Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Veränderungen der sympathovagalen Balance bei schlafbezogenen Atmungsstörungen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christoph Schöbel

aus Jena

Datum der Promotion: 30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

I Zusammenfassung Seite 3

1. Abstrakt / Abstract
   1.1. Deutsches Abstrakt Seite 3
   1.2. English Abstract Seite 4

2. Einleitung und Fragestellung Seite 5

3. Zusammenfassung der Publikationen Seite 12

4. Diskussion Seite 16

5. Referenzen Seite 20

II Anteilserklärung Seite 23

III Druckexemplare der ausgewählten Publikationen Seite 25

IV Lebenslauf Seite 26

V Publikationsliste Seite 28

VI Eidesstattliche Erklärung Seite 30

VII Danksagung Seite 31

I Zusammenfassung

1.1. Deutsches Abstrakt

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) stellt die häufigste schlafbezogene Atmungsstörung dar und gilt als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Repetitive nächtliche Hypoxämien und konsekutive Weckreaktionen unterbrechen nicht nur den physiologischen Schlafablauf, sondern führen auch zu Veränderungen des autonomen Tonus mit wiederkehrenden Aktivierungen des sympathischen Nervensystems. Neben kurzfristigen nächtlichen, hämodynamischen Veränderungen wie Herzfrequenz- und Blutdruckanstiegen kann eine veränderte sympathovagale Balance auch im Wachzustand nachgewiesen werden. Vice versa zeigen sich unter einer effektiven nächtlichen Überdrucktherapie bei relevanter Schlafapnoe entsprechend positive Auswirkungen auf den autonomen Tonus in der Nacht als auch am Tag. Zur Detektion dieser Veränderungen eignen sich nicht-invasive, kontinuierliche Messungen autonomer Funktionsmaße. Unter Nutzung spektral- und kopplungsanalytischer mathematischer Methoden kann so ein Rückschluss auf Parameter erfolgen, die den autonomen Aktivitätszustand widerspiegeln. Mittels dieser Methoden konnte nachgewiesen werden, dass auch nächtliches Schnarchen ohne relevante assoziierte obstruktive Atmungsereignisse zu Veränderungen der sympathovagalen Balance im Schlaf und im Wachzustand führen kann. Ob diese Veränderungen eine Erhöhung des kardiovaskulären Risikos darstellen, sollte weitergehend wissenschaftlich untersucht werden.

1.2. English Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most common form of sleep disordered breathing. It is considered to be an independent cardiovascular risk factor. Intermittent nocturnal hypoxemic phases and consecutive arousals cause fragmentation of sleep as well as changes of autonomic nervous tone reflected by activation of sympathetic nervous system. In addition to short-term hemodynamic effects, like nocturnal increases in blood pressure and heart rate, changes in sympathovagal balance can be also demonstrated during wakefulness. Vice versa nocturnal positive airway pressure (PAP) therapy can lead to positive effects on autonomic nervous tone during night and daytime. To detect those changes continuous non-invasive measurements of autonomic parameter had been established. Parameter of mathematical spectral- and coupling analyses like heart rate variability and baroreceptor sensitivity can be calculated reflecting nerval autonomic state. In this way it could be proven that nocturnal snoring without relevant obstructive sleep apnea can lead to changes in sympathovagal balance during sleep and wakefulness. Whether this depicts an increase in cardiovascular risk should be investigated in more detail.

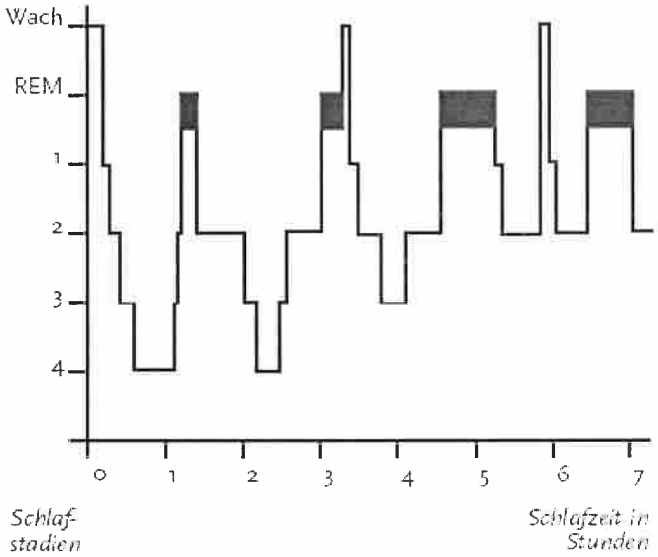
2. Einleitung und Fragestellungen

„Der Schlaf ist doch die köstlichste Erfindung."
Heinrich Heine (1797-1856)

Physiologie des Schlafes

Schlaf hat nicht nur eine regenerierende Funktion, sondern wirkt sich auf alle Ebenen unseres Seins aus. Dieses wird uns häufig erst bewusst, wenn unser Schlaf gestört ist. Schlaf ist jedoch kein inaktiver Prozess, sondern ist durch ein komplexes und aktives Wechselspiel unterschiedlicher Regelmechanismen gekennzeichnet. Bei Verlust unserer willkürlichen Kontrolle im Schlaf kommt daher dem autonomen Nervensystem, also der Balance zwischen Sympathikus und Parasympathikus, eine entscheidende Rolle zu (1). Während des Schlafes werden zyklisch verschiedene Schlafstadien durchlaufen. Man unterscheidet dabei den Rapid-Eye-Movement- (REM) vom sogenannten Non-REM-Schlaf. Letzterer wird nochmals in die Leichtschlafstadien (Non-REM 1 und 2) sowie die Tiefschlafstadien (Non-REM 3 und 4, nach AASM-Klassifikation von 2007 nur noch Non-REM 3) unterteilt (2, 3). Die genannten Schlafstadien wechseln sich während eines 60 bis 120 minütigen Schlafzyklus ab. Während der Nacht durchlaufen wir ca. 4 bis 5 solche Schlafzyklen. Dabei nehmen die Tiefschlafphasen während der Nacht ab, während die Länge der REM-Phasen in der zweiten Nachthälfte zunimmt.

