen Augenbewegungen. Das Schlafstadium N1 wird auch als Einschlafstadium bezeichnet, wohingegen das darauffolgende N2-Stadium durch einen stabilen Schlaf gekennzeichnet ist. Im Stadium N3 treten die typischen Tiefschlafphasen auf. Der REM-Schlaf beinhaltet die charakteristischen schnellen Augenbewegungen und Traumschlafphasen, die für die psychische Regenerierung wichtig sind. Ein typischer Schlafzyklus eines gesunden Erwachsenen dauert ca. 90 Minuten und durchläuft idealerweise nacheinander die Stadien N1, N2, N3 gefolgt vom REM-Schlaf. Im Verlauf der Nacht nehmen die REM-Schlafphasen zu, während der Anteil der Tiefschlafphasen abnimmt.

Zur Unterscheidung dieser einzelnen Schlafphasen werden im Rahmen der Polysomnografie (eine im Schlaflabor durchgeführte nichtinvasive Analyse des Schlafs) verschiedene elektrografische Messungen (siehe Methodenteil) zur Hilfe genommen.

Obstruktive und zentrale Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind gekennzeichnet durch Atemaussetzer bzw. Verminderungen des Atemflusses im Schlaf. Sie beeinträchtigen u.a. die Regenerationsfunktion des Schlafes und können somit die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich beeinflussen. Wie bereits beschrieben, werden sie gemäß ihrer Pathogenese in obstruktive und zentrale Atmungsstörungen unterteilt. In dieser Dissertation wird nur die zentrale Atmungsstörung behandelt, die aufgrund eines ausbleibenden Atemantriebs durch das Atemzentrum im Hirnstamm eine Sistierung des Atemflusses um ≥ 10 Sekunden (Schlafapnoe-Phase) hervorruft. Die zentrale Schlafapnoe tritt am häufigsten in Verbindung mit einem periodischem Atemmuster auf (zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung).

1.2.1.2 Definition

Die zentrale Schlafapnoe (*central sleep apnea*, CSA) in Verbindung mit dem Cheyne-Stokes-Atemmuster (*Cheyne-Stokes-Respiration*, CSR) ist nach den schottischen bzw. irischen Ärzten John Cheyne (1777-1836) und William Stoke (1804-1878) benannt und zeichnet sich durch ein periodisch ansteigendes und abfallendes (Crescendo-Decrescendo) Atemmuster mit nachfolgender Apnoe- oder Hypopnoephase aus (siehe Abb. 1). (Schindhelm et al. 2018)

Von einer Hypopnoe wird gesprochen, wenn es zu einer Reduktion des Atemflusses von mindestens 30 % für mehr als 10 Sekunden inklusive eines $\geq 3\%$ igen Abfalls der Sauerstoffsättigung kommt. Außerdem liegt eine Hypopnoe vor, wenn statt des $\geq 3\%$ igen Abfalls der Sauerstoffsättigung ein Arousal (Weckreaktion des Körpers) auftritt. (Rodenbeck 2013)

Das CSA-CSR-Atemmuster kann in der Nacht, aber auch am Tag auftreten.

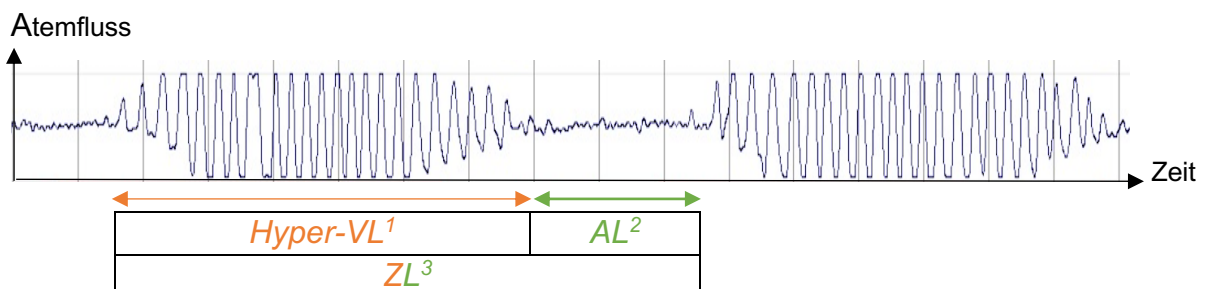


Abbildung 1: Cheyne-Stokes-Atemmuster

Quelle: Eigene Darstellung

¹Hyper-VL= Hyperventilationslänge: Länge der stark beschleunigten Atmung

²AL= Apnoelänge: Sistierung des Atemflusses

³ZL: Zykluslänge: Hyper-VL+AL

Gemäß Definition (Arzt et al. 2017; Stuck et al. 2020) spricht man von einem CSA-CSR-Atemmuster, wenn drei aufeinanderfolgende Zyklen aus einer an- und wiederabschwellenden Hyperventilationsphase (stark beschleunigte Atmung) und nachfolgender Apnoe- bzw. Hypopnoephase vorliegen. Zusätzlich dazu wird eine Zykluslänge (Apnoe- oder Hypopnoelänge + anschließende Hyperventilationslänge) von mindestens 40 Sekunden gefordert und „ein zentraler Apnoe-Hypopnoe-Index (apnea-hypopnea-index, AHI) von $\geq 5/h$ (...) über eine minimale Zeit der Gesamtschlafaufzeichnung von 2 h“ (Schindhelm et al. 2018).

Der AHI beschreibt die Anzahl an Apnoen bzw. Hypopnoen pro Stunde Schlaf. Er teilt die zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster in leicht- (AHI $\geq 5/h < 15/h$), mittel- (AHI $\geq 15/h < 30/h$) und schwergradig (AHI $\geq 30/h$) ein. (Schindhelm et al. 2018)

1.2.1.3 Ätiologie

Eine zentrale Schlafapnoe inklusive Cheyne-Stokes-Atemmuster wird mit kardiovaskulären Erkrankungen (HFrEF oder HFpEF) in Verbindung gebracht. Zusätzlich dazu können CSA und CSR auch im Zusammenhang mit einer chronischen Niereninsuffizienz oder einer neurologischen Erkrankung (z.B. Schlaganfall) auftreten. (Arzt et al. 2017; Stuck et al. 2020)

1.2.1.4 Epidemiologie und Prognose

Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion sind in 21-37% der Fälle von einer zentralen Schlafapnoe ($AHI \geq 15/h$) einschließlich Cheyne-Stokes-Atmung betroffen. Dabei korreliert der Schweregrad der HFrEF mit der Häufigkeit des Auftretens einer CSA. Je stärker die HFrEF ausgeprägt ist, desto häufiger tritt eine CSA auf. Daher gilt die CSA auch als Marker einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz. Trotz der sich stetig bessernden Therapiemöglichkeiten in der Therapie der Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Dysfunktion hat sich die Prävalenz der zentralen Schlafapnoe nicht wesentlich verbessert. Hinsichtlich der Geschlechterunterschiede ist anzumerken, dass männliche HFrEF-Patienten wesentlich häufiger von einer CSA mit Cheyne-Stokes-Atemmuster betroffen sind als weibliche Patienten. Ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion erhalten (HFpEF), liegt eine CSA inklusive CSR in ca. 18 bis 30% der Fälle vor. (Arzt et al. 2017; Stuck et al. 2020)

Die Mortalitätsrate ist bei Patienten mit Herzinsuffizienz und unbehandelter CSA erhöht. Eine Studie aus den USA (Javaheri et al. 2007) untersuchte bei 88 Patienten mit chronischer, systolischer Herzinsuffizienz (LV-EF $<45\%$) die Veränderungen der Mortalitätsrate bei gleichzeitigem Vorliegen einer zentralen Schlafapnoe. Eine Gruppe der Patienten ($n=56$) wies neben der chronischen Herzinsuffizienz eine CSA auf, während bei der anderen Gruppe ($n=32$) keine zusätzliche zentrale Atmungsstörung vorlag. Die mittlere Überlebenszeit der Patienten mit CSA war deutlich niedriger (durchschnittliche Überlebenszeit: 45 Monate) als die der Patienten ohne CSA (durchschnittliche Überlebenszeit: 90 Monate). Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz ohne zusätzliche zentrale Schlafapnoe lebten durchschnittlich doppelt so lang wie Patienten mit zusätzlicher zentraler Schlafapnoe.

Eine weitere kleinere Studie (Hanly und Zuberi-Khokhar 1996) mit 16 Patienten untersuchte die Mortalitätsrate bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und

zentraler Schlafapnoe inklusive CSR (n=9) im Vergleich zu Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und ausschließlich einer CSA (n=7). Es zeigte sich eine höhere Mortalitätsrate bei Patienten mit CSA und CSR im Vergleich zu den Patienten, bei denen lediglich eine CSA vorlag.

1.2.1.5 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist komplex und noch nicht vollständig verstanden. Es wird vermutet, dass die vielseitigen pathophysiologischen Auswirkungen der Herzinsuffizienz in Kombination mit einer gestörten Atmungsregulation die Entstehung einer CSR verursachen (siehe Abb. 2). (Schindhelm et al. 2018)

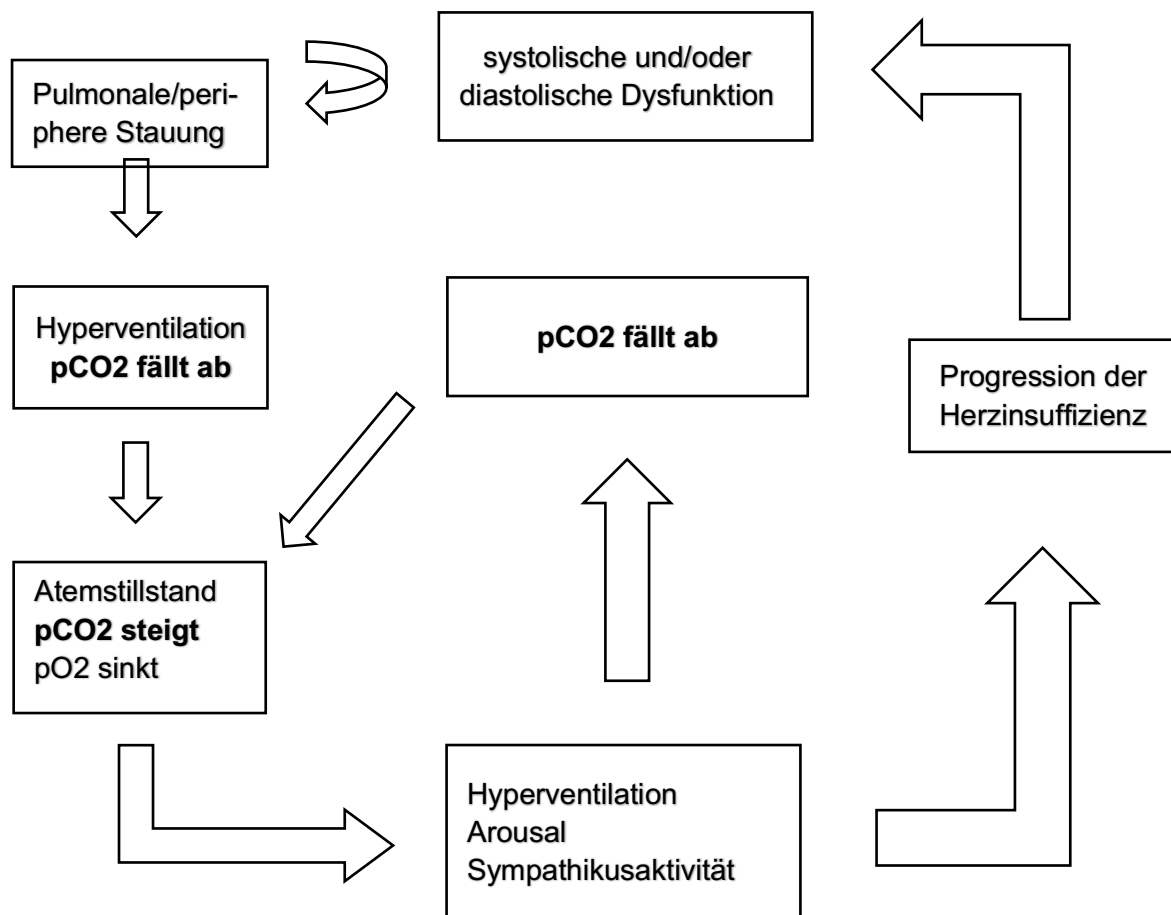


Abbildung 2: Pathophysiologie der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung und chronischer Herzinsuffizienz

Quelle: Eigene Darstellung

Bedingt durch die chronische Herzinsuffizienz kommt es zu einem Vor- und Rückwärtsversagen, das durch Flüssigkeitsansammlung in den Gefäßen und im Gewebe zu einer Stauung in der Peripherie und der Lunge führen kann. Die dadurch verursachte Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks führt zu einer verstärkten Aktivierung der J-Rezeptoren (juxtakapillärer/„dicht bei den Kapillaren“-Rezeptor). Die J-Rezeptoren befinden sich in den Kapillarwänden der Lungenalveolen und der Atemwege und lösen bei andauernder Überstimulation eine Hyperventilation aus. Zusätzlich kann bei waagerechter Lage im Schlaf, durch die Verschiebung von in der Körperperipherie angesammelter Flüssigkeit in das Körperzentrum, ebenfalls bedingt durch eine vermehrte Stimulation pulmonaler Afferenzen (Nervenfasern, die Signale von der Peripherie zum zentralen Nervensystem senden) eine Hyperventilation verursacht werden. (Schindhelm et al. 2018)

Neben den J-Rezeptoren und der waagerechten Lage im Schlaf trägt auch das chemorezeptive System zur Entstehung der Hyperventilation bei. Über die zentralen und peripheren Chemorezeptoren (Sensoren, die chemische Signale registrieren und an das zentrale Atemzentrum weiterleiten) werden bereits geringe Veränderungen des pH-Werts, des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks ($p\text{CO}_2$) oder des Sauerstoffpartialdrucks wahrgenommen. Dabei spielt der wichtigste Atmungsregulator $p\text{CO}_2$ eine entscheidende Rolle. Kommt es im Rahmen einer Apnoe zu einem Anstieg des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks, wird über das zentrale Atemzentrum eine Hyperventilation induziert, um akkumuliertes CO_2 wieder abzuatmen. Bedingt durch die dadurch verursachte erhöhte Atemfrequenz (CO_2 wird abgeatmet) sinkt der $p\text{CO}_2$ wieder. Sinkt der Kohlenstoffdioxidpartialdruck dabei unter einen bestimmten Schwellenwert, kommt es zu einem Sistieren der Atmung (Apnoe). Die dadurch verursachte Hypoxie mit erneutem Anstieg des $p\text{CO}_2$ führt abermals zu einer Hyperventilation. Durch die erhöhte Sensitivität für das Atemgas CO_2 bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CSA wird der beschriebene Kreislauf (siehe Abb. 2) zusätzlich verstärkt. (Schindhelm et al. 2018)

Die durch die chronische Herzinsuffizienz verursachte, verminderte Pumpfunktion des Herzens lässt das Blut langsamer durch den Körper zirkulieren, wodurch die Kohlenstoffdioxidpartialdrücke, die chemorezeptiv gemessen werden, deutlich später registriert werden. Diese verlängerte Kreislaufzeit führt zu einer weiteren Destabilisierung der Atmung. (Schindhelm et al. 2018)

Eine zentrale Bedeutung in der Pathophysiologie der zentralen Apnoe mit zusätzlicher Herzinsuffizienz nimmt neben den bereits beschriebenen Mechanismen die Sympathikusaktivität ein. Aufgrund der Herzinsuffizienz besteht eine chronische Daueraktivierung des sympathischen Nervensystems, um die Pumpschwäche des Herzens auszugleichen. Wie bereits in Kapitel 1.1.2 dieser Dissertation ausführlich erklärt, können diese Kompensationsmechanismen auf lange Sicht nicht mehr greifen, was eine Progression der Herzinsuffizienz mit sich führt. Die während der Apnoephasen ausgelöste Hypoxie führt u.a. zu einer Arousalreaktion des Körpers, die die Aktivität des Sympathikus zusätzlich steigert und eine weitere Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz bewirkt. (Schindhelm et al. 2018)

Zusammenfassend tragen die durch die zentralen Apnoen ausgelösten pathophysiologischen Mechanismen zu einer Progression der chronischen Herzinsuffizienz bei. Im Umkehrschluss werden die zentralen Atemaussetzer hauptsächlich durch die Herzinsuffizienz verursacht. Diese starke Vernetzung der Pathomechanismen beider Erkrankungen ist durch das gegenseitige Verstärkungspotential essentiell für das Verständnis und mögliche Therapieoptionen.

1.2.1.6 Klinik und Diagnostik

Eine typische klinische Symptomatik (Tagesschläfrigkeit, Schnarchen, eingeschränkte Konzentrationsfähigkeit), die besonders bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe auftritt, fehlt oft bei Patienten mit CSA inklusive CSR und chronischer Herzinsuffizienz. Die meisten der CSA-CSR-Patienten sind, abgesehen von den Symptomen der chronischen Herzinsuffizienz (Atemnot, Nykturie etc.) und fremdanamnestisch bestätigten nächtlichen Atempausen, ohne weitere schlafmedizinische Symptome. Daher ist das Krankheitsbild einer zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster inklusive chronischer Herzinsuffizienz häufig unterdiagnostiziert. (Schindhelm et al. 2018)

Anhand der S3-Leitlinie zu schlafbezogenen Atmungsstörungen (Arzt et al. 2017; Stuck et al. 2020) haben wir für die in unsere Pilotstudie eingeschlossenen Patienten eine behandlungsbedürftige CSA mit CSR bei chronischer Herzinsuffizienz in der klinischen Routine diagnostiziert. Dafür wurde u.a. gefordert, dass mehr als 50 % aller Apnoen bzw. Hypopnoen in der Polysomnografie als zentral gewertet worden sind und dass das klassische periodische Atemmuster (CSA-CSR) vorlag.

1.2.1.7 Therapie

Als Grundlage der Therapie einer zentralen Schlafapnoe mit CSR ist die Therapie der Herzinsuffizienz anzusehen. Die ausführliche und leitliniengerechte Therapie der chronischen Herzinsuffizienz ist dem Kapitel 1.1.6 dieser Dissertation zu entnehmen.

In einigen Studien konnte gezeigt werden (Javaheri et al. 2014; Lorenzi-Filho et al. 1999), dass die Gabe von respiratorischen Stimulanzien (z.B. Acetazolamid) oder die Rückatmung von CO₂ bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine Reduktion der zentralen Apnoen hervorruft. Hierbei ist allerdings zu beachten, dass noch keine Langzeitergebnisse über die Sicherheit der Therapien zur Verfügung stehen, weshalb sie nicht empfohlen werden (Arzt et al. 2017; Stuck et al. 2020)

Ein zentrales Therapieverfahren in der Behandlung von zentralen Schlafapnoen mit oder ohne CSR stellt die nichtinvasive Überdrucktherapie dar. Hierbei werden verschiedene Therapiemodi unterschieden. Die sogenannte CPAP- (*Continuous Positive Airway Pressure*) Therapie zeichnet sich durch einen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (kontinuierlicher Überdruck in der Lunge und in den Atemwegen) aus. In einer kanadischen Studie (Bradley et al. 2005) wurde bei Patienten (n=258) mit einer chronischen Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, LV-EF <40) und einer zentralen Schlafapnoe mit einem AHI von ≥ 15 pro Stunde untersucht, wie sich die herztransplantatfreie Überlebenszeit unter CPAP-Therapie verbessert. Es wurde kein Mortalitätsunterschied zwischen der Therapiegruppe (CPAP) und der Vergleichsgruppe festgestellt und die herztransplantatfreie Überlebenszeit wurde durch die CPAP-Therapie auch nicht verbessert. Allerdings senkte die Überdrucktherapie den durchschnittlichen AHI (CPAP-Gruppe von 40/h auf 19/h vs. Kontrollgruppe 40/h auf 38/h) und erhöhte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Eine Besserung der Lebensqualität war nicht zu verzeichnen.

Eine Post-hoc-Analyse (Arzt et al. 2007) der kanadischen Studie zeigte, dass Patienten nur von einer Therapie mit CPAP profitieren, wenn sich der AHI auf $\leq 15/h$ senken lässt. In diesen Fällen verbesserte sich die transplantatfreie Überlebenszeit und es war ein signifikanter Anstieg der LV-EF zu verzeichnen. Da der überwiegende Teil der Patienten mit einer HFrEF unter einer schweren zentralen Atmungsstörung leidet, ist die Senkung des AHIs auf $\leq 15/h$ mittels CPAP nur schwer zu erreichen. Ein Therapieversuch mit CPAP sollte trotzdem bei Patienten mit mittel bis schwerer symptomatischer zentraler Schlafapnoe in Erwägung gezogen werden. Hierzu zählen besonders Patienten mit einer

zusätzlichen obstruktiven Schlafapnoe sowie Patienten mit suffizientem Ansprechen der CPAP-Therapie ($AHI \leq 15/h$). Bei nach wie vor bestehender zentraler Schlafapnoe unter CPAP sollte die Überdrucktherapie beendet werden. (Arzt et al. 2017; Stuck et al. 2020)

Die adaptive Servoventilation (ASV) stellt eine weitere nichtinvasive Überdrucktherapie dar. Die ASV-Therapie passt sich an die Atmung (Frequenz und Atemminutenvolumen) des Patienten an und unterstützt sie je nach Notwendigkeit. Eine Meta-Analyse (Aurora et al. 2012) zeigte, dass sich zentrale Schlafapnoe-Phasen unter ASV schneller und effektiver senken lassen als unter CPAP-Therapie. Im Hinblick auf die kardiovaskulären Auswirkungen der ASV-Therapie konnte ein Anstieg (Verbesserung) der LV-EF bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CSA festgestellt werden (Sharma et al. 2012).

Die Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure (SERVE-HF)- Studie (Cowie et al. 2015) untersuchte im Jahr 2015 insgesamt 1325 Patienten mit symptomatischer, chronisch-stabiler systolischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium II-IV) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $\leq 45\%$ sowie einer prädominanten zentralen Schlafapnoe ($AHI \geq 15/h$) hinsichtlich des prognostischen Vorteils einer ASV-Therapie. Primärer Endpunkt der multizentrischen, randomisierten klinischen Studie war der Tod, lebensrettende kardiovaskuläre Interventionen (Implantation eines Herzunterstützungssystems, Herztransplantation, Wiederbelebung eines plötzlichen Herztodes oder andere lebensrettende Maßnahmen) oder akute Krankenhausaufenthalte aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Die Studie zeigte, dass die ASV-Therapie eine signifikante Reduktion der zentralen Schlafapnoen (mittlerer AHI -Abfall von 31/h auf 6,6/h) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz bewirkte. Allerdings traten unerwarteterweise primäre Endpunkte häufiger in der Therapiegruppe auf als in der Kontrollgruppe: Es starben unter ASV-Therapie signifikant mehr Patienten als in der Kontrollgruppe (um 28% erhöhtes Mortalitätsrisiko). Das Risiko für den Tod aufgrund einer Herz-Kreislauf-Krankheit in der ASV-Gruppe war insgesamt um 34% erhöht.

Daher ist die Anwendung von adaptiver Servoventilation bei Patienten mit chronisch-systolischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), LV-EF $\leq 45\%$ und prädominanter moderater bis schwerer zentraler Schlafapnoe (Gesamt- $AHI \geq 15/h$, davon zentrale Apnoen $\geq 50\%$, mit zentralem $AHI \geq 10/h$) kontraindiziert. Obwohl eine unbehandelte CSA bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist, erhält

seitdem das in der SERVE-HF-Studie definierte Risiko-Patientenklientel neben einem CPAP-Versuch keinerlei Therapie der Atemstörung mehr. (Wiater und Jany 2015)

Das neueste und dem physiologischen Atemprozess am nächsten kommende Therapiekonzept zur Behandlung von zentralen Atemstörungen ist der unilaterale transvenöse Nervus-Phrenicus-Stimulator. Der motorische Nervus phrenicus sorgt physiologisch dafür, dass im Verlauf eines Atemzuges der Zwerchfellmuskel kontrahiert wird. Dabei wird ein Unterdruck erzeugt, wodurch sich die Lunge ausdehnen kann und Luft in die Lunge eingesaugt wird.

Der Nervus-phrenicus-Stimulator wird subkutan unter dem Schlüsselbein eingesetzt, vergleichbar mit der Implantation eines Herzschrittmachers. Über die Punktion der Vena subclavia werden über intravaskuläre Sonden zwei Elektroden implantiert. Die Sensingelektrode führt zur Vena azygos und gibt Auskunft über die Aktivität des Zwerchfells. Die Stimulationselektrode wird in der linken Vena pericardiacophrenica oder in der rechten Vena brachiocephalica platziert. Beide Venen befinden sich in unmittelbarer Nähe zum entsprechenden Nervus phrenicus, teils verlaufen sie sogar parallel zu ihm. Im Falle einer zentralen Apnoe wird dies zunächst durch fehlende Kontraktion des Zwerchfells von der Sensingelektrode registriert. Diese Information wird anschließend an die Stimulationselektrode weitergegeben, die über unilaterale elektrische Stimulation des Nervus phrenicus eine bilaterale Kontraktion des Zwerchfells auslöst. Das Atemschrittmachersystem besteht aus den beiden Elektroden, dem Neurostimulator und einem externen Programmiergerät, das die Einstellung verschiedener Intensitäten (Stromstärken) ermöglicht bzw. die Aktivitätszeiten des Neurostimulators bestimmen kann. (Fox 2017)

Eine randomisierte, multizentrische Studie (Costanzo et al. 2016) mit 151 Patienten mit implantiertem Nervus-phrenicus-Stimulator zeigte, dass der AHI bei 35 von 68 Patienten (51%) um mindestens 50% gesenkt werden konnte. In der Kontrollgruppe (Stimulator abgeschaltet) waren es nur 11% (8 von 73 Patienten). Zusätzlich wurde eine signifikante Reduktion zentraler Schlafapnoen, eine Abnahme der Tagesschläfrigkeit sowie eine Verlängerung des REM-Schlafs festgestellt. Im Rahmen einer weltweiten Anwendungsbeobachtungsstudie (Fox et al. 2019) konnten die beschriebenen positiven Effekte auf den AHI, die Anzahl an zentralen Schlafapnoen sowie auf den REM-Schlaf auch noch nach 36 Monaten bestätigt werden.

Es ist anzumerken, dass die positiven Effekte lediglich für Patienten mit einer zentralen Schlafapnoe ohne gleichzeitig bestehende Herzinsuffizienz nachgewiesen wurden. Eine chronische Herzinsuffizienz war kein Einschlusskriterium der Studien (Costanzo et al. 2016; Fox et al. 2019).

1.2.1.8 Cheyne-Stokes-Zykluslänge und Loop Gain

Messgrößen, die die Relation zwischen periodischer Atmung und kardiovaskulären Endpunkten oder ventilatorischen Parametern beschreiben und in der Analyse hämodynamischer Auswirkungen der zentralen Apnoe angewendet werden, untermauern die wechselseitige Beeinflussung der CSA mit der chronischen Herzinsuffizienz.

In einer deutschen Studie (Wedewardt et al. 2010) wurde der Zusammenhang zwischen der Cheyne-Stokes-Zykluslänge (siehe Definition des CSA-CSR-Atemmusters in Kapitel 1.2.1.2) und der linksventrikulären Ejektionsfraktion näher untersucht. Es zeigte sich, dass die Cheyne-Stokes-Zykluslänge und die LV-EF bei Patienten mit CSA und CSR voneinander abhängig sind. Mit abnehmender linksventrikulärer Ejektionsfraktion nimmt die Cheyne-Stokes-Zykluslänge zu. Die zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster kann daher als Surrogatmarker der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angesehen werden.

Mit dem Konzept des Loop-Gains (LG) wird eine weitere Messgröße für die Analyse von ventilatorischen Störungen eingeführt. Der Loop-Gain beschreibt das Verhältnis einer ventilatorischen Antwort (Ausmaß der Atemantwort) auf eine ventilatorische Störgröße. Er gibt Auskunft über die Sensitivität des Atemzentrums auf CO₂-Schwankungen. Je höher der Loop Gain, umso sensitiver reagieren die zentralen Chemorezeptoren auf Veränderungen des CO₂-Partialdrucks, wodurch die Gefahr einer periodischen Atmung zunehmen könnte. Der Loop Gain lässt sich anhand der mathematischen Formel

$$LG = \frac{2\pi}{2\pi DR - \sin(2\pi DR)}$$

aus dem CSA-CSR-Atemmuster berechnen. DR steht für „duty ratio“ und beschreibt den Quotienten aus Ventilations- und Zykluslänge (siehe Cheyne-Stokes-Atemmuster, Kapitel 1.2.1.2). Die zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster kann daher als Surrogatmarker der zentralen Chemosensitivität (pCO₂) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verwendet werden. (Sands et al. 2011)

In einer australischen Studie (Sands et al. 2011) wurde getestet, ob der Loop Gain als Prädiktor für ein Ansprechen einer CPAP-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung hilfreich ist. Bei einem LG von $>1,2$ brachte eine CPAP-Therapie keinen Erfolg, während ein LG von $<1,2$ eindeutig mit einem Ansprechen der CPAP-Therapie (Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index) korrelierte. Prognostische Aussagen über ein Ansprechen einer CPAP-Therapie sind damit möglich.

1.2.1.9 Ausblick

Das Cheyne-Stokes-Atemmuster kann sowohl in der Nacht als auch am Tag in Ruhe auftreten. Studienergebnisse zeigen (Poletti et al. 2009), dass das Cheyne-Stokes-Atemmuster am Tag bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig vorkommt. Außerdem konnte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zusätzlicher Cheyne-Stokes-Atmung am Tag ein höheres (prognostisch schlechteres) NYHA-Stadium sowie eine niedrigere Ejektionsfraktion als für Patienten ohne zusätzliche Cheyne-Stokes-Atmung festgestellt werden.

Eine weitere Form der periodischen Atmung am Tag ist die EO (Exercise Oscillatory Ventilation). Es gibt einige Schnittstellen, die den engen Zusammenhang der beiden Krankheitsbilder (zentrale Schlafapnoe und EO) veranschaulichen. Bei der Erforschung der möglichen Ursachen für die Entstehung der EO wurden ähnliche pathophysiologische Mechanismen der periodischen Atmung im Schlaf und am Tag unter Belastung diskutiert (Piepoli et al. 1999). In verschiedenen Studien (Germany 2017; Apostolo et al. 2014) sind gleiche Therapieansätze (z. B. Verwendung von Acetazolamid) für die Behandlung beider periodischer Atmungsstörungen untersucht worden.

Das folgende Kapitel stellt die Grundlage für das Verständnis und die kritische Betrachtung (siehe Kapitel 4.2.4) der wechselseitigen Beziehung zwischen der oszillierenden Atmung unter Belastung und der chronischer Herzinsuffizienz einschließlich zentraler Schlafapnoe dar.

