

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum  
Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Schlafveränderungen im zwölfmonatigen Verlauf bei  
Herzinsuffizienzpatienten mit medikamentöser und zusätzlicher  
kardialer Resynchronisationstherapie (CRT)

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Marc Alexander Wolf  
aus Berlin

Datum der Promotion

10.03.2017

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Abstrakt deutsch	5
Abstract english	7
1 Einleitung	8
1.1 Historische Entwicklung und die aktuelle Situation der Schlafmedizin	8
1.2 Physiologie des Schlafes und relevante Störungen	8
1.3 Die kardiorespiratorische Polysomnografie	15
1.4 Die Physiologie des Herzens und die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz	15
1.5 Therapie der Herzinsuffizienz	17
1.6 Wissenschaftliche Fragestellung	21
2 Material und Methodik	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Studienpatienten	22
2.3 Untersuchungsmethoden	24
2.4 Studienablauf	27
2.5 Statistik	32
2.6 Ethische Grundlagen und Datenschutz	32
3 Ergebnisse	33
3.1 Zusammenfassung der Hauptbefunde	33
3.2 Patientenpopulation	33
3.3 Veränderung der LVEF	35
3.4 Veränderung der Schlafeffizienz	38

3.5	Veränderung der schlafbezogenen Atmungsstörungen	40
3.6	Betrachtung der Ausreißer in den einzelnen Untersuchungen	43
3.7	Fragebögen	47
3.8	Medikamentenanamnese	50
4	Diskussion	51
4.1	Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse	51
4.2	Kritische Methodenreflexion	51
4.3	Diskussion der Ergebnisse	57
4.4	Schlussfolgerungen für Forschung und Praxis	63
5	Zusammenfassung	64
6	Literaturverzeichnis	67
7	Tabellenverzeichnis	75
8	Abbildungsverzeichnis	76
9	Eidesstattliche Versicherung	77
10	Lebenslauf	78
11	Bisherige Publikationen	79
12	Danksagung	80
13	Fragebögen	81

## **Abkürzungsverzeichnis**

AASM American Academy of Sleep Medicine

AHI Apnoe-Hypopnoe-Index

BMI Body mass index

CCM Charité Campus Mitte

CPAP Continuous Positive Airway Pressure

CRT Kardiale Resynchronisationstherapie

CRT-D Kardiale Resynchronisationstherapie Gerät mit Defibrillator

CSA Cheynes-Stokes-Atmung

DCM Dilatative Kardiomyopathie

DGSM Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

EEG Elektroenzephalogramm

EKG Elektrokardiogramm

EOG Elektrookulogramm

EMG Elektromyogram

ESS Epworth Sleeping Scale

HI Herzinsuffizienz

ICM Ischämische Kardiomyopathie

ICSD-3 International Classification of Sleep Disorders, 3<sup>rd</sup> Edition

KHK Koronare Herzkrankheit

LVEF Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

MTA Medizinisch-technische Assistentin

NREM Non Rapid Eye Movement

NYHA New York Heart Association

OSA Obstruktive Schlafapnoe

PLM Periodic Leg Movements

PHT Pulmonale Hypertension

PAP Pulmonalarterieller Druck

PSG Polysomnografie

PTCA Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie

REM Rapid Eye Movement

SBAS Schlafbezogene Atmungsstörung

WHO World Health Organization

ZSA Zentrale Schlafapnoe

## **Abstrakt deutsch**

**Einleitung:** Die Herzinsuffizienz ist mit 5,3 % eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Dabei leiden Patienten häufig unter Schlafstörungen, deren Prävalenz in dieser Studie bei zwei unterschiedlichen therapeutischen Ansätzen der Herzinsuffizienz im Verlauf untersucht wurde.

**Methoden:** Die Herzinsuffizienzpatienten befanden sich in zwei Gruppen je 15 Patienten. Die Gruppe ohne CRT (m = 13, w = 2) wurde leitliniengerecht medikamentös therapiert. Die CRT-Gruppe (m = 12, w = 3) erhielt eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT). Beide Gruppen wurden initial und im zwölfmonatigen Verlauf mit einem kardiorespiratorischen Polysomnografiegerät (PSG) untersucht. Daraufhin wurden Schlafeffizienz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) und subjektive Tagesmüdigkeit (anhand Epworth-Sleepiness-Scale(ESS)-Fragebogen) erhoben und verglichen.

**Ergebnisse:** In der Gruppe ohne CRT wurde eine durchschnittliche LVEF von 35 % gemessen. Die Schlafeffizienz betrug 80 % und die SBAS lag im Durchschnitt bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von 35. Bei der CRT-Gruppe lag die LVEF bei 23 %, die Schlafeffizienz bei 59 % und der AHI bei 10.

Während des zwölfmonatigen Verlaufs sank die Schlafeffizienz der Gruppe ohne CRT um 15 %, während die LVEF und der AHI nahezu konstant blieben. Es kam zu keiner signifikanten Veränderung in der subjektiven Tagesmüdigkeit.

In der CRT-Gruppe kam es zu einem Anstieg der LVEF von 6 %. Des Weiteren verbesserte sich die Schlafeffizienz um 4 % (nicht signifikant), während die AHI konstant blieb. Die subjektive Empfindung der Tagesmüdigkeit verbesserte sich in der CRT-Gruppe signifikant ( $p = 0,01$ ).

**Fazit:** Eine Verbesserung der Herzinsuffizienz – hier erreicht durch eine CRT-D-Implantation – geht mit einer Stabilisation und Besserung der Schlafeffizienz und einer signifikanten Verbesserung der Tagesmüdigkeit einher. In der Gruppe ohne CRT-Implantation kam es zu keiner signifikanten Änderung der Herzinsuffizienz, aber zu einer signifikanten Verschlechterung der Schlafeffizienz im zwölfmonatigen Verlauf.

Hier sind weitere längerfristige Studien angebracht, um zu eruieren, inwieweit bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Verschlechterung der Schlafeffizienz eine erhöhte Mortalität einhergeht.

Auch wenn sich die genauen pathophysiologischen Mechanismen der Schlaffizienz, der schlafbezogenen Atmungsstörungen und der subjektiven Tagesmüdigkeit bei Herzinsuffizienzpatienten nach dem heutigen Kenntnisstand entziehen, so sind doch Tendenzen und Verknüpfungen auffindbar, die zu einem gesundheitlicheren Therapieansatz führen können.

## Abstract English

**Introduction:** The heart insufficiency is one of the most common reasons for death in Germany with 5.3%. Those patients suffer frequently under sleeping disorders of which the prevalence in study was the focus in two differently treated groups of heart insufficient patients.

**Methods:** 30 heart insufficient patients were organized and separated into two groups. The group without CRT implantation (m=13, f=2) received a drug treatment according to the guidelines. The CRT group (m=12, f=3) received a cardiac resynchronisationtherapy (CRT). Both groups were initially and over twelve months examined with a polysomnography (PSG). The parameters sleep efficiency, left ventricular ejection fraction (LVEF), sleep related breathing disorders and subjective daytime sleepiness were recorded and compared.

**Results:** Initially the group without CRT implantation showed an average of 35% LVEF, the sleep efficiency was 80% and SBAS showed an Apnea-Hypopnea Index (AHI) of 35. After the twelve-month period the sleep efficiency dropped in the group without CRT to 15%, as the LVEF and AHI stayed nearly constant. No significant change occurred in the daytime sleepiness.

The group with CRT implantation showed an average of 23% LVEF, a sleep efficiency of 59% and an AHI of 10. Here the LVEF increased by 6% as well as the sleep efficiency by 4%, the AHI stayed nearly constant in the twelve-month period. The daytime sleepiness improved in the group with CRT implantation significantly ( $p=0.01$ ).

**Conclusion:** An improvement in the heart insufficiency – here achieved through a CRT-D implantation – showed a stabilisation in the sleep efficiency and a significant improvement in the daytime sleepiness. In the group without CRT implantation we were able to show that with no improvement in the heart insufficiency a significant impairment of sleep efficiency was developed in the twelve-month period.

A long term study would be important to determine how much an increase in mortality would accompany the deterioration of sleep efficiency.

Even if the specific pathophysiological mechanism between patients with heart insufficiency and sleep efficiency, sleep related breathing disorders and subjective daytime sleepiness still eludes our knowledge today we can observe tendencies and connections which might lead to a better health treatment in the future.

# 1 Einleitung

## 1.1 Historische Entwicklung und die aktuelle Situation der Schlafmedizin

Jeder Mensch verbringt etwa ein Drittel seines Lebens damit zu schlafen. Seit Beginn der Menschheit änderte sich dies nicht. Vorstellung und Definition von Schlaf waren jedoch einem stetigen Wandel ausgesetzt. Im Alten Griechenland sah man in ihm einen homogenen Zustand der Inaktivität, genauer einen Zustand zwischen Leben und Tod. Man unterstellte ihm die Macht des Schlafgottes Hypnos, des Bruders von Thanatos, dem Gott des Todes. Aristoteles (384–322 v. Chr.) ging einen Schritt weiter und bezeichnete ihn als einen Zustand, ohne den kein Lebewesen leben könnte. Ergänzt wurde dieser Glaube durch Galenus (129–199 n. Chr.). Dieser postulierte, dass Schlaf durch und für das Gehirn existiert, in welchem dieses inaktiv ist und ruht.<sup>1</sup> Diese Meinung blieb bis ins 19. Jahrhundert bestehen. Durch eine Testreihe konnte bewiesen werden, dass es nach Applikation von unterschiedlich lauten akustischen Signalen ab einer bestimmten Reizschwelle zu einer Weckreaktion kommt. Folglich konnte das Gehirn im Schlaf nicht gänzlich inaktiv sein. Mit der Forschungsarbeit von Hans Berger 1929 gelang es, elektrische Signale sowohl in der Wach- als auch in der Schlafphase am Kopf eines Menschen abzuleiten. Damit begann ein neues Zeitalter der Schlafforschung.

## 1.2 Physiologie des Schlafes und relevante Störungen

Auch bis heute ist die Physiologie des Schlafes ein noch nicht vollständig verstandener Prozess. Die bisher erkannten Grundzüge bestehen aus einer 24-stündigen zirkadianen Rhythmik, die durch endogene Oszillatoren wie z. B. durch den Hypothalamus, genauer gesagt durch den Nucleus suprachiasmaticus, gesteuert werden.<sup>2</sup> Dieser wird durch Reize – äußere wie innere – beeinflusst. Als stärkster äußerer Reiz ist das Licht zu nennen. In dieser Homöostase ist das Melatonin das wichtigste Hormon. Es leitet nicht nur die Einschlafphase ein, sondern steuert auch die Schlafkonstanz und die Aufwachphase. Das Melatonin wird durch Lichtveränderungen in seiner Produktion und Ausschüttung beeinflusst. Der Schlaf wird in unterschiedliche Schlafstadien<sup>3</sup> unterteilt. Nach dem bestehenden Klassifikationssystem der American Academy of Sleep Medicine (AASM)<sup>4</sup> werden die Schlafstadien in vier Phasen eingeteilt: die NREM(non rapid eye movement)-Phasen N1–3 und die REM(rapid eye movement)-Phase.



Jedes Schlafstadium zeichnet sich durch ein spezifisches Frequenzspektrum im Elektroenzephalogramm (EEG) aus. Mit diesem werden die elektrischen Signale am Kopf abgeleitet.

Das N1-Stadium weist eine Bewusstseinsbeeinträchtigung und eine Minderung der Alpha-Wellen auf. Diese Veränderungen sind typisch für die Wachphase. Das N2-Stadium wird im EEG durch spezifische Frequenzmuster, wie Schlafspindel und K-Komplexe, erkannt. Diese sind Ausdruck der hemmenden Neuronen, die das Gehirn gegen Impulse der sensorischen Wahrnehmung abschirmen und spiegeln die Reizverarbeitung des Gehirns wider. N3, die Tiefschlafphase, ist durch sehr langsame Delta-Wellen (0,5–2,0 Hz) gekennzeichnet.

Im REM-Stadium liegt eine tonische Hemmung der spinalen Motoneuronen vor.<sup>5</sup> In diesem Zustand kommt es zu Sekunden andauernden Augenbewegungen, von denen sich die ursprüngliche Unterscheidung der zwei Phasen her ableitet.

Es treten gemischtfrequente und niedrigamplitudige Veränderungen wie die Beta-Wellen (13–30 Hz) und große sogenannte Gamma-Wellen (>30 Hz) auf.

Von der heute durchschnittlich anerkannten physiologischen Schlafdauer von 8 Stunden pro Tag durchläuft der Mensch in dieser Zeit mehrere Schlafzyklen von jeweils ca. 90 Minuten. Ein Zyklus besteht aus N1–3 und dem REM-Stadium. In der zweiten Nachthälfte wird die Dauer der Tiefschlafphasen durch die REM-Phasen verstärkt abgelöst.

Die Schlafforschung umfasst weitere Forschungsbereiche, wie die Traumforschung, die Chronobiologie sowie die Messung von Gehirnaktivitäten und Stoffwechselvorgängen während des Schlafes. Die Gesamtheit dieser Forschungsbereiche ermöglichte es, die physiologischen Funktionen des Schlafes besser zu verstehen: die zum Überleben notwendige Kernschlafphase (die ersten 3 Zyklen), das REM-Stadium, in dem emotionales Träumen und eine Verarbeitung und Speicherung des Erlebten stattfindet, und die NREM-Stadien, in denen eine Verfestigung der tagsüber stattgefundenen neuronalen Aktivität erfolgt. Auch werden einige regenerative Funktionen der Tiefschlafphase zugeordnet. Hierzu gehören die Freisetzung von Wachstumshormonen und die Hemmung von Stresshormonen.<sup>6</sup> Beides dient der Regeneration auf zellulärer Ebene im Bereich des Zellwachstums und in der Immunabwehr.

### **1.2.1 Schlafstörungen**

Nach heutiger Internationaler Klassifikation der Schlafkrankheiten (ICSD-3)<sup>7</sup> werden Schlafstörungen definiert, die auf einer Veränderung des Schlafprofils beruhen und zu einer Einschränkung in der Lebensqualität führen.

Die ICSD-3-Klassifikation unterteilt den nicht erholsamen Schlaf in 6 Gruppen:

1. Insomnie
2. Schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS)
3. Hypersomnie
4. Zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörung
5. Parasomnie
6. Schlafbezogene Bewegungsstörungen

#### **1.2.1.1 Schlafeffizienz**

Die Schlafeffizienz dient als Ausdruck der Wachzeit in Relation zur gesamten Schlafzeit.<sup>11</sup> Zur Berechnung wird folgende Formel verwendet:

$$\text{Schlafeffizienz} = (\text{Schlafdauer} \times 100) / \text{Bettliegezeit} = \%$$

Um eine Schlafstörung zu diagnostizieren, reicht die Schlafeffizienzbestimmung nicht aus. Doch kann sie einen sehr guten Hinweis auf eine Störung geben. Des Weiteren ist sie zur subjektiven Einschätzung der Schlafqualität ein äußerst gutes Instrument. Bei einer Schlafeffizienz < 80 % beginnt der schlechte Schlaf nach heutiger Internationaler Klassifikation der Schlafkrankheiten (ICSD-3).

### **1.2.2 Insomnie**

In einer Studie des RKI über Insomnie aus dem Jahr 2013 gaben knapp 30 % aller Befragten an, unter Einschlaf- oder Durchschlafstörungen zu leiden. Davon wiederum hatten fast 22 % eine schlechte Schlafqualität.<sup>8</sup> Auch wenn in dieser Stichprobe nur 5,7 % der Befragten Tagesbeeinträchtigungen beklagten und im Vergleich zu anderen Ländern wie Spanien mit 6,7 %, Italien mit 7 % oder Großbritannien mit sogar 22 % diese Zahl als niedrig erscheint, wird deutlich, wie hoch die Relevanz von Schlafstörungen in der Bevölkerung ist. Die Stichprobe zeigt, dass in Deutschland Frauen doppelt so häufig wie Männer von Insomnie betroffen sind. Am stärksten betroffen sind Frauen mit niedrigem sozialen Status (4-fach höheres Risiko) und Männer in Westdeutschland.

Eine Schätzung der direkten Kosten durch Insomnie nach Walsh et al.<sup>9</sup> über das Jahr 1995 betrug 13,9 Milliarden US-Dollar. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Kleinman et al.<sup>10</sup> 2009 mit einem Betrag von 15–17 Milliarden US-Dollar.

Eine Schlafstörung kann infolge einer Reihe von „Volkskrankheiten“ auftreten, wie z. B. bei Depression, Demenz, Herzinsuffizienz und Refluxkrankheit, aber auch durch verschriebene Medikamente wie Haloperidol oder Fluvoxamin und einen Suchtmittelgebrauch von Alkohol, Amphetaminen und Kokain hervorgerufen werden. In allen Fällen kommt es zu einer Lebensqualitätsminderung und zu einer erhöhten Mortalität.

### **1.2.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)**

Die SBAS werden nach der ICSD-3 in 4 Kategorien unterteilt:

1. Obstruktive Schlafapnoe
2. Zentrale Schlafapnoe
3. Schlafbezogene Hypoventilationsstörungen
4. Schlafbezogene Hypoxämiestörungen

Die einzelnen respiratorischen Ereignisse sind über die neueste Version 2.0 des American Academy of Sleep Medicine Manual for Scoring of Sleep and Associated Events klar definiert.

Auch wenn die Pathophysiologie der SBAS noch teils unzureichend geklärt ist, geht man zumindest von einer neuromuskulären oder zentralnervösen Fehlregulation aus. Diese Atmungsstörungen können zu Atemaussetzern oder einer Verringerung der Atmungstiefe führen. Eine Hypoxämie oder Hyperkapnie können zu einer darauffolgenden den Schlaf unterbrechenden Weckreaktion führen.

Die Häufigkeit der SBAS in einer normalen Population wurde von Young et al.<sup>12</sup> in einer Populationsgröße von 5115 Menschen untersucht. Von diesen hatten 53 % keine SBAS, 29 % hatten einen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) zwischen 5 und 14 und 18 % einen AHI > 15.<sup>13</sup> Der AHI gibt einen Hinweis auf eine SBAS und wird auch zum Therapieerfolg herangezogen. Berechnet wird er durch die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen; diese werden multipliziert mit 60 und durch die Gesamtschlafzeit dividiert. Von der AASM wurde eine Abstufung vorgenommen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Abstufung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Mild	5–15
Moderat	16–30
Schwer	> 30

Die Häufigkeit der SBAS bei vorbestehender Erkrankung, wie bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von < 45 %, wurde von Oldenburg et al.<sup>14</sup> untersucht.

Dort lag die Häufigkeit der schlafbezogener Atmungsstörungen bei

keine Atmungsstörungen:	24 %
obstruktives Schlafapnoe:	36 %
zentrales Schlafapnoe:	40 %

Dies zeigt eine große Prävalenz von SBAS in Verbindung mit Herzinsuffizienz im Vergleich zur normalen Population.