Idealtypisches Schlafprofil (Hypnogramm) eines jungen Erwachsenen
Das Stadium des REM-Schlafes ist gekennzeichnet durch schnelle Augenbewegungen (Rapid Eye Movement). Die Leichtschlafstadien sind mit 1 und 2, die Tiefschlafstadien mit 3 und 4 bezeichnet.



aus Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Themenheft, Oktober 2005

Mit der Phase des Einschlafens und dem Verlust unserer willkürlichen Kontrolle konnten markante Änderungen der kardiorespiratorischen Interaktion im Vergleich zum Wachzustand nachgewiesen werden. Während des Non-REM-Schlafes kommt es zu einem Abfall der Herzfrequenz, des systolischen Blutdrucks und des kardialen Schlagvolumens. Diese Effekte sind im Tiefschlafstadium am ausgeprägtesten und werden mit einer Änderung der sympathovagalen Balance zugunsten des Parasympathikus begründet. Im REM-Schlaf dagegen erfolgt eine Überaktivierung des sympathischen Nervensystems, welche sich in irregulär erhöhten Pulsfrequenzen und Blutdruckwerten niederschlägt (1). Unterbrechungen des Schlafprofils durch Weckreaktionen (Arousals) bedingen einen transienten Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz durch einen Anstieg der Sympathikotonus bei reduzierter parasympathischer Aktivität. Generell kommt es im ungestörten Schlaf zu einer Verminderung der mittleren sympathischen Aktivität mit konsekutivem Blutdruckabfall in der Nacht. Dies wird als physiologisches „dipping" bezeichnet.
Die autonome Regulation kann jedoch durch einen gestörten Schlaf entschieden beeinträchtigt werden.

Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) gilt als eine der häufigsten organischen Ursachen für einen gestörten Schlaf. Die Prävalenz dieser Erkrankung liegt bei ca. 2-5% der Allgemeinbevölkerung mit weiterem Anstieg im höheren Alter (4). Verschiedene Faktoren konnten als begünstigend für dieses Syndrom identifiziert werden: männliches Geschlecht, Alter, Übergewicht, Genetik, prädisponierende Anatomie sowie ungesunder Lebensstil mit Alkohol- und Nikotinabusus. Während des Schlafes kommt es zu einer Verengung bis hin zum kompletten Kollaps der oberen Atemwege. So zeigen sich neben Perioden nächtlichen Schnarchens auch Phasen frustraner Atmungsanstrengungen gegen verschlossene Atemwege. Diese führen ebenso wie die Apnoe-assoziierte Hypoxämie zu einer zentral-nervösen Weckreaktion, einem sogenannten Arousal, mit sofortiger Wiedereröffnung der Atemwege. Diese Arousals unterbrechen jedoch das physiologische Schlafprofil und können bei entsprechender Anzahl zu einer starken Schlaffragmentierung mit entsprechend verringerten Tief- und REM-Schlafanteilen führen. Gleichzeitig zeigen sich akute, sympathisch vermittelte, nächtliche Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege im Rahmen der respiratorisch assoziierten Weckreaktionen (5). Die Schweregradeinteilung der Schlafapnoe erfolgt dabei über den sogenannten Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der als Maß für die Anzahl der Atempausen bzw. Atemflussverminderungen pro Stunde Schlaf während einer nächtlichen Messung (Polysomnographie) in einem Schlaflabor ermittelt wird. Werte über 5 Atmungsereignisse je Stunde sind auffällig, ein AHI über 30/h gilt als schwergradige Ausprägung der OSA. Lange Zeit war die Bedeutung der OSA bezüglich der Entwicklung eines arteriellen Hypertonus und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen umstritten. Inzwischen konnte in populationsbezogenen Beobachtungsstudien die obstruktive Schlafapnoe jedoch als unabhängiger Risikofaktor für einen Bluthochdruck identifiziert werden. Doch auch das Risiko für eine koronare Herzerkrankung, Myokardinfarkt, Apoplex oder einen Diabetes mellitus Typ II ist bei koexistenter OSA relativ erhöht. Die erhöhte Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit OSA wird unter anderem durch einen stark affektierten autonomen Tonus während des gestörten Schlafes erklärt (6).