1.2.2 Oszillierende Atmung unter Belastung

1.2.2.1 Definition

Die oszillierende Atmung unter Belastung (Exercise induced Oscillatory Ventilation, EOV) beschreibt das Auftreten einer periodischen Atmung unter körperlicher Anstrengung. Dieser periodische Atemtyp ist klar von der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung abzugrenzen, da er keine Apnoephasen aufweist. Eine EOV-Zykluslänge beschreibt die Zeit zwischen den Tiefpunkten zweier Ventilationsamplituden unter körperlicher Belastung (siehe Abb. 3). (Meyer et al. 2018)

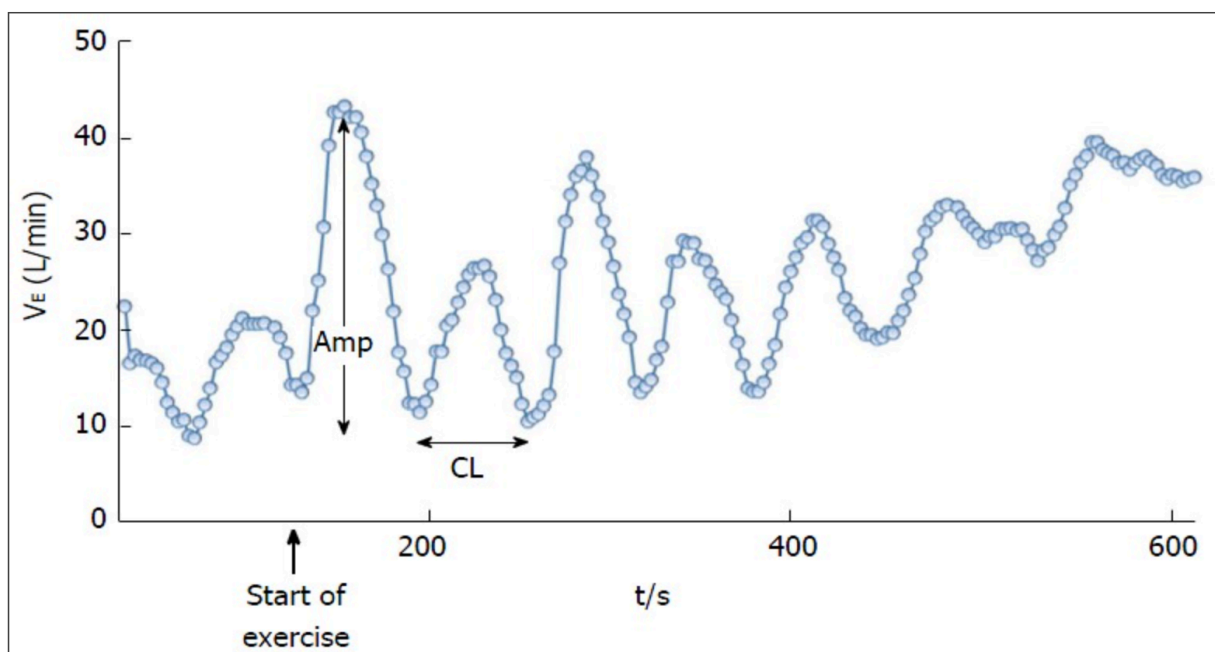


Abbildung 3: EOV-Atemmuster

Quelle: Dhakal und Lewis 2016, *Exercise oscillatory ventilation: Mechanisms and prognostic significance*, *World J Cardiol.* 8(3), 261

V_E (L/min): Atemminutenvolumen in Liter pro Minute
t/s: Zeit in Sekunden
Amp: Amplitude
CL: Zykluslänge

1.2.2.2 Prävalenz und Ätiologie

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zeigen häufig das Atemmuster einer EOV. Ein amerikanisches Review (Dhakal und Lewis 2016) diskutierte u.a. den Zusammenhang von oszillierender Atmung unter Belastung und einer chronischen Herzinsuffizienz. Das Review zitierte eine Studie (Murphy et al. 2011), in der bei 45% der Patienten mit einer HFrEF auch eine EOV vorlag. Zusätzlich beschrieben werden deutliche

Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von EOV und dem Vorliegen einer HFpEF. 31% der Patienten mit einer HFpEF waren von einer EOV betroffen (Guazzi et al. 2008). Eine EOV wurde jedoch insbesondere bei HFrEF- Patienten mit ausgeprägter Herzinsuffizienz (höherer NYHA-Grad) festgestellt.

Eine polnische Studie (Kazimierczak et al. 2011), in der u.a. die Zusammenhänge der beiden periodischen Atemmustern CSA-CSR und EOV bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (n=39) untersucht wurden, zeigte, dass bei allen chronisch herzkranken Patienten bei denen eine EOV diagnostiziert wurde (31%) auch eine zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster vorhanden war.

1.2.2.3 Pathophysiologie

Der genaue Pathomechanismus, der den Zusammenhang der EOV mit einer HFrEF bzw. HFpEF erklärt, ist nicht ausreichend bekannt. Die Hypothesen zur Entstehung der EOV gleichen denen zur Entstehung der Cheyne-Stokes-Atmung im Schlaf (siehe Kapitel 1.2.1.5). Man geht davon aus, dass mehrere Faktoren zur Entwicklung einer oszillierenden Atmung unter Belastung beitragen. Die aufgrund der verminderten kardialen Pumpfunktion verlängerte Kreislaufzeit des Blutes von den Chemorezeptoren der Peripherie zum zentralen Wahrnehmungsorgan in der Medulla oblongata (Teil des zentralen Nervensystems oberhalb des Rückenmarks) stellt u.a. einen möglichen Auslöser für die Entstehung einer EOV dar. Des Weiteren wird davon ausgegangen, dass bedingt durch eine erhöhte Chemosensitivität (erhöhte Sensibilität auf chemische Reize wie z.B. pCO₂) die ventilatorische Antwort weiter verstärkt wird. Wie bereits im Kapitel zur Cheyne-Stokes-Atmung beschrieben, trägt die pulmonale Stauung, bedingt durch die Herzinsuffizienz, über eine Aktivierung der J-Rezeptoren zur Generierung einer Hyperventilation bei. Zusammenfassend sind u.a. eine verlängerte Kreislaufzeit, eine erhöhte Chemosensitivität sowie eine pulmonale Stauung laut aktuellem Stand die wesentlichen Faktoren, die zu einer EOV bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz führen. (Dhakal und Lewis 2016)

1.2.2.4 Klinik

Das wesentliche klinische Erscheinungsbild einer EOV ist die assoziierte Belastungsdyspnoe. Daneben treten die weiteren Symptome des Syndroms der chronischen Herzinsuffizienz (siehe Kapitel 1.1.5.1) auf.

1.2.2.5 Diagnostik

Die Diagnose einer EOV wird durch die Spiroergometrie (Cardiopulmonary exercise testing, CPET) gestellt. Im Rahmen einer Spiroergometrie wird z.B. anhand eines Fahrradergometers und der Aufzeichnung verschiedener physiologischer Parameter die kardiopulmonale Belastbarkeit beurteilt (Leistungsfähigkeit der Lunge und des Herzens unter Belastung, siehe Methodenteil). Die oszillierende Atmung (fluktuierendes Atemzugvolumen) muss während mehr als 60% der Belastungsphase (10-12 Minuten lange Phase der Spiroergometrie) mit einer Amplitude >15% im Vergleich zum Ruhe-Atemminutenvolumen auftreten, um die Diagnose zu sichern. Weitere Auswertungsstandards liegen bislang nicht vor. Die Diagnose EOV wird nach visueller Analyse anhand der Ergebnisse der Spiroergometrie gestellt.

1.2.2.6 Therapie

Der Fokus der therapeutischen Interventionen liegt auf der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. Als mögliche weitere Therapieoptionen wird der Einsatz von Intervallsport (Panagopoulou et al. 2017), Acetazolamid (Tomita et al. 2015), ASV (Kazimierczak et al. 2011) sowie kardialer Resynchronisationstherapie (CRT) (Cundrle et al. 2020) diskutiert.

1.2.2.7 Prognose

Das Auftreten von einer oszillierenden Atmung unter Belastung ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden. Eine Studie (Corrá et al. 2006) zur Prognose von EOV mit chronischer Herzinsuffizienz zeigte bei Patienten mit einer EOV und chronischer Herzinsuffizienz eine höhere Mortalitätsrate als bei Patienten mit ausschließlich chronischer Herzinsuffizienz. In einer weiteren Untersuchung (Leite et al. 2003) fand sich die EOV als unabhängiger Risikofaktor bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einem 2,97-fachen Anstieg der Mortalität. Zusammenfassend hat die EOV bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz einen entscheidenden prognostischen Einfluss, weshalb sich die EOV-Diagnostik im Rahmen einer Spiroergometrie zunehmend etabliert. Weitere Studien zu möglichen Therapieverfahren sind in Anbetracht der deutlich erhöhten Mortalitätsrate unter EOV notwendig.

1.3 Zentrale Schlafapnoe und chronische Herzinsuffizienz

1.3.1 Bedeutung und Zusammenhänge

Das Vorkommen von zentraler Schlafapnoe bei Patienten mit bestehender chronischer Linksherzinsuffizienz ist häufig und mit einer erhöhten Mortalitätsrate verbunden. Bei Patienten mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium II-IV; LV-EF $\leq 45\%$) und moderater bis schwerer prädominanter zentraler Schlafapnoe (AHI $\geq 15/h$, zentrale Apnoen $\geq 50\%$, zentraler AHI $\geq 10/h$) führt eine Überdrucktherapie mit ASV zu einem frühzeitigem Tod (SERVE-HF-Studie). Mögliche Erklärungsansätze der erhöhten Mortalitätsrate sind gegenwärtig Schwerpunkt von Studien.

Die Effektivität des innovativen und dem physiologischen Atemprozess am nächsten kommenden Therapiekonzepts des Nervus-Phrenicus-Stimulators wurde bereits in größeren Untersuchungen bewiesen. Der Neurostimulator führt zu einer signifikanten Reduktion zentraler Schlafapnoe-Phasen und zu einer Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität (siehe Kapitel 1.2.1.7). Zusätzlich dazu wurde ein geringer Anstieg der LV-EF unter Neurostimulation beobachtet (Fox et al. 2019), dessen klinische Bedeutung aber noch in weiteren Studien geprüft werden muss. Der Schwerpunkt der bisherigen Studien lag nicht in der Untersuchung von kardiovaskulären oder belastungsphysiologischen Endpunkten, sondern in der Effizienz und Sicherheit einer Langzeittherapie mit einem Nervus-Phrenicus-Stimulator. Wie sich kardiovaskuläre und belastungsphysiologische Parameter unter Anwendung von Neurostimulation verändern, muss weiter untersucht werden.

Mit der transvenösen Nervus-Phrenicus-Stimulation steht eine neuartige Therapiemöglichkeit für eine zentrale schlafbezogene Atmungsstörung zur Verfügung. Der Ansatz, durch ein physiologisch wirkendes Therapiekonzept möglicherweise positive kardiovaskuläre Effekte bei Patienten mit einer CSA und chronischer Herzinsuffizienz hervorzurufen, ist angesichts der Schwere und Häufigkeit der Erkrankung und ihrer prognostischen Bedeutung wichtig. Zum jetzigen Zeitpunkt werden in Deutschland die Kosten für die Implantation des Neurostimulators nur nach Einzelfallentscheidung der Krankenkassen bei persistierender symptomatischer CSA trotz ausgeschöpften vorhandenen Therapieoptionen übernommen.

1.3.2 Ziel und Fragestellung

Ziel der Studie ist es, den kardiovaskulären Funktionsstatus der in die Pilotstudie eingeschlossenen Patienten vor und nach Implantation eines Nervus-Phrenicus-Stimulators miteinander zu vergleichen. Wird die zentrale Schlafapnoe inklusive Cheyne-Stokes-Atmung unter Neurostimulation erfolgreich eliminiert und somit die durch die zentrale Schlafapnoe verursachte negative Beeinflussung der Herzinsuffizienz unterbunden, könnte sich dies positiv auf den klinischen Zustand der Patienten auswirken. Dementsprechend stellen wir die Hypothese auf, dass durch eine erfolgreiche Therapie der zentralen Schlafapnoe inklusive Cheyne-Stokes-Atmung durch die Methode der Nervus-Phrenicus-Stimulation kardiovaskuläre Funktionsparameter positiv beeinflusst werden können. Dafür wird zunächst zwischen einer effektiven und nicht effektiven Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index bzw. des zentralen Apnoe-Index unterschieden. Zu den untersuchten kardiovaskulären Funktionsparametern gehören echokardiografische, laborchemische, spiroergometrische sowie polysomnografische Funktionsparameter. Die Analyse der echokardiografischen Funktionsparameter verfolgt das Ziel, die systolische und diastolische Herzfunktion vor und nach Implantation des Neurostimulators zu beurteilen, während die Analyse des an die Nierenfunktion angepassten laborchemischen Parameters NT-proBNP zur Verlaufsbeobachtung der chronischen Herzinsuffizienz eingesetzt wird. Die spiroergometrisch gemessenen Funktionsparameter dienen der Beurteilung der kardiopulmonalen Belastarbeit sowie der Atemeffizienz. Außerdem wird anhand der spiroergometrisch gemessenen Daten analysiert, ob die oszillierende Atmung unter Belastung durch die Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie indirekt über eine Veränderung der kardiovaskulären Funktion beeinflusst werden kann. Die polysomnografisch ermittelten Daten ermöglichen u.a. eine Analyse der Cheyne-Stokes-Zykluslängen sowie der Loop Gains vor und nach Implantation des Nervus-Phrenicus-Stimulators.

Vor diesem Hintergrund ergeben sich folgende Fragestellungen, die in dieser Dissertation überprüft werden:

1. Ist der Apnoe-Hypopnoe-Index oder der zentrale Apnoe-Index geeigneter, um eine dem Wirkprinzip des Nervus-Phrenicus-Stimulators entsprechende Beurteilung der Therapieeffektivität zu ermöglichen?
2. Können durch eine effektive Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie echokardiografische Parameter positiv beeinflusst werden?
3. Kann durch eine effektive Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie der an die Nierenfunktion angepasste NT-proBNP-Wert positiv beeinflusst werden?
4. Können durch eine effektive Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie spiroergometrische Parameter positiv beeinflusst werden?
5. Kann die oszillierende Atmung unter Belastung durch eine Verbesserung der kardialen Funktion positiv beeinflusst werden?
6. Wie wirkt sich eine Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie auf die Cheyne-Stokes-Zykluslänge und den Loop Gain aus?

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Bei unserer Studie handelt es sich um eine Pilotstudie. Bestätigt sich die in Kapitel 1.3.2 aufgestellte Hypothese, könnte ein Folgeprojekt geplant werden, um ggf. den Effekt der Neurostimulationstherapie auf kardiovaskuläre Effekte in einem multizentrischen, randomisierten Studiendesign zu untersuchen.

2.2 Ethische Aspekte

Es wurden für die Erhebung der Daten nur Untersuchungsmethoden angewandt, die auch im klinischen Alltag zur Anwendung kommen. Es bestand also zu keiner Zeit ein zusätzliches Risiko für die Patienten. Die Gefahr für schwerwiegende Komplikation ist als sehr gering einzustufen. Es wurde ein positives Ethik-Votum ausgesprochen.

2.3 Studienpopulation

2.3.1 Einschlusskriterien

Alle Patienten waren in der Lage, die Einverständniserklärung zu lesen und zu verstehen. Des Weiteren lag bei jedem Patienten eine chronische Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium zwischen II und III) vor und eine polysomnografisch gesicherte prädominante zentral-periodische Atmungsstörung mit Cheyne-Stokes-Atemmuster (AHI>15/h; >50% zentrale Apnoen). Neben einer chronischen Herzinsuffizienz und einer zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster haben alle Patienten einen Nervus-Phrenicus-Stimulator implantiert bekommen. Dieser wurde den Patienten im Rahmen einer Einzelfallentscheidung des medizinischen Dienstes bei symptomatischer zentraler Schlafapnoe trotz einer ausgeschöpften, leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie an der Charité Campus Virchow-Klinikum implantiert. Gemäß dem Ethikvotum kamen nur Patienten nach erfolgter Neurostimulator-Implantation in Frage, da diese aktuell als neuartige Therapie gilt, die zwar als Medizinprodukt zugelassen ist, jedoch nicht im Leistungskatalog der Krankenkassen gelistet ist. Da es sich um eine neue, sehr teure zugelassene Therapie für die Behandlung von moderater bis schwergradiger zentraler Schlafapnoe von Erwachsenen handelt, die wie beschrieben nur nach Ausschöpfung aller vorhandenen Therapiemaßnahmen im Rahmen einer Einzelfallentscheidung

bewilligt wurde, konnten in die Pilotstudie immerhin neun Patienten aufgenommen werden.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien gehörte eine aktive maligne Tumorerkrankung, Alkohol- und/oder Drogenabhängigkeit, schwere psychiatrische Erkrankungen, Geschäftsunfähigkeit oder andere Ursachen, die es dem Patienten nicht erlaubten, die Bedeutung unserer Pilotstudie lückenlos nachzuvollziehen. Darüber hinaus durfte kein Patient gleichzeitig an einer weiteren Studie teilnehmen oder sich vor Kurzem an einer anderen Studie beteiligt haben.

2.4 Studienablauf

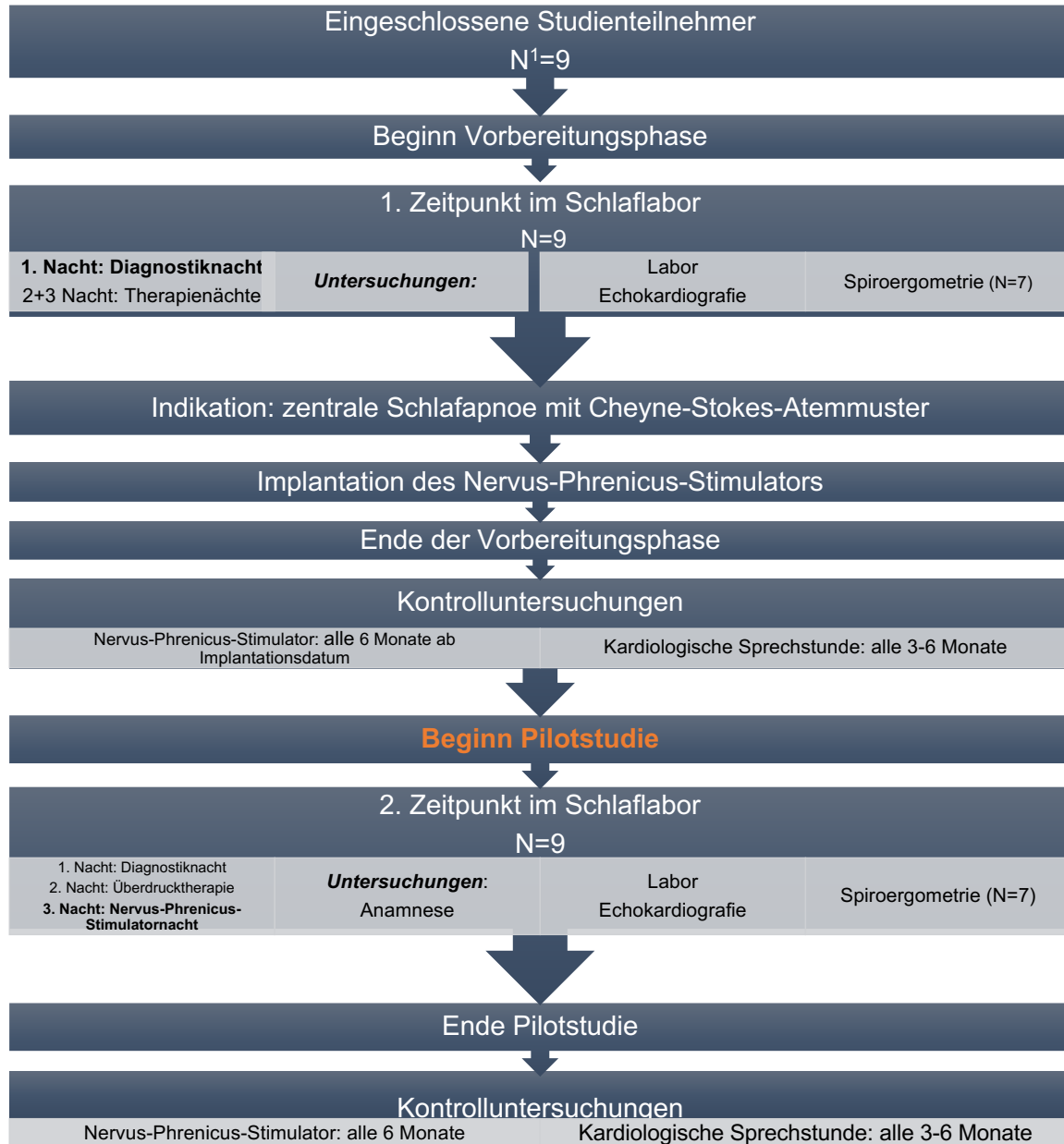


Abbildung 4: Ablauf der Vorbereitungsphase und der Pilotstudie

Quelle: Eigene Darstellung

¹Patientenanzahl

2.4.1 Vorbereitungsphase

Zur Durchführung der Pilotstudie wurden neun Patienten vor Implantation des Neurostimulators drei Nächte im Schlaflabor untersucht. Nach Erhebung der ausführlichen Anamnese erfolgte ggf. eine Optimierung der Medikation gemäß aktueller Leitlinien. Bei allen Patienten wurden im Rahmen des Aufenthalts im Schlaflabor laborchemische Untersuchungen und im Anschluss eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt. Bei sieben von neun Patienten fand eine Spiroergometrie statt.

In der Diagnostiknacht wurde bei allen Patienten eine prädominante zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster diagnostiziert. In der zweiten und dritten Nacht wurden verschiedene Überdrucktherapieverfahren angewandt, um die periodische Atmung zu eliminieren. Diese therapeutischen Maßnahmen verliefen bei allen Patienten erfolglos und sind für den weiteren Studienverlauf ohne Bedeutung. Der Aufenthalt im Schlaflabor vor Implantation des Neurostimulators war, neben der Verwendung der Daten der Diagnostiknacht, als Entscheidungsgrundlage für den medizinischen Dienst der Krankenkassen erforderlich, um die Kostenübernahme für die Nervus-Phrenicus-Stimulator-Implantation im Rahmen einer Einzelfallentscheidung zu erwirken. Aufgrund der in Kapitel 1.3.1 geschilderten Voraussetzungen wurde den neun Patienten komplikationsfrei ein Nervus-Phrenicus-Stimulator der Firma Respicardia implantiert.

2.4.2 Ablauf der Pilotstudie

Nach der ausführlichen Aufklärung über den Ablauf der Studie wurde jeder Patient für drei Tage ins Schlaflabor der Charité (Campus Virchow-Klinikum) aufgenommen. Um den ersten Aufenthalt im Schlaflabor (vor Implantation des Neurostimulators) vom zweiten Aufenthalt (im Rahmen der in dieser Dissertation durchgeführten Pilotstudie mit bereits implantiertem Neurostimulator) zu unterscheiden, wird die Bezeichnung „erster Zeitpunkt (1.ZP) im Schlaflabor“ für den Aufenthalt vor Implantation des Neurostimulators und „zweiter Zeitpunkt (2.ZP) im Schlaflabor“ für den Aufenthalt im Rahmen der Pilotstudie verwendet.

Zu Beginn des zweiten Aufenthalts im Schlaflabor wurde bei jedem Patienten eine ausführliche Anamnese erhoben und laborchemische Untersuchungen veranlasst. In der ersten Nacht wurden verschiedene diagnostische Parameter erhoben: neben einer Polysomnografie wurde ein Task-Force-Monitor (Firma: CNSystems Medizintechnik GmbH) angeschlossen. Dieser misst nichtinvasiv hämodynamische Parameter (z.B. Blutdruck, Schlagvolumen und EKG) mithilfe der Impedanzkardiografie. Diese misst die im Thorax vorherrschenden sich zeitlich verändernden Widerstände während eines Herzzyklus. Der Nervus-Phrenicus-Stimulator wurde ausgeschaltet.

In der zweiten Nacht bekamen die Patienten eine Überdrucktherapie. Ansonsten veränderten sich die Untersuchungsmethoden nicht.

In der dritten Nacht wurde der Nervus-Phrenicus-Stimulator aktiviert (Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht, NPSN). Die Überdrucktherapie viel weg. Alle anderen Begleituntersuchungen unterlagen keiner Veränderung.

Das Monitoring der Vitalparameter wurde kontinuierlich in jeder Nacht durchgeführt. Durch den Task-Force-Monitor fand zusätzlich eine nichtinvasive Messung kardialer Parameter statt, die normalerweise nur unter intensivmedizinischer Betreuung erfolgen kann. Die Patienten waren zu jedem Zeitpunkt unter strikter Beobachtung, wodurch eine Gefährdung durch die angewandten Untersuchungsmethoden über die Nacht ausgeschlossen werden konnte.

Ein weiterer wichtiger Teil unserer Pilotstudie stellte die Durchführung einer transthorakalen Echokardiografie und einer Spiroergometrie dar. Diese wurde im Rahmen des dreitägigen stationären Aufenthalts durchgeführt. Die Ergebnisse der Task-Force-Monitor-Messungen sowie die Diagnostik- und Überdrucktherapienacht sind Teil einer weiteren wissenschaftlichen Arbeit. Sie wurden in dieser Dissertation nur der Vollständigkeit halber erwähnt und spielen im weiteren Verlauf der Auswertung keine Rolle. Die für diese Monografie erhobenen relevanten Daten wurden in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht bestimmt.

2.4.3 Kontrolluntersuchungen

Das Nervus-Phrenicus-Stimulator-System der Firma Respicardia verfügt über ein externes Programmiergerät, mit dem alle sechs Monate (Beginn nach Implantation) eine Überprüfung des Batteriestandes und eine Kontrolle der Effektivität des Neurostimulators erfolgte. Zusätzlich waren alle Patienten in der kardiologischen Hochschulambulanz der Charité Campus Berlin Mitte angebunden, mit drei- bis sechsmonatigen Vorstellungintervallen.

2.5 Datenerhebung

2.5.1 Anamnese

Im Rahmen der Vorbereitungsphase sowie zu Beginn der Pilotstudie wurden bei jedem Patienten die anthropometrischen Daten erhoben, das NYHA-Stadium bestimmt sowie der aktuelle Medikamentenplan überprüft und ggf. angepasst.

2.5.2 Polysomnografie

Allgemeine Informationen

Die Polysomnografie (PSG) gilt als Goldstandard der Schlafmedizin und umfasst eine ausführliche Analyse verschiedener Parameter, die im Schlaflabor erhoben werden.

Vor dem Zubettgehen wurde jeder Patient mit den verschiedenen Messelektroden und Messsensoren (siehe folgende Abschnitte) versehen. Alle Patienten wurden mit dem SOMNOscreen-PSG-System der Firma SOMNO-medics vermessen. Es wurden während der Nächte im Schlaflabor anhand der Schlafableitungen verschiedene Parameter aufgezeichnet und mithilfe der DOMINO-Software von erfahrenen Auswertern gemäß der klinischen Routine visuell analysiert.

Elektroenzephalografie (EEG)

Anhand von am Schädel angebrachten EEG-Elektroden (F3, F4, C3, C4, O1, O2, zwei Referenzelektroden M1 und M2, eine Erdungselektrode) kann die elektrische Aktivität des Gehirns erfasst werden, die sich in Form von Wellen darstellen lässt (siehe Abb. 5). Dabei erfassen die Elektroden bereits minimale Spannungen, welche aufgrund von gleichzeitig stattfindender Aktivität vieler Synapsen im Kortex des Gehirns, abgeleitet werden können. Die Alpha-Wellen (8-12 Hertz) treten im Wachzustand bei geschlossenen Augen auf (ruhiger Wachzustand). Kennzeichnend für das Schlafstadium N1 sind die Theta-Wellen (4-7 Hertz) und für das Schlafstadium N2 die Schlafspindeln (12-14 Hertz), die zusammen mit dem Wellenmuster der K-Komplexe zwischen Theta-Wellen als Grundaktivität auftreten. Die niederfrequenten Delta-Wellen (0,5-2 Hertz) sind typisch für das Schlafstadium N3. (Philips Healthcare 2009)

Aufgrund der Synchronität der Potentialschwankungen in der Hirnrinde wird der NREM-Schlaf auch als orthodoxer (synchronisierter) Schlaf bezeichnet. Der REM-Schlaf hingegen wird aufgrund seines desynchronen EEG-Musters (vor allem gemischte niederfrequente Theta-Wellen, aber auch Alpha-, und Beta-Wellen) auch als paradoxer Schlaf bezeichnet. Die Bezeichnung „paradoxer Schlaf“ trägt der REM-Schlaf auch, weil trotz starker EEG-Aktivität, ähnlich wie im Stadium „Wach“, die Muskelspannung völlig atonisch ist.

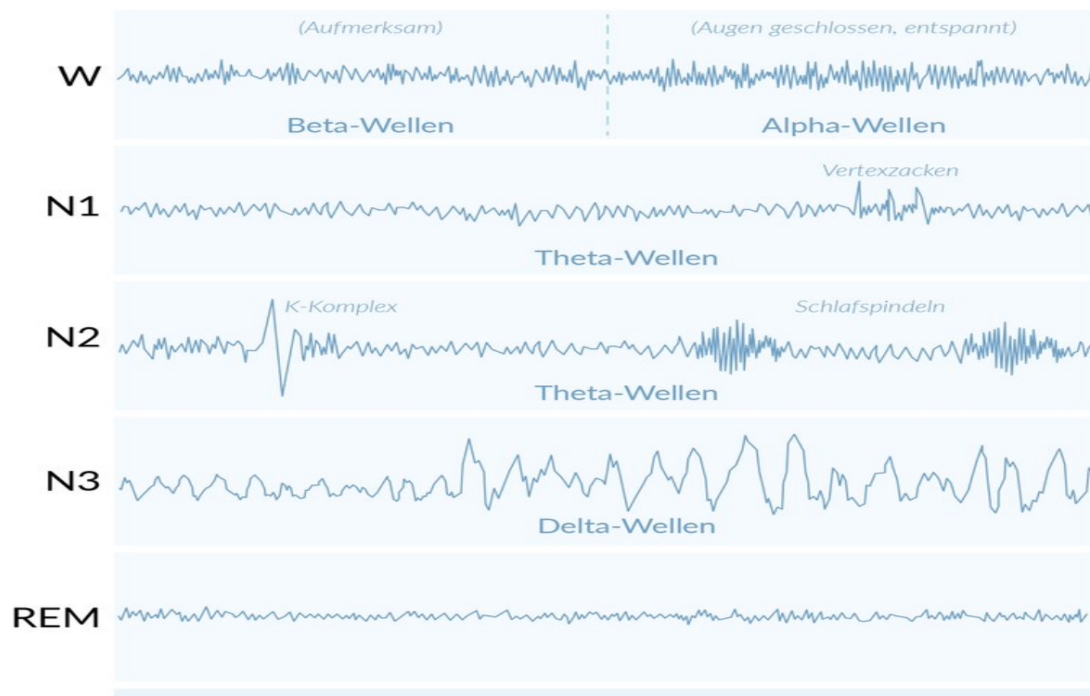


Abbildung 5: EEG-Ableitungen der unterschiedlichen Schlafstadien

Quelle: AMBOSS GmbH; *Schlafstadien des Erwachsenen und zugehörige EEG-Wellen*, Kapitel: *Neurophysiologische Untersuchungen und Schlaf*, [Kapitel zuletzt aktualisiert am: 6.04.2021; Kapitel zitiert am: 23.11.2020; https://www.amboss.com/de/wissen/Neurophysiologische_Untersuchungen_und_Schlaf

Elektrookulografie (EOG)

In der EOG wird anhand des elektrischen Spannungsunterschieds zwischen der Cornea und der Retina des Auges die Augenbewegung registriert. Ziel der Untersuchung ist es, die charakteristischen Augenbewegungen der REM-Schlafphase sowie die im N1-Stadium auftretenden rollenden Augenbewegungen zu detektieren. Es werden zwei Elektroden (EOG1, EOG2) für die Ableitung der Augenaktivität verwendet. (Philips Healthcare 2009)

Elektromyografie (EMG)

Für die Ermittlung des Spannungszustand der Kinnmuskeln am M. mentalis und M. submentalis wird ein EMG erstellt. Hierfür werden drei EMG-Elektroden (EMG1, EMG2, EMG3) verwendet. Auch die EMG ist ausschlaggebend für die Unterscheidung der Schlafphasen REM und NREM, da es den in der REM-Schlafphase deutlich abnehmenden Spannungszustand der Kinnmuskulatur aufzeichnet. In Kombination mit dem EEG und der EOG wird der Eintritt zur REM-Schlafphase detektiert. (Philips Healthcare 2009)

Elektrokardiogramm (EKG)

Anhand eines Elektrokardiogramms lässt sich grafisch die Erregungsausbreitung der Herzmuskelzellen darstellen. Im Rahmen einer Polysomnografie ist das EKG entscheidend für die Detektion von Rhythmusstörungen am Herzen, Arousals (Aufwachreaktionen) und der Pulswellenlaufzeit. Für die Ableitung werden zwei Elektroden (ECG1, ECG2) geklebt. (Philips Healthcare 2009)

Respiratorische Untersuchungen

Für die Messung des Atemflusses wird z.B. ein hochsensibler Drucksensor verwendet, welcher über eine Nasenkanüle den Atemfluss aufzeichnet. Um zwischen einer obstruktiven und zentralen Schlafapnoe zu unterscheiden wird u.a. die Anstrengung der Atmung gemessen. Diese kann z.B. über eine Induktionsplethysmografie erfolgen. Sie erfasst über die von Brust- und Bauchgurten induzierte Spannungsveränderungen die Atmungsanstrengung. (Philips Healthcare 2009)

Um mögliche Atmungsstörungen in der Nacht zu therapieren, kommen z.B. Überdrucktherapieverfahren (z.B. CPAP, ASV) zum Einsatz. Die Atemflusskurven, die über einen gesonderten Kanal an das DOMINO-Programm weitergeleitet werden, geben Auskunft über die Effektivität der Therapie und können ggf. optimiert werden (z.B. Druckerhöhung). Der Aufenthalt in einem Schlaflabor dient dementsprechend nicht nur zur Diagnostik von schlafbezogenen Erkrankungen, sondern auch für deren Therapiekontrolle.