### 1.2.3.1 **Schlafapnoe**

Das Wort Apnoe kommt aus dem Griechischen und bedeutet Atempause. Definiert ist es durch eine Verminderung des Atemflusses um > 90 % des Ausgangswertes über mindestens 10 Sekunden.<sup>15</sup> Durch chemosensitive Rezeptoren wird der Sauerstoffpartialdruckabfall gemessen und eine sofortige neuronale Alarmreaktion über eine Erhöhung des Sympathikotonus ausgelöst. Es wird zeitgleich eine langsamer laufende Reaktion durch die Hormone Kortison und Adrenalin ausgelöst. Hierdurch kommt es zu einer kurzen Weckreaktion, die oft selbst nicht von dem Patienten wahrgenommen wird. Dieser pathophysiologische Verlauf kann mehr als 500-mal in der Nacht auftreten. Durch eine ständige Weckreaktion wird der Schlaf fragmentiert und u. a. die essenzielle Tiefschlafphase verkürzt bzw. komplett aufgehoben. Dieser Mechanismus verhindert einen erholsamen Schlaf.

#### 1.2.3.1.1 Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Bei der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) wird davon ausgegangen, dass es in der Nacht zu einer Einengung der oberen Atemwege kommt. Bei einem Kollaps der oberen Atemwege kommt es durch einen Sauerstoffabfall zu einer Weckreaktion mit einer folgenden Tonuserhöhung der Rachenmuskulatur. Diese führt wieder zu einer Öffnung der Atemwege. Der sich wiederholende Prozess führt zu einer

Schlaffragmentierung.<sup>16</sup> Die Erkrankung erhöht das Risiko für einen frühen Tod bei Männern<sup>17</sup> und auch das Risiko für einen plötzlichen Herztod bei Männern mittleren Alters.<sup>18</sup> Eine der häufigsten Komorbiditäten der OSA nach einer Studie von Chen et al.<sup>19</sup> ist die Depression.

Eine Therapieform ist die Überdruckbeatmungstherapie. Sie bedient sich dem Continuous Positive Airway Pressure (CPAP), einem konstanten positiven Überdruck, durch den eine erhöhte Menge an Luft nach der Expiration in der Lunge verbleibt. Dies hält die Atemwege offen und führt zu einer Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und somit zu einer erhöhten Oxygenierung des Blutes. Diese Therapieform führt zu einer signifikanten Verringerung der Mortalitäts- und Rehospitalisierungsrate.<sup>20</sup>

Die AASM gibt zur Einteilung der SBAS anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index folgende Richtwerte:

Tabelle 2: Einteilung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) anhand des AHI

Kategorie	AHI-Wert
Kein OSA	< 5
Leichte OSA	5–14
Mittelschwere OSA	15–30
Schwere OSA	> 30

#### 1.2.3.1.2 Zentrale Schlafapnoe (ZSA)

Bei der zentralen Schlafapnoe-Form liegt eine Funktionsveränderung des zentralen Nervensystems vor. Die oberen Atemwege bleiben geöffnet und die Atemmuskulatur von Brust und Zwerchfell führen keine Bewegung aus. Die zentrale Schlafapnoe betrifft vor allem ältere Menschen. Bekannte Risikofaktoren für eine zentrale Apnoe sind männliches Geschlecht, Vorhofflimmern, Alter > 60 Jahre und eine Hypokapnie < 38mmHg.<sup>21</sup> In Verbindung mit einer Herzinsuffizienz stellt die zentrale Schlafapnoe ein erhöhtes Risiko für eine erhöhte Mortalität<sup>22</sup> dar und ist einer der größten Risikofaktoren für eine Rehospitalisierung.<sup>23</sup>

Eine signifikante Verbesserung kann durch eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) erreicht werden.<sup>24</sup>

### **1.2.3.2 Cheyne-Stokes-Atmung (CSA)**

Die Cheyne-Stokes-Atmung ist nach den schottischen Ärzten John Cheyne und William Stokes benannt und durch ein Atmungsmuster mit sich wiederholenden Apnoen oder Hypopnoen im Verlauf charakterisiert. Sie stellt eine Sonderform der zentralen Apnoe dar. In der Polysomnografie sind nach der Definition der American Academy of Sleep Medicine mindestens 10 Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde zu beobachten. Auf jede Apnoe folgt ein Arousal oder/und bei Hypopnoen ein Sauerstoffsättigungsabfall von mindestens 3%. Die bedingte Weckreaktion und Hyperventilation werden ebenfalls meist nicht von den Patienten wahrgenommen. Die Ursache liegt bei der Erkrankung in einer ständigen und regelmäßigen Unter- bzw. Überschreitung des Sollwertes des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes im arteriellen Blut. Die CSA geht meist ohne Symptome einher, kann aber auch in einigen Fällen einen Effekt auf die subjektive Lebensqualität haben und zu Folgeerkrankungen<sup>25</sup> führen. Es besteht ein negativer Vorhersagewert der Überlebensrate bei der Cheyne-Stokes-Atmung wie bei den zentralen Atmungsstörungen bei Herzinsuffizienzpatienten.<sup>26</sup>

### **1.2.3.3 Hypopnoe**

Der Begriff Hypopnoe stammt aus dem Griechischen und setzt sich zusammen aus *hypo* (= unter) und *pnoe* (= Atmung) und bezeichnet ein Ereignis, bei dem es zu einer Verminderung des Atemflusses kommt.

Die Hypopnoe kann anhand der AASM unterschiedlich charakterisiert werden: zum einen durch einen Abfall des Atemflusses um 30% bei einem O<sub>2</sub>-Abfall von 4% und zum anderen durch einen Abfall des Atemflusses um 50%, während der O<sub>2</sub>-Gehalt um 3% abfällt oder ein Arousal folgt.<sup>27</sup> Auch hier kann es durch häufiges Auftreten von Weckreaktionen zu einer Schlaffragmentierung und damit zu einem nicht erholsamen Schlaf kommen.

### **1.3 Die kardiorespiratorische Polysomnografie**

Heutzutage gilt die kardiorespiratorische Polysomnografie als geeignetstes Verfahren, um Schlafstörungen zu diagnostizieren.<sup>28</sup> Der Polysomnograf besteht aus verschiedenen Messinstrumenten, die Veränderungen in der Nacht aufzeichnen. Die Ableitung der Hirnströme im Rahmen des Elektroenzephalogramms erfasst die Schlafphasen, Schlafstadienabläufe, Schlaftiefe und Schlafdauer. Komplementiert wird dies durch das Elektromyogramm (EMG), welches Muskelaktivierungen in der Kieferregion misst, und ein Elektroofokulogramm, welches die Augenbewegungen aufzeichnet und damit Aufschluss über die REM-Phase gibt. Ein Thermistor erfasst den oralen und nasalen Atemfluss, während zwei Atemgurte an Thorax und Abdomen die Atembewegung registrieren. Weiterhin besteht die kardiorespiratorische Polysomnografie aus einer Pulsoxymetrie, einem Elektrokardiogramm (EKG) und zwei EMG-Ableitungen zur Messung von periodischen Beinbewegungen (PML) an dem Musculus tibialis anterior. Im Schlaflabor besteht die akustische Überwachung zusätzlich aus einem Mikrofon und einer optischen Überwachung mittels Infrarotkamera.

### **1.4 Die Physiologie des Herzens und die Pathophysiologie der Herzinsuffizienz**

In dieser Studie soll die Frage geklärt werden, ob eine Verbesserung der Herzinsuffizienz zu einer Verbesserung der Schlafeffizienz führt.

Um die Herzinsuffizienz zu verstehen, ist ein grundlegendes Verständnis der Physiologie des Herz-Kreislauf-Systems notwendig.

Die wohl wichtigste Funktion des Herzens ist die Versorgung des gesamten Körpers mit Sauerstoff. Bei physiologischen Bedingungen befinden sich ca. 80 % des Blutes im Niederdrucksystem, welches sich zusammensetzt aus den Venen, dem rechten Teil des Herzens, dem Lungenkreislauf, dem linken Atrium und während der Diastole dem linken Ventrikel. Das Hochdrucksystem besteht aus dem linken Ventrikel in der Systole, den Arterien und Arteriolen, die als Widerstandsgefäße zählen. Bei einer gestörten Funktion des Herzens kann es zu einer Verminderung der Auswurfleistung kommen. Das mit Sauerstoff angereicherte Blut wird somit nicht ausreichend zu den Organen weitergeleitet. Dies kann in akuten Situationen zu lebensbedrohlichen Krisen führen. In einem chronischen Zustand liegt eine geringe, aber konstante Minderversorgung vor, die zu schnellen Erschöpfungszuständen unter Belastung

führen kann.

Der normale Referenzbereich der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) wurde von den 2005 veröffentlichten Echokardiografie-Richtlinien<sup>29</sup> wie folgt eingeteilt:

Tabelle 3: Referenzbereich der Pumpfunktion, normiert bei Mann und Frau

Referenzbereich	LVEF
Normal	≥ 55 %
Leichtgradig eingeschränkt	45–54 %
Mittelgradig eingeschränkt	30–44 %
Hochgradig eingeschränkt	< 30 %

Bei einer systolischen Herzinsuffizienz liegt eine verminderte Pumpfunktion vor, während es bei einer diastolischen zu einer verminderten Füllung kommt. In dieser Studie wurde die chronische systolische Herzinsuffizienz betrachtet.

Eine Schädigung des Herzmuskels kann durch ein ischämisches Ereignis ausgelöst werden. Hier kann es zu einer verminderten Kontraktionskraft und damit zu einem verminderten Auswurf kommen. Auch eine dilatative Kardiomyopathie führt zu einer verringerten Kontraktilität. Genauso wie bei einer Ischämie kann diese auch zu einer interventrikulären Asynchronie führen. Ursache hierfür kann ein Linksschenkelblock sein, bei dem sich die Reizweiterleitung entlang des Herzmuskels verändert.

Dies führt dazu, dass es während der Kontraktion zu einer Bewegung des Ventrikelseptums und der lateralen Wand des linken Ventrikels in dieselbe Richtung kommt. Dieser Mechanismus führt zu einem geminderten Auswurfvolumen. Häufig bestehen eine ineffektive Leistung und eine eingeschränkte Ejektionsfraktion schon vor einer Asynchronie. Die verminderte Herzleistung wird jedoch durch eine Asynchronie noch verstärkt.

Die chronische systolische Herzinsuffizienz wird zu zwei Drittel verursacht durch eine koronare Herzerkrankung. Bluthochdruck und Diabetes stellen Risikofaktoren dar, die einen großen Einfluss auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz haben.<sup>30</sup>

In dieser Studie wird genau diese Asynchronie aufgegriffen, die sich durch eine zusätzliche Behandlungsmöglichkeit von der Herzinsuffizienz ohne pathologische Asynchronie unterscheidet. Diese Behandlungsform ist die kardiale



Resynchronisationstherapie (CRT), die bei einer Herzinsuffizienz mit interventrikulärer Asynchronie indiziert ist.

### 1.5 Therapie der Herzinsuffizienz

Die grundlegende Therapie der Herzinsuffizienz ist abhängig von der Pathogenese und den bestehenden kardiovaskulären Risikofaktoren. Als Allgemeinmaßnahmen dienen u. a. Gewichtsreduktion, Kochsalzreduktion, limitierte Flüssigkeitszufuhr sowie angepasstes körperliches Training, um die Arbeitslast des Herzens zu reduzieren und eine weitere Schädigung des Myokards zu verhindern. Die Behandlung der Grunderkrankungen, die zu einer Herzinsuffizienz führen, steht immer im Fokus der Gesamttherapie. Zum Beispiel wird bei einem Herzklappenfehler eine Operation oder eine Ballonvalvuloplastie oder bei einem ischämischen Myokard eine Revaskularisation durchgeführt.

Zu den verschiedenen Ansätzen steht auch immer eine medikamentöse Therapie zur Verfügung. Diese richtet sich üblicherweise nach der New York Heart Association (NYHA)-Klassifikation:

Tabelle 4: NYHA-Klassifikation

NYHA-Stadien	Definition
NYHA-Stadium I	Keine Einschränkung der körperlichen Leistung bei bekannter Herzerkrankung
NYHA-Stadium II	Leichte Beschwerden bei alltäglicher körperlicher Belastung, keine Ruhebeschwerden
NYHA-Stadium III	Beschwerden bereits bei geringer körperlicher Belastung, keine Ruhebeschwerden
NYHA-Stadium IV	Ruhebeschwerden und Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten, Bettlägerigkeit

### 1.5.1 Medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz

Tabelle 5: Aktuelle medikamentöse Therapie anhand der ESC-Leitlinien 2012<sup>30</sup>

Arzneimittel		NYHA-Stadien			
		I	II	III	VI
ACE-Hemmer		Indiziert	Indiziert	Indiziert	Indiziert
Betablocker		Nach Herzinfarkt  Bei Hypertonie	Indiziert	Indiziert	Indiziert
Diuretika	Schleifen-		Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
	Thiazid-	Bei Hypertonie	Bei Flüssigkeitsretention	Indiziert	Indiziert
Aldosteron-Antagonisten			Nach Herzinfarkt	Indiziert	indiziert
AT1-Rezeptorblocker		Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz	Bei ACE-Hemmer-Intoleranz
Herzglykoside		Bei chron. tachyarrhythmischen Vorhofflimmern  Bei Sinusrhythmus nur als Reservemittel			
Antikoagulanzen		Bei Vorhofflimmern			
Amlodipin und Felodipin		Bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie oder Angina pectoris			

### 1.5.2 Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT)<sup>31</sup>

Das Grundprinzip der CRT besteht darin, das rechte Atrium sowie den rechten und den linken Ventrikel mit einer abgestimmten Impulsgabe wieder physiologisch und

synchron schlagen zu lassen. Dies soll zu einer erhöhten Auswurfraction führen. Die Elektrode für das rechte Atrium und den rechten Ventrikel werden wie bei einem normalen Schrittmacher platziert. Zusätzlich wird eine dritte Elektrode in den Sinus coronarius zur Stimulation des linken Ventrikels positioniert, um so eine optimale Synchronisation beider Ventrikel zu erreichen. Das CRT-Gerät kann außerdem mit einem Defibrillator ausgestattet sein (CRT-D), wie es in dieser Studie durchgehend der Fall war.

### 1.5.3 Die Relevanz der Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Gründe für eine Hospitalisierung und zählt zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland (Jahr 2012):

Tabelle 6: Häufigste Todesursachen in Deutschland (Auszug)<sup>32</sup>

ICD-10	Todesursache	Gestorbene (ohne Todgeburten)	
		Anzahl	Anteil (%)
I25	Chron. ischämische Herzkrankheit	71 655	8,2
I21	Akuter Myokardinfarkt	52 516	6,0
I50	Herzinsuffizienz	46 410	5,3
C34	Bösartige Neubildung in Bronchien und der Lunge	44 433	5,1
J44	Sonstige chron. obstruktive Lungenkrankheiten	26 654	3,1

Die Kosten wurden für 2008 von der Gesundheitsberichterstattung des Bundes mit über 3,2 Milliarden Euro angesetzt.<sup>33</sup> Sie ist somit eine der relevantesten Krankheiten in Deutschland.

Die Therapiemaßnahmen haben sich in den letzten Jahren in allen Bereichen verbessert. Nicht nur durch die medikamentöse Therapie, sondern auch durch die Implantation eines CRT-D-Gerätes konnte die Überlebensrate gesteigert werden. Die Relevanz dieser Studie wird außerdem bei Betrachtung des demografischen Wandels in Deutschland deutlich. Das Statistische Bundesamt gibt an, dass es durch den Rückgang der Geburten und die Zunahme der Lebenserwartung „im Jahre 2050 doppelt so viele 60-Jährige wie Neugeborene geben“ wird.<sup>34</sup> Die über 80-Jährigen werden von 4 Millionen auf 10 Millionen Menschen ansteigen und im Jahr 2060 wird sogar jeder Siebte in der Bevölkerung über 80 Jahre sein.<sup>35</sup> Die Herzinsuffizienz hat ihre höchste Prävalenz bei den über 65-Jährigen. Heute schon sind über 140 000 in Deutschland der über 80-Jährigen daran erkrankt. Bis zum Jahr 2050 wird die Zahl nach der Schätzung des Statistischen Bundesamtes auf über 350 000 steigen. Die Erkrankung bringt viele Komorbiditäten mit sich. Unter anderem gehört hierzu auch die schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS). Nach neueren Studien geht die Herzinsuffizienz in knapp 76 % der Fälle mit einer schlafbezogenen Atmungsstörung einher.<sup>36 37 21 38</sup> Diese verhindert nicht nur einen erholsamen Schlaf, sondern führt auch zu Folgeerkrankungen wie Bluthochdruck und Depression<sup>39</sup> und geht mit einer erhöhten Mortalität<sup>40</sup> einher.

Einige Studien zeigten eine signifikante Verbesserung der Herzinsuffizienz durch eine CPAP-Behandlung.<sup>36</sup> Andere zeigten eine Verringerung der Extrasystolen und Arrhythmien sowie eine reduzierte Nachlast unter CPAP.<sup>41</sup>

Doch besteht gerade bei Patienten mit einer CPAP-Behandlung eine hohe Abbruchrate der Therapie.<sup>42</sup> In dieser Studie befand sich kein Patient während des Untersuchungszeitraums in einer CPAP-Behandlung.