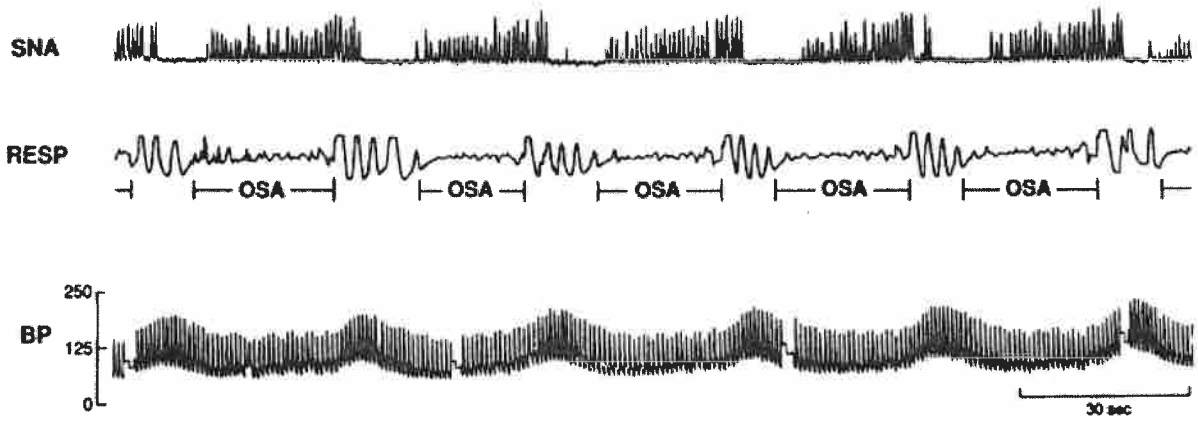
Autonome Regulationsmechanismen

Die direkte Messung der autonomen Aktivität über eine Nadelmikroneurographie an peripheren Nerven stellt sich als schwierig dar. Daher wurden nicht-invasive Techniken entwickelt, um leicht zu messende Funktionsparameter wie Blutdruck- oder Herzfrequenzverhalten zur Beschreibung des autonomen Status zu nutzen. Dabei stellt der nächtliche Schlaf einen idealen Messzustand dar, da der autonome Tonus im Nachtschlaf nicht von emotionalen oder belastungsabhängigen Alterationen beeinflusst wird. Die Modulation der Herzfrequenz erfolgt durch das Zusammenwirken mehrerer Netzwerke: intrinsisch kardiale Mechanismen, kardiovaskuläre Reflexsysteme und vasomotorische Zentren im zentralen Nervensystem. So spiegelt die Regelung der Herzfrequenz und des Blutdruckes den Zustand des autonomen Nervensystems, die sogenannte sympathovagale Balance, wider. Diese wird neben emotionalen oder physischen Faktoren wiederum durch verschiedene Reflexmechanismen beeinflusst. So spielen Pressorezeptoren im Aortenbogen und im Bulbus der Arteria carotis eine wichtige Rolle in der Blutdruckregulation. Durch eine kurzfristige Erhöhung des Blutdrucks kommt es zu einer Aktivierung dieser Barorezeptoren mit konsekutiver parasympathisch-vagaler Aktivierung und folgendem Blutdruckabfall. Die Barorezeptorsensitivität (BRS) wird dabei vom vorherrschenden Sympathikotonus bestimmt (7). So konnten Studien bei herzinsuffizienten Patienten mit gesteigertem Sympathikotonus eine verminderte BRS nachweisen (8). Die BRS ist also keineswegs eine starre Größe, sondern wird dynamisch über den autonomen Tonus reguliert. Es konnten sogar markante Modulationen der BRS in den unterschiedlichen Schlafphasen nachgewiesen werden (9). Im Rahmen einer Herzfrequenzanalyse werden die RR-Intervalle zwischen den einzelnen Herzschlägen kontinuierlich aufgezeichnet. Es können statistische Größen wie z.B. die Standardabweichung aller RR-Intervalle über 24 Stunden errechnet werden (sogenannte time-domain-Analyse). Diese Größen gelten als Maß der Herzfrequenzvariabilität (HRV) über diesen Zeitraum. Die HRV gilt dabei als unabhängiger prognostischer Parameter für das Herz-Kreislauf-Risiko. Diese wurde durch zahlreiche Studien belegt (10, 11, 12). Die kontinuierlichen Veränderungen der Herzfrequenzen von Schlag zu Schlag lassen sich jedoch auch als eine Überlagerung verschiedener sinusförmiger Schwingungen der Herzfrequenzen darstellen. Diese können durch mathematische Berechnungen (FOURIER-

Transformation) in den einzelnen Schwingungsfrequenzen und Ausprägungsgraden (Amplitude der Herzfrequenzschwankungen) dargestellt werden. Diese Form der Herzfrequenzanalyse wird auch als Frequency-Domain-Analysis bezeichnet. Die Darstellung der einzelnen Frequenzbereiche in ihrer jeweiligen Ausprägung (Power) erfolgt in sog. Spektral-Analysen (13). Mittels nicht-invasiver Messung der peripheren Pulsdruckschwankungen über Fingermanschetten (z.B. Portapres) können ferner Aussagen über Blutdruckveränderungen getroffen werden (14).

Kardiovaskuläre Veränderungen bei obstruktiver Schlafapnoe

Im Allgemeinen kann eine unbehandelte obstruktive Schlafapnoe zu akuten und chronischen Veränderungen der Hämodynamik und des autonomen Status führen. Die akuten hämodynamischen und autonomen Veränderungen bei obstruktiver Schlafapnoe sind sehr komplex und variieren zudem in den verschiedenen Schlafstadien. Während der obstruktiven Apnoe zeigt sich eine parasympathisch-vagal vermittelte Bradykardie. Bei erhöhtem Vagotonus ist diese Phase suszeptibel für das Auftreten bradyarrythmischer Ereignisse bis hin zu Sinusarrest mit asystolen Pausen (15). Gleichzeitig steigt bei apnoe-assoziierter, progressiver Hypoxämie mit konsekutiver Stimulation der Chemorezeptoren der Sympathikotonus an. Eine gleichzeitig auftretende Hyperkapnie vermag diesen Effekt noch zu steigern. Dies führt über eine Vasokonstriktion im peripheren Gefäßbett zu einer progredienten Steigerung des Blutdrucks. Während der Apnoephasen kommt es ferner zu frustranen Atemanstrengungen gegen die verschlossenen oberen Atemwege. Dabei verursacht die progressive Hypoxämie eine weitere Erhöhung des Atemantriebs während der Apnoe. Dies führt zu immer größer werdenden transpleuralen Druckschwankungen. Durch diese werden lokale Mechanorezeptoren aktiviert, die über eine sympathische Aktivierung zu einer zusätzlichen Steigerung des Blutdrucks während der Apnoephase beitragen. Letztlich erfolgt mit dem Arousal und dem plötzlichen Wiedereinsetzen der Atmung eine überschießende Sympathikusaktivierung mit entsprechendem Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg. Kurz nach dem Wiedereinsetzen der Atmung kommt es jedoch wieder zu einem rapiden Abfall des Sympathikotonus.



Modifiziert nach Somers et al, J Clin Invest 1995:
Aufzeichnung der sympathisch-nervalen Aktivität (SNA), Atmung (RESP) und Blutdruck (BP) während einer 3minütigen Phase von Non-REM 2 Schlaf. Aufgezeigt sind die Oszillationen des Blutdrucks sowie der sympathischen Aktivität in Abhängigkeit der repetitiven obstruktiven Apnoe-Phasen (OSA). Diese aufgezeigten Veränderungen traten in allen Schlafphasen auf.

Kann die nicht-invasive Messung von autonomen Veränderungen ein kortikales Arousal vorhersagen?

Respiratorisch assoziierte zentral-nervöse, sogenannte kortikale Arousals werden im Rahmen des diagnostischen Goldstandards, der Polysomnographie, anhand von EEG-Frequenzbeschleunigungen diagnostiziert. In Folge führen kortikale Arousals zu den beschriebenen sympathischen Aktivierungen. Dabei stellt die Finger-Photoplethysmographie (PPG) eine geeignete Messmethode dar, um sympathische Aktivierungen zu erkennen (16). Ob dabei Veränderungen des nächtlichen PPG-Signals auch respiratorisch assoziierte EEG-Arousals vorhersagen können, war Gegenstand der ersten Publikation (17).

Kann reines nächtliches Schnarchen zu Veränderungen autonomer Parameter am Tage führen?

Auf längere Zeit kann eine unbehandelte OSA nicht nur zu einem erhöhten Sympathikotonus in der Nacht, sondern auch am Tage führen. So konnten bei OSA-Patienten eine erhöhte invasiv gemessene Sympathikusaktivität sowie erhöhte Katecholamine im Urin gemessen werden (18). Autonome Veränderungen zeigten sich jedoch auch in der nicht-invasiven Messung anderer autonomer Parameter am

Tage. Dabei stellt insbesondere die Barorezeptorsensitivität (BRS) eine wichtige dynamische Größe dar. Wissenschaftliche Untersuchungen gingen auch der Frage nach, ob nächtliches Schnarchen ohne relevante assoziierte Atmungsstörungen Auswirkungen auf autonome Parameter habe. Hier konnte eine nächtliche Alteration der BRS gesehen werden (19). Wir konnten zeigen, dass auch Veränderungen der BRS am Tage bei nächtlichen Schnarchern ohne eine relevante Schlafapnoe nachgewiesen werden können (20).