Pulsoxymetrie

Zusätzlich zur Messung des Atemflusses und der Atemanstrengung werden anhand einer Pulsoxymetrie Puls und Sauerstoffsättigung gemessen. Die Sauerstoffsättigung beschreibt das Ausmaß der Hämoglobin-Sauerstoffbeladung (Angabe in Prozent). Für die Messung wird ein Clip z.B. an einen Finger des Patienten angebracht. Der Clip sendet Licht mit zwei verschiedenen Wellenlängen durch die Fingerkuppe. Je nach Beladungsgrad des Hämoglobins mit Sauerstoff werden die Wellenlängen unterschiedlich stark absorbiert. Ein Sensor auf der gegenüberliegenden Seite der Lichtquelle misst die unterschiedlichen Absorptionsgrade und rechnet diese in eine Prozentzahl um (Sauerstoffsättigung).

Weitere Untersuchungen

Um Auskunft über die Liegeposition des Patienten zu bekommen, wird ein Lagesensor an den Brustgurt platziert. Dieser gibt darüber Auskunft, ob der Schlafende auf dem Rücken, Bauch oder auf der Seite liegt bzw. aufsteht. Für die Detektion von periodischen Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Limb Movements in Sleep, PLMS) wird anhand von vier EMG-Elektroden (zwei pro Bein) an den Musculi Tibialis anterioris beidseits die Beinaktivität gemessen. (Philips Healthcare 2009)

Über eine Video-und Audioaufnahme werden die Patienten die ganze Nacht überwacht.

Erläuterung der für unsere Pilotstudie bedeutsamen polysomnografischen Parameter

Nachfolgend wird auf die für unsere Pilotstudie verwendeten Schlafparameter eingegangen, welche während der Polysomnografie im Campus Virchow-Klinikum der Charité bestimmt wurden. Die Bestimmung der Schlafparameter erfolgte zum ersten Zeitpunkt (Diagnostiknacht) und zum zweiten Zeitpunkt (Nervus-Phrenicus-Stimulatorenacht).

Schlafeffizienz

Die Schlafeffizienz stellt das Verhältnis zwischen der Bettliegezeit und der Gesamtschlafzeit dar. Für die Berechnung der Schlafeffizienz wird die tatsächliche Gesamtschlafzeit (*total sleep time*, TST) durch die Liegezeit im Bett dividiert. Sie wird in Prozent angegeben, wobei Menschen mit einer hohen Schlafeffizienz Werte um 98% aufweisen.

Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und zentraler Apnoe-Index

Anhand des AHIs wird die Anzahl an Apnoen (obstruktive und zentrale) bzw. Hypopnoen pro Stunde Schlaf beschrieben. Im Gegensatz zum AHI beschreibt der zentrale Apnoe-Index nur die Anzahl an zentralen Apnoen pro Stunde Schlaf. In unserer Pilotstudie erfolgte die Beurteilung des Therapieerfolgs des Nervus-Phrenicus-Stimulators anhand des AHIs und des zentralen Apnoe-Index. Dafür wurde der AHI bzw. der zentrale Apnoe-Index der Diagnostiknacht (1. Zeitpunkt) mit dem der Nervus-Phrenicus-Stimulatorenacht (2. Zeitpunkt) verglichen.

Obstruktiver Apnoe-Index und Hypopnoe-Index

Der obstruktive Apnoe-Index bzw. der Hypopnoe-Index beschreibt die Anzahl an obstruktiven Apnoen bzw. Hypopnoen pro Stunde Schlaf.

Mittlere Sauerstoffsättigung (SpO₂) und tiefste Sauerstoffsättigung

Anhand der Pulsoxymetrie wird die periphere Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut gemessen. Gesunde Menschen haben eine SpO₂ zwischen 96-100 %. Bei den in unsere Pilotstudie eingeschlossenen Patienten wurde kontinuierlich über die gesamte Schlafphase die SpO₂ gemessen und daraus die mittlere sowie die tiefste SpO₂ ermittelt.

Zeit SpO₂ <90%

Die „Zeit SpO₂ <90%“ (T90) beschreibt die Zeit im Schlaf in der die Sauerstoffsättigung unter 90% liegt. Im Rahmen einer Apnoephase kommt es zum Abfall der SpO₂.

Arousal-Index

Der Arousal-Index gibt Auskunft über die Anzahl an Weckreaktionen pro Stunde Schlaf, die aus dem EEG ermittelt werden. Wie bereits beschrieben wird ein Arousal u.a. durch die zentrale Schlafapnoe in Kombination mit einer chronischen Herzinsuffizienz verursacht.

Periodic Limb Movement (PLM)- Index

Anhand des PLM-Index wird die Anzahl an periodischen Beinbewegungen pro Stunde Schlaf beschrieben.

Mittlere Herzfrequenz in beats per minute (bpm)

Die durchschnittliche Herzfrequenz im Schlaf gibt Auskunft über die mittlere Anzahl an Herzschlägen pro Minute.

Zykluslänge und Loop Gain

In unserer Pilotstudie erfolgte die Bestimmung der Zykluslängen des CSA-CSR-Atemmusters in jeder Nacht sowohl in der ersten als auch in der zweiten Nachthälfte. Dafür wurde die totale Schlafzeit halbiert und so die Nacht in zwei Hälften geteilt. Für jede

Nachthälfte konnte im Schlafstadium N2 und in Rückenlage die Zykluslänge innerhalb des Cheyne-Stokes-Atemmusters (siehe Kriterien für eine CSA mit CSR in Kapitel 1.2.1.2 und 1.2.1.6) anhand der DOMINO-Software bestimmt werden. Es wurden innerhalb eines Cheyne-Stokes-Atemmusters jeweils drei Zykluslängen bestimmt. Aus den ermittelten Cheyne-Stokes-Zykluslängen erfolgte die Berechnung des Mittelwerts, wodurch pro Nachthälfte jeweils eine durchschnittliche Zykluslänge ermittelt wurde.

Für die Berechnung des Loop Gains ist die Bestimmung der Ventilationslänge bzw. Zykluslänge innerhalb des CSA-CSR-Atemmusters notwendig (siehe Kapitel 1.2.1.8). Die Ventilationslänge wurde im Rahmen der Bestimmung der Zykluslänge nach den gleichen Kriterien (in der ersten und zweiten Nachthälfte, Schlafstadium N2, Rückenlage) bestimmt. Anschließend wurden die bestimmten Zyklus- und Ventilationslängen in die in der Studie von Sands et al. (2011) verwendeten mathematischen Formel

$$(LG = \frac{2\pi}{2\pi DR - \sin(2\pi DR)})$$

zur Berechnung des Loop Gains eingesetzt.

2.5.3 Transthorakale Echokardiografie

Allgemeine Informationen

Die transthorakale Echokardiografie (TTE) ist eine nichtinvasive Ultraschalluntersuchung des Herzens. Sie stellt eine schnelle und effektive Untersuchung zur Beurteilung der Herzfunktion dar. Der Patient liegt in leichter Linksseitenlage mit einem gering aufgerichteten Oberkörper (20-30 Grad) in einem möglichst abgedunkelten Raum. Der Untersucher beurteilt bei der TTE-Standarduntersuchung anhand eines Schallkopfes alle vier Herzhöhlen (Kammern und Vorhöfe) inklusive der vier Herzklappen. Zusätzlich werden die Herzwände auf Verdickungen oder Bewegungsstörungen untersucht, Veränderungen am Perikard (Herzbeutel) detektiert und anhand von Flussprofilen die Strömungsverhältnisse im Herzen beurteilt. Die Beurteilung der Kontraktilitätsleistung der linken und rechten Herzkammer stellt einen besonders wichtigen Parameter dar. Auch die großen Gefäße am Herzen werden mit in die Untersuchung eingeschlossen. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Beurteilung der proximalen Aorta ascendens und der Pulmonalarterien. (Buck et al. 2009)

Erläuterung der für unsere Pilotstudie bedeutsamen echokardiografischen Parameter

Nachfolgend wird auf die für unsere Pilotstudie verwendeten echokardiografischen Parameter eingegangen, welche während der TTE an der Charité Campus Berlin Mitte bestimmt wurden. Die Bestimmung der echokardiografischen Parameter erfolgte zum ersten und zweiten Zeitpunkt.

LV-EF

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion dient zur Verlaufsbeurteilung der systolischen Funktion des Herzens (Auswurfleistung des linken Ventrikels).

E/E´

Für die Beurteilung der diastolischen Funktion des Herzens wird u.a. das E/E´-Verhältnis verwendet. Dafür wird der linksventrikuläre (LV) Füllungsdruck anhand der Bestimmung von Flussgeschwindigkeiten mittels eines Gewebedopplers abgeschätzt. Während einer Diastole können zwei Flussprofile aufgezeichnet werden: „die E-Welle für die frühdiastolische, passive LV-Füllung und die A-Welle, die der spätdiastolischen aktiven LV-Füllung entspricht, d.h. der Fluß [sic!] der durch die Vorhofkontraktion generiert wird.“ (Mereles 2021)

Das E/E´-Verhältnis beschreibt die Beziehung zwischen der größten transmitralen Flussgeschwindigkeit der frühen myokardialen Relaxation (E) und der maximalen Relaxationsgeschwindigkeit (E´) des Myokards. Bei einem E/E´-Verhältnis von >15 wird von einem erhöhten LV-Füllungsdruck ausgegangen, d.h. einer Störung der diastolischen Funktion, während ein E/E´-Verhältnis von <8 eine normale diastolische Funktion kennzeichnet. Im Bereich zwischen ≥ 8 und ≤ 15 müssen weitere Parameter wie z.B. das NT-proBNP zur Beurteilung der diastolischen Funktion herangezogen werden. (Paulus et al. 2007)

Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser (LVEDD), linksatriales Volumen (LA-Volumen) und linksventrikuläre Septumdicke

Der LVEDD, das LA-Volumen und die linksventrikuläre Septumdicke geben Informationen über die Konstitution und Funktion des linken Ventrikels bzw. linken Vorhofs. Sie stellen wichtige Parameter in der Beurteilung der diastolischen Funktion des Herzens dar. Eine LVEDD von <55 mm, ein LA-Volumen von <29 ml/m² und eine

linksventrikuläre Septumdicke von <12 mm werden als normwertig angesehen. Liegen die Werte über 55 mm (LVEDD), 29 ml/m² (LA-Volumen) bzw. 12 mm (linksventrikuläre Septumdicke) könnte eine Relaxationsstörung des linken Herzens vorliegen.

In unserer Pilotstudie wird das E/E'-Verhältnis, die LVEDD, das LA-Volumen und die linksventrikuläre Septumdicke verwendet, um die diastolische Funktion der Patienten im Verlauf zu beurteilen.

Tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE)

Die TAPSE wird während der Echokardiografie im M-Mode („motion mode“, eindimensionale Echokardiografie) gemessen und gibt Auskunft über die Spanne der Bewegung des Trikuspidalrings vom Ende der Diastole bis zum Ende der Systole. (Mereles 2021)

Eine normwertige TAPSE liegt bei >16 mm. In unserer Pilotstudie wird die TAPSE als Surrogatmarker für die Verlaufsbeobachtung der rechtsventrikulären Funktion verwendet.

2.5.4 Labor

Allgemeine Informationen

Die Labordiagnostik gehört zur Basisdiagnostik der klinischen Routine und beinhaltet die Analyse von bestimmten Parametern im Blut.

Erläuterung der für unsere Pilotstudie bedeutsamen echokardiografischen Parameter

Bei allen Patienten erfolgte sowohl zum ersten als auch zum zweiten Zeitpunkt eine venöse Blutabnahme und die anschließende Auswertung über das zuständige Labor der Charité Campus Virchow-Klinikum.

N-terminal pro-Brain-natriuretic peptide (NT-proBNP) und glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

In unserer Pilotstudie wird der NT-proBNP-Wert als Verlaufsparemeter der chronischen Herzinsuffizienz verwendet. Alle NT-proBNP-Werte wurden zusätzlich anhand der in Kapitel 1.1.5.1 erläuterten Formel umgerechnet. Für diese Formel wurde neben dem NT-proBNP-Wert die glomeruläre Filtrationsrate der Niere bestimmt. Vollständigkeitshalber werden im Ergebnisteil alle drei Laborwerte aufgeführt, wobei für die

Hypothesenüberprüfung nur der NT-proBNP-Wert nach Umrechnungsformel von Luchner et. al (2010) relevant ist.

2.5.5 Spiroergometrie

Allgemeine Informationen

Anhand einer Spiroergometrie (Cardio pulmonary Exercise Testing, CPET) werden die Funktionssysteme Herz, Lunge und Muskel auf ihre Leistungsfähigkeit hin beurteilt und eventuelle Pathologien aufgedeckt. Im Rahmen einer Spiroergometrie werden unter zunehmender Belastung (Erhöhung der Wattleistung) verschiedene Parameter (z.B. Atemzugvolumen, Blutdruck und Blutgase) bestimmt und anhand von Grafiken (9-Felder-Graphiken) veranschaulicht. Am Ende der Untersuchung werden die Parameter mit Sollwerten (von gesunden Probanden) verglichen und somit eine Aussage über die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit gemacht. Hierbei liefert die Untersuchungssoftware keine Diagnose oder genaue Interpretation. Die Interpretation bzw. Zusammenführung der gesammelten Daten erfolgt manuell vom Fachpersonal.

Die Spiroergometrie wird meistens auf einem Fahrradergometer durchgeführt und dient u.a. zur Diagnostik bzw. Beurteilung einer Herzinsuffizienz, Atemnot oder der Leistungsfähigkeit von Lunge und Herz. Die Patienten bekommen für die Untersuchung eine Atemmaske aufgesetzt, welche über einen Volumensensor an einem Mundstück z.B. das Atemzugvolumen und die Atemfrequenz misst. Über eine Blutdruckmanschette wird der Blutdruck gemessen. Ein 12-Kanal-EKG gibt Auskunft über die elektrische Aktivität des Herzens und die Herzfrequenz. Für die Untersuchung der Blutgase wird zu verschiedenen Zeitpunkten eine Blutgasanalyse durchgeführt. Nach Messung der Ausgangslungenfunktion, der Auswahl des Belastungsprofils (individuell wählbar je nach Vorerkrankungen, Funktionsstatus) und der Positionierung der Atemmaske sowie der EKG-Elektroden beginnt die Untersuchung. Sie teilt sich in vier verschiedene Phasen. Die erste belastungsfrei Phase, auch Ruhephase genannt, dauert ca. 1-3 Minuten. In der darauffolgenden gleichlangen Referenzphase beginnt die Beintrittarbeit. Sie sollte 10% der Endlast nicht überschreiten. Nach Abschluss der Referenzphase beginnt die 10-12 Minuten lange Belastungsphase, in der, je nach Belastungsprofil, eine bestimmte maximale Wattzahl erreicht wird. Die Untersuchung wird durch die Erholungsphase abgeschlossen, in der die Wattleistung wieder abnimmt. (Schwarz et al. 2018)

Erläuterung der für unsere Pilotstudie bedeutsamen spiroergometrischen Parameter

Nachfolgend wird auf die für unsere Pilotstudie verwendeten spiroergometrischen Parameter eingegangen, die während der Spiroergometrie an der Charité Campus Mitte bestimmt wurden. Die Bestimmung der spiroergometrischen Parameter erfolgte zum ersten und zweiten Zeitpunkt.

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max) und Sauerstoffaufnahme in Ruhe (VO₂-Ruhe)

Die VO₂max beschreibt die maximale Sauerstoffmenge, die in einer bestimmten Zeit vom Körper während einer größtmöglichen Belastung über die Atmung aufgenommen werden kann. Sie wird in dieser Dissertation in Milliliter pro Minute (ml/min) angegeben. Die VO₂-Ruhe beschreibt die Sauerstoffmenge, die in einer bestimmten Zeit vom Körper unter Ruhebedingungen über die Atmung aufgenommen werden kann. Sie wird auch in Milliliter pro Minute angegeben.

In unserer Pilotstudie dient die VO₂max der Verlaufsbeurteilung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit.

VE/VCO₂- Slope

Der VE/VCO₂- Slope wird als Marker der Atemeffizienz verwendet. Er beschreibt das Verhältnis von Atemminutenvolumen (VE) und Kohlendioxidabgabe (VCO₂) und wird manuell anhand der grafischen Darstellung (9-Felder-Graphik) im Rahmen der Spiroergometrie bestimmt. Es wird das Volumen an Luft bestimmt, das ventiliert werden muss, um einen Liter CO₂ abzuatmen. Der VE/VCO₂-Slope kann dadurch auch die Effizienz der Atmung widerspiegeln und auf ein bestehendes Ventilations-Perfusions-Missverhältnis hinweisen. Bei gesunden Menschen geht man bei einem VE/VCO₂-Slope von 25-30 von einer normalen Ventilation aus. Bei Werten >30 ist von einer Hyperventilation auszugehen, während Werte <20 für eine Hypoventilation sprechen. (Schwarz et al. 2018)

Eine Studie bestätigte (Shen et al. 2015), dass der VE/VCO₂-Slope als Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz genutzt werden kann. Daher wurde er für unsere Pilotstudie als genereller prognostischer Marker der Herzinsuffizienz verwendet.

EOV

Das pathologische EOV-Atemmuster und die Cheyne-Stokes-Atmung sind eng miteinander verbunden. Studien haben bereits einige Analogien der beiden pathologischen Atemmuster aufgezeigt (siehe Kapitel 1.2.1.9). Insgesamt ist die Studienlage der EOV in Bezug auf kardiovaskuläre Funktionsparameter noch als unzureichend einzustufen. Der Nachweis einer EOV erfolgte in unserer Pilotstudie manuell anhand der 9-Felder-Grafiken.

2.6 Statistik

Aufgrund der sehr kleinen Studienpopulation ($n=9$) wurde auf inferenzstatistische Auswertungsmethoden nach Absprache mit dem Institut für Biometrische und klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin-Berlin verzichtet. Die Monografie besteht aus einer reinen deskriptiven Datenanalyse, welche anhand der nachfolgend aufgeführten statistischen Mittel durchgeführt wurde.

2.6.1 Kenngrößen der deskriptiven Statistik

Alle in diesem Kapitel erläuterten Parameter der deskriptiven Statistik wurden anhand des Microsoft Excel Programms für Mac (Version 16.16.22) bestimmt.

Mittelwert (M)

Der Mittelwert (arithmetisches Mittel) wird durch Addition aller Datenwerte, aus denen er bestimmt werden soll, und nachfolgender Division durch die Anzahl an Datenwerten berechnet.

Standardabweichung (SD)

Die Standardabweichung gehört zu den Streuungsparametern, die beschreiben wie stark die Datenwerte vom Mittelwert abweichen.

3. Ergebnisse

Im ersten Teil der Ergebnispräsentation werden die demografischen Daten der Studienpopulation anhand von Tabellen aufgeführt. Im zweiten Teil werden durch Subgruppenbildung die in Kapitel 1.3.2 aufgestellten Fragen überprüft. Aufgrund der kleinen Studienpopulation sind neben Tabellen mit Mittelwerten und Standardabweichungen auch Grafiken mit dem Verlauf der absoluten Parameterwerte aufgeführt. Grafiken werden nur bei besonders hervorzuhebenden Ergebnissen aufgeführt. Es konnte nicht für alle Studienteilnehmer jeder Funktionsparameter bestimmt werden. Daher wird für jeden gemessenen Parameter gesondert die Anzahl an eingeschlossenen Patienten (n) aufgeführt.

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

3.1.1 Anthropometrische Daten

Es wurden neun männliche Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 75,89 +/- 7,49 Jahren in die Pilotstudie eingeschlossen, von denen drei Patienten unter einem Adipositas Grad I (BMI zwischen ≥ 30 und < 35 kg/m²) litten.

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Studienpopulation zum 2. Zeitpunkt

Charakteristika	1.zeitpunkt n¹=9	2.zeitpunkt n=9
<i>Alter in Jahren- M +/- SD</i>	73,44 +/- 7,95	75,89 +/- 7,49
<i>Größe in Zentimeter- M +/- SD</i>	175,00 +/- 0,09	175,00 +/- 0,09
<i>Gewicht in Kilogramm- M +/- SD</i>	89,11 +/- 10,29	87,11 +/- 10,07
<i>BMI in kg/m²- M +/- SD</i>	29,12 +/- 2,57	28,58 +/- 3,02
<i>BMI zwischen ≥ 30 < 35 kg/m²- (%)</i>	3 (33,33)	3 (33,33)

¹Patientenanzahl

3.1.2 Vorerkrankungen und kardiale Devices

Alle neun Patienten wiesen in der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt eine CSA mit CSR sowie eine chronische Herzinsuffizienz auf (HFpEF: 44,44%, HFmrEF 22,22%, HFrEF 33,33%). Bei allen Patienten, die zum ersten Zeitpunkt eine Spiroergometrie absolviert hatten (n=7), konnte eine oszillierende Atmung unter Belastung detektiert werden. Unter Therapieintervention bzw. in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht zum zweiten Zeitpunkt war die Anzahl an Patienten mit einer CSA inklusive CSR um mehr als die Hälfte abgesunken (drei Patienten mit verbliebener zentraler Schlafapnoe und CSR). Bei der periodischen Atmung unter Belastung hingegen ließ sich kein klarer Abfall der betroffenen Patientenzahl verzeichnen. Zum zweiten Zeitpunkt konnte noch bei sechs

Patienten eine EOv festgestellt werden. Die durchschnittliche LV-EF hatte über den Zeitraum der Neurostimulatortherapie leicht zugenommen, was sich in der abnehmenden Anzahl an HFrefEF-Patienten widerspiegelt (1.zeitpunkt 33,33% vs. 2.zeitpunkt 22,22%). Alle anderen wichtigen Komorbiditäten sowie kardiale Devices sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Vorerkrankungen und kardiale Devices¹ der Studienpopulation

Vorerkrankung	1.zeitpunkt n²=9	2.zeitpunkt n=9
NYHA-Stadium- (%)		
<i>Stadium II</i>	2 (22,22)	1 (11,11)
<i>Stadium III</i>	7 (77,78)	8 (88,89)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion in %		
Insgesamt- M+/- SD	43,78 +/- 17,06	46,33 +/- 13,34
HFpEF- (%)	4 (44,44)	4 (44,44)
HFpEF- M+/- SD	58,00 +/- 5,42	56,20 +/- 4,92
HFmrEF- (%)	2 (22,22)	3 (33,33)
HFmrEF- M+/- SD	43,50 +/- 4,95	44,50 +/- 0,71
HFrefEF- (%)	3 (33,33)	2 (22,22)
HFrefEF- M+/- SD	25,00 +/- 13,23	26,00 +/- 4,23
Kardiale Devices*- (%)	5 (55,56)	5 (55,56)
<i>2-Kammer-Herzschrittmacher</i>	2 (40,00)	2 (40,00)
<i>CRTD</i>	2 (40,00)	2 (40,00)
<i>ICD</i>	1 (20,00)	1 (20,00)
Vorhofflimmern- (%)	6 (66,67)	6 (66,67)
Arterielle Hypertonie- (%)	9 (100,00)	9 (100,00)
Koronare Herzerkrankung- (%)	8 (88,89)	8 (88,89)
COPD- (%)	1 (11,11)	1 (11,11)
Asthma bronchiale- (%)	1 (11,11)	1 (11,11)
Hyperlipoproteinämie- (%)	7 (77,78)	8 (8,89)
Diabetes mellitus Typ II- (%)	2 (22,22)	3 (33,33)
Chronische Niereninsuffizienz - (%)	7 (77,78)	8 (88,89)
<i>Stadium II (GFR 60-89 ml/min + bestehender Nierenschaden)</i>	0 (0,00)	1 (12,50)
<i>Stadium III (GFR 30-59ml/min)</i>	6 (85,71)	6 (75,00)
<i>Stadium IV (GFR 15-29 ml/min)</i>	1 (14,28)	1 (12,50)
Periodische Atmungsstörung unter Belastung (EOv)- (%) n=7	7 (100,00)	6 (85,71)
	DGN³ 1.ZP⁴	NPSN⁵
Zentrale Schlafapnoe- (%)	9 (100,00)	3 (33,33)
mit Cheyne-Stokes-Atemmuster	9 (100,00)	3 (33,33)

¹kardiale implantierte elektronische Geräte

²Patientenanzahl

³Diagnostiknacht

⁴zeitpunkt

⁵Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht

3.1.3 Medikamente

Die medikamentöse Therapie der Patienten erfolgte leitliniengerecht gemäß der in Kapitel 1.1.6.2 dieser Dissertation aufgeführten Pharmaka. Die für die Studienpopulation verwendeten Medikamentenklassen sind der Tabelle 3 zu entnehmen. Der erst im Jahre 2015 für HFrEF-Patienten in Europa zugelassene Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (Entresto) wurde von beiden HFrEF-Patienten der Studie eingenommen.

Tabelle 3: Medikamentöse Therapie der Studienpopulation

Medikamentenklasse	1. Zeitpunkt n¹=9	2. Zeitpunkt n=9
<i>β-Blocker- (%)</i>	6 (66,67)	7 (77,78)
<i>ACE-Hemmer / Angiotensinrezeptorblocker- (%)</i>	8 (88,89)	7 (77,78)
<i>Angiotensin- Rezeptorblocker+Nepriylsin-Inhibitor- (%)</i>	0 (0,00)	2 (22,22)
<i>Aldosteronantagonisten- (%)</i>	4 (44,44)	5 (55,56)
<i>Diuretika- (%)</i>	7 (77,78)	9 (100,00)
<i>Antiarrhythmika- (%)</i>	3 (33,33)	3 (33,33)
<i>Antikoagulantien- (%)</i>	9 (100,00)	9 (100,00)
<i>Antidiabetika- (%)</i>	2 (22,22)	3 (33,33)
<i>Statine- (%)</i>	7 (77,78)	8 (88,89)

¹Patientenanzahl

3.1.4 Laborwerte

Für die Verlaufsbeurteilung der chronischen Herzinsuffizienz wurde der an die Nierenfunktion angepasste NT-proBNP-Wert (siehe Tab. 4) verwendet. Es ließ sich ein Anstieg des mittleren NT-proBNP-Werts verzeichnen. Dabei ist zu beachten, dass nur bei acht Patienten der NT-proBNP-Wert bestimmt werden konnte. Alle weiteren Laborparameter sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: Laborwerte der Studienpopulation

Laborwert	Patientenanzahl (n)	1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt
<i>NT-proBNP in pg/ml - M+/- SD</i>	8	1714,38 +/- 1894,63	1467,63 +/- 1717,05
<i>NT-proBNP in pg/ml korrigiert nach Umrechnungsformel - M+/- SD</i>	8	790,88 +/- 920,19	798,38 +/- 1142,60
<i>GFR in ml/min - M+/- SD</i>	9	45,00 +/- 12,69	49,67 +/- 18,68

3.1.5 Echokardiografische Parameter

Die Tabelle 5 beschreibt die für die diastolische bzw. rechtsventrikuläre Funktion des Herzens bestimmten echokardiografischen Funktionsparameter. Bei fast allen diastolischen Parametern, ausgenommen der durchschnittlichen linksventrikulären Septumdicke, ließ sich eine Abnahme der Werte vom ersten zum zweiten Zeitpunkt beobachten. Der Surrogatmarker der rechtsventrikulären Funktion (TAPSE-Wert) nahm vom ersten zum zweiten Zeitpunkt ebenfalls ab. Die Entwicklung der systolischen Funktion wurde bereits anhand der LV-EF in Tabelle 2 beschrieben.

Tabelle 5: Echokardiografische Parameter der Studienpopulation

Echokardiografischer Parameter	Patientenanzahl (n)	1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt
<i>E/E'</i> - M+/- SD	8	13,71 +/- 6,47	11,01 +/- 4,04
<i>LVEDD in mm</i> - M+/- SD	8	57,00 +/- 8,14	55,75 +/- 9,91
<i>Linksatriales Volumen in ml</i> - M+/- SD	5	73,20 +/- 22,95	57,80 +/- 15,48
<i>Linksventrikuläre Septumdicke in mm</i> - M+/- SD	8	12,13 +/- 3,31	12,63 +/- 2,97
<i>TAPSE in mm</i> - M+/- SD	7	17,19 +/- 4,16	16,43 +/- 4,93

3.1.6 Spiroergometrische Parameter

Die Tabelle 6 beschreibt die Untersuchungsergebnisse der Spiroergometrie, an der sieben Patienten teilnehmen konnten. Der für die kardiopulmonale Ausdauerleistungsfähigkeit charakteristische VO₂max-Wert sowie der VO₂-Ruhe-Wert ist vom ersten zum zweiten Zeitpunkt im Durchschnitt abgesunken. Auch der Marker der Atemeffizienz (VE/VCO₂-Slope) hat unter Neurostimulatortherapie im Mittel abgenommen.