Eine Meta-Analyse von Lamba et al.<sup>43</sup> zeigte bei einer Behandlung mit einer CRT-D-Implantation eine deutliche Reduktion des AHI. Es kam spezifisch bei der zentralen Schlafapnoe zu einer signifikanten Verminderung der Symptomatik, während Patienten mit einer OSA keine Veränderung erfuhren:

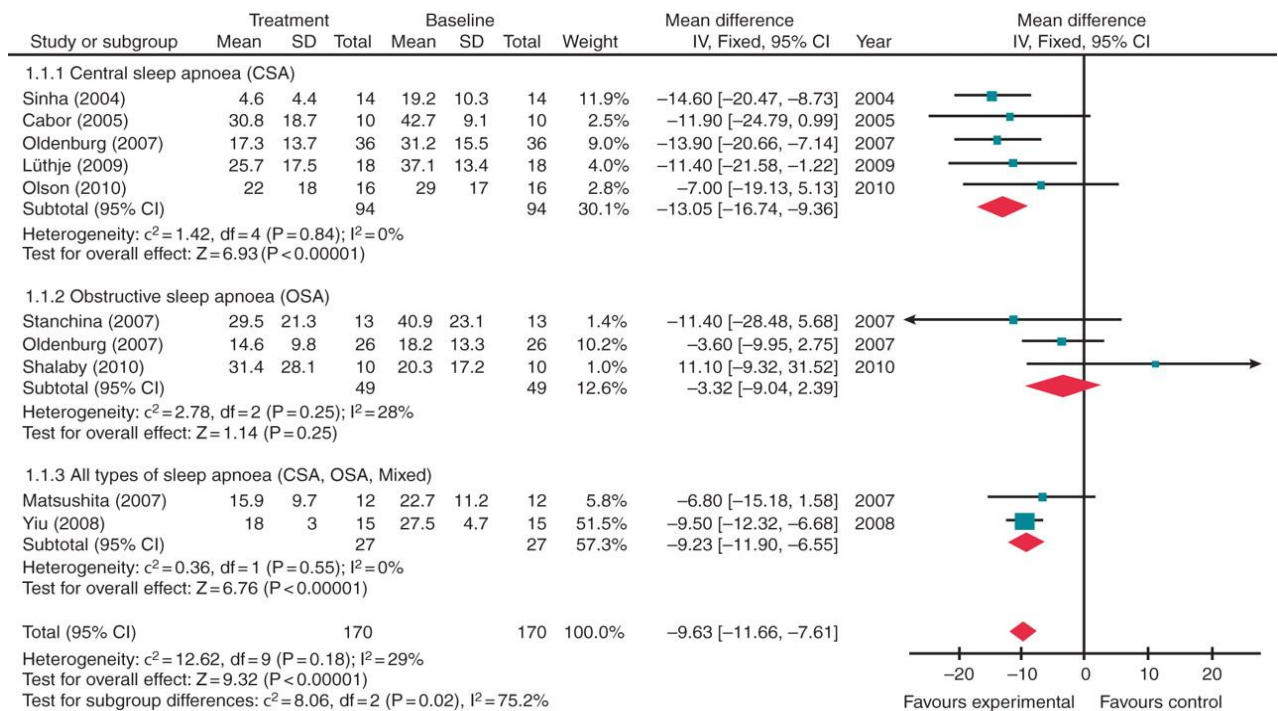


Abbildung 1: Meta-Analyse von Lamba et al.<sup>43</sup>

## 1.6 Wissenschaftliche Fragestellung

Das Ziel dieser Pilotstudie lag in der Ermittlung der Schlafveränderungen bei einer rein medikamentös behandelten Patientengruppe mit Herzinsuffizienz und einer Gruppe mit CRT-D-Implantation bei Herzinsuffizienz in einem zwölfmonatigen Zeitraum. Dabei wurden bestehende Schlafstörungen und Schlaferkrankungen in den Gruppen berücksichtigt und in den Vergleich miteinbezogen.

Die Hypothese dieser Studie lautet:

Bei einer Verbesserung der LVEF verbessert sich auch die Schlaffeffizienz.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen, mit denen sich diese Studie befasst:

1. Hat sich die Herzinsuffizienz im zwölfmonatigen Verlauf verbessert?
2. Inwieweit hat sich die Schlaffeffizienz nach kardialer Resynchronisationstherapie und in der Gruppe mit rein medikamentöser Behandlung verändert?
3. In welcher Gruppe hat es im zwölfmonatigen Verlauf Veränderungen bezüglich der Schlafapnoe gegeben?
4. Hat sich die subjektive Tagesmüdigkeit verbessert?

## **2 Material und Methodik**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine explorative, prospektive, unkontrollierte klinische Beobachtungsstudie. Sie wurde als monozentrische Studie in der Klinik für Kardiologie und Angiologie der Charité Berlin Campus Mitte und dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité durchgeführt.

### **2.2 Studienpatienten**

#### **2.2.1 Gruppe ohne CRT**

Die Patienten wurden im Zeitraum von Januar 2011 bis Mai 2014 an der Charité rekrutiert und in die Studie aufgenommen.

Das Patientenkollektiv wurde nach stationärer Aufnahme zur Behandlung der Herzinsuffizienz über die kardiologische Station (CCM), das Schlafzentrum der Charité oder das Advanced-Sleep-Labor rekrutiert.

Bei allen Patienten war anhand der aktuellen Leitlinien eine medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz indiziert.

##### **2.2.1.1 Die Einschlusskriterien**

1. Alter 18–99 Jahre
2. Männliches und weibliches Geschlecht
3. BMI < 40 kg/m<sup>2</sup>
4. Leitliniengerechte medikamentöse Behandlung der Herzinsuffizienz

##### **2.2.1.2 Die Ausschlusskriterien**

- Z. n. perkutaner transluminaler koronarer Angioplastie (PTCA), Kardiomyoplastie oder Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris oder zerebralem Insult innerhalb von 6 Wochen vor geplanter Aufnahme in die Studie
- Patienten mit Eisenmangel-Syndrom
- Lebenserwartung < 1 Jahr aufgrund einer nicht kardialen Erkrankung
- Erwartete eingeschränkte Compliance des Patienten aufgrund von fortgeschrittenem Alter, Sprachbarriere oder sonstigen Umständen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bekannter oder anhaltender Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den vergangenen 4 Wochen

- Geschäftsunfähigkeit oder sonstige Umstände, die es dem Patienten nicht ermöglichen, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie zu verstehen. Infolgedessen konnte nicht von einer vollständigen Erfassung der schriftlichen und mündlichen Aufklärung ausgegangen und die schriftliche Einverständniserklärung nicht abgegeben werden.
- Schilddrüsenfunktionsstörung
- Chronische Schmerzsymptomatik

#### **2.2.1.3 Abbruchkriterien**

Patienten lehnten die Nachuntersuchung aus zeitlichen Gründen oder durch Arbeitsbelastung ab.

### **2.2.2 CRT-Gruppe**

Die Patienten wurden im Zeitraum von Februar 2011 bis Juni 2013 an der Charité rekrutiert und in die Studie aufgenommen.

Das Patientenkollektiv wurde nach stationärer Aufnahme zur Behandlung der Herzinsuffizienz über die kardiologische Station (CCM) oder über die Herzinsuffizienzprechstunde (CCM) rekrutiert.

Bei allen Patienten war anhand der aktuellen Leitlinien eine kardiale Resynchronisationstherapie als nächster Behandlungsschritt indiziert.

#### **2.2.2.1 Die Einschlusskriterien**

1. Alter 18–99 Jahre
2. Männliches und weibliches Geschlecht
3. BMI < 40 kg/m<sup>2</sup>
4. CRT-Einschlusskriterien:
  - NYHA-Klassen III und IV (sollten gehfähig sein)
  - LVEF ≤ 35%
  - QRS ≥ 120 ms
  - Sinusrhythmus
  - Optimale medikamentöse Einstellung
  - Asynchrone Kontraktion bei komplettem Linksschenkelblock

#### **2.2.2.2 Die Ausschlusskriterien**

- Z. n. perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie (PTCA), Kardiomyoplastie oder Myokardinfarkt bzw. instabiler Angina pectoris oder zerebralem Insult innerhalb von 6 Wochen vor geplanter kardialer Resynchronisationstherapie

- Patienten mit Eisenmangel-Syndrom
- Lebenserwartung < 1 Jahr aufgrund einer nicht kardialen Erkrankung
- Erwartete eingeschränkte Compliance des Patienten aufgrund von fortgeschrittenem Alter, Sprachbarriere oder sonstigen Umständen
- Schwangerschaft und Stillzeit
- Bekannter oder anhaltender Medikamenten-, Drogen- oder Alkoholabusus
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie in den vergangenen 4 Wochen
- Geschäftsunfähigkeit oder sonstige Umstände, die es dem Patienten nicht ermöglichen, Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie zu verstehen. Infolgedessen konnte nicht von einer vollständigen Erfassung der schriftlichen und mündlichen Aufklärung ausgegangen und die schriftliche Einverständniserklärung abgegeben werden.
- Schilddrüsenfunktionsstörung
- Chronische Schmerzsymptomatik

#### **2.2.2.3 Abbruchkriterien**

Patienten lehnten die Nachuntersuchung aus Zeitgründen oder Arbeitsbelastung ab. In einem Fall verstarb der Patient im Untersuchungsintervall.

## **2.3 Untersuchungsmethoden**

### **2.3.1 Geräte**

#### **2.3.1.1 Kardiorespiratorische Polysomnografie**

Die kardiorespiratorische Polysomnografie ist eine nicht invasive Messmethode zur Bestimmung von verschiedenen Schlafstörungen wie der Schlafapnoe oder nächtlichen periodischen Beinbewegungen. Zur Aufzeichnung wurde das Gerät der Firma SOMNOmedics benutzt, siehe auch dazu Abbildung 2 und 3.

Die einzelnen sensorischen Komponenten des Gerätes sind Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) zur Messung der Aktivität des M. submentalis und der Mm. tibiales anteriores, Elektrokardiogramm (EKG), Pulsoxymeter, Thermistor (Temperatursensor zur Atemflussbestimmung), Staudruckmessung (Messung des Atemflusses) und zwei Effortgurte (thorakal und abdominal) zur Messung der Atmungsanstrengung.

In dieser Studie wurden die Messungen in Bezug auf das Vorhandensein von Erkrankungen, welche die Schlafeffizienz vermindern, untersucht.



### 2.3.1.2 Abbildung der kardiorespiratorischen Polysomnografie

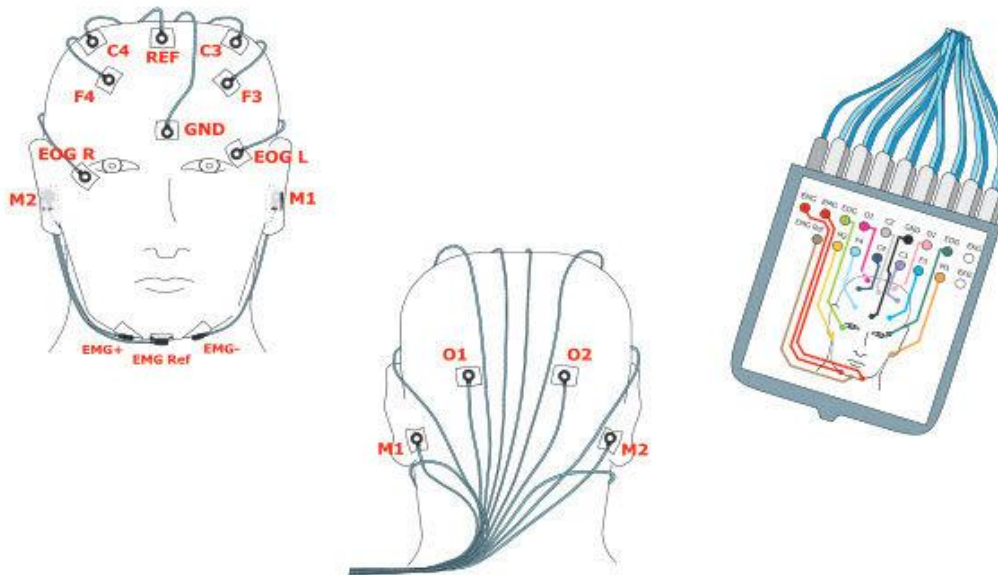


Abbildung 2: EEG- und EMG-Elektroden mit Elektrodenweiche

Die Abkürzungen stehen für den Ort oder die Funktion der Elektrode:

M1–2 Mastoid

O1–2 Okzipital

F1–4 Frontal

GND Groundelektrode

REF Referenzelektrode

EOG R und L Elektrookulografie rechts und links

EMG +, Ref und – Elektromyografie mit Referenzelektrode

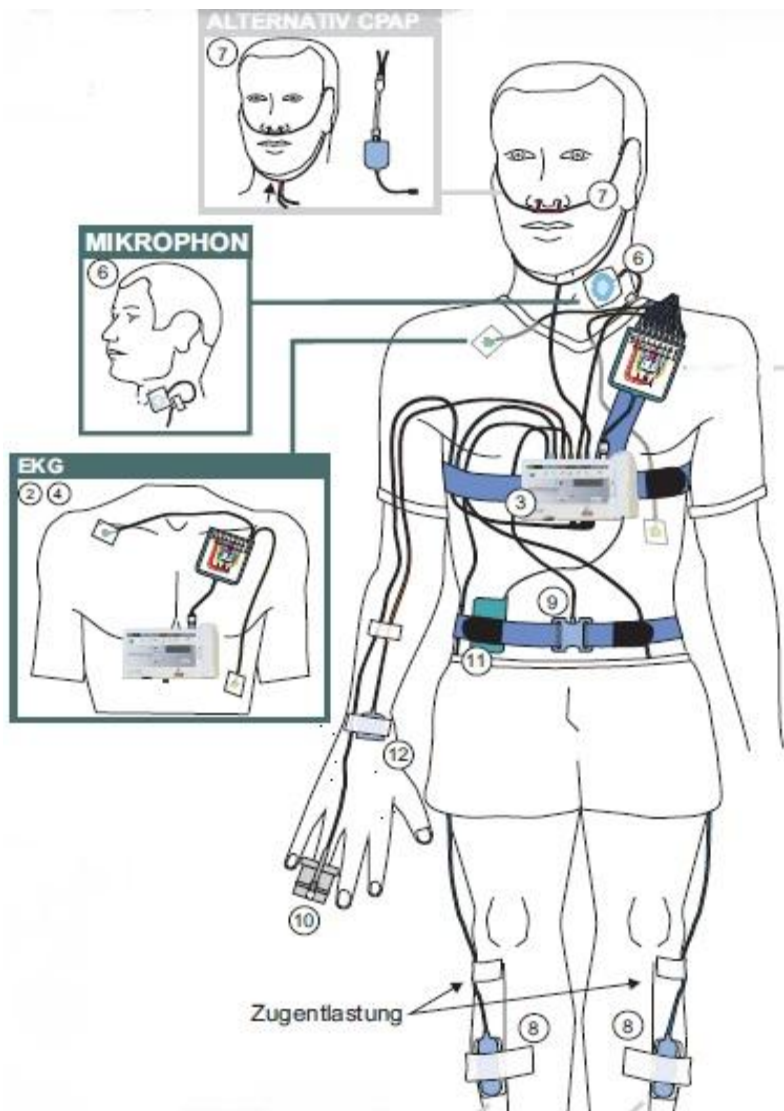


Abbildung 3: Restliches kardiorespiratorisches Polysomnografiegerät

- 1 EEG nicht auf der Abbildung abgebildet
- 2 EKG-Elektrode mit Elektrodenweiche
- 3 Somnoscreen-Aufzeichnungsgerät befestigt am thorakalen Effortgurt
- 4 EKG-Elektrode
- 5 EMG des M. submentalis und EOG nicht auf der Abbildung abgebildet
- 6 Mikrofön wurde nicht verwendet
- 7 Thermistor (Temperatursensor zur Atemflussbestimmung) mit Nasenbrille
- 8 Elektromyogramm (EMG) der Mm. tibiales anteriores (die Zugentlastung fand mit Leukosilk statt)
- 9 Abdominaler Effortgurt
- 10 Pulsoxymeter
- 11 Datenfunksender wurde nicht verwendet
- 12 Aktometer wurde nicht verwendet

### **2.3.1.3 Echokardiografiegerät und Elektrokardiogramm**

Durch die transthorakalen Echokardiografiegeräte vom Typ Ultraschall GE Vivid S6 wurde folgender Parameter standardmäßig erhoben:

- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Durch das Elektrokardiogramm wurde folgender Parameter standardmäßig erhoben:

- QRS-Zeit

Beide Untersuchungen sind nicht invasiv und wurden routinemäßig zu den entsprechenden Untersuchungsintervallen durchgeführt.

### **2.3.2 Statistische Software**

Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde das Programm SPSS (22.0, IBM Deutschland GmbH) benutzt. Zur Text- und Tabellenausarbeitung wurde mit Microsoft Office 2007 gearbeitet.

## **2.4 Studienablauf**

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in drei Schritten: Im ersten Schritt wurden die Akten der Patienten, die aufgrund einer Herzinsuffizienz in der Charité behandelt wurden, auf Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Im zweiten Schritt wurde die Zustimmung der Patienten zur anonymisierten Verwendung ihrer Daten eingeholt. Im letzten Schritt kam es bei der Gruppe ohne CRT zur Untersuchung im stationären Aufenthalt zu einer Kooperation mit dem Advanced-Sleep-Labor.

Alle 15 Patienten wurden zur Einstellung der medikamentösen Therapie zur Behandlung der Herzinsuffizienz ambulant gesehen. Es wurde eine konventionelle Obergrenze von 10 AHI angesetzt.<sup>72</sup> Bei allen Patienten lag mit einem AHI > 10 eine bekannte Schlafapnoe vor. Die Ein- und Ausschlusskriterien wurden anhand der bestehenden Akten geprüft. Die Routineuntersuchung mit einer kardiorespiratorischen Polysomnografie fand im Intervall von zwölf Monaten erneut im Advanced-Sleep-Labor statt. Der Fragebogen Epworth Sleep Scale wurde den Patienten jeweils beim Eintreffen zur Untersuchungsnacht ausgehändigt.

Die CRT-Patienten wurden zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme zur CRT-D-Implantation auf die kardiologische Station der Charité Campus Mitte über die Studie und die polysomnografische Untersuchung aufgeklärt. Bei zugrunde liegendem Interesse wurde die Zustimmung zur anonymen Datenauswertung für die Studie eingeholt.

Viele der Patienten wurden schon in der Vergangenheit mit einer kardiorespiratorischen Polysomnografie untersucht und waren so mit dem Gerät und dem Ablauf vertraut.

Die erste Messung – ein bis zwei Nächte vor der Implantation des CRT-D-Gerätes – wurde auf der kardiologischen Station durchgeführt. An diesem Abend erhielten die Patienten gegen 20 Uhr den standardisierten Fragebogen ESS; dieser wurde direkt ausgefüllt und wieder eingesammelt. Gegen 21 Uhr wurde das Polysomnografiegerät den Patienten im Patientenzimmer angelegt.

Zwischen 6:30 und 7:30 Uhr am darauffolgenden Tag wurde die Messung abgeschlossen.

Direkt nach der Operation sollte eine zweite Messung mit dem Polysomnograf erfolgen. Jedoch lehnten 13 Patienten wegen starker postoperativer Schmerzen diese Untersuchung ab.

Nach Auswertung der erhobenen Daten wurde aus diagnostischem Anlass zur Abklärung bei entsprechenden Befunden eine weitere Untersuchung im Schlaflabor des Virchow-Klinikums in einem postoperativen Zeitraum von 6–12 Monaten veranlasst.

Bei einigen Patienten kam es durch das Auslassen des regulären Kontrolltermins zu einem Abbruch der Teilnahme.

Zur Nachuntersuchung fanden sich die Patienten gegen 18 Uhr im Schlafzentrum des Virchow-Klinikums ein. Gegen 21 Uhr erfolgte die Vorbereitung zur polysomnografischen Untersuchung. Die Abnahme des Gerätes am Folgetag fand zwischen 6:30 und 7:30 Uhr statt.

Allen Patienten wurde vor der Nachuntersuchung der Fragebogen ESS zugesandt, um herauszufinden, inwieweit sich die subjektiv empfundene Tagesmüdigkeit geändert hatte.

Zu jeder diagnostischen Nacht, also in der initialen Untersuchung und 6 Monate später in der Verlaufskontrolle, wurde der BMI erhoben.