Hat die effektive CPAP-Therapie bei relevanter obstruktiver Schlafapnoe Effekte auf die kardiovaskuläre Regulation am Tage?

Die Standardtherapie einer therapiebedürftigen OSA stellt die nicht-invasive kontinuierliche Atemwegsüberdrucktherapie zur pneumatischen Schienung der oberen Atemwege dar (continuous positive airway pressure=CPAP). Studien konnten bei regelmäßiger nächtlicher CPAP-Nutzung eine Senkung des Sympathikotonus in der Nacht nachweisen (21). Dieses kann mit einer Senkung des peripher gemessenen Blutdrucks über 24 Stunden einhergehen. Einige Studien konnten unter regelmäßiger CPAP-Nutzung sogar einen Überlebensvorteil gegenüber Patienten mit unbehandelter OSA zeigen (22). Die dritte Publikation geht daher der Frage hinsichtlich der Veränderung autonomer Regulationen am Tage bei OSAS-Patienten nach regelmäßiger Nutzung der nächtlichen CPAP-Therapie nach (23).

3. Zusammenfassungen der Publikationen

(1) Detection of respiratory arousals using photo-plethysmography (PPG) signal in sleep apnea patients.

Karmakar C, Khandoker A, Penzel T, Schoebel C, Palaniswami M.
IEEE J Biomed Health Inform. 2014; 18(3): 1065-73.

Einleitung:
Schlafbezogene Atmungsstörungen können zu Unterbrechungen des Schlafablaufs durch zentral-nervöse Weckreaktionen, sogenannten kortikalen Arousals, führen. Dabei kommt es auch zu Veränderungen des autonomen Tonus durch sympathische Aktivierungen. Respiratorisch assoziierte Arousals werden standardmäßig durch eine qualifizierte, visuelle Analyse einer polysomnographischen Untersuchung diagnostiziert. Die Finger-Photoplethysmographie (PPG) stellt eine Messmethode dar, die sich zur Erkennung sympatischer Aktivierungen eignet. Die Studie soll untersuchen, ob Veränderungen des nächtlichen PPG-Signals das Auftreten respiratorischer Arousals vorhersagen können.

Patienten und Methoden:
Wir untersuchten 10 Patienten mit einer relevanten schlafbezogenen Atmungsstörung (9 Männer, 1 Frau, Alter: 43 – 75 Lebensjahre) ohne kardiovaskuläre Begleiterkrankungen mittels Polysomnographie, die als diagnostischer Goldstandard gilt. Ferner entwickelten wir ein Detektionsmodell zur Vorhersage respiratorisch assoziierter kortikaler Arousals aus dem simultan abgeleiteten PPG-Signal. Dabei untersuchten wir unterschiedliche zeitabhängige Charakteristika des PPG-Signals (Pulswellenamplitude, Intervall zwischen aufeinanderfolgenden Pulswellenmaxima, Fläche unter der Pulswellenkurve) hinsichtlich der Korrelation mit visuell bestätigten respiratorischen Arousals.

Ergebnisse und Diskussion:
Wir konnten zeigen, dass die PPG-basierte Erkennung respiratorischer Arousals durch eine Kombinationsanalyse von Pulswellenamplitude und der Fläche unter der Pulswellenkurve gute Testgütekriterien im Vergleich zur Standarddiagnostik aufweist. Der auf der PPG-Messung ermittelte Arousal-Index zeigte eine gute

Übereinstimmung mit dem visuell ermittelten respiratorischen Arousal-Index (Area under the curve = AUC von 0,91). Das von uns entwickelte PPG-basierte Erkennungsmodell für respiratorisch assoziierte Arousals scheint eine einfache und vielversprechende Alternative im Vergleich zur personal- und zeitaufwendigen Standarddiagnostik zu sein.

(2) Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity.
Schöbel C, Fietze I, Glos M, Schary I, Blau A, Baumann G, Penzel T.
Respir Med. 2014; 108: 1049-1055.

Einleitung:
Eine unbehandelte, mittel- bis schwergradige obstruktive Schlafapnoe geht mit einem erhöhten Sympathikotonus einher und stellt daher einen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Ob dies auch für nächtliches Schnarchen ohne relevante Atmungsstörungen zutrifft, sollte in dieser Studie untersucht werden.

Patienten und Methoden:
Es wurden 11 Patienten (10 Männer, 1 Frau) mit Schnarchen und objektiv gesicherten, allenfalls mildgradigen obstruktiven Atmungsereignissen im Schlaf (AHI<10/h) mit einer gematchten, gesunden Kontrollgruppe bezüglich nicht-invasiv bestimmter Parameter zur Charaktierisierung des autonomen Status verglichen. Neben der Analyse der Herzfrequenz- und Blutdruckvariablität wurde auch eine Barorezeptorsensitivitätsanalyse im Wachzustand durchgeführt. Dies erfolgte anhand eines spezifischen Protokolls unter kontinuierlich nicht-invasiver Blutdruck- und EKG-Messung sowie getakteten Ruheatemfrequenzen, um respiratorische Einflüsse auf Herzfrequenz und Blutdruck zu minimieren.

Ergebnisse:
Schnarcher wiesen eine erhöhte systolische Blutdruckvariabilität als Zeichen eines erhöhten Sympathikotonus auf. Es zeigte sich eine verminderte Barorezeptorsensitivität im Wachzustand bei Probanden mit nächtlichem Schnarchen. Ferner war die mittlere Herzfrequenz bei Schnarchern erhöht.
Diskussion:

Die objektivierten Unterschiede können als Hinweis auf eine im Wachzustand erhöhte Sympathikusaktivität bei Probanden mit nächtlichem Schnarchen gewertet werden. Bezogen auf vergleichbare Studien konnte durch das verwendete Protokoll der Einfluss der Atmung auf die Parameter des autonomen Tonus weitestgehend ausgeschlossen werden. Nächtliches Schnarchen führt zu einer veränderten sympathovagalen Balance am Tage und kann gegebenenfalls das kardiovaskuläre Risikoprofil beeinflussen. Die geringe Fallzahl stellt einen wichtigen Limitationsfaktor der Studie dar.