Tabelle 6: Spiroergometrische Parameter der Studienpopulation

Spiroergometrischer Parameter	Patientenanzahl (n)	1. Zeitpunkt	2. Zeitpunkt
<i>VO₂max in ml/min</i> - M+/- SD	7	1372,57 +/- 891,24	1308,86 +/- 413,24
<i>VO₂-Ruhe ml/min</i> - M+/- SD	7	381,71 +/- 1 148,15	351,43 +/- 101,56
<i>VE/VCO₂-Slope</i> - M+/- SD	7	42,14 +/- 6,89	39,14 +/- 4,49

3.1.7 Polysomnografische Parameter

Die Tabelle 7 beschreibt die polysomnografischen Parameter der Studienpopulation zum Zeitpunkt der Diagnostiknacht vor Implantation des Neurostimulators sowie in der Nervus-Phrenicus-Stimulator-Nacht mit bereits implantiertem Neurostimulator.

Die durchschnittliche Schlafeffizienz, die mittlere totale Schlafzeit sowie die durchschnittliche Dauer des Schlafstadiums N1, N2 und N3 haben in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht im Vergleich zur Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt abgenommen, während die mittlere REM-Schlafdauer angestiegen ist.

Unter Neurostimulatortherapie hat sich die Anzahl an zentralen Apnoen (siehe zentraler Apnoe-Index) im Durchschnitt fast halbiert, während die Anzahl an obstruktiven Apnoen (siehe obstruktiver Apnoe-Index) im Durchschnitt angestiegen ist. Der durchschnittliche Apnoe-Hypopnoe-Index hat abgenommen. Jedoch zeigte sich eine geringere Reduktion als beim zentralen Apnoe-Index. Der mittlere Hypopnoe-Index hat unter Neurostimulatortherapie abgenommen.

Bei den Werten der Cheyne-Stokes-Zykluslänge und des Loop Gains muss die unterschiedliche Patientenanzahl (n) beachtet werden. Die genauen Werte aller gemessenen polysomnografischen Parameter sind der Tabelle 7 zu entnehmen.

Zwischen der Diagnostiknacht vor Implantation des Neurostimulators (1. Zeitpunkt) und der Diagnostiknacht nach Implantation des Neurostimulators (2. Zeitpunkt) lagen im Durchschnitt 27,00 +/- 7,81 Monate. Die kürzeste Zeitspanne betrug 23 Monate. Der längste Abstand zwischen den beiden Diagnostiknächsten lag bei 49 Monaten. Die Implantation des Neurostimulators erfolgte durchschnittlich 3,33 +/- 2,87 Monate nach der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt. Der mittlere Zeitabstand zwischen der Implantation des Neurostimulators und der Diagnostiknacht zum zweiten Zeitpunkt

betrug 26,00 +/- 8,05 Monate, wobei die kürzeste Zeitspanne bei 17 Monaten und die längste Zeitspanne bei 47 Monaten lag.

Tabelle 7: Polysomnografische Parameter der Studienpopulation

Polysomnografischer Parameter	DGN¹ 1. ZP² n³=9	NPSN⁴ 2. ZP n=9
<u>Schlafzeit in Minuten</u> - M+/- SD		
TST	344,42 +/- 48,14	289,56 +/- 75,09
Schlafstadium N1	143,47 +/- 88,50	136,44 +/- 73,01
Schlafstadium N2	123,53 +/- 62,46	112,78 +/- 44,77
Schlafstadium N3	41,73 +/- 42,37	19,33 +/- 28,08
Schlafstadium REM	33,51 +/- 25,17	36,11 +/- 19,79
Schlafeffizienz in % - M+/- SD	81,97 +/- 10,65	62,70 +/- 13,95
AHI in 1/h - M+/- SD	38,26 +/- 10,27	36,74 +/- 23,24
Zentraler Apnoe-Index in 1/h - M+/- SD	20,75 +/- 12,84	11,52 +/- 17,12
Obstruktiver Apnoe-Index in 1/h - M+/- SD	10,61 +/- 10,00	16,16 +/- 16,54
Hypopnoe-Index in 1/h	6,50 +/- 3,90	4,98 +/- 4,37
Mittlere SpO2 in % - M+/- SD	91,33 +/- 2,06	91,22 +/- 3,60
Tiefste SpO2 in % - M+/- SD	83,78 +/- 3,63	81,78 +/- 6,34
Zeit SpO2 <90% (T90) in % - M+/- SD	10,00 +/- 9,92	18,94 +/- 32,85
Arousal-Index in 1/h - M+/- SD	16,52 +/- 11,70	17,53 +/- 12,55
PLM-Index in 1/h - M+/- SD	21,06 +/- 15,10	26,57 +/- 29,28
Mittlere Herzfrequenz in bpm - M+/- SD	61,56 +/- 9,50	61,11 +/- 11,60
Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 1. Nachthälfte - M+/- SD	65,54 +/- 14,11 (n=9)	69,35 +/- 16,91 (n=4)
Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 2. Nachthälfte - M+/- SD	66,40 +/- 16,12 (n=8)	68,00 +/- 13,86 (n=3)
Loop Gain 1. Nachthälfte - M+/- SD	1,69 +/- 0,96 (n=9)	1,92 +/- 0,49 (n=4)
Loop Gain 2. Nachthälfte -M+/- SD	2,11 +/- 0,63 (n=8)	1,67 +/- 0,18 (n=3)

¹Diagnostiknacht

²Zeitpunkt

³Patientenanzahl

⁴Nervus-Phrenicus-Stimulatorenacht

3.2 Überprüfung der Hypothese

Ziel der Promotionsarbeit war es, einen möglichen positiven Einfluss der Nervus-Phrenicus-Stimulationstherapie auf den kardiovaskulären Funktionsstatus der Patienten zu messen. Im Folgenden wird zunächst zwischen einer effektiven und nicht effektiven Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie auf Basis evidenzbasierter Daten unterschieden. Anschließend erfolgt die Analyse der Veränderungen des kardiovaskulären Funktionsstatus.

3.2.1 Apnoe-Hypopnoe-Index als Richtwert einer effektiven Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie

Als Entscheidungskriterium für die Beurteilung einer effektiven Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie wird der AHI der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht mit dem AHI der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt verglichen. Anhand des AHIs soll festgestellt werden, ob sich unter Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie die Anzahl an zentralen Apnoen reduziert hat bzw. das pathologische Cheyne-Stokes-Atemmuster eliminiert werden konnte. Je nach AHI-Veränderung wurden die neun Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt (Costanzo et al. 2016): Gruppe 1: AHI-Reduktion $\geq 50\%$ (n=2) und Gruppe 2: AHI-Reduktion $<50\%$ oder AHI- Erhöhung (n=7).

In Gruppe 1 ließ sich eine vollständige Eliminierung des periodischen Atemmusters CSA-CSR beobachten (siehe Tab. 8). In Gruppe 2 hingegen wurde das pathologische Atemmuster nach wie vor bei drei von sieben Patienten in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht festgestellt.

Tabelle 8: AHI Gruppe 1 und 2

	n¹ GR² 1	DGN 1. ZP³ GR 1	NPSN⁴ GR 1	n GR 2	DGN 1. ZP GR 2	NPSN GR 2
<i>AHI in 1/h - M+/- SD</i>	2	27,75 +/- 0,07	7,96 +/- 3,11	7	41,26 +/- 9,67	45,70 +/- 17,26
<i>CSA-CSR-Atemmuster NPSN- (%)</i>	2	2 (100,00)	0 (0,00)	7	7 (100,00)	3 (42,86)

¹Patientenanzahl

²Gruppe

³Zeitpunkt

⁴Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht

Polysomnografische Parameter

Im Zeitraum zwischen der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt und der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht kam es sowohl in der Gruppe 1 als auch in der Gruppe 2 zu einer Abnahme der durchschnittlichen Schlafeffizienz. Bei allen Patienten mit einer Reduktion des AHIs um $\geq 50\%$ konnten in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht keine zentralen Apnoen mehr detektiert werden (zentraler Apnoe-Index bei 0 1/h), während in Gruppe 2 der durchschnittliche zentrale Apnoe-Index in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht noch bei 9,53 +/- 17,63 1/h lag. Die Abbildungen 6 und 7 zeigen eine Abnahme des zentralen Apnoe-Index bzw. Hypopnoe-Index bei beiden Patienten der Gruppe 1. Es konnte jedoch auch bei 4 Patienten der Gruppe 2 eine Reduktion des zentralen Apnoe-Index und Hypopnoe-Index beobachtet werden. Die Abbildung 8 beschreibt die Veränderungen des obstruktiven Apnoe-Index. Bei allen Patienten mit einer Reduktion des AHIs um $\geq 50\%$ ließ sich ebenfalls eine Reduktion des obstruktiven Apnoe-Index beobachten. In der Gruppe mit einer AHI-Erhöhung bzw. einer AHI-Abnahme $< 50\%$ konnte bei vier Patienten eine Abnahme und bei drei Patienten eine Zunahme des obstruktiven Apnoe-Index festgestellt werden.

Aufgrund von fehlender periodischer Atmung der Patienten der Gruppe 1 konnten keine Cheyne-Stokes-Zykluslängen und Loop Gains in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht bestimmt werden. Für die Patienten der Gruppe 2 muss die unterschiedliche Anzahl an Patienten für die Berechnung der Mittelwerte bzw. Standardabweichungen beachtet werden. Wie anhand von Tabelle 9 deutlich wird, konnte ein periodisches Atemmuster in der Polysomnografie festgestellt, jedoch nicht zwingend auch als Cheyne-Stokes-Atemmuster gewertet werden. Entsprach das periodische Atemmuster nicht den in Kapitel 1.2.1.2 genannten Kriterien, wurde es nicht als Cheyne-Stokes-Atemmuster gewertet. Daher konnten für vier Patienten der Gruppe 2 in der ersten Nachthälfte der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht Zykluslängen bestimmt werden, obwohl nur noch bei drei Patienten das pathologische Atemmuster CSA-CSR festgestellt werden konnte (siehe Tab. 8.). Das periodische Atemmuster erfüllte allerdings nicht die erforderlichen Kriterien für die Wertung als zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster. Dies gilt auch für die folgenden Tabellen der Subgruppenanalyse.

Alle genauen Parameterwerte, die im Rahmen der Polysomnografie bestimmt wurden, sind der Tabelle 9 zu entnehmen.

Tabelle 9: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2

Polysomnografischer Parameter	n¹ GR² 1	DGN³ 1. ZP⁴ GR 1	NPSN⁵ GR 1	n GR 2	DGN 1. ZP GR 2	NPSN GR 2
<i>Schlafeffizienz in %</i> - M+/- SD	2	89,20 +/- 4,24	60,05 +/- 33,73	7	79,90 +/- 11,21	63,46 +/- 8,18
<i>Zentraler Apnoe-Index in 1/h</i> - M+/- SD	2	10,05 +/- 13,93	0,00 +/- 0,00	7	23,80 +/- 11,76	14,81 +/- 18,28
<i>Obstruktiver Apnoe-Index in 1/h</i> - M+/- SD	2	10,40 +/- 11,74	1,97 +/- 2,21	7	10,67 +/- 10,51	20,22 +/- 16,67
<i>Hypopnoe-Index in 1/h</i> - M +/- SD	2	7,00 +/- 2,26	3,45 +/- 0,92	7	6,36 +/- 4,40	5,41 +/- 4,93
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	2	61,22 +/- 8,51	Nicht messbar	-	66,78 +/- 15,66 (n=7)	69,35 +/- 16,91 (n=4)
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	2	59,15 +/- 8,41	Nicht messbar	-	68,82 +/- 17,93 (n=6)	68,00 +/- 13,86 (n=3)
<i>Loop Gain 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	2	1,88 +/- 0,56	Nicht messbar	-	1,64 +/- 1,07 (n=7)	1,92 +/- 0,48 (n=4)
<i>Loop Gain 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	2	1,72 +/- 0,64	Nicht messbar	-	2,24 +/- 0,62 (n=6)	1,67 +/- 0,18 (n=3)

¹Patientenanzahl²Gruppe³Diagnostiknacht⁴Zeitpunkt⁵Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht

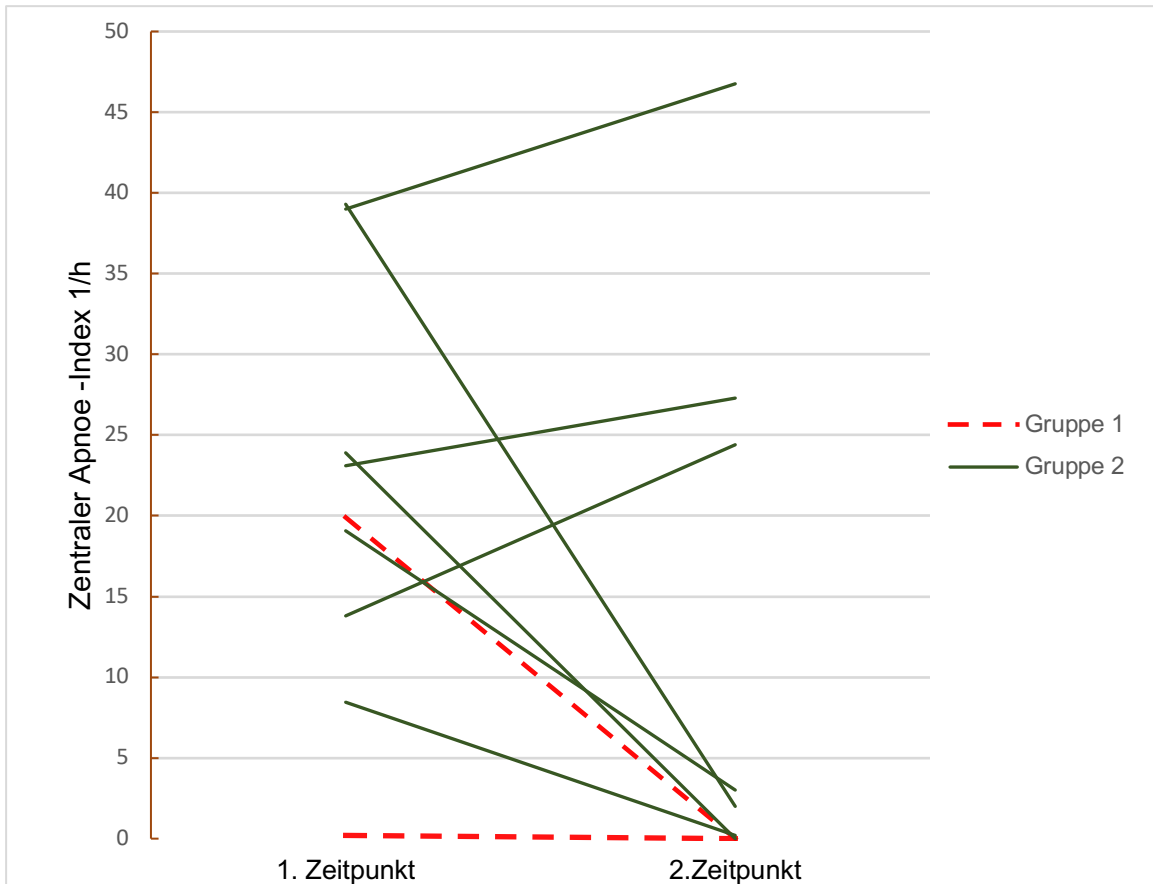


Abbildung 6: Veränderungen des zentralen Apnoe-Index Gruppe 1 und 2

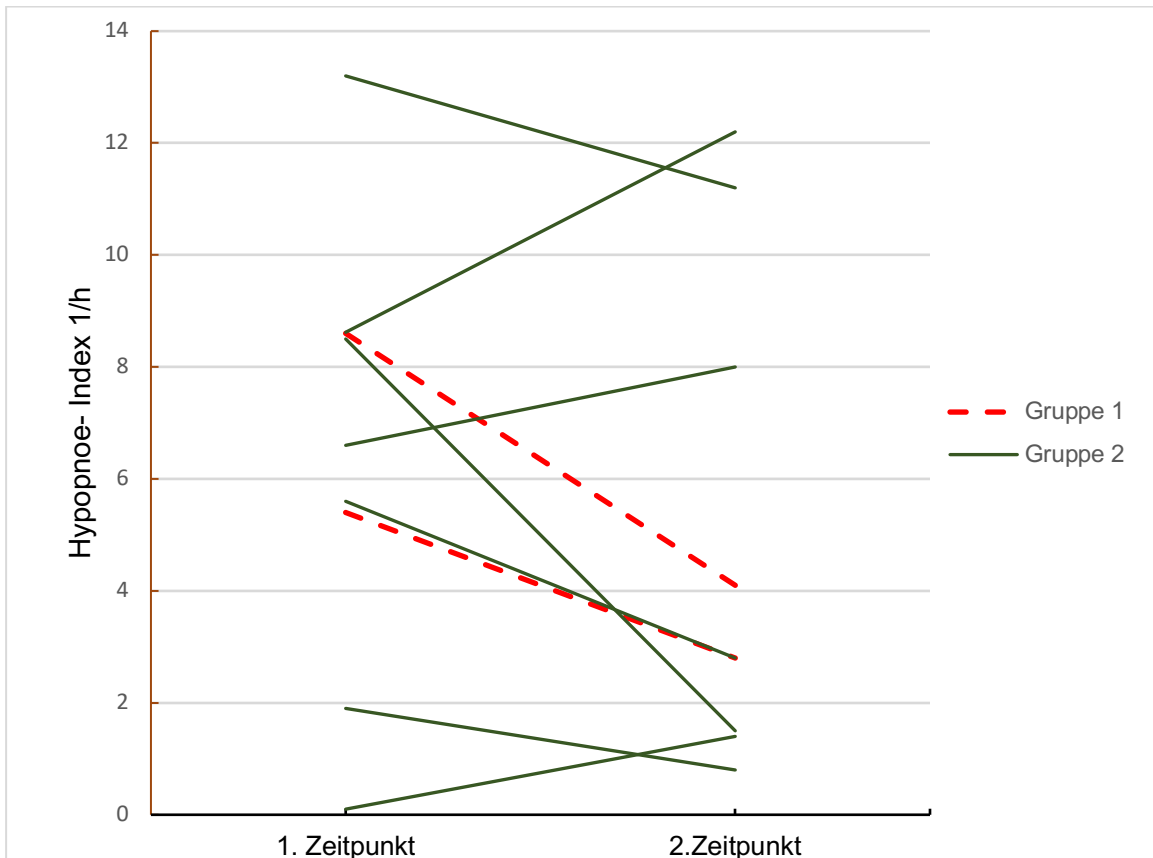


Abbildung 7: Veränderungen des Hypopnoe-Index Gruppe 1 und 2

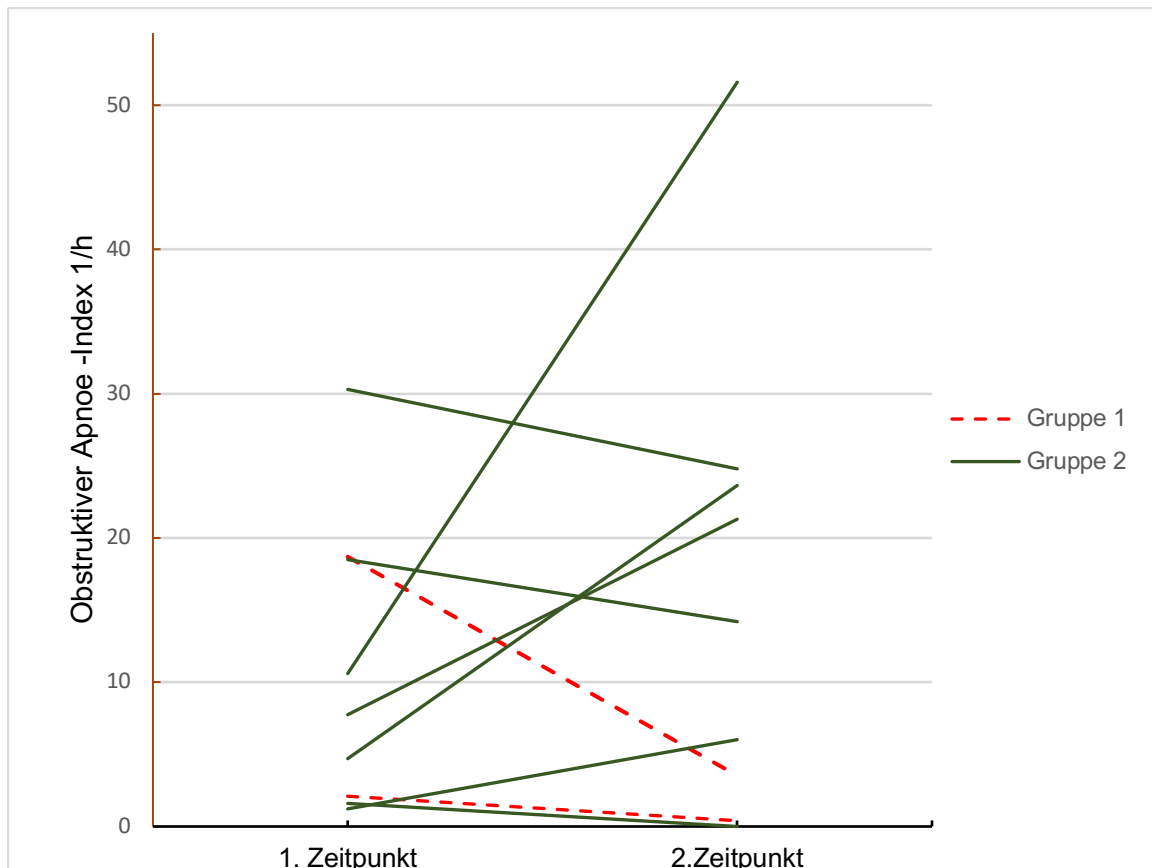


Abbildung 8: Veränderungen des obstruktiven Apnoe-Index Gruppe 1 und 2

3.2.2 Zentraler Apnoe-Index als Richtwert einer effektiven Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie

Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung der Effektivität der Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie ist die Analyse des zentralen Apnoe-Index im zeitlichen Verlauf von der Diagnostiknacht (1. Zeitpunkt) zur Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht. Dafür wurden die neun Patienten in zwei Gruppen eingeteilt (Costanzo et al. 2016). Bei Patienten der Gruppe 1 (n=6) ist der zentrale Apnoe-Index von der Diagnostiknacht (1. Zeitpunkt) zur Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht (2. Zeitpunkt) um $\geq 50\%$ abgesunken, während bei Patienten der Gruppe 2 (n=3) ein Anstieg des zentralen Apnoe-Index gemessen wurde.

Bei einer Reduktion des zentralen Apnoe-Index um $\geq 50\%$ konnte bei allen sechs Patienten eine Eliminierung des pathologischen Atemmuster CSA-CSR festgestellt werden. In Gruppe 2 hingegen kam es unter Neurostimulatortherapie zu keiner Eliminierung des pathologischen Atemmusters (siehe Tab. 10).

Tabelle 10: Zentraler Apnoe-Index Gruppe 1 und 2

	n¹ GR² 1	DGN 1. ZP³ GR 1	NPSN⁴ GR 1	n GR 2	DGN 1. ZP GR 2	NPSN GR 2
<i>Zentraler Apnoe-Index in 1/h -M+/- SD</i>	6	18,47 +/- 13,42	0,87 +/- 1,31	3	25,30 +/- 12,74	32,82 +/- 12,16
<i>CSA-CSR-Atemmuster NPSN- (%)</i>	6	6 (100,00)	0 (0,00)	3	3 (100,00)	3 (100,00)

¹Patientenanzahl²Gruppe³Zeitpunkt⁴Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht

3.2.2.1 Überprüfung der kardiovaskulären Funktionsparameter für Gruppe 1 und 2

NYHA-Stadium

Während es bei den Patienten der Gruppe 2 zu keiner Veränderung des NYHA-Stadiums unter Neurostimulatortherapie kam, wurden in Gruppe 1 zum zweiten Zeitpunkt mehr Patienten mit einem NYHA-Stadium von III im Vergleich zum ersten Zeitpunkt beobachtet (siehe Tab. 11).

Tabelle 11: NYHA-Stadium Gruppe 1 und 2

	n¹ GR²1	1. ZP³ GR 1	2.ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2.ZP GR 2
<i>NYHA-Stadium – (%)</i>	6			3		
<i>Stadium II</i>		1 (16,67)	0 (0,00)		1 (33,33)	1 (33,33)
<i>Stadium III</i>		5 (83,33)	6 (100,00)		2 (66,67)	2 (66,67)

¹Patientenanzahl²Gruppe³Zeitpunkt

Echokardiografische Parameter

Unter Neurostimulatortherapie wurde in Gruppe 1 ein Anstieg der durchschnittlichen linksventrikulären Ejektionsfraktion gemessen, während in Gruppe 2 eine Abnahme des Funktionsparameters festgestellt wurde (siehe Tab.12). Die Abbildung 9 verdeutlicht, dass bei vier Patienten der Gruppe 1 die LV-EF unter Neurostimulatortherapie angestiegen ist, während bei den meisten Patienten der Gruppe 2 eine abnehmende (n=2) LV-EF beobachtet wurde. Zusätzlich ließ sich, bis auf die linksventrikuläre Septumdicke in Gruppe 1, eine Reduktion aller diastolischen Funktionsparameter in

beiden Gruppen beobachten. Die durchschnittlichen TAPSE-Werte der Gruppe 1 und 2 zeigten ebenfalls eine Abnahme vom ersten zum zweiten Zeitpunkt. Alle echokardiografischen Parameterwerte sind der Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12: Echokardiografische Parameter Gruppe 1 und 2

Echokardiografischer Parameter	n¹ GR² 1	1. ZP³ GR 1	2. ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2.ZP GR 2
<i>LV-EF in % - M+/- SD</i>	6	42,83 +/- 19,29	48,17 +/- 11,58	3	45,67 +/- 15,04	42,67 +/- 18,61
<i>E/E' - M+/- SD</i>	5	12,72 +/- 7,32	11,40 +/- 6,08	3	15,37 +/- 5,70	11,03 +/- 1,70
<i>LVEDD in mm - M+/- SD</i>	5	57,20 +/- 8,11	56,20 +/- 8,98	3	56,67 +/- 10,02	55,00 +/- 13,45
<i>Linksatriales Volumen in ml - M+/- SD</i>	4	74,00 +/- 26,42	56,25 +/- 17,42	1	70,00	64,00
<i>Linksventrikuläre Septumdicke in mm - M+/- SD</i>	5	12,20 +/- 3,11	13,80 +/- 2,39	3	12,00 +/- 4,36	10,67 +/- 3,21
<i>TAPSE in mm - M+/- SD</i>	5	17,40 +/- 4,72	17,20 +/- 5,54	2	16,65 +/- 3,75	14,50 +/- 3,54

¹Patientenanzahl

²Gruppe

³Zeitpunkt

⁴absolute Zahl

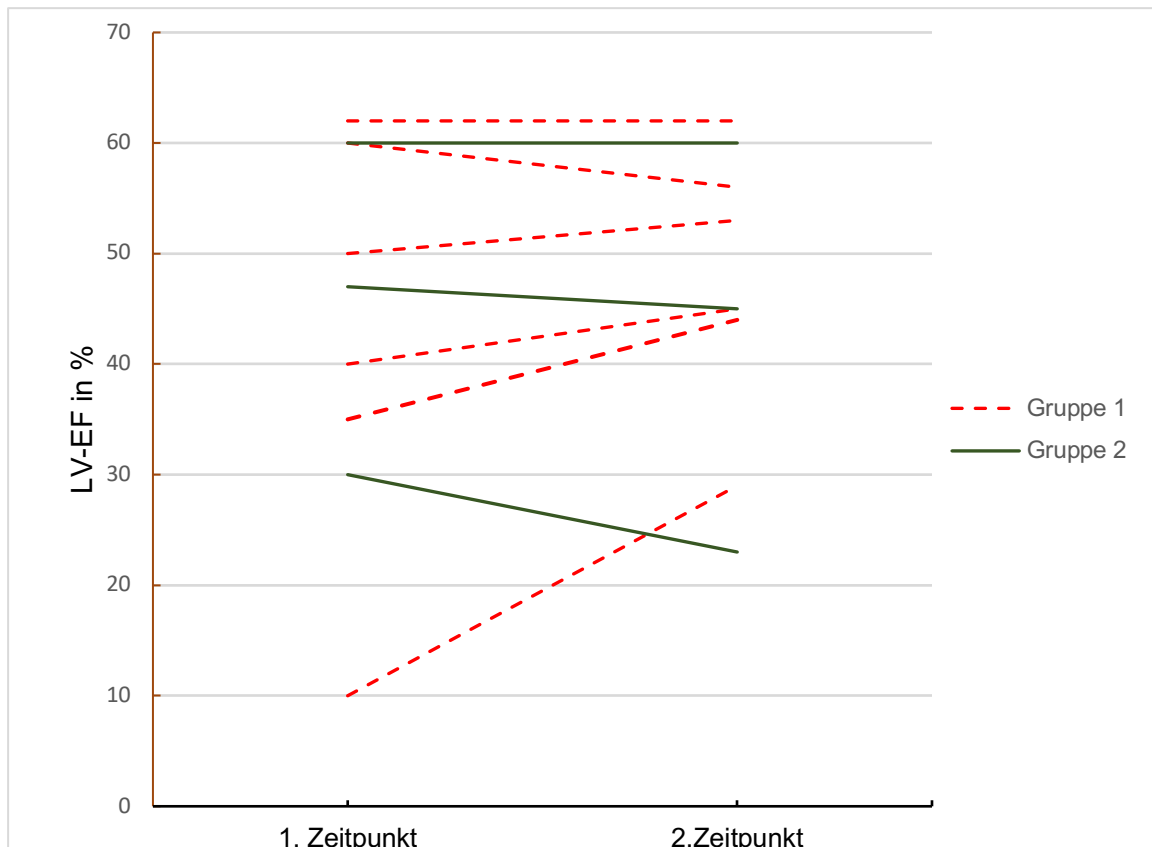


Abbildung 9: Veränderungen der LV-EF Gruppe 1 und 2

Laborwerte

Bei Patienten mit einer Reduktion des zentralen Apnoe-Index von $\geq 50\%$ ließ sich eine Abnahme des mittleren NT-proBNPs (nach Umrechnungsformel) beobachten, während die Patienten der Gruppe 2 einen Anstieg des durchschnittlichen NT-proBNPs (nach Umrechnungsformel) verzeichneten (siehe Tab. 13).

Tabelle 13: Laborwerte Gruppe 1 und 2

Laborwert	n¹ GR² 1	1. ZP³ GR 1	2. ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2. ZP GR 2
<i>NT-proBNP in pg/ml</i> - M+/- SD	5	1638,40 +/- 2002,81	1003,60 +/- 672,51	3	1841,00 +/- 2121,97	2241,00 +/- 2824,69
<i>NT-proBNP in pg/ml nach Umrechnungsformel</i> - M+/- SD	5	700,00 +/- 837,36	477,20 +/- 376,48	3	942,33 +/- 1227,29	1333,67 +/- 1896,88
<i>GFR in ml/min</i> - M+/- SD	6	45,50 +/- 12,19	50,33 +/- 18,06	3	45,00 +/- 17,58	48,33 +/- 24,01

¹Patientenanzahl

²Gruppe

³Zeitpunkt

Spiroergometrische Parameter

Für Patienten der Gruppe 1 konnte eine Abnahme des durchschnittlichen VO₂max-Werts beobachtet werden, während bei Patienten der Gruppe 2 eine Zunahme des mittleren VO₂max-Werts festgestellt wurde. Anhand von Abbildung 10 wird deutlich, dass bei allen Patienten mit einer Reduktion des zentralen Index um $\geq 50\%$ ebenfalls eine Abnahme des VE/VCO₂-Slopes zu beobachten ist, während bei Patienten der Gruppe 2 trotz durchschnittlicher Abnahme sowohl ein abnehmender als auch zunehmender oder gleichbleibender VE/VCO₂-Slope gemessen wurde. Die Anzahl der in Gruppe 1 diagnostizierten EOv-Patienten hat sich vom ersten zum zweiten Zeitpunkt nicht verändert. In Gruppe 2 kam es unter Neurostimulatortherapie bei einem Patienten zu einer Eliminierung der periodischen Atmung unter Belastung (siehe Tab. 14).