Daraufhin konnten die Patienten anhand der BMI-Einteilung der World Health Organization (WHO) eingestuft werden:

Tabelle 7: BMI-Einteilung der WHO

Kategorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Körpergewicht
Starkes Untergewicht	< 16,0	Untergewicht
Mittleres Untergewicht	16,0–16,99	
Leichtes Untergewicht	17,0–18,49	
Normalgewicht	18,5–24,99	Normalgewicht
Präadipositas	25,0–39,99	Übergewicht
Adipositas Grad I	30,0–34,99	Adipositas
Adipositas Grad II	35,0–39,99	
Adipositas Grad III	≥ 40,0	

Falls eine Anreise zum Virchow-Klinikum aus persönlichen Gründen nicht stattfinden konnte, wurde die polysomnografische Untersuchung bei den entsprechenden Patienten zu Hause durchgeführt. Dies war bei einem Patienten der Fall.

Der tabellarische Studienablauf zeigt eine Übersicht über die einzelnen Arbeitsschritte, die zu den Untersuchungs Nächten oder im Vorfeld stattfanden:

Tabelle 8: Tabellarischer Studienablauf der zwei Diagnostiknächte

	Erste Diagnostiknacht	Zweite Diagnostiknacht
Durchsicht der Patientenakte	+	
Aufklärung des Patienten	+	
Ein-/Ausschlusskriterien	+	+
Abgabe der Einverständniserklärung	+	
BMI-Berechnung	+	+
Blutdruck	+	+
Polysomnografische Messung	+	+
Fragebogen ESS	+	+
Transthorakale Echokardiografie	+	+

### **2.4.1 Schlafmessung**

Zur Vermeidung von Messfehlern und Abweichungen durch Herstellerunterschiede wurde die Schlafmessung in den beiden Diagnostiknächten mit einem Gerät vom selben Hersteller (SOMNOmedics) durchgeführt.

Die Aufklärung, das Anschließen des Polysomnografen sowie die Betreuung sowohl auf der kardiologischen Station als auch im Schlafzentrum des Virchow-Klinikums erfolgten jeweils durch einen erfahrenen Nachtdienst (eingearbeitete Medizinstudenten).

Eine audiovisuelle Überwachung der Studienteilnehmer über Kamera und Sprechanlage konnte im Schlafzentrum gewährleistet werden.

Die Aufzeichnung wurde in beiden Nächten nach neuneneinhalb Stunden beendet.

Die Zubettgehzeiten unter den Studienteilnehmern waren weitestgehend homogen.

### **2.4.2 Auswertung der diagnostischen Nächte**

Nach Ausbildung und unter konsequenter Betreuung durch eine Medizin-technische Assistentin des Schlafzentrums fand die Auswertung der Messungen von dem Doktoranden nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) und der American Association of Sleep Medicine (AASM, 2012) statt. Die Hypopnoen wurden per der Definition nach Abfall des Atemflusses um 30 % und bei einem O<sub>2</sub>-Abfall von 4 % beurteilt.<sup>27</sup> Ab einem AHI von  $\geq 10$  wurde dies als eine SBAS definiert.<sup>72</sup>

Die Verlaufsmessungen im Schlaflabor wurden ausschließlich von der Medizin-technischen Assistentin analysiert. Um mögliche Abweichungen der Ergebnisse von Messung und Analyse durch zwei Auswerter zu vermeiden, wurden jeweils beide Analysen von ein und derselben MTA, welche auch die Betreuung des Doktoranden übernahm, vorgenommen.

### **2.4.3 Subjektive Bewertungsmöglichkeit des Schlafes**

#### **2.4.3.1 Fragebögen**

##### **1. Epworth Sleeping Scale (ESS)<sup>71</sup>**

Der ESS ist ein von Murray Johns 1991 entwickeltes Testverfahren zur Abschätzung der subjektiven Tagesschläfrigkeit. Zur Messung werden subjektive Angaben in 8 typischen Situationen, in denen der Befragte zwischen 0 Punkten (würde nicht einschlafen können) bis maximal 3 Punkte (schläft mit hoher Wahrscheinlichkeit ein)

verteilen kann, gemacht. Aus der Summe entsteht eine Einschätzung der Tagesschläfrigkeit. Bei Werten  $\geq 10$  sollte ein Abklärung stattfinden, während bei Werten  $\geq 15$  eine pathologische Tagesschläfrigkeit vorliegt und von einer Schlaferkrankung ausgegangen werden kann.

In dieser Studie wurde die Version der DGSM benutzt.

## **2.5 Statistik**

Die für die statistische Analyse erfassten Daten wurden in Excel aufgenommen und zur Auswertung auf SPSS transferiert.

Die Fallzahlberechnung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Die Auswertung der erhobenen Daten wurde vom Doktoranden selbstständig durchgeführt.

Zur Analyse wurden alle erhobenen Werte in einer deskriptiven Darstellung von Mittelwert, Median und Standardabweichung abgebildet.

Zur Auswertung der Veränderungen der Schlafeffizienz, der LVEF, des AHI und des ESS wurde für die intraindividuellen Veränderungen der gepaarte t-Test durchgeführt.

## **2.6 Ethische Grundlagen und Datenschutz**

Die in dieser Studie benutzten Daten wurden in Routineuntersuchungen erhoben und sind nach Aussage des Ethikausschusses verwendbar ohne Votum. Es wurde dieser Studie ein Ethikvotum unter der Auftragsnummer EA4/144/13 erteilt.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Zusammenfassung der Hauptbefunde

Die Gruppen zeigten unterschiedliche Entwicklungen in dem zwölfmonatigen Untersuchungszeitraum siehe dazu auch Tabelle 9.

In der Gruppe ohne CRT verschlechterte sich die Schlafeffizienz signifikant, während die LVEF und der AHI konstant blieben.

In der CRT-Gruppe verbesserte sich die LVEF signifikant, während die Schlafeffizienz und der AHI konstant blieben.

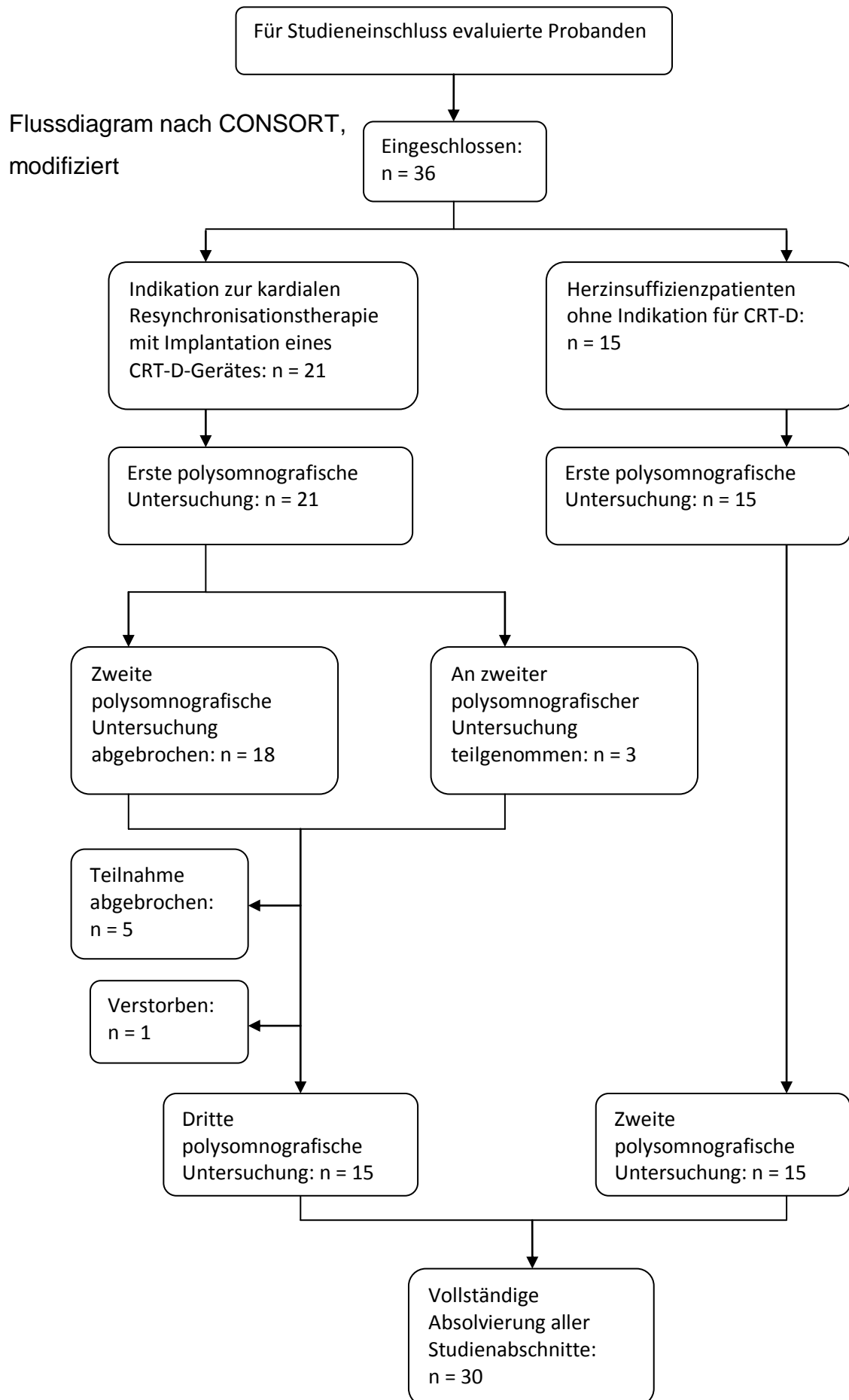
Tabelle 9: Überblick über beide Gruppen

Gruppe ohne CRT	CRT-Gruppe
Signifikant verbessert:	Signifikant verbessert:
	- LVEF
Nicht signifikant / konstant geblieben:	Nicht signifikant / konstant geblieben:
- LVEF	- Schlafeffizienz
- AHI	- AHI
Signifikant verschlechtert:	Signifikant verschlechtert:
- Schlafeffizienz	

#### 3.2 Patientenpopulation

In dem zweijährigen Erhebungszeitraum wurden insgesamt 36 Patienten mit chronischer systolischer Herzinsuffizienz untersucht, wovon 21 Probanden zur CRT-Gruppe und 15 zur Gruppe ohne CRT gezählt wurden. Die CRT-Gruppe wurde vor der Implantation einer polysomnografischen Untersuchung unterzogen. 15 Patienten dieser Gruppe nahmen an der Verlaufsuntersuchung 6–12 Monate später teil. 5 Patienten entschieden sich gegen eine weitere Untersuchung und ein Patient verstarb in dem Zeitfenster. Die restlichen 15 Probanden wurden nicht mit einem CRT-D ausgestattet, da es keine medizinische Indikation zu einer kardialen Resynchronisationstherapie gab. Diese Gruppe erhielt eine leitliniengerechte medikamentöse Behandlung. Die polysomnografische Nachuntersuchung fand für die Gruppe nach 12 Monaten statt.

Die Veränderungen der Studienpopulation wurden im Flussdiagramm anhand der CONSORT-Richtlinien modifiziert dargestellt:



Die rein medikamentöse Gruppe und die CRT-Gruppe bestanden im Verlauf aus jeweils 15 Patienten, die sich im Alter und Geschlecht weitgehend homogen präsentierten.

In beiden Gruppen lag der Altersdurchschnitt bei über 65 Jahren (CRT-Gruppe: 68 Jahre; Gruppe ohne CRT: 73 Jahre).

Die Ätiologie der Herzinsuffizienz bestand in der CRT-Gruppe überwiegend in einer dilatativen Kardiomyopathie (DCM), während in der Gruppe ohne CRT-Implantation die ischämische Kardiomyopathie (ICM) überwog. In beiden Gruppen zeigte sich eine durchgehende Präsenz einer koronaren Herzkrankheit (KHK) als weiterer ätiologischer Faktor (Tabelle 10).

Tabelle 10: Überblick über die Herzinsuffizienzätiologie in beiden Gruppen

		Gruppe ohne CRT	CRT-Gruppe
Ätiologie		15 ICM* 1 DCM** 11 KHK***	8 ICM* 8 DCM** 8 KHK***
Alter (Mittelwert)		73 Jahre	68 Jahre
Gesamtzahl		15	15
Geschlecht	Männer	13	12
	Frauen	2	3
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		26	28

\* ischämische Kardiomyopathie

\*\* dilatative Kardiomyopathie

\*\*\* koronare Herzkrankheit

Damit befinden sich beide Gruppen nach den Richtlinien der World Health Organization (WHO) im präadipösen Zustand.

### 3.3 Veränderung der LVEF

#### 3.3.1 Gruppe ohne CRT

Alle Daten der Gruppe wurden vollständig in die Studie aufgenommen und analysiert. Die LVEF zeigte sich im Mittelwert nahezu konstant zum zwölf Monate später durchgeführten Untersuchungszeitpunkt.

Eine Verschlechterung der LVEF wurde definiert mit einem Abfall von >3%.

Eine Veränderung um weniger oder gleich 3% im Sinne einer Verschlechterung oder Verbesserung galt als konstanter Werteverlauf. Weiterhin wurde ein Anstieg von über 3% über den Ausgangswert als eine Verbesserung gewertet. Dies sollte Schwankungen bei der manuellen Untersuchung berücksichtigen und der Krankheitsentwicklung genug Raum einräumen.

Die Ejektionsfraktion wurde nach Simpson gemessen; dabei werden die Flächen des linken Ventrikels in Diastole und Systole planimetrisch vermessen.

Innerhalb der Gruppe ohne CRT blieb im Mittelwert die LVEF nahezu konstant.

Tabelle 11: Signifikanz der LVEF Veränderung in der Gruppe ohne CRT

Gruppe ohne CRT	Initial	Verlauf	Signifikanz
LVEF (%)	35 ± 8	36 ± 11	n. s.

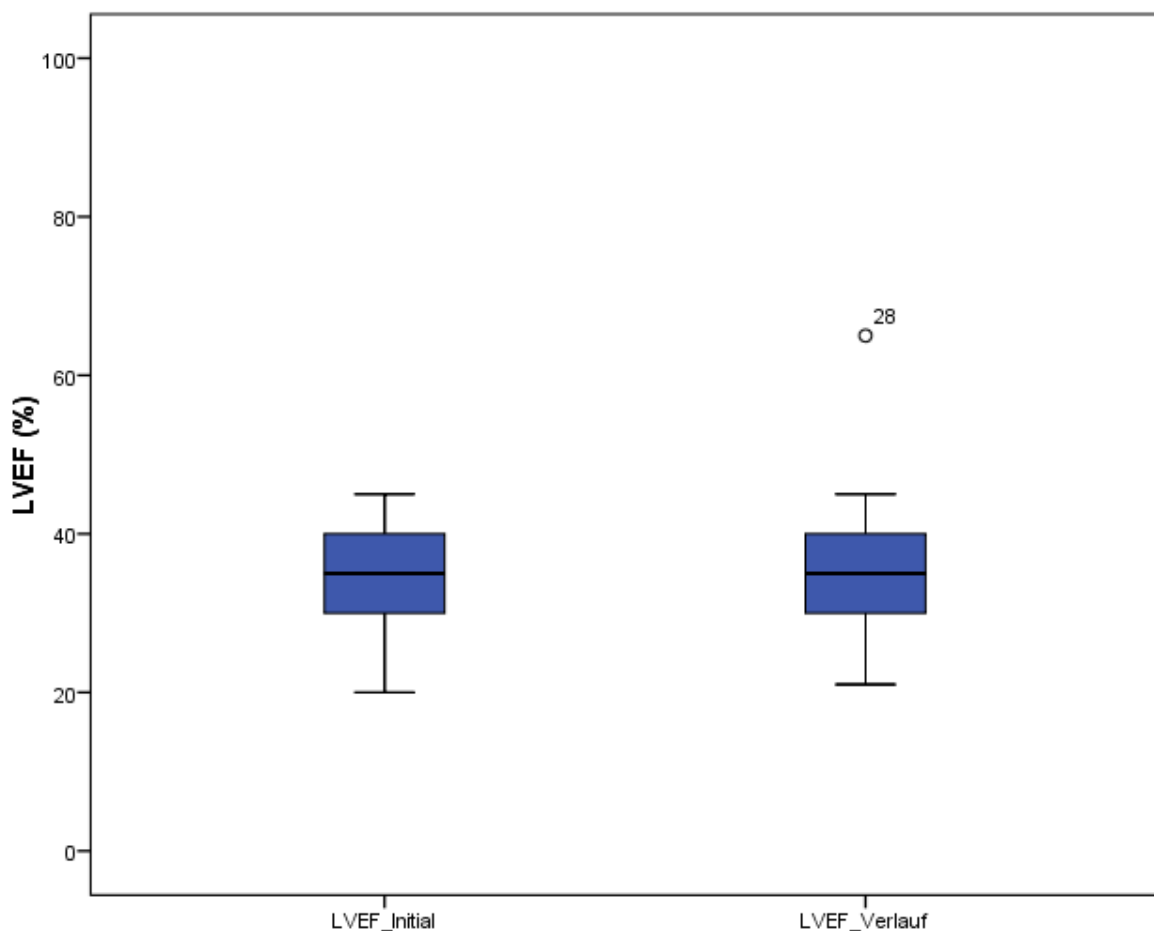


Abbildung 4: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung der LVEF der Gruppe ohne CRT-Implantation

### 3.3.2 CRT-Gruppe

Die Daten der CRT-Gruppe wurden vollständig in die Studie aufgenommen und analysiert.

Alle Patienten wurden erfolgreich mit einem CRT-D-Gerät ausgestattet, davon zeigten zwölf in der Verlaufsuntersuchung eine signifikante Verbesserung der LVEF. Zusätzlich bei diesen zwölf Patienten verbesserte sich mindestens einer der Parameter Schlafeffizienz und AHI signifikant.

Die restlichen drei Patienten erfuhren eine Verschlechterung der Auswurfraction im Verlauf.