(3) Effect of CPAP therapy on daytime cardiovascular regulations in patients with obstructive sleep apnea

Penzel T, Riedl M, Gapelyuk A, Suhrbier A, Bretthauer G, Malberg H, Schöbel C, Fietze I, Heitmann J, Kurths J, Wessel N.

Comput Biol Med. 2012; 42(3):328-34.

Einleitung:

Eine unbehandelte obstruktive Schlafapnoe (OSA) kann zu pathologischen kardiovaskulären Veränderungen in der Nacht als auch am Tage führen. Die Studie sollte die Effekte einer nächtlichen Überdrucktherapie (CPAP) auf kardiovaskuläre Parameter am Tage untersuchen.

Patienten und Methoden:

Bei 28 Patienten mit gesicherter obstruktiver Schlafapnoe wurde eine nächtliche Überdrucktherapie (CPAP) eingeleitet. Dabei wiesen 18 Patienten vor CPAP-Einleitung einen arteriellen Hypertonus auf, 10 Patienten waren normotensiv. Vor und 3 Monate nach Therapieeinleitung erfolgte die Messung kardiovaskulärer Parameter am Tage in Ruhe und anschließend unter Belastung im Rahmen einer Fahrradergometrie. Zusätzlich zur Elektrokardiographie erfolgte eine kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung über die Aufzeichnung der peripheren Pulsdruckschwankungen mittels Fingermanschette (Portapres). Eine bezüglich Alter und Geschlecht gematchte, gesunde Kontrollgruppe (n=10) wurde als Vergleich herangezogen. Neben der Herzfrequenz- und Blutdruckanalyse wurde auch die Barorezeptorsensitivität mittels mathematischer Kopplungsmethoden analysiert.

Ergebnisse:

Nach 3monatiger CPAP-Therapie konnte unter Belastungsbedingungen eine signifikante Reduktion der diastolischen Blutdruckwerte bei Patienten mit OSA objektiviert werden. Ferner konnte eine signifikant verkürzte Erholungszeit der Herzfrequenz nach stattgehabter Belastung nachgewiesen werden. Veränderungen von Blutdruck- und Herzfrequenzvariabilität in Ruhe konnten nicht gezeigt werden. Es konnte jedoch ein Effekt auf die Barorezeptorsensitivität in Ruhe gesehen werden. So zeigte sich bei OSA-Patienten mit vorbestehender arterieller Hypertonie nach CPAP-Nutzung eine veränderte Herzfrequenzantwort auf Veränderungen des systolischen Blutdrucks.

Diskussion:

Die Ergebnisse weisen auf eine Reduktion des peripheren Gefäßwiderstandes und auf eine reduzierte sympathische Aktivität am Tage bei OSA-Patienten nach 3monatiger nächtlicher CPAP-Nutzung hin. Fehlende signifikante Unterschiede in den Ruhemessungen können mit der geringen Fallzahl begründet werden.

4. Diskussion:

Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die erwähnten Publikationen weisen auf die Bedeutung autonom-nervaler Veränderungen bei schlafbezogenen Atmungsstörungen hin. Wir konnten zeigen, dass neue nicht-invasive Messmethoden die Diagnostik bei schlafbezogenen Atmungsstörungen optimieren können. So konnten wir mittels photoplethysmographischen Messungen Schlafunterbrechungen durch nächtliche Atmungsereignisse vorhersagen. Ferner konnten wir bei nächtlichem Schnarchen ohne relevante Schlafapnoe-Phasen eine Veränderung der sympathovagalen Balance auch am Tage nachweisen. Dies kann auf einen längerfristigen kardiovaskulären Effekt des Schnarchens über den Schlaf hinaus deuten. Daneben erlauben die Messungen der autonomen Parameter auch eine Aussage über den Therapieeffekt der nächtlichen Überdrucktherapie als Standardtherapie der obstruktiven Schlafapnoe. Nach regelmäßiger Therapienutzung konnten wir unter Belastungsbedingungen Verbesserungen autonom regulierter, kardiovaskulärer Parameter nachweisen.

Limitation der Studien

Eine wichtige Limitation jeder der genannten Studien stellt die begrenzte Fallzahl dar. Dies begründet sich in einer diffizilen, aufwendigen Messmethodik sowie einer großen Datenmenge mit entsprechender zeit- und personalaufwendiger Auswertung pro Individuum. Ferner scheint ein intraindividueller Vergleich autonomer Veränderungen zielführender als ein Vergleich zwischen einer Vielzahl an Probanden, da die autonome Regulation vielen unterschiedlichen, individuellen Einflüssen unterliegt. Diese Einflüsse sind während der Schlafphase am geringsten ausgeprägt. Daher eignet sich diese Phase am besten zur Analyse der sympathovagalen Balance. Dennoch müssen auch hier schlafphasenspezifische Veränderungen autonomer Parameter beachtet werden. Neben einer validen und robusten Datenerhebung bedarf es einer entsprechenden Kalibrierung der Sensoren sowie entsprechenden Kontrollen der Signalqualität über die Zeit. Insbesondere mathematische Zeitreihenanalysen benötigen Intervalle guter Signalqualität. Diese bilden daher häufig nur definierte Ausschnitte der jeweiligen Messzeit ab. Hier gibt es

ferner verschiedene etablierte Analyse-Methoden zur Bestimmung von Parametern wie der Barorezeptorsensitivität. Entsprechende Ergebnisse sind daher nicht immer direkt miteinander vergleichbar. Messungen autonomer Parameter am Tage gestalten sich aufgrund der genannten individuellen Einflüsse ungleich schwieriger. Insbesondere der Einfluss der Atmung auf Blutdruck- und Herzfrequenzregulation muss hierbei beachtet werden. Daher folgten unsere Tagesmessungen spezifischen, validierten Protokollen mit definierten Atemfrequenzen, an die sich die Probanden strikt halten mussten. In dem Fall-Kontroll-Design wurden ferner externe Faktoren wie Alter und Geschlecht beachtet. Dennoch gelingt es auf diese Weise nicht, alle möglichen Einflussfaktoren zu kontrollieren. Dies trifft auch auf intrinsische, individuelle Faktoren wie Emotion und Kognition zu. Aufgrund großer interindividueller Unterschiede stellt daher die Festlegung von Grenzwerten einen wichtigen Aspekt in der Bewertung von autonomen Parametern dar. Nur so kann eine ausreichende Sensitivität sowie Spezifität der Untersuchungsmethode gewährleistet werden. Daher bedarf es einer weitergehenden, allgemeinen Validierung insbesondere neuartiger nicht-invasiv ermittelter Parameter mit einer entsprechenden Grenzwertfestlegung. Wünschenswert wäre eine Normierung in Abhängigkeit von biologischen Determinanten wie beispielsweise Alter und Geschlecht der untersuchten Person.