Tabelle 14: Spiroergometrische Parameter Gruppe 1 und 2

Spiroergometrischer Parameter	n¹ GR² 1	1. ZP³ GR 1	2. ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2. ZP GR 2
<i>VO₂max in ml/min - M+/- SD</i>	4	1465,50 +/- 400,84	1255,50 +/- 459,08	3	1248,67 +/- 216,43	1380,00 +/- 427,65
<i>VO₂-Ruhe in ml/min - M+/- SD</i>	4	326,50 +/- 127,79	324,25 +/- 122,63	3	455,333 +/- 164,69	387,67 +/- 70,29
<i>VE/VCO₂-Slope - M+/- SD</i>	4	43,75 +/- 6,70	39,50 +/- 5,32	3	40,00 +/- 7,94	38,67 +/- 4,16
<i>EOv-Anzahl- (%)</i>	4	4 (100,00)	4 (100,00)	3	3(100,00)	2(66,67)

¹ Patientenanzahl

² Gruppe

³ Zeitpunkt

⁴ absolute Zahl

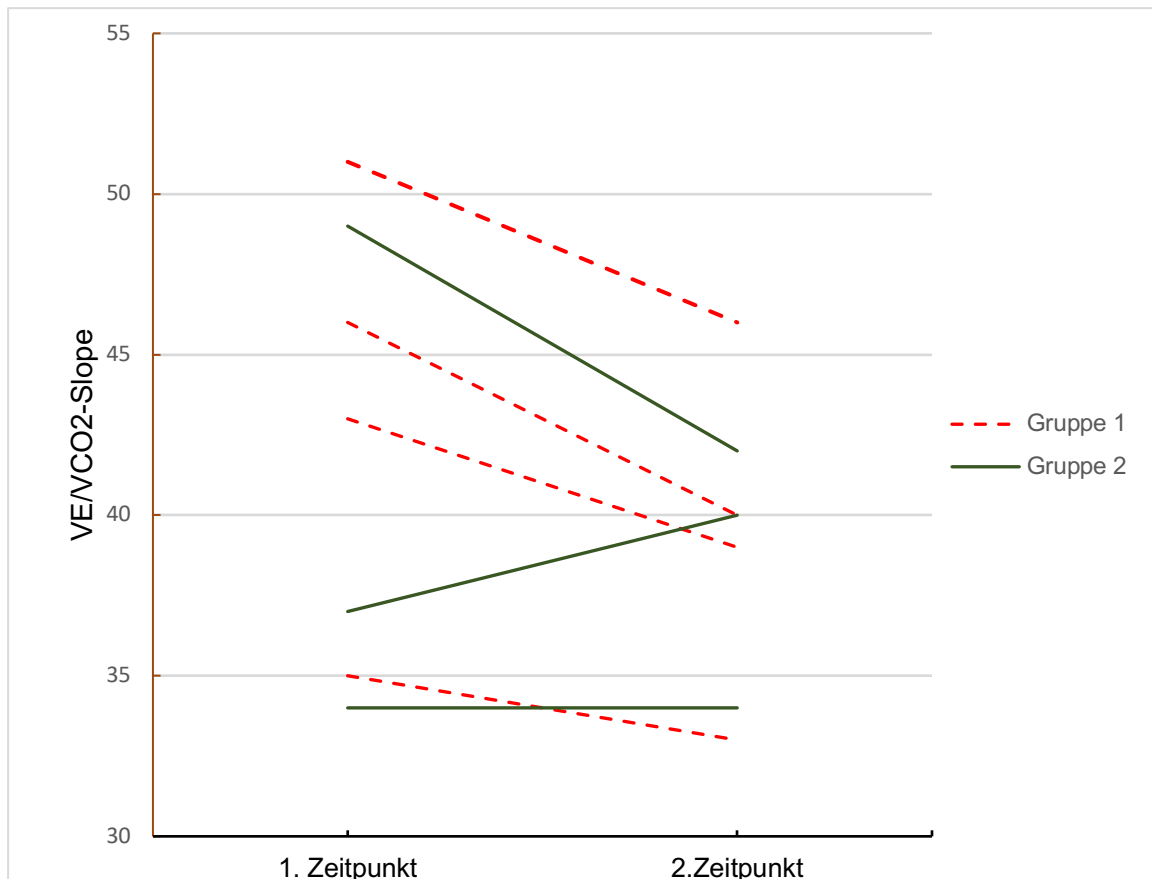


Abbildung 10: Veränderungen des VE/CO₂-Slopes Gruppe 1 und 2

Polysomnografische Parameter

Entsprechend der Analyse des AHIs (siehe Kapitel 3.2.1) nahm die Schlafeffizienz in der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt im Vergleich zur Nervus-Phrenicus-Stimulatorenacht in beiden Gruppen im Durchschnitt ab.

Bei Patienten mit Reduktion des zentralen Apnoe-Index um $\geq 50\%$ konnte eine Reduktion des mittleren Apnoe-Hypopnoe-Index beobachtet werden. Diese fiel im Vergleich zum zentralen Apnoe-Index (siehe Tab. 10) deutlich geringer aus. Die Patienten mit einem Anstieg des zentralen Apnoe-Index unter Neurostimulatortherapie wiesen einen Anstieg des mittleren AHIs auf. In Gruppe 1 konnte nur bei einem Patienten in der ersten Nachthälfte der Nervus-Phrenicus-Stimulatorenacht ein periodisches Atemmuster detektiert werden. Somit wurden nur für die erste Nachthälfte Zykluslängen bzw. Loop Gains bestimmt. Es handelte sich allerdings nicht um eine periodische Atmung im Sinne des Cheyne-Stokes-Atemmusters (siehe Tab. 10). Bei den Patienten der Gruppe 2, die unverändert das pathologische Atemmuster CSA-CSR aufwiesen, verlängerten sich die Cheyne-Stokes-Zykluslängen in der ersten und zweiten Nachthälfte im Durchschnitt. Die

Abbildung 11 zeigt die Verlängerung der Cheyne-Stokes-Zykluslängen in der ersten Nachthälfte bei allen Patienten der Gruppe 2.

Alle Parameterwerte, die im Rahmen der Polysomnografie bestimmt wurden, sind der Tabelle 15 zu entnehmen.

Tabelle 15: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2

Polysomnografischer Parameter	n¹ GR² 1	DGN³ 1. ZP⁴ GR 1	NPSN⁵ GR 1	n GR 2	DGN 1. ZP GR 2	NPSN GR 2
<i>Schlafeffizienz in %</i> - M+/- SD	6	81,30 +/- 12,59	61,92 +/- 17,45	3	84,60 +/- 8,81	60,00 +/- 4,58
<i>AHI in 1/h</i> - M+/- SD	6	33,88 +/- 9,42	25,88 +/- 18,95	3	47,01 +/- 5,30	58,47 +/- 14,21
<i>Obstruktiver Apnoe-Index in 1/h</i> - M+/- SD	6	7,51 +/- 6,50	17,75 +/- 19,15	3	16,80 +/- 14,43	13,00 +/- 12,44
<i>Hypopnoe-Index in 1/h</i> - M+/- SD	6	7,70 +/- 3,78	5,10 +/- 4,49	3	4,10 +/- 3,50	4,73 +/- 4,61
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	68,41 +/- 15,96 (n=6)	90,90 ⁶ (n=1)	-	59,80 +/- 9,23 (n=3)	62,17 +/- 10,91 (n=3)
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	66,70 +/- 18,32 (n=6)	Nicht messbar	-	65,52 +/- 11,76 (n=2)	68,00 +/- 13,86 (n=3)
<i>Loop Gain 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	1,92 +/- 1,05 (n=6)	2,56 ⁶ (n=1)	-	1,24 +/- 0,67 (n=3)	1,71 +/- 0,28 (n=3)
<i>Loop Gain 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	2,25 +/- 0,68 (n=6)	Nicht messbar	-	1,71 +/- 0,12 (n=2)	1,67 +/- 0,18 (n=3)

¹ Patientenzahl

² Gruppe

³ Diagnostiknacht

⁴ Zeitpunkt

⁵ Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht

⁶ absolute Zahl

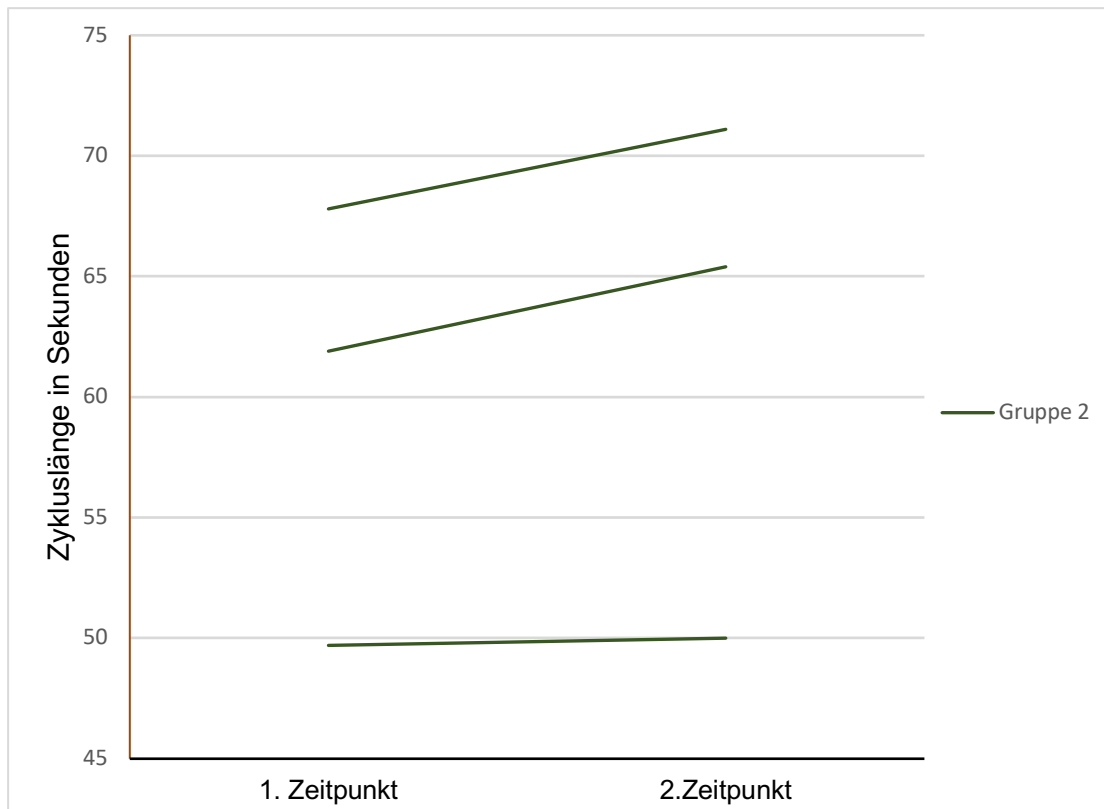


Abbildung 11: Veränderungen der Cheyne-Stokes-Zykluslängen in der ersten Nachthälfte Gruppe 2

3.2.3 Subgruppenanalyse NT-proBNP

Der NT-proBNP-Wert (nach Umrechnungsformel) wurde in unserer Pilotstudie als Verlaufsparemeter der chronischen Herzinsuffizienz verwendet. Zur genauen Analyse des kardiovaskulären Funktionsparameters wurden nachfolgend acht Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten der Gruppe 1 (n=4) wiesen eine NT-proBNP-Abnahme unter Neurostimulation auf, während bei Patienten der Gruppe 2 (n=4) der NT-proBNP-Wert vom ersten zum zweiten Zeitpunkt angestiegen ist. Bei einem Patienten der Studienpopulation konnten keine NT-proBNP-Werte bestimmt werden, weshalb nur acht Patienten in die Subgruppenanalyse eingeschlossen wurden (siehe Tab. 16).

Tabelle 16: NT-proBNP Gruppe 1 und 2

Laborwert	n¹ GR² 1	1.ZP³ GR 1	2.ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2.ZP GR 2
NT-proBNP in pg/ml (modifiziert nach Umrechnungsformel) - M+/- SD	4	707,50 +/- 979,23	385,50 +/- 440,29	4	874,25 +/- 999,15	1211,25 +/- 1548,48

¹ Patientenanzahl

² Gruppe

³ Zeitpunkt

Echokardiografische Parameter

Bei Reduktion des NTproBNP-Werts (nach Umrechnungsformel) vom ersten zum zweiten Zeitpunkt ließ sich ein Anstieg der durchschnittlichen systolischen Herzfunktion (LV-EF) beobachten. In Gruppe 2 hingegen wurde unter Neurostimulatortherapie eine mittlere Reduktion der systolischen Herzfunktion festgestellt. Die in der Echokardiografie gemessenen diastolischen Funktionsparameter der Gruppe 1 haben sich, ausgenommen die linksventrikuläre Septumdicke, im Durchschnitt reduziert, während in der Gruppe mit einem Anstieg des NTproBNP-Werts kein klarer Entwicklungstrend zu beobachten war. Der mittlere TAPSE-Wert zeigte in beiden Gruppen unterschiedliche Entwicklungen (siehe Tab. 17).

Tabelle 17: Echokardiografische Parameter Gruppe 1 und 2

Echokardiografischer Parameter	n¹ GR² 1	1. ZP³ GR 1	2. ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2.ZP GR 2
<i>LV-EF in %</i> - M+/- SD	4	38,75 +/- 21,75	46,50 +/- 13,38	4	44,25 +/- 12,61	42,25 +/- 13,84
<i>E/E'</i> - M+/- SD	4	13,18 +/- 8,37	11,35 +/- 5,95	4	14,25 +/- 5,16	10,68 +/- 1,56
<i>LVEDD in mm</i> - M+/- SD	4	57,25 +/- 10,08	53,25 +/- 11,62	4	56,75 +/- 7,27	58,25 +/- 8,81
<i>Linksatriales Volumen in ml</i> - M+/- SD	2	70,50 +/- 20,51	53,00 +/- 25,46	3	75,00 +/- 28,83	61,00 +/- 10,82
<i>Linksventrikuläre Septumdicke in mm</i> - M+/- SD	4	12,25 +/- 3,59	12,50 +/- 2,08	4	12,00 +/- 3,56	12,75 +/- 4,34
<i>TAPSE in mm</i> - M+/- SD	3	19,67 +/- 4,04	20,33 +/- 4,73	4	15,33 +/- 3,61	13,50 +/- 2,65

¹Patientenanzahl

²Gruppe

³Zeitpunkt

Polysomnografische Parameter

Bei Abnahme des NT-proBNP-Werts (Gruppe 1) konnte nur noch bei einem von vier Patienten ein CSA-CSR-Atemmuster in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht festgestellt werden, während in der Gruppe mit einer NT-proBNP-Erhöhung (Gruppe 2) noch bei zwei von vier Patienten das periodische Atemmuster detektiert werden konnte. In beiden Gruppen zeigte sich eine Reduktion des mittleren zentralen Apnoe-Index von

der Diagnostiknacht (1. Zeitpunkt) zur Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht. Alle gemessenen Parameterwerte der Polysomnografie sind der Tabelle 18 zu entnehmen.

Tabelle 18: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2

Polysomnographischer Parameter	n¹ GR² 1	DGN³ 1. ZP⁴ GR 1	NPSN⁵ GR 1	n GR 2	DGN 1. ZP GR 2	NPSN GR 2
<i>Schlafeffizienz in %</i> - M+/- SD	4	77,45 +/- 13,15	65,80 +/- 12,81	4	84,88 +/- 8,76	58,33 +/- 17,55
<i>AHI in 1/h</i> - M+/- SD	4	37,83 +/- 10,33	39,20 +/- 30,51	4	41,88 +/- 10,14	35,05 +/- 22,25
<i>Zentraler Apnoe-Index in 1/h</i> - M+/- SD	4	16,57 +/- 11,11	7,58 +/- 13,22	4	28,00 +/- 13,11	18,29 +/- 21,97
<i>CSA-CSR-Atemmuster Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht</i> - Anzahl (%)	4	4,00 (100,00)	1,00 (25,00)	4	4,00 (100,00)	2,00 (50,00)
<i>Obstruktiver Apnoe - Index in 1/h</i> - M+/- SD	4	15,21 +/- 12,34	21,48 +/- 22,20	4	6,73 +/- 7,97	9,56 +/- 11,48
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	64,16 +/- 21,65 (n=4)	50,00 ⁶ (n=1)	-	64,16 +/- 3,99 (n=4)	75,80 +/- 13,38 (n=3)
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	65,65 +/- 21,91 (n=4)	56,80 ⁶ (n=1)	-	72,11 +/- 6,33 (n=4)	73,60 +/- 14,00 (n=2)
<i>Loop Gain 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	2,28 +/- 0,97 (n=4)	2,02 ⁶ (n=1)	-	1,43 +/- 0,63 (n=4)	1,89 +/- 0,59 (n=3)
<i>Loop Gain 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	2,04 +/- 0,54 (n=4)	1,87 ⁶ (n=1)	-	1,94 +/- 0,76 (n=4)	1,58 +/- 0,09 (n=2)

¹Patientenanzahl

²Gruppe

³Diagnostiknacht

⁴Zeitpunkt

⁵Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht

⁶absolute Zahl

3.2.4 Subgruppenanalyse VO2max

Zur Untersuchung der Entwicklung des unter Neurostimulatortherapie gemessenen Parameters VO2max wurden sieben Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:

Patienten der Gruppe 1 (n=2) wiesen einen VO2max-Anstieg vom ersten zum zweiten Zeitpunkt auf, während bei den Patienten der Gruppe 2 (n=5) eine Abnahme des VO2max-Werts zu verzeichnen war. Bei zwei Patienten konnte keine Spiroergometrie durchgeführt werden, weshalb nur sieben Patienten in die Subgruppenanalyse eingeschlossen wurden (siehe Tab. 19).

Tabelle 19: VO2max Gruppe 1 und 2

	n¹ GR² 1	1. ZP³ GR 1	2.ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2.ZP GR 2
VO2max in ml/min - M+/- SD	2	1263,00 +/- 304,06	1472,50 +/- 560,74	5	1416,00 +/- 364,09	1243,40 +/- 398,49

¹Patientenanzahl

²Gruppe

³Zeitpunkt

Echokardiografische Parameter

In Gruppe 1 ließ sich eine Abnahme der für die systolische bzw. rechtsventrikuläre Herzfunktion kennzeichnenden Parameter LV-EF und TAPSE beobachten, während die Werte in Gruppe 2 anstiegen. In beiden Gruppen konnte eine Abnahme der diastolischen Funktionsparameter festgestellt werden (ausgenommen die linksventrikuläre Septumdicke in Gruppe 2, siehe Tab. 20).

Tabelle 20: Echokardiografische Parameter Gruppe 1 und 2

Echokardiografischer Parameter	n¹ GR² 1	1. ZP³ GR 1	2. ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2.ZP GR 2
<i>LV-EF in %</i> - M+/- SD	2	38,50 +/- 12,02	34,00 +/- 15,56	5	43,00 +/- 21,10	48,40 +/- 12,34
<i>E/E'</i> - M+/- SD	2	18,55 +/- 2,05	11,55 +/- 2,05	5	12,34 +/- 7,49	11,48 +/- 6,05
<i>LVEDD in mm</i> - M+/- SD	2	61,50 +/- 7,78	60,50 +/- 13,44	5	55,80 +/- 9,31	53,00 +/- 10,07
<i>Linksatriales Volumen in ml</i> - M+/- SD	1	70,00 ⁴	64,00 ⁴	3	82,33 +/- 25,11	58,67 +/- 20,50
<i>Linksventrikuläre Septumdicke in mm</i> - M+/- SD	2	11,00 +/- 5,56	10,00 +/- 4,24	5	12,20 +/- 3,11	13,20 +/- 2,39
<i>TAPSE in mm</i> - M+/- SD	2	16,65 +/- 3,75	14,50 +/- 3,54	4	17,50 +/- 5,45	18,75 +/- 4,99

¹Patientenanzahl²Gruppe³Zeitpunkt⁴absolute Zahl

Polysomnografische Parameter

Während in Gruppe 1 der durchschnittliche AHI und der mittlere zentrale Apnoe-Index zunahmen, konnte in der Gruppe mit einer VO₂max-Erniedrigung (Gruppe 2) eine Abnahme des mittleren AHIs sowie des zentralen Apnoe-Index festgestellt werden. Zusätzlich dazu konnte in Gruppe 2 bei vier Patienten das periodische Atemmuster CSA-CSR in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht eliminiert werden, während es in Gruppe 1 bei keinem Patienten eliminiert werden konnte (siehe Tab. 21).

Tabelle 21: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2

Polysomnografischer Parameter	n¹ GR² 1	DGN³ 1. ZP⁴ GR 1	NPSN⁵ GR 1	n GR 2	DGN 1. ZP GR 2	NPSN GR 2
<i>Schlafeffizienz in %</i> - M+/- SD	2	83,65 +/- 12,23	59,50 +/- 6,36	5	77,96 +/- 11,45	68,26 +/- 12,38
<i>AHI in 1/h</i> - M+/- SD	2	44,55 +/- 4,45	50,30 +/- 1,98	5	40,39 +/- 10,62	38,64 +/- 26,45
<i>Zentraler Apnoe-Index in 1/h</i> - M+/- SD	2	26,40 +/- 17,82	35,58 +/- 15,81	5	21,11 +/- 14,00	6,46 +/- 11,72
<i>CSA-CSR-Atemmuster Nervus-Phrenicus-Stimulatormacht</i> - Anzahl (%)	2	2,00 (100,00)	2,00 (100,00)	5	5,00 (100,00)	1,00 (20,00)
<i>Obstruktiver Apnoe - Index in 1/h</i> - M+/- SD	2	18,50 +/- 1,60	7,10 +/- 10,04	5	13,10 +/- 11,67	21,91 +/- 19,25
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	64,85 +/- 4,17 (n=2)	68,25 +/- 4,03 (n=2)	-	64,77 +/- 17,77 (n=5)	73,85 +/- 24,11 (n=2)
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	73,83 ⁶ (n=1)	73,60 +/- 14,00 (n=2)	-	68,00 +/- 19,69 (n=5)	56,80 ⁶ (n=1)
<i>Loop Gain 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	1,19 +/- 0,94 (n=2)	1,55 +/- 0,11 (n=2)	-	2,19 +/- 0,86 (n=5)	2,29 +/- 0,38 (n=2)
<i>Loop Gain 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	1,79 ⁶ (n=1)	1,57 +/- 0,09 (n=2)	-	2,18 +/- 0,57 (n=5)	1,87 ⁶ (n=1)

¹Patientenanzahl²Gruppe³Diagnostiknacht⁴Zeitpunkt⁵Nervus-Phrenicus-Stimulatormacht⁶absolute Zahl

3.2.5 Subgruppenanalyse VE/VCO2-Slope

Für die Entwicklungsanalyse des Markers der Atemeffizienz (VE/VCO2-Slope) unter Neurostimulation wurden sieben Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt: Patienten der Gruppe 1 (n=5) wiesen eine VE/VCO2-Slope-Reduktion vom ersten zum zweiten Zeitpunkt auf, während die Patienten der Gruppe 2 (n=2) einen gleichbleibenden oder erhöhten VE/VCO2-Slope unter Neurostimulatortherapie verzeichneten (siehe Tab. 22).

Tabelle 22: VE/VCO2-Slope Gruppe 1 und 2

	n¹ GR² 1	1. ZP³ GR 1	2.ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2.ZP GR 2
VE/VCO2-Slope - M+/- SD	5	44,80 +/- 6,26	40,00 +/- 4,74	2	35,50 +/- 2,12	37,00 +/- 4,24

¹Patientenanzahl

²Gruppe

³Zeitpunkt

Echokardiografische Parameter

Bei Patienten mit einer VE/VCO2-Slope-Reduktion kam es zu einer Zunahme der mittleren LV-EF, während bei Patienten der Gruppe 2 die linksventrikuläre Ejektionsfraktion im Durchschnitt abnahm. Alle weiteren echokardiografischen Parameter sind der Tabelle 23 zu entnehmen.

Tabelle 23: Echokardiografische Parameter Gruppe 1 und 2

Echokardiografischer Parameter	n¹ GR² 1	1. ZP³ GR 1	2. ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2.ZP GR 2
<i>LV-EF in %</i> - M+/- SD	5	37,00 +/- 19,24	41,00 +/- 14,54	2	53,50 +/- 9,19	52,50 +/- 10,61
<i>E/E´</i> - M+/- SD	5	14,54 +/- 7,87	11,10 +/- 5,18	2	13,05 +/- 5,73	11,50 +/- 2,12
<i>LVEDD in mm</i> - M+/- SD	5	59,80 +/- 8,87	58,20 +/- 10,94	2	51,50 +/- 6,36	47,50 +/- 4,95
<i>Linksatriales Volumen in ml</i> - M+/- SD	4	79,25 +/- 21,41	60,00 +/- 16,95	0	-	-
<i>Linksventrikuläre Septumdicke in mm</i> - M+/- SD	5	10,80 +/- 3,63	12,20 +/- 3,70	2	14,50 +/- 0,71	12,51 +/- 0,71
<i>TAPSE in mm</i> - M+/- SD	5	16,80 +/- 4,97	17,40 +/- 5,27	1	19,30 ⁴	17,00 ⁴

¹Patientenanzahl²Gruppe³Zeitpunkt⁴absolute Zahl

Laborwerte

Unter Reduktion des VE/CO₂-Slopes konnte eine durchschnittliche Abnahme des NT-proBNP (nach Umrechnungsformel) beobachtet werden, während ein gleichbleibender und steigender VE/CO₂-Slope zu einem mittleren Anstieg des NT-proBNP (nach Umrechnungsformel) geführt hat (siehe Tab. 24).

Tabelle 24: Laborwerte Gruppe 1 und 2

Laborwert	n¹ GR² 1	1. ZP³ GR 1	2. ZP GR 1	n GR 2	1. ZP GR 2	2. ZP GR 2
<i>NT-proBNP in pg/ml</i> - M+/- SD	5	2245,00 +/- 2287,62	1859,80 +/- 2130,77	2	629,50 +/- 446,18	620,50 +/- 449,01
<i>NT-proBNP in pg/ml nach Umrechnungsformel</i> - M+/- SD	5	1091,20 +/- 1084,38	1075,80 +/- 1419,11	2	234,00 +/- 45,25	238,50 +/- 0,71
<i>GFR in ml/min</i> - M+/- SD	5	46,60 +/- 9,07	47,00 +/- 12,02	2	41,50 +/- 23,33	43,50 +/- 31,82

¹Patientenanzahl²Gruppe³Zeitpunkt

Polysomnografische Parameter

Bei Reduktion des VE/VCO₂-Slopes wurde eine Abnahme des mittleren AHIs sowie des durchschnittlichen zentralen Apnoe-Index beobachtet. Die Abbildung 12 zeigt, dass sich bei vier von fünf Patienten der Gruppe 1 der zentrale Apnoe-Index reduziert hat. Außerdem konnte das pathologische Atemmuster CSA-CSR bei vier von fünf Patienten eliminiert werden (siehe Tab. 25). In Gruppe 2 hingegen nahm der durchschnittliche Apnoe-Hypopnoe-Index zu. Auch der zentrale Apnoe-Index stieg bei beiden Patienten von der Diagnostiknacht zur Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht an. Bei keinem Patienten der Gruppe 2 konnte die zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster eliminiert werden. Alle weiteren polysomnografischen Parameter sind der Tabelle 25 zu entnehmen.

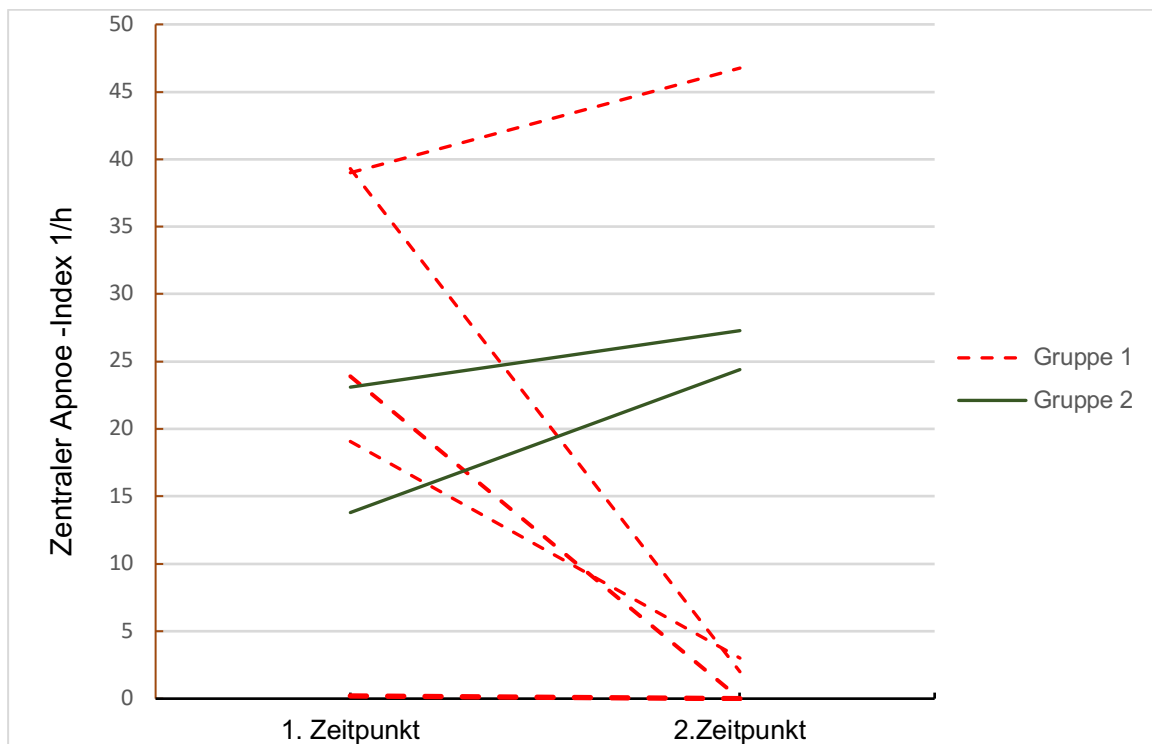


Abbildung 12: Veränderungen des zentralen Apnoe-Index Gruppe 1 und 2

Tabelle 25: Polysomnografische Parameter Gruppe 1 und 2

Polysomnografischer Parameter	n¹ GR² 1	DGN³ 1. ZP⁴ GR 1	NPSN⁵ GR 1	n GR 2	DGN 1. ZP GR 2	NPSN GR 2
<i>Schlafeffizienz in %</i> - M+/- SD	5	79,12 +/- 12,75	67,06 +/- 13,50	2	80,75 +/- 8,13	62,50 +/- 2,12
<i>AHI in 1/h</i> - M+/- SD	5	38,28 +/- 8,61	33,46 +/- 19,12	2	49,82 +/- 2,99	63,25 +/- 16,33
<i>Zentraler Apnoe-Index in 1/h</i> - M+/- SD	5	24,29 +/- 16,20	10,35 +/- 20,39	2	18,45 +/- 6,58	25,85 +/- 2,04
<i>CSA-CSR-Atemmuster Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht</i> - Anzahl (%)	5	5,00 (100,00)	1,00 (20,00)	2	2,00 (100,00)	2,00 (100,00)
<i>Obstruktiver Apnoe-Index in 1/h</i> - M+/- SD	5	7,36 +/- 7,37	16,96 +/- 21,40	2	24,40 +/- 8,34	19,50 +/- 7,49
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	66,89 +/- 17,27 (n=5)	81,00 +/- 14,00 (n=2)	-	55,80 +/- 8,63 (n=2)	57,70 +/- 10,89 (n=2)
<i>Cheyne-Stokes-Zykluslänge in Sekunden 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	71,32 +/- 18,79 (n=5)	83,50 ⁶ (n=1)	-	57,20 ⁶ (n=1)	60,25 +/- 4,88 (n=2)
<i>Loop Gain 1. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	2,03 +/- 1,11 (n=5)	2,10 +/- 0,66 (n=2)	-	1,60 +/- 0,36 (n=2)	1,75 +/- 0,39 (n=2)
<i>Loop Gain 2. Nachthälfte</i> - M+/- SD	-	2,22 +/- 0,53 (n=5)	1,51 ⁶ (n=1)	-	1,62 ⁶ (n=1)	1,76 +/- 0,16 (n=2)

¹Patientenanzahl²Gruppe³Diagnostiknacht⁴Zeitpunkt⁵Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht⁶absolute Zahl

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Dissertation wurde der kardiovaskuläre Funktionsstatus von neun Patienten vor und nach Therapieintervention mit einem Nervus-Phrenicus-Stimulator untersucht. Das Ziel war es zu zeigen, dass bei Eliminierung des periodischen Atemmusters CSA-CSR durch Neurostimulation positive Effekte auf kardiovaskuläre Funktionsparameter nachzuweisen sind.