Tabelle 12: Signifikanz der LVEF-Veränderung in der CRT-Gruppe

CRT-Gruppe	Initial	Verlauf	Signifikanz
LVEF (%)	23 ± 8	29 ± 9	0,01

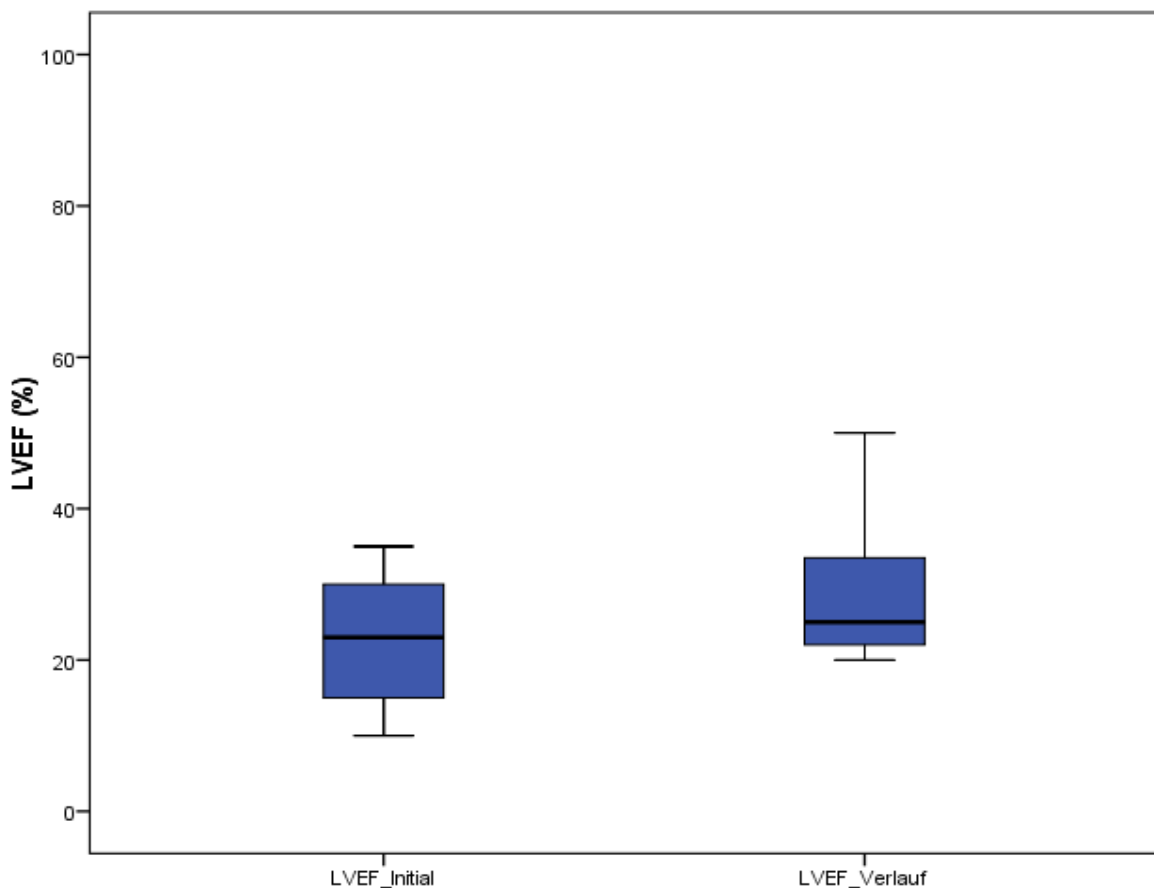


Abbildung 5: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung der LVEF der CRT-Gruppe

### 3.4 Veränderung der Schlafeffizienz

#### 3.4.1 Gruppe ohne CRT

Die Schlafeffizienz wurde bei einem Altersdurchschnitt von über 65 Jahren<sup>45</sup> mit 80 % und mehr als normal definiert.

Innerhalb der Gruppe ohne CRT lag der Durchschnitt bei 80 %. Im Verlauf kam es zu einer deutlichen Verschlechterung der Schlafeffizienz.

Tabelle 13: Signifikanz der Schlafeffizienz-Veränderung in der Gruppe ohne CRT

Gruppe ohne CRT	Initial	Verlauf	Signifikanz
Schlafeffizienz (%)	80 ± 11	69 ± 15	0,03

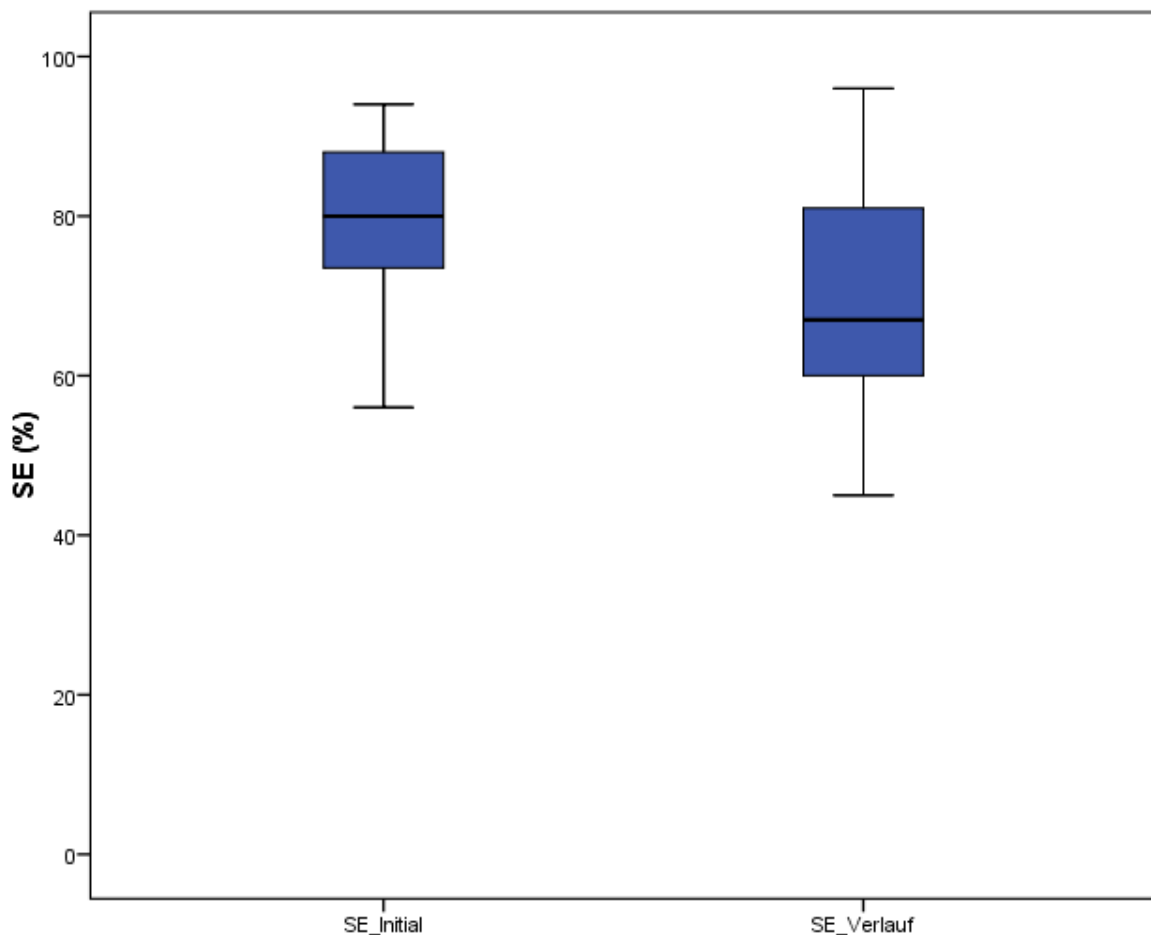


Abbildung 6: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung der Schlafeffizienz der Gruppe ohne CRT

### 3.4.2 CRT-Gruppe

Bei allen Patienten aus der CRT-Gruppe lag eine Schlafeffizienz von unter 80 % vor. Nach CRT-D-Implantation fand eine Verbesserung der Schlafeffizienz bei neun Patienten statt, wobei bei sieben auch eine Verbesserung der LVEF nachzuweisen war. Eine Verschlechterung trat bei sechs Patienten auf. Hierbei kam es bei drei Patienten zusätzlich zu einer Verschlechterung der LVEF. Innerhalb der CRT-Gruppe stellte sich die Verbesserung der Schlafeffizienz nicht statistisch signifikant dar.

Tabelle 14: Signifikanz der Schlafeffizienz-Veränderung in der CRT-Gruppe

CRT-Gruppe	Initial	Verlauf	Signifikanz
Schlafeffizienz (%)	59 ± 13	63 ± 20	n. s.

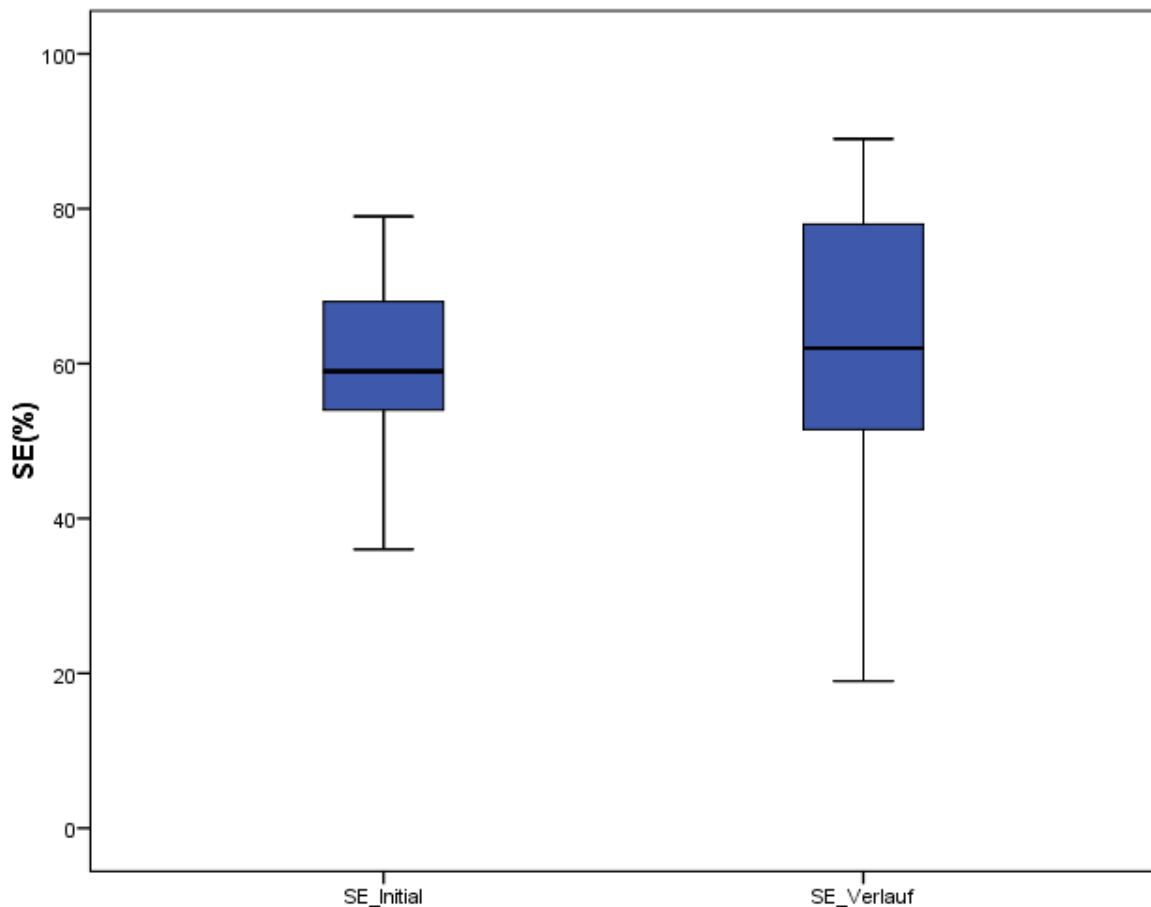


Abbildung 7 Initial- und Verlaufsgegenüberstellung der Schlafeffizienz in der CRT-Gruppe

### 3.5 Veränderung der schlafbezogenen Atmungsstörungen

#### 3.5.1 Gruppe ohne CRT

In der Gruppe ohne CRT lag bei allen Patienten initial ein AHI > 10 vor. Die Grenze, ab der ein AHI als SBAS gezählt wurde, lag bei 10. Somit lag eine SBAS bei allen Patienten in der initialen Messung vor. Im Verlauf des zwölfmonatigen Untersuchungszeitraums war der Mittelwert rückläufig von 36 auf 32. Wegen vieler Ausreißer wurde der Median angewandt. Dieser blieb im Verlauf nahezu konstant mit einem Anstieg von 35 auf 37.

Tabelle 15: Signifikanz der SBAS-Veränderung (Median) im Verlauf in der Gruppe ohne CRT-Implantation

Gruppe ohne CRT	Initial	Verlauf	Signifikanz
SBAS (AHI)	35 ± 15	37 ± 18	n. s.

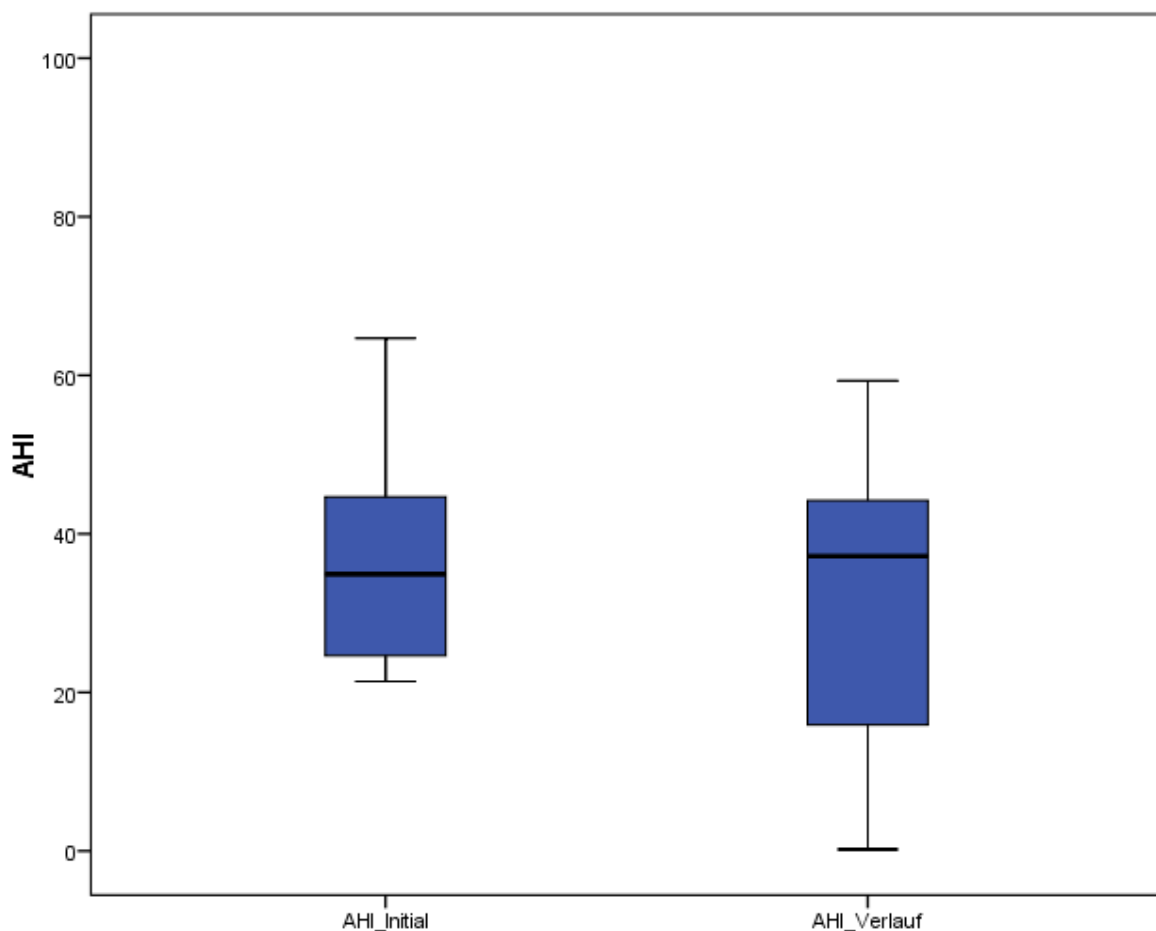


Abbildung 8: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung des AHI der Gruppe ohne CRT



Für einen direkten Überblick über die Anzahl der zentralen und obstruktiven Apnoen sowie der Hypopnoen werden diese in einer Tabelle aufgelistet:

Tabelle 16: Überblick über die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen der Gruppe ohne CRT

	Initial	Verlauf
Zentrale Apnoe	1427	709
Obstruktive Apnoe	976	530
Hypopnoe	973	1221

### 3.5.2 CRT-Gruppe

Innerhalb des zwölfmonatigem Untersuchungszeitraums zeigten 12 Patienten aus der CRT-Gruppe eine schlafbezogene Atmungsstörung mit einem AHI > 10.

Da einige Ausreißer in der Gruppe vorlagen, wurde für die AHI nicht der Mittelwert, sondern der Median als Vergleichswert benutzt.

Innerhalb der CRT-Gruppe zeigte sich im Verlauf keine signifikante Änderung der schlafbezogenen Atmungsstörungen.

Tabelle 17: Signifikanz der SBAS Veränderung (Median) im Verlauf in der CRT-Gruppe

CRT-Gruppe	Initial	Verlauf	Signifikanz
SBAS (Median AHI)	10 ± 15	11 ± 23	0,21

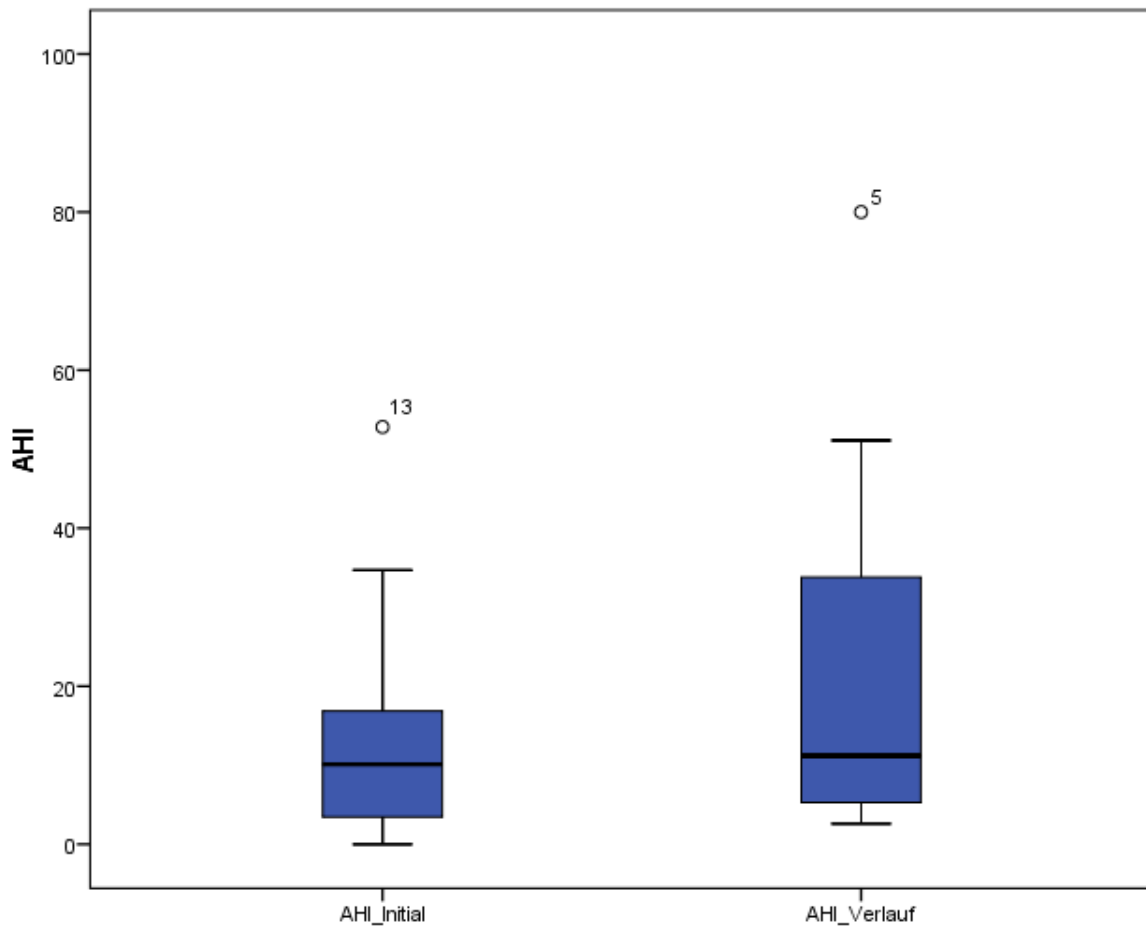


Abbildung 9: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung des AHI der CRT-Gruppe

Für einen direkten Überblick über die Anzahl der zentralen und obstruktiven Apnoen sowie der Hypopnoen werden diese in einer Tabelle aufgelistet:

Tabelle 18: Überblick über die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen der CRT-Gruppe

	Initial	Verlauf
Zentrale Apnoe	131	396
Obstruktive Apnoe	120	407
Hypopnoe	481	455

### 3.6 Betrachtung der Ausreißer in den einzelnen Untersuchungen

Eine genauere Betrachtung der Ergebnisse wird herangezogen, um Ausreißer zu entdecken. Dazu werden die untersuchten Parameter BMI, Alter, Geschlecht und Komorbiditäten herangezogen, um Einflüsse, die zu den Ausreißern geführt haben, aufzudecken.