Eigene Ergebnisse im Vergleich zu anderen Publikationen

Mittels experimenteller Grenzwertfindung gelang es uns, über photoplethysmographische Parameter respiratorisch assoziierte Weckreaktionen mit entsprechenden EEG-Frequenzbeschleunigungen, sogenannte kortikale Arousals, mit ausreichender Sicherheit vorherzusagen. Bisherige Studien untersuchten hinsichtlich dieser Fragestellung nur die Pulswellenamplitude (24). Wir konnten erstmalig zeigen, dass eine kombinierte Analyse aus Pulswellenamplitude sowie der Fläche unter der Pulswellenkurve am besten zur Vorhersage dieser Arousals geeignet ist.

Bisherige Studien konnten zeigen, dass Probanden mit nächtlichem Schnarchen ohne relevante Atmungsstörungen Veränderungen der sympathovagalen Balance in der Nacht aufweisen (25). Mittels der erwähnten Tagesprotokolle gelang uns bei nächtlichen Schnarchern der Nachweis einer erniedrigten Barorezeptorsensitivität

auch am Tage. Dies kann auf einen veränderten autonomen Tonus mit entsprechender kardiovaskulärer Konsequenz im Langzeitverlauf hindeuten. Ferner konnten wir erstmalig Hinweise auf eine erhöhte Blutdruckvariabilität am Tage bei nächtlichen Schnarchern finden. Dies konnte bis dato nur bei Patienten mit relevanter obstruktiver Schlafapnoe gezeigt werden (26). Im Gegensatz dazu zeigte die Sleep Heart Health – Studie als große populationsbasierte Studie keine Korrelation zwischen einem arteriellen Hypertonus und nächtlichem Schnarchen (27). Allerdings bezogen sich hier die Autoren nur auf ein anamnestisch berichtetes Schnarchen ohne eine entsprechende Quantifizierung. Andere Studien konnten allerdings bei diagnostiziertem starken Schnarchen auch ohne relevante Schlafapnoe ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufzeigen (28). In tierexperimentellen Studien konnte eine endotheliale Dysfunktion durch nächtliche Vibrationen, wie sie beim Schnarchen entstehen, nachgewiesen werden (29). Diese frühen Veränderungen könnten der Entwicklung einer Arteriosklerose Vorschub leisten sowie zu Veränderungen der Barorezeptoraktivität durch mechanische Alteration führen. So konnten Gates et al durch eine intermittierende CPAP-Therapie bei Schnarchern eine Erhöhung der Barorezeptorsensitivität nachweisen (19).

Bei relevanter obstruktiver Schlafapnoe gilt die erwähnte nächtliche CPAP-Therapie als Standardtherapie. Wir konnten zeigen, dass sich nach einer 3monatigen CPAP-Therapie der diastolische Blutdruck unter physischen Belastungsbedingungen am Tag verbesserte. Dies könnte auf einen reduzierten peripheren Gefäßwiderstand hindeuten. Ferner zeigte sich nach CPAP-Nutzung eine verkürzte Herzfrequenzerholungszeit als möglicher Ausdruck einer Reduktion des Sympathikotonus. So konnten Savin et al eine entsprechende Verkürzung der Herzfrequenzerholungszeit durch eine Sympathikusblockade herbeiführen (30). Einschränkend muss erwähnt werden, dass die untersuchte Herzfrequenzerholungszeit in Abhängigkeit von der jeweils erreichten maximalen Pulsrate unter Belastung gesehen werden muss und dies zu einer Überschätzung des CPAP-Effektes führen kann (31).

Ausblick

Es bleibt abzuwarten, inwiefern nicht-invasive Messmethoden zur Erfassung des autonomen Status in die schlafmedizinische Standarddiagnostik bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen Eingang finden. Durch Integration einer computerbasierten Auswertung autonomer Messparameter könnte sich die heutige kosten-, zeit- und personalintensive Diagnostik vereinfachen. Eine solche Diskussion sollte angesichts der Vielzahl an Patienten mit unerkannten schlafbezogenen Atmungsstörungen angestoßen werden.

Die Bestimmung der intraindividuellen sympathovagalen Balance kann auch einen wichtigen Beitrag im Rahmen der Primär- als auch Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen leisten und im Rahmen einer Therapiekontrolle eingesetzt werden. So könnten die erwähnten Messmethoden zur kardiovaskulären Risikostratifizierung von Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen beitragen. Ferner könnten „autonome Non-Responder" unter scheinbar effektiver nächtlicher Überdrucktherapie identifiziert und die individuelle Therapie entsprechend optimiert werden. Die genannten Messmethoden könnten auch einen weiteren Beitrag zum Nachweis eines kausalen Zusammenhangs zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und kardiovaskulären Folgeerkrankungen liefern. So gilt reines Schnarchen aktuell nicht als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor. Einige der genannten Studienergebnisse weisen jedoch in eine andere Richtung. Ob sich hier ein neues Feld der kardiovaskulären Primärprävention eröffnet, müssen weitere wissenschaftliche Untersuchungen ergeben.

Zusammenfassung

Insgesamt bergen nicht invasive Messmethoden zur Analyse des autonomen Tonus ein enormes Potential zur frühzeitigen Erkennung des individuellen kardiovaskulären Risikos bei einer bestehenden Schlafapnoe. Ferner scheinen sie nicht nur bedeutsam hinsichtlich einer genaueren Diagnostik, sondern auch zur Steuerung einer spezifischen Therapie und weiteren Risikostratifizierung im Rahmen einer entsprechenden Sekundärprävention. Es wird auch die Frage beantwortet werden müssen, inwiefern sich diese Erkenntnisse auf mögliche kardiovaskuläre Auswirkungen anderer Schlafstörungen übertragen lassen.

5. Referenzen

(1) Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. Front Physiol. 2013; 4:294.

(2) Rechtschaffen A, Kales A, editors. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California; 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects

(3) Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2012;8(5):597-619.

(4) Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993;328:1230–1235

(5) Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest. 1995;96(4):1897-904.

(6) Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Sleep Med Rev. 2005;9(2):131-40.

(7) La Rovere MT, Pinna GD, Raczak G. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2008;13(2):191-207.