Anhand der Analyse der Studienergebnisse stellte sich heraus, dass der zentrale Apnoe-Index als geeigneter, dem Wirkprinzip des Nervus-Phrenicus-Stimulators entsprechender Parameter für die Beurteilung der Therapieeffektivität verwendet werden kann. Außerdem zeigten die Studienergebnisse, dass bei sechs von neun Patienten eine Reduktion des zentralen Apnoe-Index um $\geq 50\%$ erfolgte. Bei allen sechs Patienten (Gruppe 1) wurde eine Eliminierung des pathologischen Atemmusters CSA-CSR festgestellt. Die restlichen drei Patienten (Gruppe 2) wiesen eine Zunahme des zentralen Apnoe-Index auf, wobei sich bei allen drei Patienten in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht weiterhin das periodische Atemmuster CSA-CSR nachweisen ließ. Der Herzinsuffizienzmarker NT-proBNP (nach Umrechnungsformel) verbesserte sich in der Gruppe der vollständigen CSA-CSR-Eliminierung von durchschnittlich $700,00 \pm 837,36$ pg/ml auf $477,20 \pm 376,48$ pg/ml, während in der Gruppe der persistierenden periodischen Atmung ein Anstieg des Markers von durchschnittlich $942,33 \pm 1227,29$ pg/ml auf $1333,67 \pm 1896,88$ pg/ml beobachtet wurde. Auch die systolische Herzfunktion konnte in Gruppe 1 mit einem Anstieg der mittleren LV-EF von $42,83 \pm 19,29$ % auf $48,17 \pm 11,58$ % eine Verbesserung verzeichnen. In Gruppe 2 hingegen kam es zu einem Abfall der systolischen Funktion (LV-EF: $45,67 \pm 15,04$ % vs. $42,67 \pm 18,61$ %). Gemäß der diastolischen Funktionsparameter konnte keine eindeutige Korrelation zwischen einer Eliminierung des periodischen Atemmusters CSA-CSR und einer positiven Beeinflussung der diastolischen Herzfunktion festgestellt werden. Es zeigte sich zwar bei fast allen diastolischen Funktionsparametern in Gruppe 1 eine durchschnittliche Abnahme und somit eine Verbesserung der diastolischen Herzfunktion, diese Entwicklung konnte aber auch bei den Patienten in der Gruppe mit nach wie vor bestehender periodischer Atmung beobachtet werden. Der TAPSE-Wert (Marker der rechtsventrikulären Funktion) verschlechterte sich tendenziell in beiden Gruppen unter

Neurostimulatortherapie. Die $VO_2\max$ (Globalparameter der kardiopulmonalen Belastbarkeit) nahm in Gruppe 1 im Durchschnitt von 1465,50 +/- 400,84 ml/min auf 1255,50 +/- 459,08 ml/min ab (Verschlechterung), während der Wert in Gruppe 2 unter nicht effektiver Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie im Durchschnitt von 1248,67 +/- 216,43 ml/min auf 1380,00 +/- 427,65 ml/min anstieg (Verbesserung). Die oszillierende Atmung unter Belastung konnte trotz Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters und den bereits geschilderten positiven Entwicklungen der kardialen Funktion zum zweiten Zeitpunkt der Datenerhebung noch bei allen Patienten der Gruppe 1 detektiert werden, während sie in der Gruppe mit nach wie vor vorhandenem CSA-CSR-Atemmuster bei einem Patienten eliminiert werden konnte. Für die Patienten der Gruppe 1 konnte in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht kein periodisches Atemmuster (CSA-CSR) mehr festgestellt werden, weshalb keine Cheyne-Stokes-Zykluslängen bzw. Loop Gains mehr gemessen werden konnten. Für die Patienten mit nach wie vor vorhandenem CSA-CSR-Atemmuster konnte eine Zunahme der Cheyne-Stokes-Zykluslängen in der ersten und zweiten Nachthälfte verzeichnet werden. Der Loop Gain nahm in Gruppe 2 in der ersten Nachthälfte im Durchschnitt zu und in der zweiten Nachthälfte im Durchschnitt ab.

4.2 Interpretation der Ergebnisse in Bezug auf die Hypothese

4.2.1 Effektivität der Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie

Für die Beurteilung der Effektivität der Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie wurde in Anlehnung an die Zulassungsstudie (Costanzo et al. 2016) des Neurostimulators die Entwicklung des Apnoe-Hypopnoe-Index und des zentralen Apnoe-Index der Studienpopulation (n=9) von der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt zur Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht (NPSN) zum zweiten Zeitpunkt analysiert und bewertet. Ab einer Apnoe-Hypopnoe-Index-Reduktion (Costanzo et al. 2016) von $\geq 50\%$ konnte in der Zulassungsstudie die Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie als „wirksam“ eingestuft werden, da die Krankheitsschwere der zentralen Schlafapnoe (siehe Schweregradeinteilung in Kapitel 1.2.1.2) abgemildert werden konnte.

2 (22,22%) Patienten (Gruppe 1) wiesen eine AHI-Reduktion von $\geq 50\%$ mit Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters auf, während bei 7 (77,78%) Patienten (Gruppe 2) eine AHI-Reduktion $< 50\%$ oder eine AHI-Erhöhung festgestellt wurde. Trotz AHI-Erhöhung bzw. AHI-Reduktion um $< 50\%$ konnte in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht bei vier Patienten der Gruppe 2 kein periodisches Atemmuster (CSA-CSR) mehr detektiert

werden. Durch die Nervus-Phrenicus-Stimulation sollen zentrale Apnoen eliminiert werden. Der Apnoe-Hypopnoe-Index schließt jedoch neben der Anzahl an zentralen Apnoen auch die Anzahl an obstruktiven Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf mit ein ($AHI = \text{Anzahl an zentralen- und obstruktiven Apnoen} + \text{Hypopnoen} / \text{Gesamtschlafzeit}$). Eine Reduktion des zentralen Apnoe-Index muss sich daher nicht zwingend auch in einer Reduktion des AHIs widerspiegeln. Für beide Patienten der Gruppe 1 war der AHI-Abfall um $\geq 50\%$ auch mit einer Reduktion des zentralen (siehe Abb. 6) und obstruktiven (siehe Abb. 8) Apnoe-Index sowie des Hypopnoe-Index (siehe Abb. 7) verbunden. In Gruppe 2 hingegen wurden vier Patienten trotz erfolgreicher Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters der Gruppe der „nicht erfolgreichen“ Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie zugeordnet. Trotz Abnahme des zentralen Apnoe-Index und des Hypopnoe-Index bei vier Patienten der Gruppe 2 konnte der AHI nicht um $\geq 50\%$ abgesenkt werden. Der obstruktive Apnoe-Index hingegen hatte bei vier Patienten der Gruppe 2 zugenommen, was die fehlende Absenkung des AHIs um $\geq 50\%$ erklärt. Für eine dem Wirkprinzip des Neurostimulators entsprechende Beurteilung der Therapieeffektivität erscheint daher der zentrale Apnoe-Index als Effektivitätskriterium für unsere Pilotstudie sinnvoller.

Für die Subgruppenanalyse des zentralen Apnoe-Index ergaben sich folgende Zusammenhänge: Eine Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters korrelierte mit einer Reduktion des zentralen Apnoe-Index um $\geq 50\%$, während ein Anstieg des zentralen Apnoe-Index mit einer sistierenden periodischen Atmung (CSA-CSR) verbunden war. Bei 6 (66,67%) Patienten nahm der zentrale Apnoe-Index um $\geq 50\%$ ab. Eine Erhöhung des zentralen Apnoe-Index konnte bei 3 (33,33%) Patienten festgestellt werden. Für die Beurteilung der Therapieeffektivität des Neurostimulators in unserer Pilotstudie erwies sich der zentrale Apnoe-Index in Verbindung mit der Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters als geeigneter, dem Wirkprinzip des Neurostimulators angepasster Richtwert und bildet die Grundlage für die nachfolgende Überprüfung der Ausgangshypothese.

In der multizentrischen, randomisierten Zulassungsstudie (Costanzo et al. 2016) des Nervus-Phrenicus-Stimulators konnte bei 35 (51 %) von 68 Patienten (vs. Pilotstudie: 2 (22,22%) von 9 Patienten) der Therapiegruppe eine AHI-Reduktion von $\geq 50\%$ (primärer Endpunkt) festgestellt werden (siehe Kapitel 1.2.1.7). Bei 33 (49%) Patienten (vs. Pilotstudie: 7 (77,78%) von 9 Patienten) der Therapiegruppe konnte der primäre Endpunkt unter Nervus-Phrenicus-Stimulation nicht erreicht werden. Der mittlere zentrale

Apnoe-Index der Therapiegruppe (Costanzo et al. 2016) reduzierte sich von 31,7 +/- 18,6/h auf 6,0 +/- 9,2/h. Der mittlere zentrale Apnoe-Index der Studienpopulation unserer Pilotstudie konnte ähnlich stark wie in der Therapiegruppe der Studie von Costanzo et al. (2016) von 20,75 +/- 12,84/h auf 11,52 +/- 17,12/h abgesenkt werden. Die Schwere der zentralen Schlafapnoe konnte in der vorliegenden Pilotstudie vergleichbar der Studie von Costanzo et al. (2016) abgemildert werden.

Aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten (n=9) in unserer Pilotstudie lässt sich die Therapieeffektivität des Neurostimulators nur stark eingeschränkt mit größer angelegten randomisierten Studien vergleichen. In die internationale, multizentrische Studie von Costanzo et al. (2016) wurden insgesamt 151 Patienten eingeschlossen, welche nochmals randomisiert in eine Therapie - (n=68; Nervus-Phrenicus-Stimulator angeschaltet) und eine Kontrollgruppe (n=73; Nervus-Phrenicus-Stimulator ausgeschaltet) unterteilt wurden.

Während in unsere Pilotstudie Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und prädominanter zentraler Schlafapnoe (AHI $\geq 15/h$) eingeschlossen wurden, war die chronische Herzinsuffizienz in der Zulassungsstudie des Neurostimulators kein obligates Einschlusskriterium. Die hohe Prävalenz der Herzinsuffizienz (66%) in der Therapiegruppe sowie in der Kontrollgruppe (62%) (Costanzo et al. 2016) beruht auf dem häufigen Auftreten von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Ein möglicher Einfluss der chronischen Herzinsuffizienz auf die Effektivität der Neurostimulatortherapie ist durch die enge Beziehung von zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz (siehe Pathomechanismen in Kapitel 1.2.1.5) und den zahlreichen Begleiterkrankungen der chronischen Herzinsuffizienz auch in der Zulassungsstudie wahrscheinlich. Dies wurde aber nicht genauer untersucht.

Fazit

Eine AHI-Reduktion um $\geq 50\%$ war für die Zulassungsstudie mit großen Fallzahlen und 60% herzinsuffizienten Patienten ein zuverlässiges Kriterium für die Therapieeffektivität des Neurostimulators (Abnahme der Krankheitsschwere der zentralen Schlafapnoe). Dagegen zeigte sich in unserer Pilotstudie mit geringen Fallzahlen und ausschließlich herzinsuffizienten Patienten, dass eine Reduktion des zentralen Apnoe-Index um $\geq 50\%$ mit einer wirksamen Nervus-Phrenicus-Stimulationstherapie korrelierte.

4.2.2 Echokardiografische Parameter unter Nervus-Phrenicus-Stimulation

Systolische Herzfunktion

Die vollständige Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters durch Nervus-Phrenicus-Stimulation ging in unserer Pilotstudie mit einer verbesserten mittleren linksventrikulären Herzfunktion (LV-EF) einher. Bei fünf von sechs Patienten mit einer zentralen Apnoe-Index Reduktion von $\geq 50\%$ zeigte sich eine verbesserte (n=4) oder gleichgebliebene (n=1) systolische Herzfunktion (mittlere LV-EF von $42,83 \pm 19,29\%$ auf $48,17 \pm 11,58\%$, siehe Abb. 9). Für die Patienten in der Gruppe der nicht effektiven Neurostimulatortherapie gemäß zentralem Apnoe-Index konnte eine verschlechterte (n=2) oder gleichgebliebene (n=1) linksventrikuläre Ejektionsfraktion beobachtet werden (mittlere LV-EF von $45,67 \pm 15,04\%$ auf $42,67 \pm 18,61\%$). Insgesamt (n=9) erhöhte sich die LV-EF von $43,78 \pm 17,06\%$ auf $46,33 \pm 13,34\%$.

Die Beeinflussung kardiovaskulärer Funktionsparameter (z.B. LV-EF) durch die Nervus-Phrenicus-Stimulation bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz ist angesichts der sehr teuren und innovativen Therapiemethode der Neurostimulation bislang wenig untersucht. In einer im Jahr 2019 veröffentlichten Studie (Fox et al. 2019), die u.a. die Langzeiteffekte von Nervus-Phrenicus-Stimulation bei Patienten mit CSA untersuchte, konnte ein leichter, aber signifikanter Anstieg der LV-EF bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (LV-EF ≤ 45) und nicht permanentem Vorhofflimmern festgestellt werden. Der Median der LV-EF zu Studienbeginn (vor Aktivierung des Nervus-Phrenicus-Stimulators) lag bei 27% (n=19). Nach 12 Monaten konnte ein vierprozentiger (n=17), nach 18 Monaten ein achtprozentiger (n=14) und nach 24 Monaten einen sechsprozentiger (n=12) Anstieg der LV-EF unter Nervus-Phrenicus-Stimulation verzeichnet werden.

Im Vergleich der hier vorgelegten Pilotstudie mit der Studie von Fox et al. (2019) bezüglich der Entwicklung der LV-EF waren sowohl die Therapiedauer (durchschnittlich 26 Monate vs. 24 Monate) mit dem Neurostimulator als auch die geringe Anzahl eingeschlossener Patienten (n=9 vs. n=12-17, siehe vorherigen Absatz) ähnlich. Zusätzlich haben beide Studien nur Patienten mit moderater bis schwerer zentraler Schlafapnoe eingeschlossen. In der Studie von Fox et al. (2019) wurden nur Patienten mit einer reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (HF_rEF) oder mit einer geringgradig reduzierten linksventrikulären Ejektionsfraktion (HF_{mr}EF) eingeschlossen, während an unserer Pilotstudie neben HF_rEF- und HF_{mr}EF-Patienten auch HF_pEF-

Patienten eingeschlossen wurden. Da Patienten mit einer HFpEF eine normale LV-EF aufweisen, würde sich eine verbesserte kardiale Leistung nicht in der systolischen Herzfunktion, sondern in der Verbesserung diastolischer Parameter widerspiegeln.

Beide Studienpopulationen (Pilotstudie und Studie um Fox et al. 2019) zeigten unter Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie einen Anstieg der linksventrikulären Pumpfunktion. Weitere Studien mit einer größeren Anzahl eingeschlossener Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe müssen folgen, um die positiven Entwicklungen zu bestätigen.

Studien (Arzt et al. 2007; Oldenburg et al. 2011), die den Einfluss von Überdrucktherapien (CPAP, ASV) bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz untersucht haben, konnten ebenfalls eine Verbesserung der LV-EF zeigen. In der Post-Hoc-Analyse von Arzt et al. (2007) wurde u.a. der Einfluss von dreimonatiger CPAP-Therapie auf die linksventrikuläre Herzfunktion bei 210 Patienten mit zentraler Schlafapnoe (AHI $\geq 15/h$, $>50\%$ zentrale Apnoen) und chronischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV, LVEF $<40\%$) untersucht. Ab einer Reduktion des AHIs auf $<15/h$ unter CPAP-Therapie konnte eine signifikante Erhöhung der LVEF (mittlere Erhöhung um $3,6\%$) beobachtet werden. Bei einer unzureichenden AHI-Reduktion auf $>15/h$ unter CPAP-Therapie konnten keine signifikanten Veränderungen der LVEF (mittlere Erhöhung um $0,3\%$) festgestellt werden. Auch in der Kontrollgruppe konnten keine signifikanten Veränderungen der LVEF (mittlere Erhöhung um $0,4\%$) verzeichnet werden. In der Studie von Oldenburg et al. (2011) wurde u.a. der Einfluss einer ASV-Therapie (mittlere Therapiedauer von $6,7 \pm 3,2$ Monaten) auf kardiovaskuläre Funktionsparameter bei 105 Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz (LV-EF $\leq 40\%$) und CSA (AHI $\geq 15/h$, $>80\%$ zentrale Apnoen) mit CSR untersucht. In der ASV-Gruppe wurde eine signifikante LV-EF Erhöhung ($29,9 \pm 6,1\%$ vs. $34,0 \pm 8,8\%$) bei einer AHI-Reduktion von $39,7 \pm 17,8/h$ auf $6,1 \pm 12/h$ festgestellt, während in der Kontrollgruppe keine signifikanten Effekte auf die LV-EF ($27,8 \pm 7,4\%$ vs. $28,1 \pm 8,7\%$) verzeichnet wurden.

Fazit

Aus den dargestellten Befunden kann gefolgert werden, dass sich sowohl durch eine suffiziente Stabilisierung der Atmung via Nervus-Phrenicus-Stimulation als auch durch eine Überdrucktherapie die systolische linksventrikuläre Funktion positiv beeinflussen

lässt. Dies untermauert die in Kapitel 1.2.1.5 beschriebene wechselseitige Beeinflussung pathophysiologischer Mechanismen zwischen der zentralen Schlafapnoe und der chronischen Herzinsuffizienz. Während die Überdrucktherapie in der Behandlung der zentralen Schlafapnoe für bestimmte Patientengruppen (siehe Kapitel 1.2.1.7) etabliert ist, muss die Nervus-Phrenicus-Stimulation noch Eingang in die gängigen Therapiekonzepte finden.

SERVE-HF-Studie

Die diskutierten positiven Entwicklungen der LV-EF unter ASV-Therapie wurden allerdings durch die Langzeitergebnisse der SERVE-HF-Studie (Cowie et al. 2015) in Frage gestellt. In der randomisierten Studie mit 1325 Patienten wurde über einen Zeitraum von 5 Jahren der Einfluss einer ASV-Therapie auf die Langzeitprognose von Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LV-EF $\leq 45\%$, NYHA II-IV) und moderater bis schwerer zentraler Schlafapnoe (AHI $\geq 15/h$, $>50\%$ zentrale Apnoen) untersucht. Entgegen aller Erwartungen starben unter ASV-Therapie signifikant mehr Patienten (28 % erhöhtes Mortalitätsrisiko). Das Risiko für den Tod aufgrund einer Herz-Kreislauf-Erkrankung in der ASV-Gruppe war insgesamt um 34% erhöht, trotz einer AHI-Reduktion von durchschnittlich 31/h auf 6,61/h nach 12 Monaten. Als mögliche Ursache der Übersterblichkeit in der ASV-Gruppe wird u.a. die Theorie der intrathorakalen Druckhypothese als Ausgangspunkt für eine schneller voranschreitende Progression einer chronischen Herzinsuffizienz mit folglich höherer Mortalitätsrate diskutiert. Durch die Überdrucktherapie wird dem während der Einatmung durch Kontraktion des Zwerchfells physiologisch erzeugten Unterdruck entgegengewirkt. Daraus resultiert ein positiver intrathorakaler Druck, der den Druck auf die Gefäße am Herzen erhöhen könnte, wodurch durch negative Einflüsse auf Vor- und Nachlast weniger Blut in den Kreislauf gefördert werden kann. Dies würde ein kardial gesunder Mensch über Kompensationsmechanismen (siehe Kapitel 1.1.2) ausgleichen. Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist ein Ausgleich des erforderlichen Herzminutenvolumens durch Kompensationsmechanismen nicht mehr möglich. Bei einer bereits basal reduzierten Pumpfunktion führt dieses mangelnde Kompensationsvermögen zu einer weiteren Verminderung des Schlagvolumens. Dies stellt einen möglichen Grund für die erhöhte Mortalitätsrate der SERVE-HF-Patientenklientel dar. Bis heute gibt es keine wissenschaftlich belegte Theorie für das Therapieversagen. Die positiven Therapieergebnisse der kurzzeitig angelegten Studien von Arzt et al. (2007) und

Oldenburg et al. (2011) (3- und durchschnittlich 6,7-monatige Therapie) stehen im Kontrast zu den Langzeitergebnissen der SERVE-HF-Studie. Es müssen weitere Studien folgen, die den Einfluss einer Überdrucktherapie auf hämodynamische Funktionsparameter untersuchen.

Therapeutische Alternativen für die beschriebenen Patientengruppen stehen bislang kaum zur Verfügung. Neben einem CPAP-Versuch gibt es für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (LV-EF $\leq 45\%$, NYHA II-IV) und prädominanter zentraler Schlafapnoe (AHI $\geq 15/h$) trotz des hohen Mortalitätsrisikos keine als wirksam erwiesene Langzeittherapiekonzepte. Die Anwendung von adaptiver Servoventilation bei Patienten mit chronisch-systolischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), LV-EF $\leq 45\%$ und prädominanter moderater bis schwerer zentraler Schlafapnoe (AHI $\geq 15/h$, zentrale Apnoen $\geq 50\%$, zentraler AHI $\geq 10/h$) ist nach SERVE-HF kontraindiziert.

Die dem physiologischen Atemprozess über die Kontraktion des Zwerchfells (Erzeugung eines Unterdrucks) angepasste Methode der Nervus-Phrenicus-Stimulation kann eine Therapieoption für diese Patienten darstellen. Wie sich dieses Konzept auf die Langzeitprognose von Patienten mit zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz auswirkt, müssen zukünftige Studien zeigen.

Diastolische Herzfunktion

Eine effektive Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie ging mit einer durchschnittlichen Verbesserung diastolischer Funktionsparameter (ausgenommen der linksventrikulären Septumdicke) einher. Auch bei einer nicht effektiven Neurostimulatortherapie haben sich die diastolischen Funktionsparameter im Mittel verbessert (siehe Tab. 12).

Kommt es im Rahmen einer Eliminierung des periodischen CSA-CSR-Atemmusters zu der in Kapitel 1.3.2 beschriebenen kardialen Entlastung, könnte sich dies positiv auf die intrakardialen Druckverhältnisse und demzufolge auch auf die Dehnungsverhältnisse bzw. auf die Relaxation des Herzmuskels in der Diastole auswirken. Konsekutiv bewirkt dies eine Verbesserung der linksventrikulären diastolischen Funktion unter erfolgreicher Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie. Die Ursache für die durchschnittliche Verbesserung der diastolischen Herzfunktion bei persistierender zentraler Schlafapnoe mit im Verlauf abgenommener systolischer Herzfunktion (siehe vorheriges Kapitel) ist nur eingeschränkt nachzuvollziehen. In die Gruppe der nicht effektiven Neurostimulatortherapie waren lediglich drei Patienten eingeschlossen, was die Aussagefähigkeit der erhobenen Mittelwerte und Standardabweichungen einschränkt.

Es ist nachvollziehbar, dass sich vor einer tatsächlichen Verbesserung morphologisch messbarer diastolischer Parameter (beispielsweise der linksventrikulären Septumdicke) dynamisch-funktionelle echokardiografische Parameter (z.B. E/E') verändern. Daher wäre es möglich, dass sich die linksventrikuläre Septumdicke, erst nach langer Therapiedauer positiv verändert (Abnahme der Septumdicke). Eine solche Verbesserung wäre von der Zeitspanne abhängig, in der die diastolische Dysfunktion bereits vorbestand, sowie von der Ausprägung der linksventrikulären Hypertrophie. Ob und wie ausgeprägt sich morphologische und funktionell-dynamische diastolische Funktionsparameter unter erfolgreicher Neurostimulation bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verbessern können, müssen zukünftige Langzeitstudien zeigen. Außerdem gilt zu beachten, dass die transthorakale Echokardiografie stark patienten- (Körperfett, Bereitschaft/körperliche Fähigkeit zur Mitarbeit z.B. bei der Liegeposition) und untersucherabhängig (erfahrungsabhängig, Interobserver-Variabilität) ist.

Aufgrund fehlender Studien, die den Einfluss von Nervus-Phrenicus-Stimulation auf diastolische Funktionsparameter bei Patienten mit einer schlafbezogenen Atmungsstörung und chronischer Herzinsuffizienz untersucht haben, wird unsere Pilotstudie im Folgenden mit Studien verglichen, in denen eine Überdrucktherapie zur Eliminierung der Apnoephasen angewandt wurde. In der randomisierten Studie von O'Connor et al. (2017) wurden u.a. die Auswirkungen einer ASV-Therapie auf diastolische Funktionsparameter bei hospitalisierten Patienten (n=126) mit einer chronischen Herzinsuffizienz (HFpEF, HFmrEF, HFrEF) und einer moderaten bis schweren schlafbezogenen Atmungsstörung (AHI \geq 15/h), untersucht. Die Studie wurde aufgrund der SERVE-HF-Ergebnisse nach sechs Monaten vorzeitig abgebrochen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede des E/E'-Verhältnisses zwischen der ASV Gruppe (ASV-Therapie+ leitliniengerechte medikamentöse Therapie) und der Kontrollgruppe (leitliniengerechte medikamentöse Therapie) trotz signifikanter AHI-Reduktion in beiden Gruppen (ASV-Gruppe: von 35.7 +/- 17.1/h zu 2.1 +/- 2.2/h; Kontrollgruppe von 35.1 +/- 16.7/h zu 19.0 +/- 17.1/h) festgestellt werden. Es kam jedoch in beiden Gruppen zu einer durchschnittlichen Reduktion (ASV-Gruppe: -2.124 +/- 9.011; Kontrollgruppe: -4.567 +/- 6.729) und somit zu einer mittleren Verbesserung des E/E'-Verhältnisses. In die Studie von O'Connor et al. (2017) wurden neben Patienten mit einer zentralen Schlafapnoe (ASV-Gruppe 72% CSA, Kontrollgruppe 79% CSA) auch Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe eingeschlossen. Aufgrund der

unterschiedlichen pathophysiologischen Mechanismen der durch Obstruktion der oberen Atemwege ausgelösten Apnoephasen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Schulz et al. 2006) sind die Ergebnisse der Studie nur eingeschränkt mit der unserer Pilotstudie (nur Patienten mit zentraler Schlafapnoe) vergleichbar. Die Therapiedauer war in beiden Studien sehr unterschiedlich (Studie O'Connor et al. 2017 6 Monate vs. Pilotstudie durchschnittlich 26 Monate). Für die Beurteilung der Veränderung diastolischer Funktionsparameter, die sich bei chronisch herzinsuffizienten Patienten über einen langen Zeitraum manifestieren, ist die Berücksichtigung des Zeitfensters von entscheidender Bedeutung. Ob bereits nach sechsmonatiger Überdrucktherapie bei Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung und chronischer Herzinsuffizienz signifikante Veränderungen zu erwarten sind, erscheint eher unwahrscheinlich.

Die randomisierte Studie von Yoshihisa et al. (2013) untersuchte ebenfalls die Auswirkungen einer ASV-Therapie auf diastolische Funktionsparameter bei Patienten (n=36) mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) und schlafbezogener Atmungsstörung (AHI \geq 15/h, zentrale und obstruktive Schlafapnoe). Dafür wurden nach sechsmonatiger Überdrucktherapie u.a. die Veränderungen des E/E'-Verhältnisses analysiert. Die Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass es in der ASV Gruppe (Überdrucktherapie + leitliniengerechte medikamentöse Therapie, n=18) zu einer signifikanten Verbesserung des E/E'-Verhältnisses (12,8 +/- 7,1 vs. 7,1 +/- 2,8) kam, während sich das E/E'-Verhältnis in der Kontrollgruppe (nur leitliniengerechte medikamentöse Therapie, n=18) verschlechterte (12,0 +/- 5,5 vs. 13,1 +/- 7,5). Der mittlere AHI nahm in der ASV-Gruppe signifikant ab, während es in der Kontrollgruppe zu keiner signifikanten Abnahme des durchschnittlichen AHI kam.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der dargestellten Studienergebnisse vermuten, dass die Eliminierung der zentralen Schlafapnoe langfristig (sowohl durch Überdrucktherapie als auch durch Neurostimulatortherapie) einen positiven Einfluss auf diastolische echokardiografische Funktionsparameter hat. Es sind größer angelegte Studien mit langjährig erfahrenen Untersuchern erforderlich, um die Veränderungen der diastolischen Funktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe unter effektiver und nicht effektiver Neurostimulatortherapie zu bestätigen.

Rechtsventrikuläre Herzfunktion

In der Studie von (Kourouklis et al. 2013) wurde bei 17 Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung und chronischer Herzinsuffizienz u.a. der Einfluss einer Überdrucktherapie (>5/h pro Tag) auf die rechtsventrikuläre Herzfunktion untersucht. Acht Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe bekamen eine sechsmonatige CPAP-Therapie, während neun Patienten mit einer zentralen Schlafapnoe eine sechsmonatige ASV-Therapie erhielten. In beiden Gruppen konnte der AHI auf <5/h abgesenkt werden. Der TAPSE-Wert war in beiden Gruppen signifikant angestiegen. Bei suffizienter Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörung kam es nach den Ergebnissen der Studie zu einer Verbesserung der rechtsventrikulären Herzfunktion bei Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz.