#### 3.6.1 Veränderung der LVEF

##### 3.6.1.1 Gruppe ohne CRT

In der genaueren Betrachtung der Gruppe ohne CRT zeigte sich, dass zwei Drittel eine leichte Verbesserung aufwiesen, während die restlichen Teilnehmer sich mit 7 % verschlechterten. Im Durchschnitt bestand im Verlauf eine durchgehend mittelgradige Einschränkung der LVEF. Die Patienten der zwei Gruppen waren weitestgehend homogen in Alter, Geschlecht, BMI und AHI. Es konnte keine Erklärung für den unterschiedlichen Verlauf der zwei Kollektive entdeckt werden.

Tabelle 19: Patienten gruppiert anhand der LVEF-Veränderung der Gruppe ohne CRT

Messgröße	LVEF mit Verbesserung	LVEF ohne Verbesserung
Anzahl	n = 10; m = 9, f = 1	n = 5; m = 1, f = 1
LVEF (%)		
- Initial	33	38
- Verlauf	38	31

##### 3.6.1.2 CRT-Gruppe

In der CRT-Gruppe kam es bei drei Patienten zu keiner Verbesserung der LVEF. Es kam zu einer signifikanten Verschlechterung um 8 %. Diese Patienten hatten initial die langsamste QRS-Zeit und im Verlauf eine geringere Verkürzung der selbigen als der Durchschnitt der Gruppe. Sie waren signifikant jünger als der Durchschnitt und ausschließlich männlichen Geschlechtes. Es bestand kein Unterschied in BMI und Komorbiditäten von den übrigen Patienten.

Durch die Faktoren BMI, Alter, Komorbiditäten und Funktionalität des CRT-D-Gerätes konnte nicht geklärt werden, warum keine Verbesserung auftrat.

Tabelle 20: Patienten gruppiert anhand der LVEF-Veränderung der Gruppe mit CRT

Messgröße	LVEF mit Verbesserung	LVEF ohne Verbesserung
Anzahl	n = 12; m = 9, f = 3	n = 3; m = 3
LVEF (%)		
- Initial	21	30
- Verlauf	31	22
Alter (Mittelwert Jahre)	69	61
BMI	27	26
Durchschnitt QRS (ms)		
- Initial	155	164
- Verlauf	131	143

### 3.6.2 Veränderung der Schlaffeffizienz

#### 3.6.2.1 Gruppe ohne CRT

In der Gruppe ohne CRT verbesserten sich drei Patienten in ihrer Schlaffeffizienz. Die restlichen zwölf Patienten verschlechterten sich signifikant. Die Teilnehmer beider Gruppen waren in Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und BMI weitestgehend konform. Eine Klärung, wie es bei diesen drei Patienten zu einer Verbesserung kam, konnte unter den untersuchten Einflüssen nicht eruiert werden.

Tabelle 21: Patienten gruppiert anhand der Schlaffeffizienzveränderungen der Gruppe ohne CRT

Messgröße	Schlaffeffizienz mit Verbesserung	Schlaffeffizienz ohne Verbesserung
Anzahl	n = 3; m = 3	n = 12; m = 10, f = 2
Schlaffeffizienz (%)		
- Initial	74	80
- Verlauf	87	64
LVEF (%)		
- Initial	41	33
- Verlauf	35	36

### 3.6.2.2 CRT-Gruppe

Eine Einteilung der CRT-Gruppe nach Verbesserung und Verschlechterung der Schlafeffizienz zeigt, dass zwei Drittel der Patienten eine signifikante Verbesserung dieser erfuhren. Auch waren die Patienten in Alter, Geschlecht und BMI konform verteilt. Die Gruppe ohne Verbesserung der Schlafeffizienz hatte im Mittelwert eine 5% niedrigere LVEF als die Gruppe mit einer Verbesserung. Zwar kam es im Verlauf zu einem Anstieg von 6%, doch blieben diese Patienten im Bereich der hochgradigen Einschränkung, während die restlichen den Sprung in den Referenzbereich einer mittelgradigen Einschränkung schafften. Dies könnte einen Erklärungsansatz dafür liefern, warum über einen einjährigen Verlauf eine Verschlechterung der Schlafeffizienz stattfand.

Tabelle 22: Patienten gruppiert anhand der Schlafeffizienzveränderungen der Gruppe mit CRT

Messgröße	Schlafeffizienz mit Verbesserung	Schlafeffizienz ohne Verbesserung
Anzahl	n = 10; m = 8, f = 2	n = 5; m = 4, f = 1
Schlafeffizienz (%)		
- Initial	54	68
- Verlauf	73	43
LVEF (%)		
- Initial	25	20
- Verlauf	30	26

### 3.6.3 Veränderung der schlafbezogenen Atmungsstörungen

#### 3.6.3.1 Gruppe ohne CRT

Unter diesem Parameter kam es zu keinen Ausreißern in der Gruppe. Alle 15 Patienten hatten eine SBAS. Bei allen blieb diese weitestgehend konstant.

Tabelle 23: Patienten gruppiert anhand bestehender SBAS der Gruppe ohne CRT

Messgröße	Herzinsuffizienz mit SBAS	Herzinsuffizienz ohne SBAS
Geschlecht	n = 15	n = 0
SBAS (Median)		
- Initial	35	
- Verlauf	37	
LVEF (%)		
- Initial	35	-
- Verlauf	36	-

#### 3.6.3.2 CRT-Gruppe

Bei neun Patienten trat eine Verbesserung der SBAS auf. In den beiden Gruppen gab es einen signifikanten Anstieg der LVEF. Beide Gruppen stellten sich weitestgehend homogen in BMI, Alter, Geschlecht und Komorbiditäten dar.

Tabelle 24: Patienten gruppiert anhand bestehender SBAS der Gruppe mit CRT

CRT-Gruppe	Initial ohne SBAS, im Verlauf verschlechtert	Initial mit SBAS, im Verlauf verbessert
Anzahl	n = 6; m = 5, f = 1	n = 9; m = 7, f = 2
SBAS (AHI)		
- Initial	8,8	21,9
- Verlauf	29,9	10,3
LVEF (%)		
- Initial	21	25
- Verlauf	27	32

## 3.7 Fragebögen

### 3.7.1 Epworth Sleeping Scale (ESS)

Zur Messung der subjektiven Tagesschläfrigkeit wurde der standardisierte Fragebogen ESS benutzt.

#### 3.7.1.1 Gruppe ohne CRT

Der Vergleich der Punktwerte im Boxplot der Gruppe ohne CRT im zwölfmonatigen Intervall und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test erbrachten kein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,97$ ).

Innerhalb der Gruppe ohne CRT gaben initial über 90% an, sie hätten keine Tagesschläfrigkeit. Dieser Wert sank im Verlauf auf 80% ab.

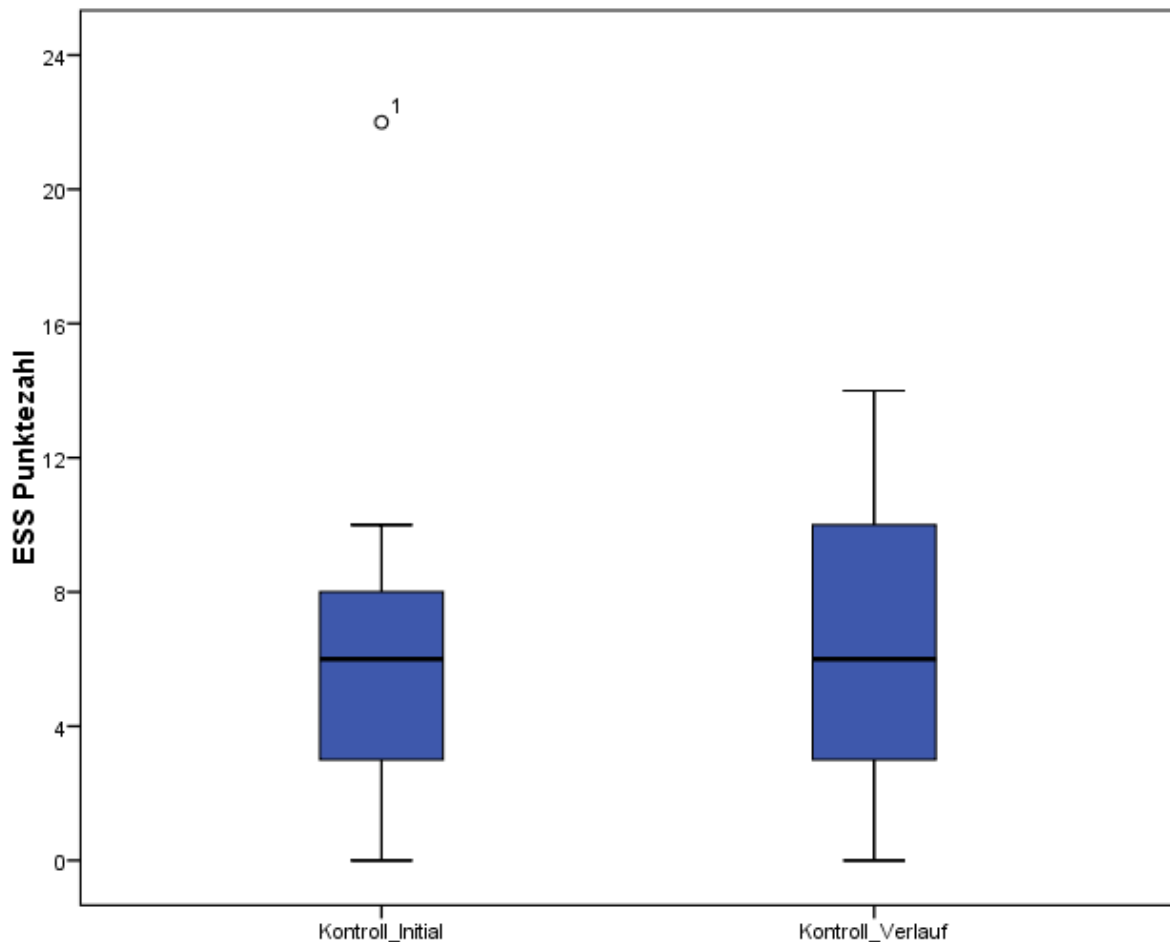


Abbildung 10: ESS-Boxplot der Gruppe ohne CRT

### 3.7.1.2 CRT-Gruppe

Der Vergleich der Punktwerte im Boxplot der CRT-Gruppe im zwölfmonatigen Verlauf und der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test erbrachten ein signifikantes Ergebnis mit  $p = 0,01$ .

Innerhalb der Gruppe mit CRT gaben initial über 47 % an, sie hätten eine Tagesschläfrigkeit. Dieser Wert stieg im Verlauf auf 67 % an.

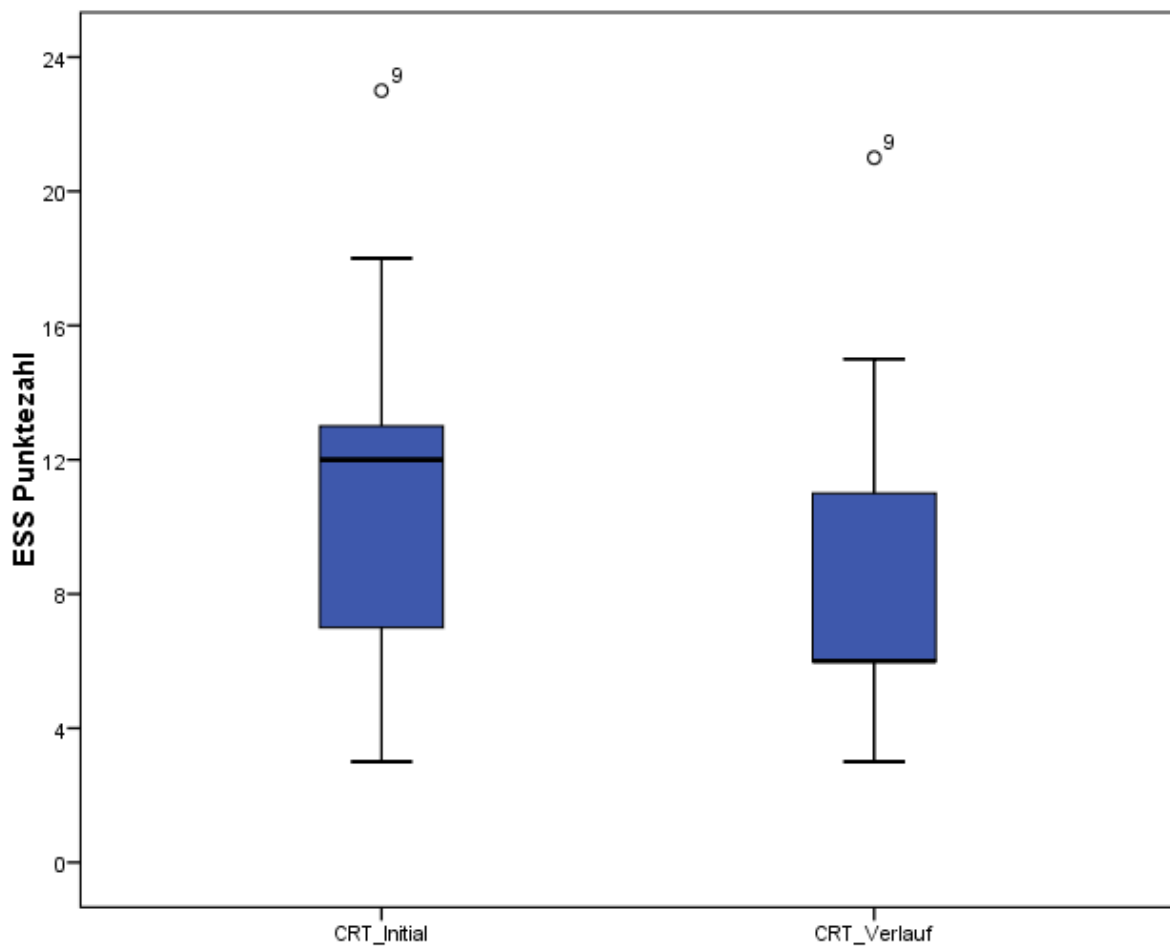


Abbildung 11: ESS-Boxplot der CRT-Gruppe



Die ermittelten Punktwerte im ESS-Fragebogen werden in der folgenden Tabelle drei Wertkategorien zugeordnet.

In der Gruppe ohne CRT befand sich initial nur ein Patient mit Hinweisen auf eine Tagesschläfrigkeit, während es acht Patienten in der CRT-Gruppe waren.

Tabelle 25: ESS-Werte zur Tagesschläfrigkeit

Punktwerte	Interpretation	Ohne CRT initial	Ohne CRT Verlauf	CRT initial	CRT Verlauf
0–10	Normbereich, keine erhöhte Tagesmüdigkeit	14	12	7	10
11–15	Tagesmüdigkeit erhöht, Abklärung erforderlich	0	3	6	4
16–24	Sehr hohe Tagesmüdigkeit, pathologisch	1	0	2	1

### 3.8 Medikamentenanamnese

Die Medikamentenanamnese der beiden Gruppen zeigte eine doppelt so häufige Einnahme von Betablockern und Diuretika in der Gruppe ohne CRT. Die restlichen Medikamente zur Behandlung der Herzinsuffizienz waren von der Anzahl der Nutzer nahezu identisch.

Tabelle 26: Initiale Medikamenteneinnahme

Herzinsuffizienz-indizierte Medikamente		Nutzerzahl Gruppe ohne CRT	Nutzerzahl CRT-Gruppe
ACE-Hemmer	Ramipril	10	9
	Enalapril	0	2
Gesamtnutzerzahl		10	11
Betablocker	Nebivolol	2	1
	Metroprolol	10	5
	Bisoprolol	3	2
Gesamtnutzerzahl		15	8
Diuretika			
Thiazide	Hydrochlorothiazid	6	1
Schleifendiuretika	Torasemid	12	8
Gesamtnutzerzahl		18	9
Aldosteron-Antagonisten	Eplerenon	2	3
	Spironolacton	8	9
Gesamtnutzerzahl		10	12
AT1-Rezeptorblocker	Candesartan	2	2
	Irbesartan	0	1
	Valsartan	3	2
Gesamtnutzerzahl		5	5
Herzglykoside	Digitoxin	5	3
Gesamtnutzerzahl		5	3
Gesamtzahl		63	48

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse**

Anhand der Studie konnten klare Tendenzen innerhalb der rein medikamentös behandelten Gruppe ohne CRT und innerhalb der CRT-Gruppe festgestellt werden. In der Gruppe ohne CRT veränderte sich die LVEF im zwölfmonatigen Zeitraum nicht, wobei sich die Schlafeffizienz signifikant verschlechterte. Die SBAS blieb im Verlauf konstant, während die subjektive Tagesschläfrigkeit leicht zunahm. Innerhalb der CRT-Gruppe kam es zu einer signifikanten Verbesserung der LVEF nach der Operation, bei der Schlafeffizienz kam es zu einer leichten Besserung. Die SBAS blieb im Verlauf konstant, während die subjektive Tagesschläfrigkeit sich signifikant verbesserte.

Die Hypothese, dass es bei einer Verbesserung der LVEF zu einer Verbesserung der Schlafeffizienz kommt, konnte somit bestätigt werden.