(8) La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, Robbi E, Caporotondi A, Guazzotti G, Sleight P, Febo O. Prognostic implications of baroreflex sensitivity in heart failure patients in the beta-blocking era. J Am Coll Cardiol. 2009;53(2):193-9.

(9) Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. Circ Res. 1969;24(1):109-21.

(10) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1987;59(4):256-62.

(11) Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G, Grassi G, di Rienzo M, Pedotti A, Zanchetti A. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res. 1983;53(1):96-104.

(12) Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Valenti C, Castoldi S, Passino C, Spadacini G, Sleight P. Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. J Am Coll Cardiol. 2000;35(6):1462-9.

(13) Zhu K, Chemla D, Roisman G, Mao W, Bazizi S, Lefevre A, Escourrou. Overnight heart rate variability in patients with obstructive sleep apnoea: a time and frequency domain study. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2012;39(11):901-8.

(14) Penzel T. Blood pressure analysis. J Sleep Res. 1995;4(S1):15-20.

(15) Imaizumi T. Arrhythmias in sleep apnea. Am Heart J. 1980;100(4):513-6.

(16) Naschitz JE, Bezobchuk S, Mussafia-Priselac R, Sundick S, Dreyfuss D, Khorshidi I, Karidis A, Manor H, Nagar M, Peck ER, Peck S, Storch S, Rosner I, Gaitini L. Pulse transit time by R-wave-gated infrared photoplethysmography: review of the literature and personal experience. J Clin Monit Comput. 2004;18(5-6):333-42.

(17) Karmakar C, Khandoker A, Penzel T, Schoebel C, Palaniswami M. Detection of respiratory arousals using photo-plethysmography (PPG) signal in sleep apnea patients. IEEE J Biomed Health Inform. 2014; 18(3): 1065-73.

(18) Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A, Bonsignore MR. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. Chest. 1993;103(3):722-7.

(19) Gates GJ, Mateika SE, Basner RC, Mateika JH. Baroreflex sensitivity in non-apneic snorers and control subjects before and after nasal continuous positive airway pressure. Chest 2004; 126:801-7

(20) Schöbel C, Fietze I, Glos M, Schary I, Blau A, Baumann G, Penzel T. Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity. Respir Med. 2014; 108: 1049-1055.

(21) Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. J Clin Invest. 2014 Apr 1;124(4):1454-7.

(22) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365(9464):1046-53.

(23) Penzel T, Riedl M, Gapelyuk A, Suhrbier A, Bretthauer G, Malberg H, Schöbel C, Fietze I, Heitmann J, Kurths J, Wessel N. Effect of CPAP therapy on daytime cardiovascular regulations in patients with obstructive sleep apnea. Comput Biol Med. 2012; 42(3):328-34.

(24) Penzel T, Kesper K, Pinnow I, Becker HF, Vogelmeier C. Peripheral arterial tonometry, oximetry and actigraphy for ambulatory recording of sleep apnea. Physiol Meas 2004; 25:1025-1036

(25) Gates GJ, Mateika SE, Mateika JH. Heart rate variability in non-apneic-snorers and controls before and after continuous positive airway pressure. BMC Pulm Med 2005; 27:5-9

(26) Lombardi F, Parati G. An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. Cardiovasc Res 2000; 45:200-11

(27) Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. Am J Med 2000; 108:396-402

(28) Rich J, Raviv A, Raviv N, Brietzke SE. An epidemiological study of snoring and all-cause mortality. Otolaryngol Head Neck Surg 2011; 145:341-6

(29) Cho JG, Witting PK, Verma M, Wu BJ, Shanu A, Kairaitis K, Amis TC, Wheatley JR. Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? Sleep. 2011 Jun 1;34(6):751-7. doi: 10.5665/SLEEP.1042.

(30) Savin WM, Davidson DM, Haskell WL. Autonomic contribution to heart rate recovery from exercise in humans. J Appl Physiol 1982; 53: 1572

(31) Aron A, Zedalis D, Gregg JM, Gwazdauskas FC, Herbert WG. Potential clinical use of cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. Int J Cardiol 2009; 132:176-186.

II ANTEILSERKLAERUNG AN DEN AUSGEWÄHLTEN PUBLIKATIONEN

Publikation 1

Karmakar C, Khandoker A, Penzel T, Schoebel C, Palaniswami M.
Detection of respiratory arousals using photo-plethysmography (PPG) signal in sleep apnea patients.
IEEE J Biomed Health Inform. 2014; 18(3): 1065-73.

früher IEEE Trans Inform Technol Biomed,
davon der Impact-Faktor: 1,978

Datenerhebung (60%), Datenauswertung (25%), Erstellen von Beiträgen und Tabellen für das Manuskript (25%), Diskussion (25%), Durchführung von Korrekturarbeiten (25%), Überarbeitung des Manuskripts nach Begutachtung im Rahmen des peer review – Systems (30%).

Publikation 2

Schöbel C, Fietze I, Glos M, Schary I, Blau A, Baumann G, Penzel T.
Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity.
Respir Med. 2014, 108: 1049-1055.

Impact-Faktor: 2,475

Studienkonzeption (25%), Datenerhebung (25%), Auswertung und Interpretation der Studiendaten (50%), Erstellung des Manuskripts inklusive der Abbildungen und Tabellen (50%), Einarbeitung der Beiträge der Koautoren, Überarbeitung des Manuskripts nach Begutachtung im Rahmen des peer review – Systems (80%)

Publikation 3

Penzel T, Riedl M, Gapelyuk A, Suhrbier A, Bretthauer G, Malberg H, Schöbel C, Fietze I, Heitmann J, Kurths J, Wessel N.
Effect of CPAP therapy on daytime cardiovascular regulations in patients with obstructive sleep apnea.
Comput Biol Med. 2012;42(3):328-34.

Impact-Faktor: 1,089

Datenerhebung (40%), Datenauswertung (25%), Erstellung des Manuskripts mit kritischer Diskussion mit Koautoren (30%), Durchführung von Korrekturarbeiten (20%), Überarbeitung des Manuskripts nach Begutachtung im Rahmen des peer review – Systems (20%).

Christoph Schöbel	Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel
Promovend	Betreuender Hochschullehrer

III Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Karmakar C, Khandoker A, Penzel T, Schoebel C, Palaniswami M.
Detection of respiratory arousals using photo-plethysmography (PPG) signal in sleep apnea patients. IEEE J Biomed Health Inform. 2014; 18(3): 1065-73.