Unter effektiver Nervus-Phrenicus-Stimulation kam es in der in dieser Dissertation präsentierten Pilotstudie zu einer leichten, durchschnittlichen Verschlechterung der TAPSE. Auch in der Gruppe, die eine Erhöhung des zentralen Apnoe-Index unter Neurostimulatortherapie zeigte (nicht effektive Therapie), wurde eine Verschlechterung des echokardiografischen Parameters festgestellt. Die Verschlechterung des für die rechtsventrikuläre Funktion charakteristischen TAPSE-Wertes in der Gruppe der effektiven Neurostimulatortherapie steht zum einen im Kontrast zu den positiven Entwicklungen der rechtsventrikulären Funktion in der Studie von Kourouklis et al. (2013) und zum anderen auch zur beschriebenen Verbesserung der diastolischen linksventrikulären Herzfunktion (siehe vorheriges Kapitel). Bei einer Verbesserung der diastolischen Herzfunktion durch Elimination der zentralen Schlafapnoe kann durch eine Elastizitätserhöhung des linken Ventrikels wieder mehr Blut in die linke Herzkammer aufgenommen werden, wodurch sich weniger Blut in den pulmonalen Kreislauf zurückstaut. Daraus resultiert eine verminderte Belastung des rechten Herzens. Die TAPSE, die als globaler Index der rechtsventrikulären Funktion gilt, müsste also bei Minderbelastung der rechten Herzhälfte ansteigen, d.h. eine Besserung zeigen. Da die diastolische Herzfunktion in der vorliegenden Pilotstudie anhand mehrerer, verschiedener Funktionsparameter (E/E', LVEDD, linksatriales Volumen und linksventrikuläre Septumdicke) detailliert untersucht wurde, die rechtsventrikuläre Funktion jedoch lediglich durch die TAPSE widergespiegelt wurde, wird die Aussagefähigkeit eines einzelnen rechtsventrikulären Funktionsparameters der Komplexität der Fragestellung möglicherweise nicht gerecht.

Fazit

Der durchschnittliche TAPSE-Wert der Patienten unter effektiver Neurostimulation (n=5) hat sich sehr gering verschlechtert (17,40 +/- 4,72 mm vs. 17,20 +/- 5,54 mm). Aus klinischen Gesichtspunkten entspricht dies keiner bedeutsamen Verschlechterung. Jedoch ist die Anzahl der untersuchten Patienten für weitere Rückschlüsse zu gering. Neben der TAPSE sollten in folgenden Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe zusätzliche rechtsventrikuläre echokardiografische Funktionsparameter unter Nervus-Phrenicus-Stimulation bestimmt werden. Diese sollten für eine ausführliche Beurteilung der rechtsventrikulären Herzfunktion neben dynamischen Funktionsparametern (z.B. rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion, duplexbasierte Abschätzung des pulmonalarteriellen Drucks) auch morphologische Funktionsparameter des rechten Ventrikels (z.B. rechtsventrikuläre Fläche und Diameter) mit einschließen.

4.2.3 NT-proBNP unter Nervus-Phrenicus-Stimulation

Eine effektive Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie ging in unserer Pilotstudie mit einem durchschnittlichen Abfall des NT-proBNPs einher. Unter nicht effektiver Neurostimulatortherapie ist der NT-proBNP (nach Umrechnungsformel) im Mittel angestiegen (siehe Tab. 13).

Das von den Kardiomyozyten des linken Ventrikels u.a. aufgrund eines Dehnungsreizes (Druck-oder Volumenbelastung) sezernierte Signalmolekül NT-proBNP repräsentiert in unserer Pilotstudie den laborchemischen Verlaufparameter der chronischen Herzinsuffizienz. Es ist pathophysiologisch zu erwarten, dass sich unter einem durchschnittlichen LV-EF-Anstieg, wie in unserer Pilotstudie gezeigt, und einer Verbesserung diastolischer Parameter, wie ebenfalls gezeigt, ein korrelierender laborchemischer Marker analog verändert. Eine Minderbelastung (abnehmender Dehnungsreiz) des Herzmuskels aufgrund einer verbesserten Pumpfunktion bzw. einer verbesserten Relaxationsfähigkeit des linken Ventrikels führt zu einer verminderten Ausschüttung des NT-proBNPs.

In der bereits im Kapitel 4.2.2 beschriebenen Studie von Oldenburg et al. (2011) wurde neben echokardiografischen Parametern unter ASV-Therapie auch die Entwicklung des NT-proBNPs bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (LV-EF \leq 40%) und zentraler Schlafapnoe (AHI \geq 15/h, $>$ 80% zentral) inklusive Cheyne-Stokes-Atemmuster

untersucht. Nach im Durchschnitt 6,7-monatiger Therapie mit ASV kam es zu einer signifikanten Reduktion (2582 +/- 3822 pg/ml vs. 1191 +/- 1018 pg/ml) des NT-proBNPs, bei ebenfalls signifikanter Reduktion des AHIs. In der Kontrollgruppe kam es zu einem leichten mittleren Anstieg (2081 +/- 2365 pg/ml vs. 2729 +/- 5363 pg/ml) des NT-proBNPs. Die Studie von Oldenburg et al. (2011) verzichtete auf eine Umrechnung des NT-proBNP-Wertes (Luchner et al. 2010). Da das NT-proBNP renal eliminiert wird, könnten „falsch-hohe“ NT-proBNP-Spiegel in der Studiauswertung berücksichtigt worden sein. Eine Umrechnung des Laborwerts unter Berücksichtigung der renalen Funktion (Luchner et al. 2010) ist aufgrund der hohen Prävalenz einer chronischen Nierenfunktionsstörung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sinnvoll und könnte somit die Aussagefähigkeit der NT-proBNP-Werte in der beschriebenen Studie limitieren.

Die Subgruppenanalyse zum NT-proBNP (siehe Kapitel 3.2.3) in unserer Pilotstudie zeigte, dass es neben einer CSA-CSR-Eliminierung auch weitere Einflussfaktoren auf den Laborwert NT-proBNP geben muss. Trotz Fortbestehen des CSA-CSR-Atemmusters bei einem Patienten in der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht (2. Zeitpunkt) zeigte der NT-proBNP-Wert (nach Umrechnungsformel) vom ersten zum zweiten Zeitpunkt eine Abnahme (siehe Tab. 18). Eine Abnahme des Verlaufspareters der chronischen Herzinsuffizienz korrelierte also nicht zwingend mit einer Eliminierung des periodischen Atemmusters. Ein möglicher Grund für die positive Entwicklung des NT-proBNPs könnte der Einfluss einer optimierten medikamentösen Therapie der chronischen Herzinsuffizienz sein. Bei beiden HFrEF-Patienten unserer Pilotstudie wurde im Studienverlauf zusätzlich eine Therapie mit einem Angiotensin-Rezeptorblocker/Nepriylsin-Inhibitor (Entresto) begonnen. Eine Abnahme des NT-proBNP-Wertes bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (HFrEF) unter dieser Therapie wurde in mehreren Studien (z.B. Januzzi 2019) gezeigt. Außerdem ließ sich in der Subgruppenanalyse zum NT-proBNP feststellen, dass eine Eliminierung des CSA-Atemmusters auch mit einer Zunahme des NT-proBNPs einhergehen kann. Ob sich der Verlaufspareter der chronischen Herzinsuffizienz unter erfolgreicher Neurostimulatortherapie verbessert, ist möglicherweise auch vom individuellen klinischen Gesamtzustand des Patienten abhängig. Schwere Begleiterkrankungen (fast 90% chronisch niereninsuffiziente Patienten in unserer Pilotstudie) oder ein langer, chronischer Verlauf der Herzinsuffizienz könnten mit möglichen positiven Effekten der Neurostimulatortherapie auf die Dehnung des Herzmuskels und die konsekutive

Ausschüttung des NT-proBNPs interferieren, was eine mögliche positive Verlaufsveränderung des NT-proBNPs beeinträchtigen könnte.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass sich eine Eliminierung der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster positiv auf den Verlaufparameter der chronischen Herzinsuffizienz (NT-proBNP) auswirken kann. Dies korreliert mit den in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Verbesserungen der systolischen und diastolischen Herzfunktion unter effektiver Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie. Es gilt zu beachten, dass es neben einer Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters noch weitere positive Einflussfaktoren auf den NT-proBNP-Wert gibt.

4.2.4 Spiroergometrische Parameter unter Nervus-Phrenicus-Stimulation

Maximale Sauerstoffaufnahme (VO₂max)

Eine effektive Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie ging in unserer Pilotstudie mit einer durchschnittlichen Verschlechterung der maximalen Sauerstoffaufnahme (VO₂max) einher. Unter nicht effektiver Neurostimulatortherapie hat sich die VO₂max im Mittel verbessert (siehe Tab. 14). Anhand der Subgruppenanalyse der VO₂max wird deutlich, dass eine verbesserte maximale Sauerstoffaufnahme mit einem persistierenden CSA-CSR-Atemmuster verbunden war, während eine Verschlechterung der VO₂max bei fast allen Patienten mit einer Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters assoziiert war (siehe Tab. 21).

Die maximale Sauerstoffaufnahme stellt die Fähigkeit des Körpers dar, Sauerstoff aus der Atemluft über die Lunge in das Blut aufzunehmen und diesen über das Herz-Kreislauf-System zu den Muskelzellen zur weiteren Verstoffwechslung zu transportieren. Eine erfolgreiche CSA-CSR-Eliminierung mit verbesserter systolischer und diastolischer Herzfunktion und daraus resultierendem erhöhtem Herzminutenvolumen müsste mit einem verstärkten Sauerstofftransport zu den Muskelzellen verbunden sein. Demnach sollte der VO₂max-Wert steigen. In der bereits beschriebenen Studie von Oldenburg et al. (2011) wurde diese Theorie bestätigt. Unter signifikanter AHI-Reduktion mit ASV und verbesserter systolischer und diastolischer Herzfunktion konnte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler

Schlafapnoe (inklusive Cheyne-Stokes-Atmung) eine Verbesserung des VO₂peaks (Sauerstoffaufnahme bei Belastungsende) beobachtet werden.

Im weiteren Verlauf werden Gründe aufgeführt, die eine ausbleibende Verbesserung des VO₂max-Wertes oder Ungenauigkeiten in der Spiroergometrie für die in dieser Dissertation präsentierte Studienpopulation unter effektiver Neurostimulatortherapie erklären könnten. **(1)** Die Muskelmasse und das Blutvolumen zeigen eine Abhängigkeit zum Körpergewicht, weshalb die VO₂max oft in der Einheit Milliliter pro Minute pro Kilogramm Körpergewicht angegeben wird. In unserer Pilotstudie wurde das Körpergewicht nicht mit einbezogen (Einheit ml/min). **(2)** Zusätzlich erfordert die Bestimmung der VO₂max im Rahmen der Spiroergometrie die Mitarbeit des Patienten. Eine Belastung bis an die Leistungsgrenze, die für die Bestimmung der VO₂max erforderlich ist, war bei einigen Patienten unserer Pilotstudie nicht möglich. Bei diesen Patienten musste aufgrund der schweren Herzerkrankung die Spiroergometrie z.B. wegen Atemnot frühzeitig abgebrochen werden. Somit muss bei einigen Patienten korrekterweise anstatt der VO₂max (Sauerstoffaufnahme bei maximaler Belastung) der VO₂peak (Sauerstoffaufnahme bei Belastungsende) der Auswertung zugrunde gelegt werden. Da die Untersuchung bei jedem Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten abgebrochen werden musste, bzw. bei einigen Patienten eine Ausbelastung möglich war, sind die VO₂max bzw. VO₂peak-Werte nur bedingt vergleichbar und für die Beurteilung eines möglicherweise verbesserten VO₂max- bzw. VO₂peak-Werts unter effektiver Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie vermutlich zu ungenau. **(3)** Außerdem sind zwei Patienten der Pilotstudie zusätzlich zur chronischen Herzinsuffizienz und zentralen Schlafapnoe an einer obstruktiven Lungenerkrankung (chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma bronchiale) erkrankt, die zu einer gestörten Ventilation mit gestörtem Gasaustausch und reduzierter O₂-Aufnahme führen kann. **(4)** Ein negativer Einfluss von Neurostimulation auf die VO₂max bzw. auf den VO₂peak kann nicht ausgeschlossen werden, obwohl dies im Widerspruch zu den bereits diskutierten positiven Auswirkungen auf die systolische und diastolische Herzfunktion steht. Die in dieser Dissertation präsentierte Pilotstudie mit geringer Fallzahl kann lediglich Entwicklungstendenzen aufzeigen, die in größer angelegten Studien überprüft werden müssen. **(5)** Nach den Ergebnissen in unsere Pilotstudie ging eine Verbesserung des VO₂max- bzw. VO₂peak-Werts mit einer persistierenden periodischen Atmung (CSA-CSR) und einer Verschlechterung der systolischen Herzfunktion einher (siehe Tab. 20 und 21). Möglicherweise resultiert aus der persistierenden Hyperventilation, u.a.

ausgelöst durch die herabgesetzte Toleranzschwelle des wichtigsten Atmungsregulators $p\text{CO}_2$ bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz, eine verstärkte Aufnahme von Sauerstoff in das Blut mit folglich erhöhter VO_2max . Die Hyperventilation würde nach dieser Theorie das verminderte Herzminutenvolumen und den dadurch geringeren O_2 -Transport kompensieren.

Fazit

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters in unserer Pilotstudie nicht mit einer Verbesserung des kardiopulmonalen Funktionsparameters VO_2max (VO_2peak) verbunden war. Allerdings ist die VO_2max nur als Globalparameter zu verstehen, der die kardiopulmonale Belastbarkeit widerspiegelt, jedoch von vielen Faktoren (z.B. Mitarbeit des Patienten) abhängig ist. Daher ist es in Folgeuntersuchungen sinnvoll, für die Gesamteinschätzung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit neben der VO_2max noch weitere aus der Spiroergometrie ableitbare Parameter (z.B. die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle/ VO_2AT) zu verwenden. Die Sauerstoffaufnahme an der anaeroben Schwelle (oxygen consumption at anaerobic threshold, VO_2AT) stellt den Übergang der aeroben (mit Sauerstoff) zur anaeroben (ohne Sauerstoff) Energiegewinnung dar. Sie erlaubt eine objektive Bewertung der aeroben Leistungsfähigkeit ohne eine maximale Ausbelastung des Patienten zu fordern, d.h. sie ist weniger von der Mitarbeit des Patienten abhängig.

VE/VCO_2 -Slope

Eine effektive Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie ging in unserer Pilotstudie mit einer Verbesserung (Abnahme) des VE/VCO_2 -Slopes bei allen Patienten einher. Unter nicht effektiver Neurostimulatortherapie hat sich der VE/VCO_2 -Slope bei einem Patienten verschlechtert (Anstieg), bei einem Patienten verbessert und bei einem Patienten ist der Parameter unverändert geblieben (siehe Abb. 10). Anhand der Subgruppenanalyse des VE/VCO_2 -Slopes wird deutlich, dass ein verbesserter VE/VCO_2 -Slope (Gruppe 1) bei fast allen Patienten dieser Gruppe (vier von fünf) mit einer Eliminierung des CSA-CSR-Atemmuster bzw. einer Reduktion des zentralen Apnoe-Index, einschließlich durchschnittlich verbesserter systolischer, diastolischer und rechtsventrikulärer Herzfunktion sowie NT-proBNP-Reduktion, verbunden war. Ein verschlechterter oder gleichgebliebener VE/VCO_2 -Slope (Gruppe 2) ging bei allen Patienten dieser Gruppe mit einem persistierenden CSA-CSR-Atemmuster bzw. einem Anstieg des zentralen Apnoe-

Index, einschließlich durchschnittlich verschlechterter systolischer und rechtsventrikulärer Herzfunktion sowie NT-proBNP-Anstieg, einher (siehe Tab. 23, 24, 25 und Abb. 12).

Anhand des Verhältnisses von Ventilation und Kohlenstoffdioxidproduktion (VE/VCO₂-Slope) in der Spiroergometrie kann eine Aussage über eine vorherrschende Normoventilation (VE/VCO₂-Slope 25-30), Hypoventilation (VE/VCO₂-Slope <20) und Hyperventilation (VE/VCO₂-Slope >30) erfolgen. Bei herzinsuffizienten Patienten zeigt sich in der Regel ein erhöhter VE/VCO₂-Slope als Ausdruck eines Ventilations-Perfusions-Missverhältnisses, da die Lungenperfusion dieser Patienten im Verhältnis zur Ventilation eingeschränkt ist. Kommt es im Rahmen einer CSA-CSR-Eliminierung durch nächtliche Nervus-Phrenicus-Stimulation zu einer Stabilisierung der Atmung mit geringerem Stress für das Herz-Kreislauf-System und einer geringeren Hyperventilation, könnte dies zu einer Verbesserung des Herzminutenvolumens führen. Daraus würde eine verbesserte Lungenperfusion resultieren. Eine Verbesserung des VE/VCO₂-Slopes unter Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters könnte also auf ein optimiertes Ventilations-Perfusions-Verhältnis zurückgeführt werden. Für diese Theorie sprechen auch die Verbesserungen der echokardiografischen- sowie laborchemischen Funktionsparameter unter effektiver Neurostimulation. Eine Reduktion des VE/VCO₂-Slopes unter die „Hyperventilationsgrenze“ von <31 (bis hin zur Normoventilation) ist allerdings bei chronisch herzinsuffizienten Patienten unwahrscheinlich. Eine Reduktion des VE/VCO₂-Slopes bei persistierendem CSA-CSR-Atemmuster und verschlechterter kardialer Funktionsparameter ist nur eingeschränkt nachzuvollziehen (siehe Abb. 10). Denkbar wäre eine geringe Abnahme der Hyperventilation, die aber nicht ausreicht um die Atmung und somit das Herz-Kreislauf-System ausreichend zu stabilisieren.

In der Studie von Shen et al. (2015) wurde bewiesen, dass der VE/VCO₂-Slope als Prädiktor für kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz verwendet werden kann. Da der Schwerpunkt dieser Dissertation nicht in der Untersuchung der kardiovaskulären Mortalität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz lag, wurde der VE/VCO₂-Slope als genereller prognostischer Marker der Herzinsuffizienz bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe verwendet.

Fazit

Anhand der präsentierten Daten wird deutlich, dass eine Reduktion des VE/VCO₂-Slopes mit einem verbesserten kardialen Funktionsstatus (siehe u.a. LV-EF-Erhöhung sowie NT-proBNP-Reduktion) einhergeht. Bekannte Prognosemarker, die mit einem schlechten Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz verbunden sind, sind eine erniedrigte LV-EF sowie erhöhte natriuretische Peptide im Serum (BÄK et al. 2019). In unserer Pilotstudie stellt der VE/VCO₂-Slope möglicherweise einen geeigneten prognostischen Marker der Herzinsuffizienz für Patienten mit zentraler Schlafapnoe dar. Diese Entwicklungstendenzen müssen aber in größer angelegten Studien überprüft werden.

EOV (Exercise induced Oscillatory Ventilation)

Es wurde gezeigt, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz häufig auch von einer oszillierenden Atmung unter Belastung (EOV) einschließlich CSA-CSR-Atemmuster betroffen sind (Kazimierczak et al. 2011). 31% der chronisch herzkranken Patienten (LV-EF ≤45%) wiesen in der Studie von Kazimierczak et al. (2011) auch eine EOV auf. Alle Patienten mit einer EOV waren auch von einer zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster betroffen. In der in dieser Dissertation präsentierten Pilotstudie mit neun chronisch herzkranken Patienten mit CSA inklusive Cheyne-Stokes-Atemmuster konnte bei allen Patienten, bei denen vor Beginn der Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie eine Spiroergometrie durchgeführt wurde, auch eine EOV diagnostiziert werden. Die enge Verknüpfung der beiden periodischen Atemmuster EOV und CSA-CSR lässt sich nicht nur anhand ihres gemeinsamen Auftretens bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beobachten. Es werden u.a. gleiche pathophysiologische Prinzipien diskutiert (siehe Kapitel 1.2.1.9). Daher lässt sich auf Basis der in dieser Dissertation zu überprüfenden Hypothese die Theorie aufstellen, dass die EOV durch eine Verbesserung der kardialen Funktion positiv beeinflusst werden kann. Kommt es im Rahmen einer effektiven Neurostimulatortherapie zu einer Verbesserung der kardiovaskulären Funktion, könnte sich dies indirekt auch positiv auf die EOV auswirken und möglicherweise eine Eliminierung der EOV bewirken. Anhand der Daten unserer Pilotstudie konnte diese Theorie allerdings nicht bestätigt werden. Von den sieben Patienten, die zum ersten Zeitpunkt der Datenerhebung eine EOV aufwiesen, konnte nur bei einem Patienten eine Eliminierung der EOV festgestellt werden. Bei diesem Patienten kam es zu keiner Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters unter Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie. Er gehörte zur Gruppe der Patienten der „nicht

effektiven Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie“ mit durchschnittlich verschlechterter kardiovaskulärer Funktion (NT-proBNP, systolische und rechtsventrikuläre Herzfunktion). Die hier gezeigten Studienergebnisse stehen im Kontrast zu den Ergebnissen der Studie von Kazimierczak et al. (2011). In der polnischen Studie wurde gezeigt, dass eine Eliminierung der EOv durch nächtliche ASV-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (LV-EF $\leq 45\%$) und CSA inklusive Cheyne-Stokes-Atemmuster (n=8) möglich ist. Sieben von acht Patienten, die mit ASV behandelt wurden, wiesen nach dreimonatiger ASV-Therapie keine EOv sowie kein CSA-CSR-Atemmuster mehr auf. Zusätzlich wurde bei diesen Patienten eine Verbesserung der systolischen Herzfunktion (LV-EF 27 +/- 6 % vs. 31 +/- 7%) sowie des NT-proBNP-Werts (Median 3164 pg/ml vs. 2031 pg/ml) beobachtet. Allerdings war die Gruppe der EOv-Patienten unter ASV-Therapie mit nur acht Patienten sehr klein. Außerdem wurde die Studie im Jahre 2011, vor Veröffentlichung der SERVE-HF-Studienergebnisse, durchgeführt. Eine Therapie mit ASV wäre heutzutage für das beschriebene Studienkollektiv der polnischen Studie nicht mehr möglich (siehe SERVE-HF-Studie). Trotzdem könnten die Studienergebnisse auf eine mögliche indirekte positive Beeinflussung von erfolgreicher CSA-CSR-Eliminierung durch Verbesserung der kardiovaskulären Funktion auf die EOv hinweisen.

In unsere Pilotstudie wurden im Gegensatz zu der Studie von Kazimierczak et al. (2011) auch Patienten mit einer erhaltenen linksventrikulären Ejektionsfraktion (HFpEF) eingeschlossen. Ob sich eine verbesserte diastolische Herzfunktion möglicherweise weniger stark auf eine EOv-Eliminierung auswirkt als eine Verbesserung der systolischen Herzfunktion, ist wissenschaftlich bislang nicht überprüft worden. Außerdem ist unklar, ab welchem Ausmaß sich eine Verbesserung der kardialen Funktion positiv auf die EOv bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz auswirken könnte. Es fehlen größer angelegte Studien, die diese Zusammenhänge untersuchen.

In einer Post-hoc-Analyse (Cundrle et. al 2020) wurde der Einfluss einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) auf die EOv bei Patienten (n=35) mit chronischer Herzinsuffizienz (LV-EF $\leq 35\%$) untersucht. Die kardiale Resynchronisationstherapie unterstützt die simultane Kontraktion der beiden Herzkammern, woraus eine verbesserte Pumpfunktion des Herzens bei schwerst herzinsuffizienten Patienten resultiert. Anhand der Entwicklung eines EOv-Score wurde beurteilt, ob die EOv durch die CRT positiv beeinflusst werden kann. Eine EOv-Score-Verbesserung war mit einem durchschnittlichen LV-EF-Anstieg von 23 +/- 7 % auf 34 +/- 16 % verbunden. In der in

dieser Dissertation präsentierten Pilotstudie konnte in der Gruppe der effektiven Neurostimulatortherapie lediglich ein LVEF-Anstieg von 42,83 +/- 19,29% auf 48,17 +/- 11,58 % verzeichnet werden. Entscheidend für eine EOVS-Score-Optimierung in der Studie von Cundrle et al. (2020) war jedoch eine Verbesserung der CO₂-Chemosensitivität (siehe Kapitel 1.2.2.3). Ob primär eine Verbesserung der CO₂-Chemosensitivität oder der systolischen/diastolischen Herzfunktion entscheidend für eine positive Beeinflussung der EOVS ist, muss in weiteren Studien geklärt werden.

Fazit

Die nächtliche Therapie mit dem Nervus-Phrenicus-Stimulator hat lediglich einen Einfluss auf die zentralen Apnoen im Schlaf. Eine mögliche positive Beeinflussung der EOVS - also unter körperlicher Anstrengung im Wachzustand - würde dementsprechend indirekt durch eine kardiale Funktionsverbesserung erfolgen. Diese Hypothese konnte in unserer Pilotstudie nicht bestätigt werden. Es fehlen evidenzbasierte Daten, die zeigen, welche Parameter die EOVS bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CSA positiv beeinflussen. Daher sind die in diesem Kapitel diskutierten Theorien stets im Zusammenhang mit der Hypothese dieser Dissertation zu sehen. Da es nach wie vor keine etablierte Therapiemethode für die EOVS gibt, sind zukünftige Studien zur Überprüfung dieser Theorien in Anbetracht der erhöhten Mortalität der EOVS-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von großer Bedeutung und Dringlichkeit.

4.2.5 Cheyne-Stokes-Zykluslänge und Loop Gain unter Nervus-Phrenicus-Stimulation

Cheyne-Stokes-Zykluslänge

Die Zykluslänge (Apnoe- oder Hypopnoelänge + anschließende Hyperventilationslänge, siehe Abb. 1) des CSA-CSR-Atemmusters ist eine Messgröße, die die Relation zwischen periodischer Atmung und einem kardiovaskulären Endpunkt beschreibt. Sie untermauert die wechselseitige Beeinflussung der CSA mit der chronischen Herzinsuffizienz, auf die sich die Hypothese dieser Dissertation stützt. Die Cheyne-Stokes-Zykluslänge ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster indirekt proportional zur linksventrikulären Ejektionsfraktion (Wedewardt et al. 2010). Daher kann das CSA-CSR-Atemmuster auch als Surrogatmarker der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz angesehen werden.

Auch für die Patienten unserer Pilotstudie kann eine indirekte Proportionalität zwischen Cheyne-Stokes-Zykluslänge und LV-EF festgestellt werden. Eine effektive Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie führte bei sechs von neun Patienten zu einer Eliminierung des CSA-CSR-Atemmusters mit dementsprechend nicht mehr messbaren Cheyne-Stokes-Zykluslängen. Bei diesen sechs Patienten kam es zu einem Anstieg der mittleren LV-EF (siehe Tab. 12). In unserer Pilotstudie war daher auch eine im Verlauf nicht mehr messbare Cheyne-Stokes-Zykluslänge in der ersten und zweiten Nachthälfte mit einem Anstieg der durchschnittlichen LV-EF verbunden. Für einen Patienten der Gruppe der effektiven Neurostimulatortherapie konnten in der ersten Nachthälfte der Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht noch Phasen von periodischer Atmung und dementsprechend Zykluslängen gemessen werden. Diese entsprachen aber nicht den Kriterien für ein CSA-CSR-Atemmuster und wurden daher in die Analyse nicht miteinbezogen (siehe Tab. 15). Für die drei Patienten unserer Pilotstudie, bei denen nach wie vor das CSA-CSR-Atemmuster unter Neurostimulatortherapie gemessen werden konnte, wurde eine im Verlauf durchschnittlich verlängerte Cheyne-Stokes-Zykluslänge (erste und zweite Nachthälfte, siehe Abb. 11) bei abnehmender mittlerer LV-EF beobachtet. Die hier präsentierten Ergebnisse spiegeln die bereits beschriebenen positiven Auswirkungen einer effektiven Neurostimulatortherapie auf die systolische Herzfunktion wieder. In der Subgruppenanalyse zum NT-proBNP konnte für Patienten mit einer NT-proBNP-Abnahme eine ansteigende -also verbesserte- durchschnittliche LV-EF bei verkürzter mittlerer Cheyne-Stokes-Zykluslänge in der ersten und zweiten Nachthälfte beobachtet werden, während für Patienten mit einer NT-proBNP-Zunahme eine abfallende mittlere LV-EF bei verlängerter durchschnittlicher Cheyne-Stokes-Zykluslänge in der ersten und zweiten Nachthälfte beobachtet werden konnte (siehe Tab. 17 und 18). Auch hier zeigte sich eine indirekte Proportionalität zwischen Cheyne-Stokes-Zykluslänge und LV-EF.

Fazit

Die Verwendung der Cheyne-Stokes-Zykluslänge als Surrogatmarker der linksventrikulären Funktion könnte eine geeignete Methode zum Monitoring der systolischen Herzfunktion bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe und Cheyne-Stokes-Atemmuster sowie chronischer Herzinsuffizienz darstellen. Außerdem könnte sie für die Beurteilung der Auswirkungen einer CSA-CSR-Therapie (z.B. Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie) auf die systolische Herzfunktion nützlich sein.

Loop Gain

Der Loop-Gain (LG) stellt eine Messgröße dar, die die Wechselwirkung zwischen periodischer Atmung und dem ventilatorischen System beschreibt. Er gibt Auskunft über die Sensitivität des Atemzentrums auf CO₂-Schwankungen. Je höher der Loop Gain, umso sensibler reagieren die zentralen Chemorezeptoren auf Veränderungen des Kohlenstoffdioxid-Partialdrucks (pCO₂). Es wird vermutet, dass ein hoher Loop Gain mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer periodischen Atmung verbunden ist. In der Studie von Sands et al. (2011) wurde der Loop Gain bei Patienten (n=14) mit chronischer Herzinsuffizienz (LV-EF <45%) und zentraler Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster anhand einer mathematischen Formel aus CSA-CSR-Zeitintervallen (Ventilations- und Zykluslänge) berechnet (siehe Kapitel 1.2.1.8). Daher kann der Loop Gain auch als Surrogatmarker der zentralen Chemosensitivität für den pCO₂ bezeichnet werden. Hilfsweise kann er aus den genannten CSA-CSR-Zeitintervallen rechnerisch ermittelt werden.

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CSA wird eine gesteigerte Sensitivität des chemorezeptiven Systems auf pCO₂-Veränderungen vermutet, die entscheidend zur Generierung der CSA bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beiträgt. In der in dieser Dissertation präsentierten Pilotstudie konnte unter effektiver Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie (zentrale Apnoe-Index-Reduktion $\geq 50\%$) das CSA-CSR-Atemmuster eliminiert werden, weshalb kein Loop Gain mehr aus den CSA-CSR-Zeitintervallen ermittelt werden konnte (siehe Tab. 15). Bei den Patienten mit einem nach wie vor vorhandenen CSA-CSR-Atemmuster und angestiegenem zentralen Apnoe-Index konnte ein durchschnittlicher Anstieg des Loop Gains in der ersten Nachthälfte von der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt zur Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht beobachtet werden. Ein Anstieg des zentralen Apnoe-Index ist mit einer weiteren Destabilisierung der Atmung und konsekutiv starken Schwankungen des pCO₂ verbunden und kann daher auf einen erhöhten Loop Gain hinweisen.

Der Einfluss der zentralen Chemosensitivität auf die Pathogenese der CSA bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz scheint sich auch in den Ergebnissen unserer Pilotstudie zu zeigen. Auch in Studien zur periodischen Atmung unter Belastung (EOV) war die zentrale Chemosensitivität ein wichtiger Einflussparameter. Eine EOV-Score-Optimierung war mit einer Verbesserung der CO₂-Chemosensitivität verbunden (Cundrle et al. 2020).