### **4.2 Kritische Methodenreflexion**

Die Studie wurde als analytische Fallstudie mit zwei unterschiedlichen Gruppen angelegt. In der ersten Gruppe wurde der Effekt einer rein medikamentösen Therapie und bei der zweiten der Effekt einer kardialen Resynchronisationstherapie auf die LVEF, die Schlafeffizienz, die SBAS und die subjektive Tagesmüdigkeit im zwölfmonatigen Zeitraum beobachtet. Das Studiendesign wurde während der Datenakquirierung eingehalten. Die Rekrutierung der Patienten, die Aufklärung, die initiale kardiorespiratorische Polysomnografie und die Auswertung der Daten wurden vom selben Doktoranden durchgeführt.

#### **4.2.1 Fallzahl**

Zur Fallzahlberechnung wurde die Expertise des fachkundigen Mediziners zur quantitativen Schätzung der relevanten Effekte anhand der medizinischen Fragestellung dem Statistiker vorgelegt. Dieser errechnete im Einklang mit der Auswertungsmethode die Fallzahl  $n = 15$  für die Gruppe ohne CRT und die CRT-Gruppe, um die Erfolgchancen dieser klinischen Studie und die Qualität der Forschungsergebnisse zu gewährleisten. Bei einem Überblick über andere Studien in dem Fachbereich mit ähnlichem Thema zeigten sich Fallzahlen von  $n = 9-18$ .<sup>16 24 57</sup> Damit lag diese Studie über dem Durchschnitt der Fallzahlen anderer Studien bei ähnlichem Patientenkollektiv und ähnlicher Fragestellung.

Die Subgruppenbetrachtung bei einer Fallzahlgröße von 15 Patienten pro Gruppe wurde nicht für statistische Berechnungen benutzt. Die Subgruppenbetrachtung wurde ausschließlich zur Beobachtung von möglichen Tendenzen, Ausreißern und interindividuellen Verhältnissen der einzelnen Parameter innerhalb einer Gruppe durchgeführt.

#### **4.2.2 Die Patientenkollektive**

Beide Kollektive bestanden aus Patienten der Charité und wurden über die kardiologische Station und über die ambulante Sprechstunde der Kardiologie Charité Campus Mitte rekrutiert.

Die Abbruchrate lag bei 0 % in der Gruppe ohne CRT und bei 20 % in der CRT-Gruppe.

In der Gruppe ohne CRT-Implantation waren nur zwei Termine zur Untersuchung insgesamt notwendig; die Anzahl der Untersuchungstermine und somit der Aufwand könnten die hohe Compliance begründen.

Die Abbruchrate von 20 % könnte erklärt werden durch die mehreren Krankenhausbesuche in der CRT-Gruppe. Diese mussten zur Überprüfung der CRT-D-Funktion zusätzlich zur Nachkontrolle der Polysomnografiemessung durchgeführt werden.

In dem Bereich schlafbezogene Atmungsstörung zeigte sich in dieser Studie in der Gruppe ohne CRT ein Mittelwert der LVEF von 35 % und es bestand eine 100%ige Prävalenz eines AHI > 10. Es bestand eine 60%ige Prävalenz eines AHI in der CRT-Gruppe, wobei hier eine LVEF von unter 35% ein Einschlusskriterium war. In der Studie von Lurie et al.<sup>45</sup>, welche die Erkrankungsspitze für die OSA bei 55 Jahren ansiedelt und bei 65 Jahren ein Plateau diagnostiziert,<sup>12</sup> wurde in den Kollektiven ohne CRT und mit CRT eine fast 100%ige Prävalenz eines AHI > 10 festgestellt. Schulz et al.<sup>46</sup> zeigten eine Prävalenz eines AHI > 10 bei 73 % der 203 Probanden mit einer LVEF < 40 %.

In der Studie von Caples et al.<sup>47</sup> wurde gezeigt, dass auch eine Herzinsuffizienz zu einer SBAS führen kann und nicht nur eine SBAS zu einer Beeinträchtigung der Herzfunktion führt. In dieser Studie wurde nicht versucht zu zeigen, welche Kausalität bei den Patienten vorliegt.

Bei verschiedenen Erkrankungen kann es zu einer Beeinträchtigung der Schlafeffizienz kommen. Eine Studie von Yancik et al.<sup>48</sup> zu Komorbiditäten bei Patienten ab einem Alter von 65 Jahren, welche ein Kolonkarzinom als

Grunderkrankung aufwiesen, ergab, dass mindestens fünf weitere Erkrankungen in einem solchen Kollektiv vorlägen würden. Es wurde spezifisch nach solchen gesucht, die den Schlaf stark beeinflussen oder stören könnten. Diese wurden als Ausschlusskriterien aufgeführt. Somit konnten weitere Erkrankungen, die zu einer Verringerung der Schlafeffizienz führen, als Kofaktoren ausgeschlossen werden. In den zwei Gruppen sind einige Erkrankungen direkt mit dem Schlafapnoesyndrom assoziiert, so z. B. die arterielle Hypertonie, die einen Risikofaktor dafür darstellt.<sup>39 49</sup>

50

Bei zunehmendem Alter kommt es häufig zur vermehrten Einnahme von Medikamenten. In dieser Studie wurde ein Fokus darauf gelegt ob durch bestehende Medikation die Schlafqualität verändert würde. Die jetzige Studienlage zeigt keinen beobachteten Nutzen von Medikamenten, die für eine Behandlung der Herzinsuffizienz eingesetzt werden, auf eine bestehende SBAS auf.<sup>51</sup> Eine Ausnahme bildet die Studie von Tamura et al.<sup>52</sup> In dieser Studiengruppe zeigte sich eine Verbesserung des AHI und der Lebensqualität bei Einnahme von Betablockern. In dieser Studie nahmen sämtliche Probanden aus der Gruppe ohne CRT Betablocker ein, während diese in der CRT-Gruppe nur von der Hälfte benötigt wurden. Trotzdem war der AHI in der Gruppe ohne CRT gegenüber der CRT-Gruppe um ein Dreifaches höher. Es zeigte sich in dieser Studie aber, dass es im Verlauf zu einer Verschlechterung der Schlafeffizienz in der Gruppe ohne CRT kam. Diese Diskrepanz zu der Studienlage von Tamura et al. konnte nicht ausreichend geklärt werden. Auch besteht eine Verbesserung der Lebensqualität und Überlebenszeit bei Herzinsuffizienz durch Einnahme von Betablockern und Aldosteron-Antagonisten<sup>30</sup>. In beiden Kohorten wurden von allen Patienten zur Behandlung anderer Erkrankungen weitere Medikamente eingenommen. Jedes Medikament wurde auf bekannte Einflüsse oder Nebenwirkungen, die den Schlaf beeinträchtigen könnten, überprüft. Falls die beschriebene Situation vorlag, wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen.

Da sich die beiden Kollektive in der initialen Schwere der Herzinsuffizienz, der Schlafeffizienz, der schlafbezogenen Atmungsstörungen und der anthropometrischen Daten stark unterschieden, wurde kein Vergleich in dieser Studie durchgeführt.

### 4.2.3 Schlafmessung

Beide Gruppen wurden nach demselben Ablauf untersucht, wobei in den Rahmenbedingungen leichte Unterschiede bestanden. Hier kam es zu keiner Minderung der Schlaffeffizienz durch äußere Umstände.

Die Patienten der Gruppe ohne CRT wurden in einem Einzelzimmer des Advanced-Sleep-Labors für eine Nacht stationär aufgenommen.

Die CRT-Patienten wurden alle in der initialen Messung unter denselben Bedingungen untersucht. Die polysomnografische Untersuchung fand in einem Vierbettzimmer der Charité statt. Bei genauerer Befragung gab keine Gruppe an, sich durch ihre eigenen Rahmenbedingungen in ihrer Schlafqualität beeinträchtigt gefühlt zu haben. Die Unterbringung konnte durch feste Strukturabläufe im Krankenhaus nicht verändert werden.

Die Nachuntersuchung wurde bei keinem der beiden Kollektive in einem Mehrbettzimmer durchgeführt. Die Gruppe ohne CRT wurde wieder in das Advanced-Sleep-Labor einbestellt.

Die CRT-Gruppe wurde nicht auf der kardiologischen Station nachuntersucht, da es sich um keinen kardialen Eingriff mehr handelte, sondern um eine reine Routineuntersuchung des Schlafes. Die Nachuntersuchung fand in einem Einbettzimmer des Virchow-Klinikums der Charité statt. Die CRT-Gruppe gab an, keinen Unterschied in der Schlafqualität zu der vorherigen Konstellation bemerkt zu haben. Daher kann dieser Faktor als vernachlässigbar angesehen werden in der Entwicklung der Schlafqualität. Ein Patient wurde ambulant zu Hause mit dem gleichen Polysomnografen wie bei der ersten Messung untersucht.

Die Überwachung der kardiologischen Patienten in der initialen Untersuchung auf Station erfolgte durch den Nachtdienst. Es konnte keine konstante optische Überwachung der Patienten auf der kardiologischen Station gewährleistet werden.

Bei der zweiten Untersuchung im Schlafzentrum gehörte standardmäßig eine Videokamera zur Ausstattung des Zimmers. Somit war eine Intervention, falls sich Elektroden lösten oder ein Problem mit dem Gerät auftrat, sofort gewährleistet.

Technische Probleme traten während der ersten oder zweiten nächtlichen Messung nicht auf. Auch gaben die Patienten an, sich nicht von der Videokamera in ihrem Schlaf gestört gefühlt zu haben.

#### **4.2.4 Echokardiografie**

Alle Patienten wurden von demselben Arzt echokardiografisch untersucht. Aus dieser Untersuchung wurde die LVEF analytisch benutzt. Der Grund für die alleinige Betrachtung der LVEF ist die Stellung dieses Parameters in der Herzinsuffizienz und speziell in der Bewertung der CRT-Behandlung. Nicht nur ist die LVEF in der kardiologischen Gemeinschaft bekannt und interpretierbar, sondern sie wird in der CRT-Behandlung auch zur Definierung der „non-responder“, „responder“ und „super-responder“ benutzt.<sup>75</sup> In CRT-Studien<sup>75 76 77</sup> wurde die LVEF als effektive Bewertungsmaßnahme für eine erfolgreiche CRT-Implantation gewählt. Zu den Bewertungskriterien gehörten Mortalitätszeitpunkt, Herztransplantation und Linksventrikuläres Unterstützungssystem. Entsprechend wurde in dieser Studie die Betrachtung auf die LVEF und die untersuchten Schlafparameter gelegt.

#### **4.2.5 Wissenschaftliches Material**

In dieser Studie wurde versucht, für alle Patienten dieselben Geräte und Materialien zu benutzen. Das ambulant benutzte Polysomnografiegerät der Firma SOMNOmedics wurde bei allen Patienten in der Untersuchung eingesetzt. Um eine professionelle Nutzung des Polysomnografiegerätes zu gewährleisten, fand die Einarbeitung des Doktoranden in das System durch einen Mitarbeiter der Firma statt. In der Nachuntersuchung konnte bei fast jedem Patienten gewährleistet werden, dass ein Gerät von der gleichen Firma verwendet wurde. Im Ausnahmefall wurde ein Gerät von Embla oder das Alice-System von Philips verwendet. Auch wenn es Unterschiede in der Geräteform gab, sind doch die Eigenschaften und grundlegenden Elemente für den Patienten nahezu identisch. Die Auswertung dieser Daten fand in jedem Fall durch eine erfahrene MTA statt. In diesen Fällen konnte eine eventuelle Abweichung der Daten aufgrund unterschiedlicher Geräte nicht vermieden, jedoch durch jahrelange Erfahrung der auswertenden MTA gemindert werden. Für zukünftige Studien sollte in der Folgeuntersuchung immer ein Gerät desselben Herstellers zum Einsatz kommen, sodass eine bessere Vergleichbarkeit der Untersuchungen im Intervall gewährleistet ist.

#### **4.2.6 Fragebögen**

Der benutzte Fragebogen ESS ist ein validierter Test, der nach den Leitlinien der DGSM für verschiedene Schlafstörungen eingesetzt werden kann, um die subjektive Tagesmüdigkeit zu erfassen. Dem Fragebogen sind einige Limitationen gesetzt. Es

müssen die abgefragten Situationen, in denen die Person die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens abschätzen muss, bekannt sein. Dies wäre bei unter 18-Jährigen nicht gegeben, da eine der Fragen sich mit dem Führen eines Kraftfahrzeugs beschäftigt. Der Test ist durch die Benutzung von acht typischen Alltagssituationen für den Patienten leicht verständlich und zugänglich. Die geringe Anzahl von Fragen ermöglicht es, die Motivation hochzuhalten und die Mitarbeit der Probanden zu gewährleisten. Dies bedeutet einen klaren Vorteil gegenüber anderen Schlafanalysefragebögen, wie der SF-Reihe mit 25 und 31 Fragen und abstrakteren Fragentyp.

Die Probanden erhielten am Abend der ersten Untersuchung eine Stunde vor der Geräteanwendung den Fragebogen ESS. Dieser wurde am selben Abend vor der Polysomnografie wieder eingesammelt. Somit war den Patienten immer eine Möglichkeit für Rückfragen gegeben.

Zur Nachuntersuchung wurde den Patienten der Fragebogen, inklusive frankiertem Rückumschlag, postalisch zugesandt.

Bei Rückfragen stand der Doktorand den Patienten telefonisch zur Verfügung.

Bei einzelnen Patienten kam es häufiger zu einem Verlust des Fragebogens, welcher dann erneut zugesandt werden musste.

Dieses Problem könnte bei nachfolgenden Studien umgangen werden, indem alle Patienten zur Nachuntersuchung einen Fragebogen ausgehändigt bekommen, welcher im Anschluss wieder eingesammelt wird.



## 4.3 Diskussion der Ergebnisse

### 4.3.1 Hat sich die Herzinsuffizienz im zwölfmonatigen Verlauf verbessert?

#### 4.3.1.1 Gruppe ohne CRT

Die Gruppe ohne CRT befand sich mit einer LVEF von 35 % bei einer mittelgradigen Einschränkung der Auswurfleistung nach den Richtlinien der Echokardiografie. Diese Studie zeigte keine Veränderung der LVEF im zwölfmonatigen Verlauf bei einer medikamentösen Therapie.

In der Studienübersicht von van Campen et al.<sup>73</sup> zeigte sich in fast jeder Studie eine Verbesserung der LVEF bei einer medikamentösen Therapie mit Betablockern. Warum es in dieser Studie trotz der Behandlung aller Patienten mit Betablockern nicht zu einer Verbesserung kam, konnte nicht geklärt werden.

Die Anzahl der Medikamenteneinnahme lag bei einer ausgeprägten Herzinsuffizienz im Durchschnitt bei knapp 4 Tabletten pro Person.

#### 4.3.1.2 CRT-Gruppe

Die CRT-Gruppe hatte initial einen LVEF-Wert von 23 % im Durchschnitt, jedoch im Verlauf nach Implantation einen von 29 %. Die Befunde dieser Studie zeigten also eine signifikante Verbesserung der LVEF in der CRT-Gruppe im zwölfmonatigen Verlauf.

Mit aus der MIRACLE-Studie gewonnenen Daten zeigten Sutton et al.<sup>57</sup>, dass eine anhaltende strukturelle Veränderung der Myokardstruktur durch eine CRT-Implantation auftritt, wodurch es zu einer Verbesserung der Myokardfunktion und damit zu einem Anstieg der LVEF kommt.

Diese Erkenntnis steht im Einklang mit einigen anderen Studien, wie z. B. denen von Cleland et al.<sup>54</sup> und Bristow et al.<sup>55</sup>, welche auch zu dem Schluss kamen, dass eine Verbesserung der LVEF durch die kardiale Resynchronisationstherapie erreicht werden kann und es des Weiteren zu einer subjektiven Verbesserung der Lebensqualität dadurch kommt. Auch in dieser Studie kam es in dem Bereich subjektiver Tagesmüdigkeit zu einer verbesserten Lebensqualität.

Die in dieser Studie gezeigte QRS-Verschmälerung der CRT-Gruppe steht in Übereinstimmung mit einer Studie von Gasparini et al.<sup>56</sup>

Zusammenfassend zeigte ein Vergleich mit anderen Studien übereinstimmende Schlussfolgerungen in den Bereichen LVEF, QRS-Verschmälerung und Lebensqualität – hier subjektive Tagesschläfrigkeit – nach CRT-Implantation.

### **4.3.2 Inwieweit verändert sich die Schlafeffizienz bei rein medikamentöser Behandlung im Verlauf? Inwieweit verändert sich die Schlafeffizienz nach kardialer Resynchronisationstherapie?**

#### **4.3.2.1 Gruppe ohne CRT**

Die Schlafeffizienz in der Gruppe ohne CRT mit initial 80 % zeigte einen deutlichen Abfall auf 69 %.

Die Frage, wieso es zu einem so signifikanten Abfall der Schlafeffizienz in dieser Gruppe kam, ist nicht klar zu beantworten. Denn es kam weder zu einer Veränderung im Schlafverhalten noch zu einer größeren Veränderung der LVEF. Die LVEF verblieb im gesamten Zeitraum im Stadium III.

Eine Erklärung für die Verschlechterung könnte die initial niedrige subjektive Tagesschläfrigkeit liefern. Innerhalb des Kollektivs kam es bei zwei Patienten zu einer Verschlechterung im Verlauf. Der Rest gab wiederum keine subjektive Verschlechterung des Schlafempfindens an.

Die Insomnie stellt mit 33 % einen der häufigsten Gründe für Schlafstörungen bei Herzinsuffizienzpatienten dar, nach der Studie von Brostrom et al.<sup>59</sup>

Aus der Gruppe ohne CRT verstarb keiner der Probanden.

In der gesamten Kohorte kam es in dieser Studie zu einer signifikanten Verschlechterung in der Schlafeffizienz.

#### **4.3.2.1 CRT-Gruppe**

In der CRT-Gruppe lag die Schlafeffizienz initial bei 59 %. Im Verlauf kam es zu einem Anstieg der Schlafeffizienz auf 63 %.

Die aus der Hypothese erwarteten Befunde der Schlafeffizienz für die CRT-Gruppe waren nicht signifikant, zeigten aber eine tendenzielle Verbesserung von 4 %. Hier wären größere und längerfristige Studien angebracht, um eine eventuell entstehende Signifikanz zu erfassen.

Bei einer signifikanten Verbesserung wäre diese nach der Studienlage von Reinhard et al.<sup>58</sup> eine wichtige Erkenntnis im Kampf gegen eine frühe Mortalität gewesen.

Diese Studie zeigte auf, dass eine verminderte Schlafeffizienz ein erhöhtes Risiko bei Herzinsuffizienzpatienten für eine frühe Mortalität darstellt.

Die in dieser Studie durchgeführte Folgeuntersuchung nach 12 Monaten ergab aus den initial 21 Patienten der CRT-Gruppe einen Todesfall.