URL: http://dx.doi.org/10.1109/JBHI.2013.2282338

Schöbel C, Fietze I, Glos M, Schary I, Blau A, Baumann G, Penzel T.
Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity.
Respir Med. 2014; 108: 1049-1055.

URL: http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2014.03.012

Penzel T, Riedl M, Gapelyuk A, Suhrbier A, Bretthauer G, Malberg H, Schöbel C, Fietze I, Heitmann J, Kurths J, Wessel N.
Effect of CPAP therapy on daytime cardiovascular regulations in patients with obstructive sleep apnea
Comput Biol Med. 2012; 42(3):328-34.

URL: http://dx.doi.org/10.1016/j.compbiomed.2011.09.001

IV LEBENSLAUF

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

V Publikationsliste

Originalarbeiten

Schöbel C, Fietze I, Glos M, Schary I, Blau A, Baumann G, Penzel T.
Nocturnal snoring decreases daytime baroreceptor sensitivity.
Respir Med. 2014; 108:1049-1055

Karmakar C, Khandoker A, Penzel T, Schoebel C, Palaniswami M.
Detection of respiratory arousals using photo-plethysmography (PPG) signal in sleep apnea patients.
IEEE J Biomed Health Inform. 2014; 18(3): 1065-73.

Penzel T, Blau A, Garcia C, Schöbel C, Sebert M, Baumann G, Fietze I.
Diagnosis of sleep disordered breathing using portable methods.
Pneumologie. 2013; 67(2):112-7.

Penzel T, Riedl M, Gapelyuk A, Suhrbier A, Bretthauer G, Malberg H, Schöbel C, Fietze I, Heitmann J, Kurths J, Wessel N.
Effect of CPAP therapy on daytime cardiovascular regulations in patients with obstructive sleep apnea.
Comput Biol Med. 2012; 42(3):328-34.

Penzel T, Sogorski S, Zelmer J, Fietze I, Vogtmann T, Baumann G, Schöbel C.
Sleep-disordered breathing and atrial fibrillation.
Herzschrittmacherther Elektrophysiol. 2012;23(1):14-21.

Penzel T, Fietze I, Schöbel C, Baumann G.
Sleep apnoea syndrome in the rehabilitation setting.
Herz. 2012;37(1):44-7. Review. German.

Penzel T, Glos M, Schobel C, Lal S, Fietze I.
Estimating sleep disordered breathing based on heart rate analysis.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013:6571-4.

Khandoker AH, Karmakar CK, Penzel T, Glos M, Schoebel C, Palaniswami M.
Estimating relative respiratory effort from features of Photo-Plethysmography signal.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2013:6575-8.

Penzel T, Glos M, Garcia C, Schoebel C, Fietze I.
The SIESTA database and the SIESTA sleep analyzer.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2011:8323-6.

Penzel T, Glos M, Schobel C, Sebert M, Diecker B, Fietze I.
Revised recommendations for computer-based sleep recording and analysis.
Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc. 2009:7099-101.

Guckelberger O, Thelen A, Benckert C, Schoebel C, Reuter S, Klupp J, Jonas S, Neuhaus P;
Diabetes mellitus is no independent risk factor for perioperative mortality following hepatic resection.
Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2006, 114: 257-61.

Buchartikel

Penzel T, Schoebel C
B.4. Other tests and examinations
ESRS European Sleep Medicine Textbook, 2014 (in print).

Koautor des Positionspapiers "Schlafmedizin in der Kardiologie" der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Oldenburg O, Arzt M, Bitter T, Bonnemeier H, Edelmann F, Fietze I, Podszus T, Schäfer T, Schöbel C, Skobel E, Skowasch D, Penzel T. Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“, Der Kardiologe 2015.

VI Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Christoph Schöbel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Veränderungen der sympathovagalen Balance bei schlafbezogenen Atmungsstörungen“ 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Ingo Fietze sowie Herrn Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel für ihre Unterstützung, Ermutigung sowie Inspiration in allen Phasen der vorgelegten Arbeit. Durch ihre Persönlichkeit, Wissen und Erfahrungen ist es beiden gelungen, mein Interesse an der Schlafmedizin als interdisziplinärer medizinischer Fachrichtung sowie an der kardiovaskulär-schlafmedizinischen Forschung zu wecken und über die Jahre zu vertiefen. Durch die internationale wissenschaftliche Vernetzung beider Hochschullehrer war es möglich, Forschungsprojekte in Zusammenarbeit mit Arbeitsgruppen unterschiedlicher Fachrichtungen durchzuführen. In diesem Rahmen ist es Prof. Dr. Fietze und Prof. Dr. Penzel gelungen, mir neben intensiver Betreuung und Motivation Freiheiten zu gewähren, die es mir erlaubten, mich eigenständig fort und weiter zu entwickeln.

Ferner gilt mein Dank Prof. Dr. med. Gert Baumann und Prof. Dr. med. Karl Stangl, die über die Schlafmedizin hinaus mein Interesse am übergeordneten Fachgebiet der Kardiologie befördert haben und weiterhin mein Bestreben unterstützen, die kardiovaskuläre Bedeutung schlafmedizinischer Erkrankungen bei kardiologischen Krankheitsbildern zu erforschen und praxisrelevante Erkenntnisse in die klinische Routine einzubringen.

Desweiteren möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie der Charité Campus Mitte sowie des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums bedanken. Namentlich möchte ihr hier Carmen Garcia, Alexander Blau, Martin Glos, Kathrin Prochotta, Stephanie Schiecke, Esther Berger, Hanna Hartmann, Grit Buch, Claudia Biro und Beate Diecker nennen. Mein Dank gilt ferner Herrn PD Dr. Niels Wessel und Dr. Maik Riedel vom Institut für Kardiovaskuläre Physik der Humboldt-Universität zu Berlin sowie Chandan Karmakar, Ahsan Khandoker und Marimuthu Palaniswami vom Department of Electrical and Electronic Engineering der Universität zu Melbourne (Australien) für ihre wertvolle Unterstützung.

Besonders danken möchte ich auch meinen Eltern, Frau Dr. med. Anne-Kathrin Schöbel und Herrn Dr. med. Uwe-Karsten Schöbel, sowie meinen Geschwistern Juliane Schöbel und Martin Schöbel, die nicht nur die Grundsteine für meinen bisherigen Werdegang gelegt, sondern mich in allen erdenklichen Lebenslagen mit ihrer Liebe, ihren Erfahrungen, ihrer Toleranz sowie ihren Ratschlägen unterstützt und begleitet haben.

.