In der in diesem Kapitel bereits beschriebenen Studie von Sands et al. (2011) wurde gezeigt, dass sich der Loop Gain als Prädiktor für ein Ansprechen einer CPAP-Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung eignet. Bei 13 von 14 Patienten konnte der Loop Gain das Ansprechen einer CPAP-Therapie vorhersagen. Dabei wurde gezeigt, dass ein Loop Gain von $>1,2$ mit einer erfolglosen CPAP-Therapie (AHI-Reduktion $<50\%$) korrelierte, während ein Loop Gain von $<1,2$ mit einem Ansprechen der CPAP-Therapie (AHI-Reduktion $>50\%$) verbunden war. Diese „a-priori-Einteilung“ war auf unsere Pilotstudie mit Nervus-Phrenicus-Stimulation als angewandte Therapiemethode nicht übertragbar. Bei Patienten bei denen sich die Neurostimulatortherapie als erfolgreich (zentrale Apnoe-Index-Reduktion $\geq 50\%$) herausstellte, war der durchschnittliche Loop Gain in der ersten und zweiten Nachthälfte (NH) der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt (1.NH: $1,92 \pm 1,05$, 2.NH: $2,25 \pm 0,68$) deutlich höher als bei den Patienten mit Anstieg des zentralen Apnoe-Index unter Neurostimulationstherapie (1.NH: $1,24 \pm 0,67$, 2.NH: $1,71 \pm 0,12$). Sowohl in die Studie von Sands et al. (2011) als auch in unsere Pilotstudie wurde nur eine geringe Anzahl an Patienten eingeschlossen. Außerdem wurden in unsere Pilotstudie im Vergleich zu der Studie von Sands et al. (2011) neben HFrEF/HFmrEF-Patienten auch HFpEF-Patienten sowie zwei Patienten mit komorbider chronisch obstruktiver Lungenerkrankung eingeschlossen. Es ist unklar, wie sich diese Erkrankungen auf die zentrale CO₂-Chemosensitivität auswirken und somit zu einer möglichen Beeinflussung des „Baseline-Loop-Gains“ beitragen könnten.

Fazit

Grundsätzlich ist die Verwendung des Loop Gains für die „a priori-Beurteilung“ eines möglichen Therapieerfolgs der Nervus-Phrenicus-Stimulation bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster und chronischer Herzinsuffizienz sinnvoll. Somit könnte eine Therapieentscheidung patientengerecht und effizient getroffen werden. Folgestudien, die den Loop Gain im Zusammenhang mit einer Nervus-Phrenicus-Stimulationstherapie bei Patienten mit CSA und chronischer Herzinsuffizienz untersuchen, sollten sich mit diesem Themenfeld befassen.

4.3 Stärken und Limitationen

4.3.1 Stärken

In Deutschland werden die Kosten für die Implantation des innovativen jedoch kostenintensiven Neurostimulators nur nach Einzelfallentscheidung der Krankenkassen bei persistierender symptomatischer CSA trotz ausgeschöpften etablierten Therapiemethoden übernommen. Trotzdem konnten für unsere Pilotstudie immerhin neun Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und implantiertem Nervus-Phrenicus-Stimulator gewonnen werden. Um ein möglichst breites Spektrum des kardiovaskulären Funktionsstatus abbilden zu können, wurden verschiedene Untersuchungsmethoden (Polysomnografie, Echokardiografie, Spiroergometrie, laborchemische Blutuntersuchung) angewandt. Als Resultat kann eine detaillierte Beschreibung des kardiovaskulären Funktionszustands der untersuchten Patienten vorgelegt werden.

4.3.2 Limitationen

4.3.2.1 Analyse der Methoden

Im folgenden Kapitel wird kritisch auf die in unserer Pilotstudie verwendeten Methoden eingegangen.

Alle Patienten unserer Pilotstudie wurden nach Implantation des Nervus-Phrenicus-Stimulators für drei Nächte in unser Schlaflabor aufgenommen. Aus auswertungstechnischen Gründen mussten jeweils Kabel mit den Polysomnografie-Elektroden sowie zusätzlich Elektroden für den Task-Force-Monitor (siehe Kapitel 2.4) angelegt werden. Der Task-Force-Monitor kam nur in den Nächten nach Implantation des Neurostimulators zum Einsatz. Vermutlich aufgrund dieser multiplen angelegten Kabel und den zusätzlich ungewohnten Umgebungsreizen im Schlaflabor nahm die Schlafeffizienz (Verhältnis zwischen Liegezeit im Bett und tatsächlicher Schlafdauer) von der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt zur Nervus-Phrenicus-Stimulatornacht im Durchschnitt von 81,97 +/- 10,65 % auf 62,70 +/- 13,95 % (Gesamtschlafzeit 344,42 +/- 48,14 min vs. 289,56 +/- 75,09 min) ab. Für eine bessere Vergleichbarkeit hätte die Schlafeffizienz optimalerweise in beiden verglichenen Nächten annähernd gleich lang sein sollen, um mögliche Auswirkungen auf das Auftreten der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster auszuschließen. Außerdem wurden die Cheyne-Stokes-Zykluslängen nicht computergestützt, sondern manuell anhand der DOMINO-Software, ermittelt. Mögliche individuelle Messfehler lassen sich daher nicht ausschließen. Die

Bestimmung des VE/VCO₂-Slopes sowie der EO_V erfolgte ebenfalls manuell anhand der 9-Felder-Grafiken der Spiroergometrie.

Aus Praktikabilitätsgründen mussten die Patienten für die spiroergometrische- sowie echokardiografische Untersuchung den Charité-Campus wechseln. Die damit verbundene Shuttle-Fahrt konnte aufgrund des Allgemeinzustands nicht bei allen Patienten stattfinden. Daher liegen diese Untersuchungsergebnisse nicht für alle Patienten vor.

Eine weitere Limitation dieser Dissertation stellt die unterschiedlich lange Therapiedauer mit dem Nervus-Phrenicus-Stimulator dar. Die kürzeste Zeitspanne zwischen Implantation des Neurostimulators und der Diagnostiknacht zum zweiten Zeitpunkt lag bei 17 Monaten, während die längste 47 Monaten betrug. Es besteht die Möglichkeit, dass sich positive Therapieeffekte der Nervus-Phrenicus-Stimulationstherapie erst nach längerer Therapiedauer einstellen.

4.3.2.2 Analyse der Studienpopulation

Ziel dieses Kapitels ist es, Schwächen der eingeschlossenen Studienpopulation zu beschreiben und deren Auswirkungen auf die Ausgangshypothese kritisch zu beleuchten.

Aufgrund der sehr kleinen Studienpopulation von neun Patienten wurden in Absprache mit dem Institut für biometrische und klinische Epidemiologie der Charité-Universitätsmedizin-Berlin keine inferenzstatistischen Auswertungsmethoden (z.B. Signifikanztests) angewandt, weshalb nur eine rein deskriptive Datenanalyse erfolgte. Aus diesem Grund können die Ergebnisse unserer Pilotstudie lediglich Entwicklungstendenzen aufzeigen, die in größer angelegten, multizentrischen Studien mit Signifikanztests belegt werden müssen. Zusätzlich - in Anbetracht der hohen Komorbiditätsrate bei chronischer Herzinsuffizienz nachvollziehbar - führten die unterschiedlichen Begleiterkrankungen der Patienten zur Bildung einer inhomogenen Studienpopulation. Dabei ist besonders die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz sowie eines Diabetes mellitus Typ II vom ersten zum zweiten Zeitpunkt des Aufenthalts im Schlaflabor bei zwei Patienten hervorzuheben. Da beide Erkrankungen direkte (chronische Niereninsuffizienz/ hier insbesondere durch eine erhöhte Volumenbelastung für das Herz) oder indirekte (Diabetes mellitus Typ II/ hier über die sekundäre Schädigung der Nieren) negative Auswirkungen auf die Herzfunktion haben können, kann eine ausbleibende Verbesserung oder Verschlechterung

kardiovaskulärer Funktionsparameter trotz effektiver Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie nicht ausgeschlossen werden. Auch ein möglicher Einfluss einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (n=2) sowie starker Fettleibigkeit (n=3 mit einem BMI zwischen ≥ 30 und $< 35 \text{ kg/m}^2$) auf die Therapieeffektivität der Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie sowie auf die kardiovaskuläre Funktion unter Neurostimulatortherapie ist bislang nicht wissenschaftlich belegt. Daher ist es in Folgestudien sinnvoll, strenge Ausschlusskriterien festzulegen, um eine möglichst hohe Homogenität der Studienpopulation zu gewährleisten, die mögliche externe Einflussfaktoren auf die Neurostimulatoreffektivität sowie die Herzfunktion verringern. Für weitere Untersuchungen wäre ein enger Beobachtungszeitraum zwischen den Messzeitpunkten sinnvoll, um das Risiko für die Entwicklung von weiteren Folgeerkrankungen möglichst gering zu halten.

4.4 Fazit und Ausblick

Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind häufig von einer zentralen Schlafapnoe betroffen. Unbehandelt ist die Kombination beider Krankheitsbilder mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert. Man geht von einer wechselseitigen Beziehung zwischen der chronischen Herzinsuffizienz und der zentralen Schlafapnoe aus. Es wird vermutet, dass die vielseitigen pathophysiologischen Auswirkungen der Herzinsuffizienz in Kombination mit einer gestörten Atmungsregulation die Entstehung einer zentralen Schlafapnoe verursachen. Nach Veröffentlichung der Studienergebnisse der SERVE-HF-Studie (Cowie et al. 2015) kommt für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (NYHA-Stadium II-IV; LV-EF $\leq 45\%$) und moderater bis schwerer prädominanter zentraler Schlafapnoe (AHI $\geq 15/\text{h}$, zentrale Apnoen $\geq 50\%$, zentraler AHI $\geq 10/\text{h}$) nur noch ein Therapieversuch mit CPAP in Frage. In Anbetracht der erhöhten Mortalitätsrate einer unbehandelten CSA bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sind Therapiealternativen dringend notwendig. Die Effektivität und Langzeitsicherheit des innovativen und dem physiologischen Atemprozess am nächsten kommenden Therapiekonzept der Nervus-Phrenicus-Stimulation wurde in großen Studien (Costanzo et al. 2016; Fox et al. 2019) bereits bewiesen. Ziel dieser Dissertation war es, die Auswirkungen von Nervus-Phrenicus-Stimulation auf den kardiovaskulären Funktionsstatus bei Patienten mit CSA und chronischer Herzinsuffizienz zu untersuchen. Wir stellten die Hypothese auf, dass eine CSA-CSR-Elimination unter Neurostimulation den negativen Einfluss der zentralen

Schlafapnoe auf die Herzinsuffizienz unterbindet, was sich in einer positiven Beeinflussung von kardiovaskulären Funktionsparametern widerspiegeln könnte.

Unsere Pilotstudie konnte zeigen, dass der zentrale Apnoe-Index als geeigneter dem Wirkprinzip des Nervus-Phrenicus-Stimulators entsprechender Parameter für die Beurteilung der Therapieeffektivität verwendet werden kann. Außerdem wurde festgestellt, dass bei sechs von neun Patienten das CSA-CSR-Atemmuster unter Nervus-Phrenicus-Stimulation eliminiert werden konnte. Bei diesen sechs Patienten nahm der zentrale Apnoe-Index von der Diagnostiknacht zum ersten Zeitpunkt zur Nervus-Phrenicus-Stimulatorenacht um $\geq 50\%$ ab. Aufgrund des fehlenden CSA-CSR-Atemmusters konnten keine Cheyne-Stokes-Zykluslängen und Loop Gains in der Nervus-Phrenicus-Stimulatorenacht bestimmt werden.

Für die Patienten mit einer zentralen Apnoe-Index-Reduktion von $\geq 50\%$ konnte eine Verbesserung der diastolischen und systolischen Herzfunktion gezeigt werden. Die vermuteten wechselseitigen Beziehungen zwischen der chronischen Herzinsuffizienz und der zentralen Schlafapnoe scheinen sich zu bestätigen. Die Eliminierung der CSA und die somit unterbundene negative Beeinflussung der CSA auf die chronische Herzinsuffizienz war mit einer Verbesserung des kardiovaskulären Funktionsstatus verbunden. Allerdings haben sich unter erfolgreicher Elimination der periodischen Atmung keine positiven Auswirkungen auf den globalen Marker der rechtsventrikulären Herzfunktion (TAPSE) sowie auf den Marker der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit ($VO_2\max$) gezeigt. Unter der beschriebenen Verbesserung der diastolischen Herzfunktion und der damit verbundenen reflektorischen Minderbelastung des rechten Ventrikels war mit einer TAPSE-Verbesserung zu rechnen. In unserer Pilotstudie kam es allerdings unter erfolgreicher Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie zu einem geringen, jedoch tendenziellen Abfall der TAPSE (Verschlechterung). Zukünftige Studien mit dynamischen und morphologischen rechtsventrikulären echokardiografischen Funktionsparametern sollten den Einfluss von Neurostimulationstherapie auf die rechtsventrikuläre Herzfunktion erneut untersuchen. Im Rahmen einer Verbesserung der diastolischen und systolischen Herzfunktion und daraus resultierendem erhöhten Herzminutenvolumen ist von einem verstärkten Sauerstofftransport zu den Muskelzellen auszugehen. Demnach sollte die $VO_2\max$ steigen. Die $VO_2\max$ nahm in unserer Pilotstudie unter effektiver Neurostimulatortherapie jedoch ab. Folgestudien, die den

Einfluss von Neurostimulation auf die VO₂max bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CSA untersuchen, sollten möglichst Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen ausschließen sowie annähernd gleiche Untersuchungsbedingungen für die Spiroergometrie voraussetzen.

Eine effektive Neurostimulatortherapie und die damit unterbundene negative Beeinflussung der CSA auf die chronische Herzinsuffizienz hatte in unserer Pilotstudie keinen positiven Einfluss auf die oszillierende Atmung unter Belastung. Es ist unklar, ab welchem Ausmaß sich eine Verbesserung der kardialen Funktion positiv auf die oszillierende Atmung unter Belastung bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe und chronischer Herzinsuffizienz auswirken könnte. Außerdem fehlen evidenzbasierte Daten, die belegen, welche kardiovaskulären Funktionsparameter die oszillierende Atmung unter Belastung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CSA positiv beeinflussen. Zukünftige Studien zur Überprüfung dieser Fragen sind in Anbetracht der erhöhten Mortalität der EOV-Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz von großer Bedeutung und Dringlichkeit.

In Anbetracht der kleinen Studienpopulation ist es notwendig, dass die in dieser Dissertation präsentierten Ergebnisse in Folgestudien überprüft werden. Ein positiver Einfluss von Nervus-Phrenicus-Stimulation auf den kardiovaskulären Funktionsstatus sollte zukünftig auch im Hinblick auf eine verlängerte Lebensdauer der Patienten untersucht werden. Die Methode der Nervus-Phrenicus-Stimulation scheint positive Auswirkungen auf den kardiovaskulären Funktionsstatus zu haben. Es besteht zukünftig weiterer Forschungsbedarf, um das innovative Prinzip als etablierte Therapiemethode für Patienten mit CSA und chronischer Herzinsuffizienz zu bestätigen.

5. Literaturverzeichnis

Apostolo, A., Agostoni P., Contini M., Antonioli, L., Swenson, E.R., 2014
Acetazolamide and inhaled carbon dioxide reduce periodic breathing during exercise in patients with chronic heart failure
J Card Fail. 20(4), 278-288.

Arzt, M., Floras, J.S., Logan, A.G., Kimoff, R.J., Series, F., Morrison, D., Ferguson, K., Belenkie, I., Pfeifer, M., Fleetham, J., Hanly, P., Smilovitch, M., Ryan, C., Tomlinson, G., Bradley, T.D., 2007
Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP)
Circulation 115 (25), 3173-3180.

Arzt, M., Woehrle, H., Oldenburg, O., Graml, A., Suling, A., Erdmann, E., Teschler, H., Wegscheider, K., 2016
Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry
JACC Heart Fail 4(2), 116-125.

Arzt, M., Braumann, B., Ficker, J.H., Fietze, I., Frohnhofen, H., Galetke, W., Maurer, J.T., Mayer, G., Orth, M., Penzel, T., Pistner, H.P., Randerath, W., Rösslein, M., Sitter, H., Stuck, B.A., 2017
S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“
Available at: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-001I_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf
[Zugriff am 1. April 2021].

Aurora, N.R., Chowdhuri, S., Ramar, K., Bista, S.R., Casey, K.R., Lamm, C.I., Kristo, D.A., Mallea, J.M., Rowley, J.A., Zak, R.S., Tracy, S.L., 2012
The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses
Sleep 35(1), 17- 40.

Bradley, T.D. , Logan, A.G., Kimoff, R.J., Sériès, F., Morrison, D., Ferguson K., Belenkie, I., Pfeifer, M., Fleetham, J., Hanly, P., Smilovitch, M., Tomlinson, G., Floras, J.S., 2005
Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure
N Engl J Med. 353(19), 2025-2033.

Buck, T., Breithard, O.-A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F.A., Franke, A., Hagendorff, A., Hoffmann, R., Kruck, I., Kücherer, H., Menzel, T., Pethig, K., Tiemann, K., Voigt, J.-U., Weidemann, F., Nixdorff, U., 2009
Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie
Available at: https://leitlinien.dgk.org/files/2009_Manual_Echokardiographie.pdf
[Zugriff am 30 März 2021].

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) & Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische Herzinsuffizienz- Langfassung, 3. Auflage. Version 2. 2019

Available at: <https://www.leitlinien.de/nvl/html/nvl-chronische-herzinsuffizienz/3-auflage/kapitel-1>

[Zugriff am 17 Januar 2021].

Corrá, U., Pistono, M., Mezzani, A., Braghiroli, A., Giordano, A., Lanfranchi, P., Bosimini, E., Gnemmi, M., Giannuzzi P., 2006

Sleep and Exertional Periodic Breathing in Chronic Heart Failure

Circulation 113(1), 44-50.

Costanzo, M. R., Ponikowski, P., Javaheri, S., Augostini, R., Goldberg, L., Holcomb, R., Kao, A., Khayat, R.N, Oldenburg, O., Stellbrink, C., Abraham, W. T., 2016

Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial.

Lancet 388(10048), 974-982.

Cowie, M. R., Woehrle, H., Wegscheider, K., Angermann, C., d'Ortho, M-P., Erdmann, E., Levy, P., Simonds, A.K., Somers, V.K., Zannad, F., Teschler, H., 2015

Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure.

N Engl J Med 373 (12), 1095-1105.

Cundrle, I.JR., Johnson, B.D., Rea, R.F., Scott, C.G., Somers, V.K., Olson, L.J., 2020

Mitigation of Exercise Oscillatory Ventilation Score by Cardiac Resynchronization

Therapy

J Card Fail. 26(10), 832-840.

Dhokal, B. P. und Lewis, G.D., 2016

Exercise oscillatory ventilation: Mechanisms and prognostic significance

World J Cardiol. 8(3), 258-266.

Fox, H., Gutleben, K.-J., Bitter, T., Horstkotte, D., Oldenburg, O., 2017

Therapiealternative: Zwerchfell-Schrittmacher

Available at: <https://www.doctors.today/atemwege/a/therapiealternative-zwerchfell-schrittmacher-1757810>

[Zugriff am 17 Februar 2021].

Fox, H., Oldenburg, O., Javaheri, S., Ponikowski, P., Augostini R., Goldberg, L.R., Stellbrink, C., McKane, S., Meyer, T.E., Abraham, W.T., Costanzo, M.R., 2019

Long-Term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea

Sleep 42(11), 1-9.

Germany, R., 2017

Non-Mask-based Therapies for Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure

Sleep Med Clin. 12(2), 255-264.

Guazzi, M., Myers, J., Peberdy, M.A., Bensimhon, D., Chase, P., Arena, R., 2008
Exercise oscillatory breathing in diastolic heart failure: prevalence and prognostic insights
Eur Heart J. 29(22), 2751-2759.

Hanly, P. J. und Zuberi-Khokhar, N. S., 1996
Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure
Am J Respir Crit Care Med. 153(1), 272-276.

Januzzi J.L. Jr., Prescott, M.F., Butler, J., Felker, G.M., Maisel, A.S., McCague, K., Camacho, A., Piña I.L., Rocha, R.A., Shah, A.M., Williamson, K.M., Solomon, S.D., 2019
Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
JAMA 322(11), 1-11.

Javaheri, S., Shukla, R., Zeigler, H., Wexler, L., 2007
Central Sleep Apnea, Right Ventricular Dysfunction, and Low Diastolic Blood Pressure Are Predictors of Mortality in Systolic Heart Failure
J Am Coll Cardiol. 44(20), 2028-2034.

Javaheri, S., Sands, S. A., Edwards, B. A., 2014
Acetazolamide Attenuates Hunter-Cheyne-Stokes Breathing but Augments the Hypercapnic Ventilatory Response in Patients with Heart Failure
Ann Am Thorac Soc. 11(1), 80-86.

Kazimierczak, A., Krzyzanowski, K., Wierzbowski, R., Ryczek, R., Smurzynski, P., Michalkiewicz, D., Orski, Z., Gielerak, G., 2011
Resolution of exercise oscillatory ventilation with adaptive servoventilation in patients with chronic heart failure and Cheyne–Stokes respiration: preliminary study
Kardio Pol. 69(12), 1266-1271.

Klauber, J., Günster, C., Gerste, B., Robra, B.P., Schmacke, N., 2014
Versorgungs-Report
Available at:
https://www.wido.de/fileadmin/Dateien/Dokumente/Publikationen_Produnkte/Buchreihen/Versorgungsreport/2013-2014/Kapitel%20mit%20Deckblatt/wido_vsr2013-2014_gesamt.pdf
[Zugriff am 24 November 2020].

Kourouklis, S.P., Vagiakis, E., Paraskevaïdis, I.A., Farmakis, D., Kostikas, K., Parissis, J.T., Katsivas, A., Kremastinos, D.T., Anastasiou-Nana, M., Filippatos, G., 2013
Effective sleep apnoea treatment improves cardiac function in patients with chronic heart failure
Int J Cardiol. 168(1), 157-162.

Laufs, U., Anker, S.D., Falk, V., Pieske, B., Baldus, S., Perings, C.A., Birner, C., 2017
Kommentar zu den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zur
Diagnostik und Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz
Available at: https://leitlinien.dgk.org/files/2016_K_Herzinsuffizienz.pdf
[Zugriff am 23 März 2021].

Leite, J.J., Mansur, A.J., de Freitas, H.F.G., Chizola, P.R., Bocchi, E.A., Terra-Filho, M.,
Neder, J.A., Lorenzi-Filho, G., 2003
Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic
heart failure evaluated for cardiac transplantation
J Am Coll Cardiol. 41(12), 2175-2181.

Lorenzi-Filho, G., Rankin, F., Bies, I., Bradley, T.D., 1999
Effects of Inhaled Carbon Dioxide and Oxygen on Cheyne-Stokes Respiration in
Patients with Heart Failure
Am J Respir Crit Care Med. 159 (5 Pt 1), 1490-1498.

Luchner, A., Weidemann, A., Willenbrock, R., Phillip, S., Heinicke, N., Rambauser, M.,
Mehdorn, U., Frankenberger, B., Heid, I.M., Eckhardt, K.U., Holmer, S.R., 2010
Improvement of the cardiac marker N-terminal-pro brain natriuretic peptide through
adjustment for renal function: a stratified multicenter trial
Clin Chem Lab Med. 48(1), 121-128.

Mereles, D., 2021
Echobasics. Diastolische LV-Funktion.
Available at: <https://echobasics.de/diastole.html#top>
[Zugriff am 11 Januar 2021].

Meyer, F., Borst, M.M., Buschmann, H.-C., Claussen, M., Dumitrescu D., Ewert, R.,
Friedmann-Bette, B., Gläser, S., Glöckl, R., Haring, K., Lehnigk, B., Ochmann, U.,
Preisser, A.M., Sorichter, S., Westhoff, M., Worth, H., 2018
Belastungsuntersuchungen in der Pneumologie- Empfehlungen der Deutschen
Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V.
Pneumologie 72, 687-731.

Murphy, R. M., Shah, R.V., Malhotra, R., Pappagianopoulos, P.P., Hough, S.S.,
Systrom D.M., Semigran M.J., Lewis, G.D., 2011
Exercise oscillatory ventilation in systolic heart failure: an indicator of impaired
hemodynamic response to exercise
Circulation 124 (13), 1442-1451.

O'Connor, C. M., Whellan, D.J., Fiuzat, M., Punjabi, N.M., Tasissa, G., Anstrom, K.J.,
Benjafield, A.V., Woehrle, H., Blase, A.B., Lindenfeld, J., Oldenburg, O., 2017
Cardiovascular Outcomes With Minute Ventilation-Targeted Adaptive Servo-Ventilation
Therapy in Heart Failure: The CAT-HF Trial
J Am Coll Cardiol. 69(12), 1577-1587.

Oldenburg, O., Bitter T., Lehmann R., Korte, S., Dimitriadis, Z., Faber, L., Schmidt, A., Westerheide, N., Horstkotte D., 2011
Adaptive servoventilation improves cardiac function and respiratory stability
Clin Res Cardiol. 100(2), 107-115.

Panagopoulou, N., Karatzanos, E., Dimopoulos, S., Tasoulis, A., Tachliabouris, I., Vakrou, S., Sideris, A., Gratziou, C., Nanas, S., 2017
Exercise training improves characteristics of exercise oscillatory ventilation in chronic heart failure
Eur J Prev Cardiol. 24(8), 825-832.

Paulus, W.J., Tschöpe, C., Sanderson, J.E., Rusconi, C., Flachskampf, F.A., Rademakers, F.E., Marino, P., Smiseth, O.A., De Keulenaer, G., Leite-Moreira, A.F., Borbély, A., Edes, I., Handoko, M.L., Heymans, S., Pezzali, N., Pieske, B., Dickstein, K., Fraser, A.G., Brutsaert, D.L., 2007
How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology
Eur Heart J. 28(20), 2539-2550.

Philips Healthcare, 2009
Handbuch Schlafdiagnostik- Praktische Aspekte der Schlafdiagnostik für medizinisch-technische Assistenten
Available at:
<https://www.ternimed.de/WebRoot/Store2/Shops/62826360/MediaGallery/Handbuch-Schlafdiagnostik.PDF>
[Zugriff am 3 März 2021].

Piepoli, M.F., Ponikowski, P.P., Volterrani, M., Francis, D., Coats, A.J., 1999
Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. Do Cheyne and Stokes have an important message for modern-day patients with heart failure?
Eur Heart J. 20(13), 946-953.

Pocock, S. J., Ariti, C. A., McMurray, J.J.V., Maggioni, A., Kober, L., Squire, I.B., Swedberg, K., Dobson, J., Poppe, K.K., Whalley, G.A., Doughty, R.N., 2013
Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies
Eur Heart J. 34(19), 1404-1413.

Poletti, R., Passino, C., Giannoni, S., Zyw, L., Prontera C., Bramanti, F., Clerico, A., Piepoli, M., Edmin M., 2009
Risk factors and prognostic value of daytime Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure patients
Int. J. Cardiol. 137 (1), 47-53.

Rodenbeck, A., 2013.
Manual der American Academy of Sleep Medicine
Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11818-013-0611-3>
[Zugriff am 29 Dezember 2020].

- Sands, S.A., Edwards, B.A., Kee, K., Turton, A., Skuza, E.M., Roebuck, T., O'Driscoll, D.M., Hamilton G.S., Naughton, M.T., Berger, P.J., 2011
 Loop Gain As a Means to Predict a Positive Airway Pressure Suppression of Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Heart Failure
Am J Respir Crit Care Med 184(9), 1067-1075.
- Schindhelm, F., Fox, H., Oldenburg, O., Horstkotte, D., Bitter, T., 2018
 Cheyne-Stokes-Atmung. (Notwendiger) Wissensstand aktuell
Somnologie, 22(1), 46-59.
- Schulz, R., Eisele, H. J., Weissmann, N., Seeger, W., 2006
 Obstruktive Schlafapnoe – ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor
Dtsch Arztebl 103(12), A-775-781.
- Schwarz, S., Lehnigk, B., Schwittai, W., 2018
 Lungenfunktionsdiagnostik und Spiroergometrie
 1 Hrsg. Georg Thieme Verlag KG. 168-209.
- Sharma, B.K., Bakker, J.P., McSharry, D.G., Desai, A.S., Javaheri, S., Malhotra, A., 2012
 Adaptive Servoventilation for Treatment of Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure: A systematic review and meta-analysis
Chest 142(5), 1211-1221.
- Shen, Y., Zhang, X., Ma, W., Song, H., Gong, Z., Wang, Q., Che, L., Xu, W., Jiang, J., Xu, J., Yan, W., Zhou, L., Ni, Y.I., Li, G., Zhang, Q., Wang, L., 2015
 VE/VCO₂ slope and its prognostic value in patients with chronic heart failure
Exp Ther Med. 9(4), 1407-1412.
- Sin, D.D., Fitzgerald, F., Parker, J.D., Newton, G., Floras, J.S., Bradley, T.D., 1999
 Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure
Am J Respir Crit Care Med. 160(4), 1101-1106.
- Störk, S., Handrock, R., Jacob, J., Walker, J., Calado, F., Lahoz, R., Hupfer, S., Klebs, S., 2017
 Epidemiology of heart failure in Germany: a retrospective database study
Clin Res Cardiol. 106(11), 913-922.
- Stuck, B.A., Arzt, M., Fietze, I., Galetke, W., Hein, H., Heiser, C., Herkenrath, S.D., Hofauer, B., Maurer, J.T., Mayer, G., Orth, M., Penzel, T., Randerath, W., Sommer, J.U., Steffen, A., Wiater, A., 2020
 Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie, Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen
Somnologie 24, 176-208.
- Tomita, Y., Kasai, T., Kisaka, T., Rossiter H.B., Kihara, Y., Wasserman, K., Daida, H., 2015
 Altered breathing syndrome in heart failure: newer insights and treatment options
Curr Heart Fail Rep. 12(2), 158-165.

Wedewardt, J., Bitter, T., Prinz, C., Faber, L., Horstkotte, D., Oldenburg, O., 2010
Cheyne-Stokes respiration in heart failure: Cycle length is dependent on left ventricular
ejection fraction.
Sleep Medicine 11(2), 137-142.

Wiater, A. und Jany, B., 2015
Stellungnahme zur den Ergebnissen der SERVE-HF Studie
Available at:
https://www.dgsm.de/fileadmin/dgsm/stellungnahmen/2015_Stellungnahme_der_DGSM_und_DGP_vom_22.20Mai_2015.pdf
[Zugriff am 25 Oktober 2020].

Yoshihisa, A., Suzuki, S., Yamaki, T., Sugimoto, K., Kunii, H., Nakazato, K., Suzuki, H.,
Saitoh, S-i., Takeishi, Y., 2013
Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart
failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered
breathing
Eur J Heart Fail 15(5), 543-550.

VI Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Elisa Beteta Hackel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen einer Nervus-Phrenicus-Stimulatortherapie auf kardiovaskuläre Funktionsparameter-Pilotstudie/ Effects of phrenic nerve stimulation therapy on cardiovascular function parameters-pilot study“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité - Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

VII Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

VIII Danksagung

Ich danke dem Team des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité - Universitätsmedizin Berlin für die Unterstützung während meiner Datensammlung. Prof. Dr. Christoph Schöbel danke ich für die Bereitstellung des Themas sowie seinen zahlreichen Verbesserungsvorschlägen. Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel danke ich für seine vielen Ratschläge und motivierenden Worte in entscheidenden Momenten. Ein herzlicher Dank geht auch an Juliane Schöbel.

Der größte Dank geht an meine Familie und an meine Freunde, besonders an meine Eltern, meine Oma, meine Schwester, meinen Freund und meinen Patenonkel Florian. Vielen Dank Mama für die Beantwortung vieler Fragen und Dir Jorge für Deine große emotionale Unterstützung. Ihr alle habt mich von Anfang an unterstützt und wart während des ganzen Entstehungsprozesses der Promotionsarbeit immer ein Anker für mich. Ich danke Euch aus tiefstem Herzen. Auf Euch war und ist immer Verlass!