Mehrere Einflussfaktoren, die eine signifikante Verbesserung der Schlafeffizienz behinderten, spielten in der CRT-Gruppe eine Rolle; darunter der Zustand der

Patienten nach einer Operation am Herzen, die nicht nur mit einem postoperativen Krankenhausaufenthalt einhergeht, sondern auch mit postoperativen Schmerzen. Die eventuell bestehende psychische Belastung eines nun eingebauten Fremdkörpers kann einer schnellen Verbesserung der Schlafeffizienz im Weg stehen. Auch kann die psychologische Verfassung, die bei einer organischen jahrelang bestehende chronische Erkrankung bestehen kann kaum eine sofortige Besserung erfahren. Zum Beispiel besteht bei einer Herzinsuffizienz gehäuft eine depressive Erkrankung;<sup>78</sup> diese psychische Veränderung wird häufig nicht innerhalb eines Zeitraums von zwölf Monaten durch eine CRT-Implantation eine grundlegende Besserung erfahren, sondern zeigt über verschiedene dauerhafte Anwendungen, wie die von Sport eine positive Veränderung.

Auch wenn bisher keine direkte Verbindung zwischen der Einnahme von Medikamenten zur Behandlung der Herzinsuffizienz und einer Verringerung der Schlafeffizienz belegt ist, so könnte die Anzahl der Medikamente, die der Patient einnimmt, eine Rolle in einer verringerten Schlafqualität spielen.<sup>60 61</sup> Die durchschnittliche Tablettenanzahl in der CRT-Gruppe betrug 3 pro Person pro Tag. Bei Betrachtung einzelner Subgruppen zeigte sich, dass zwei Drittel des Kollektivs, bei denen ein Anstieg der LVEF aus der Kategorie IV in die Kategorie III stattfand, eine signifikante Verbesserung der Schlafeffizienz erfuhren. Bei dem restlichen Drittel, bei dem weiterhin eine LVEF der Kategorie IV bestand, kam es zu einer Verschlechterung der Schlafeffizienz im zwölfmonatigen Verlauf.

Der Vergleich innerhalb der CRT-Gruppe stützt die Hypothese, dass es bei einer Steigerung der LVEF in eine bessere Kategorie hinein zu einer Verbesserung der Schlafeffizienz kommt.

In der gesamten Kohorte kam es in dieser Studie zu keiner signifikanten Verbesserung, doch zeigte sich eine klare Tendenz in diese Richtung.

#### **4.3.3 In welcher Gruppe gibt es im zwölfmonatigen Verlauf Veränderungen bezüglich der Schlafapnoe?**

##### **4.3.3.1 Gruppe ohne CRT**

In der Gruppe ohne CRT lag bei allen Patienten eine SBAS vor, mit einem initialen Medianwert des AHI von 35. Im Verlauf kam es zu einer leichten Verschlechterung des Wertes auf 37.

Von allen Patienten wurde – trotz ausgeprägter SBAS – eine CPAP-Therapie abgelehnt. Dies wurde teils begründet mit der psychologischen Belastung bei der

Benutzung des CPAP-Gerätes sowie mit der initial sehr geringen subjektiven Tagesmüdigkeit und dem damit einhergehenden geringen Leidensdruck. In dieser Gruppe war das männliche Geschlecht mit 13 von 15 vertreten; es lag ein durchschnittliches Alter von 73 Jahren und ein BMI im Mittelwert von 28 vor und womit alle Risikofaktoren der OSA<sup>43</sup> erfüllt waren.

Die SBAS stellt sich bei einer gleichbleibenden LVEF im zwölfmonatigen Verlauf konstant dar.

#### **4.3.3.2 CRT-Gruppe**

In der CRT-Gruppe blieb in beiden Messungen der AHI-Wert von 10 konstant. Die weitgehende Konstanz des Wertes in der CRT-Gruppe überraschte, denn bei der bisherigen Studienlage wäre eine deutliche Verbesserung des AHI durch eine CRT-D-Implantation zu erwarten gewesen, solange es sich primär bei der Schlafapnoe um eine zentrale Schlafapnoe handelte.

In verschiedenen Studien<sup>16 62 63 64</sup> konnte gezeigt werden, dass ein zentrales Schlafapnoesyndrom und eine Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) in ihrem Schweregrad durch eine CRT-Behandlung signifikant reduziert werden konnten. Bei Verbesserung der Ejektionsfraktion kam es zu einer Verbesserung des AHI-Wertes.

Als einer der wichtigsten Mechanismen, der zu einer zentrale Schlafapnoesyndrom und die Cheyne-Stokes-Atmung führen kann, wird die Verringerung der pulmonalen Stauung durch die gesteigerte LVEF angesehen.<sup>65</sup> Hier wird weniger die Kontraktilität des Herzmuskels als vielmehr die Verringerung der funktionellen Mitralklappeninsuffizienz verantwortlich gemacht.<sup>66</sup>

Die Diskrepanz zwischen der steigenden Anzahl der zentralen Apnoe im Verlauf innerhalb der CRT-Gruppe in der vorgelegten Studie zu anderen Studien konnte nicht geklärt werden. Ein Blick auf die Veränderungen der verschiedenen Apnoearten ergab, dass die Patienten in der CRT-Gruppe eine Verschlechterung der zentralen Schlafapnoesyndrom-Werte (Median) von 5 auf 11 zeigten, während der CSA-Wert weiter unter 10 blieb.

Ein Ansatz wäre es, die initial sehr niedrigen AHI-Werte im Vergleich zu anderen Studien zu betrachten, in denen es zu einer Verbesserung der AHI-Werte bei Erhöhung der Ejektionsfraktion durch eine CRT-Implantation kam.

In der Studie von Shalaby et al.<sup>67</sup>, die den Effekt einer CRT-Behandlung auf die obstruktive Schlafapnoe untersuchte, wurde keine Veränderung des AHI oder der Schlafeffizienz nachgewiesen. Es kam auch zu keiner Verbesserung nach CRT-D-

Implantation bei älteren Patienten mit schneller Vorhoffstimulation.<sup>67</sup> Auch in der Meta-Analyse von Lamba et al.<sup>43</sup> wurde keine positive Beeinflussung durch eine CRT-Implantation festgestellt. Die OSA ist mit den Risikofaktoren Adipositas, männliches Geschlecht und mittleres Alter assoziiert.

In der vorgelegten Studie war das männliche Geschlecht in der CRT-Gruppe mit 12 von 15 vertreten. Es lag ein durchschnittliches Alter von 68 Jahren und ein mittlerer BMI von 26 vor.

Bei einer genaueren Betrachtung des Patientenkollektivs zeigt sich bei ca. zwei Dritteln eine ausgeprägte Schlafapnoe mit einem AHI von 21, welcher sich im Verlauf auf 10 besserte. Dies ist im Einklang mit der aktuellen Studienlage. Das andere Drittel zeigte initial keine pathologische Schlafapnoe, entwickelte aber im Verlauf eine mittelgradige mit einem AHI von 29, wobei diese Verschlechterung nicht primär aus einer Zunahme der zentralen Schlafapnoe bestand.

Eine Erklärung zu diesen zwei Gruppen könnte die Verbesserung der LVEF der zwei Drittel von einer hochgradigen Einschränkung auf eine mittelgradige sein, da bei der kleineren Gruppe weiterhin im Verlauf eine hochgradige Störung der LVEF vorlag.

#### **4.3.4 In welcher Gruppe gibt es im zwölfmonatigen Verlauf Veränderungen bezüglich der Schlafapnoe?**

#### **4.3.5 Hat sich die subjektive Tagesmüdigkeit verbessert?**

##### **4.3.5.1 Gruppe ohne CRT**

In der Gruppe ohne CRT gab nur ein Patient eine pathologische subjektive Tagesschläfrigkeit an. Im Verlauf wurden zwei weitere Patienten in dieser Hinsicht abklärungsbedürftig. Es konnte weder eine Veränderung des Schlafverhaltens eruiert werden, noch kam es zu einem signifikanten Abfall der Schlafeffizienz.

Eine Erklärung könnte die andauernde schlechte LVEF liefern, da bei einem Stadium III der Herzinsuffizienz über 12 Monate eine stärkere Erschöpfung des Patienten denkbar ist.

Eine längerfristige Beobachtung dieser Gruppe könnte zeigen, ob es zu weiteren Verschlechterungen der subjektiven Tagesschläfrigkeit käme, falls es weiterhin zu keiner Veränderung der Herzinsuffizienz kommt.

#### **4.3.5.2 CRT-Gruppe**

Bei der Auswertung des ESS wurde deutlich, dass sich die subjektive Tagesmüdigkeit um 20 % in der CRT-Gruppe verbesserte. Ein Grund dafür könnte sein, dass sich in dieser Gruppe sowohl der LVEF-Wert als auch die Schlafeffizienz im Verlauf verbesserten. Denn bereits Czarnecka et al.<sup>74</sup> konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine LVEF-Verbesserung mit einer Verringerung der subjektiven Tagesmüdigkeit einhergeht.

Nur im Bereich der SBAS – spezifisch bei dem OSA – wurde keine Veränderung festgestellt, was im Einklang mit anderen Studien<sup>55</sup>, die ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen der Ausprägung der schlafbezogenen Atmungsstörung und der subjektiven Tagesmüdigkeit fanden, steht.

#### **4.3.6 Überlegungen zur Kausalität**

Ein interessantes Ergebnis der vorgelegten Studie ist die Verschlechterung der Schlafeffizienz der Gruppe ohne CRT, während die SBAS sich nicht änderte. Wenn man die konstanten Werte der SBAS und die tendenzielle Verbesserung der Schlafeffizienz der CRT-Gruppe betrachtet, drängt sich die Frage auf, ob nicht andere Faktoren eine genauso wichtige Rolle für die Schlafqualität spielen wie die schon häufig betrachtete SBAS. Sicherlich sind andere Einflüsse, gerade bezüglich der Herzinsuffizienz, wie z. B. die Nykturie, entscheidend für die Fragmentierung des Schlafes. Aber auch Ödeme und tägliche sowie nächtliche Dyspnoemomente führen zu Einschränkungen in den Erholungsphasen.

Auch wenn bei vielen Patienten die Herzinsuffizienz als erste Ursache für SBAS und die Verminderung der Schlafeffizienz nachgewiesen wurde, so wurden von der Gruppe Laugsand et al.<sup>53</sup> in der weltweit größten Studie zur Entwicklung von Herzinsuffizienz Faktoren wie Diabetes, Hypertonie und Adipositas ausgeschlossen, aber eine Erhöhung des Erkrankungsrisikos bei Patienten mit schweren Schlafstörungen festgestellt. Nächtliche Störungen, die zu Ein- sowie auch zu Durchschlafstörungen und zu jeglicher Art der fehlenden nächtlichen Erholung führen, erhöhen somit das Risiko, an Herzinsuffizienz zu erkranken. Es scheint zwischen dem Herzen und der nächtlichen Erholung ein Zusammenhang zu bestehen, der bei Erkrankung des einen eine Beeinträchtigung des anderen hervorrufen kann.

In einer weiteren Betrachtung könnte der pulmonale Druck vor und nach der CRT-Implantation sein. In einer Studie von Yiu et al.<sup>54</sup> konnte gezeigt werden, dass es bei

einem Anstieg der LVEF von 29 % auf 38 % zu einem Abfall der ZSA von 8 zu 3 AHI kam und eine prozentuale Verringerung der pulmonalen Hypertension mit beiden Parametern korrelierte.

#### **4.4 Schlussfolgerungen für Forschung und Praxis**

Die Studienergebnisse bestätigen die grundlegende Tendenz der Studienlage, dass eine kardiale Resynchronisationstherapie, die mit einer Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion einhergeht, auf die Schlafeffizienz eine positive Auswirkung hat. Die Verbesserung der Ejektionsfraktion ging einher mit einer verbesserten subjektiven Tagesschläfrigkeit und Schlafeffizienz in der CRT-Gruppe. Auch wenn keine Verbesserung der zentralen Schlafapnoe nachgewiesen wurde, so blieb diese doch auf einem sehr niedrigen Niveau konstant erhalten.

Die Bedeutung der Ergebnisse wird in der erhöhten Mortalität bei Patienten mit verminderter Schlafqualität deutlich. Gerade das ausschließlich medikamentös behandelte Patientenkollektiv müsste einer genaueren Analyse unterzogen werden, um weitere Einflussfaktoren für Schlafstörungen zu bestimmen und diese, wenn möglich, auszuschalten.

Für ein besseres Verständnis der Pathomechanismen der Schlafstörungen sollten u. a. im Bereich der pulmonalen Hypertension weitere Studien folgen.

Diesbezüglich könnte der Einfluss einer medikamentösen Behandlung auf die Senkung des pulmonalarteriellen Druck untersucht werden, um eine eventuelle Verbesserung der Schlafeffizienz und SBAS zu erreichen.

Abschließend zeigt sich – alle Ergebnisse betrachtend –, dass eine CRT-Implantation nicht nur eine effektive Maßnahme zur Verbesserung der Herzfunktion darstellt, sondern auch einen direkten Einfluss auf Schlaffaktoren hat. Hierfür ist die positive Veränderung von Schlafeffizienz und Tagesmüdigkeit zu nennen.

Die in der vorgelegten Arbeit untersuchte Fragestellung bleibt ein Bereich, in dem noch einige Studien, z. B. bezüglich des Einflusses der pulmonalen Hypertension, nötig sind, um Mechanismen genauer erklären und klare Therapieempfehlungen, die einen kausalen Ansatz verfolgen, geben zu können.

## 5 Zusammenfassung

Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten Todesursachen in Deutschland. Die hohe Prävalenz der Schlafstörung, die bei einer bestehenden Herzinsuffizienz zu finden ist, deutet auf eine Interaktion zwischen den zwei Erkrankungen hin.

Diese Studie befasste sich mit zwei Herzinsuffizienzkollektiven. Die eine Gruppe, bestehend aus 15 Patienten (m = 13, f = 2), bekam eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie für ihre Herzinsuffizienz. Die zweite Gruppe, bestehend aus 15 Patienten (m = 12, f = 3), hatte zusätzlich eine Indikation zu einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT). Beide Gruppen wurden initial und im sechs- bis zwölfmonatigen Verlauf mit einem kardiorespiratorischen Polysomnografiegerät untersucht. Daraufhin wurden sie in ihrer LVEF, Schlafeffizienz, bestehender schlafbezogener Atmungsstörung und subjektiver Tagesmüdigkeit separat untersucht. Es wurde von beiden Gruppen der ESS-Fragebogen zur subjektiven Tagesschläfrigkeit an den beiden diagnostischen Nächten ausgefüllt. Die zentrale Frage lautete, inwieweit eine Verbesserung der Ejektionsfraktion zu einer Verbesserung der Schlafeffizienz führt. Betrachtet wurde auch, inwieweit sich die schlafbezogenen Atmungsstörungen und die Tagesmüdigkeit dabei verändern. Der Grundgedanke beinhaltet, dass eine rein medikamentös behandelte Gruppe ohne CRT im Verlauf eine konstante oder leicht schlechter werdende Ejektionsfraktion hat, die Gruppe mit CRT-Behandlung jedoch eine Verbesserung der LVEF erfährt.

In der Gruppe ohne CRT wurde eine durchschnittliche LVEF von 35 % gemessen, die Schlafeffizienz befand sich bei 80 % und die bei allen Personen festgestellte SBAS lag im Durchschnitt bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von 35. Bei der CRT-Gruppe lag die LVEF bei 23 %, die Schlafeffizienz bei 59 %. Die SBAS befand sich bei einem AHI von 10. Die stärkste Veränderung ergab sich bei der Schlafeffizienz der Gruppe ohne CRT. Während im Verlauf die LVEF und SBAS nahezu konstant blieben, verschlechterte sich diese um 10 %. Die Verbesserung der LVEF von 23 % auf 29 % in der CRT-Gruppe ging auch mit einer leichten, aber nicht signifikanten Verbesserung der Schlafeffizienz von 59 % auf 63 % einher.

Die subjektive Empfindung der Tagesmüdigkeit verbesserte sich signifikant ( $p = 0,01$ ) in der CRT-Gruppe, während die Gruppe ohne CRT keine Verbesserung angab.



Die Fragestellungen dieser Studie konnten beantwortet werden:

1. Bei der Herzinsuffizienz kam es zu keiner Änderung in der Gruppe ohne CRT. In der CRT-Gruppe verbesserte sich die Herzinsuffizienz signifikant im zwölfmonatigen Verlauf.
2. Die Schlafeffizienz stellte sich in der Gruppe ohne CRT mit einer starken Verschlechterung dar. In der CRT-Gruppe zeigte sich keine signifikante Verbesserung im Verlauf.
3. Die SBAS veränderte sich weder in der Gruppe ohne CRT noch in der Gruppe mit CRT. Trotz unterschiedlicher Ausgangswerte der SBAS und der LVEF kam es bei einer klaren Verbesserung der LVEF in der CRT-Gruppe zu keiner Veränderung der AHI-Werte.
4. Die subjektive Tagesmüdigkeit verschlechterte sich leicht in der Gruppe ohne CRT. In der CRT-Gruppe verbesserte sich die subjektive Tagesmüdigkeit signifikant.

Diese Studie sollte zu einem besseren Verständnis der Veränderungen von Schlafparametern, wie Schlafeffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen, bei Herzinsuffizienzpatienten mit unterschiedlichen Behandlungsansätzen führen.

Wir konnten Tendenzen im Bereich der Schlafeffizienz aufzeigen. Diese verbessert sich, wenn die Ejektionsfraktion erhöht werden konnte. Des Weiteren kam es zu einer Verschlechterung der Schlafeffizienz im zwölfmonatigen Verlauf bei gleichbleibend schlechter LVEF.

Es sind weitere längerfristige Studien angebracht, um zu eruieren, inwieweit hiermit eine erhöhte Mortalität einhergeht.

Eine signifikante Verbesserung fand in der subjektiven Tagesmüdigkeit statt; hier lag in der Gruppe mit CRT auch eine signifikante Verbesserung der Herzinsuffizienz vor. Auch wenn sich die genauen pathophysiologischen Mechanismen noch dem heutigen Kenntnisstand entziehen, so sind doch Tendenzen auffindbar, die zu einem gesundheitlicheren Therapieansatz führen könnten.

In dieser Studie wurde gezeigt, dass eine Verbesserung der Herzinsuffizienz – hier erreicht durch eine CRT-D-Implantation – mit einer Stabilisation der Schlafeffizienz und einer signifikanten Verbesserung der Tagesmüdigkeit einhergeht.

Auch wenn diese Studie einen weiteren Hinweis auf die Verknüpfung der Stärke der Herzinsuffizienz und der Schlaffeffizienz darstellt, sollten weitere Studien diesen Tatbestand bzw. die Interaktion nicht voraussetzen, sondern diese genauer betrachten.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Röschke, J.; Mann, K., *Schlaf und Schlafstörungen*. 1 Auflage; C.H.Beck: 1998; S 111.
2. Engelmann, W., *Unsere inneren Uhren Biologische Zeitmessung bei Menschen und anderen Säugern*. 3 Auflage; Tübingen: Universitäts-Bibliothek, 2009; S 102.
3. Schmidt, R.; Lang, F.; Heckmann, M., *Physiologie des Menschen* 31 Auflage.; Springer: 2011; S 979.
4. *International classification of sleep disorders*. 2 Auflage; American Academy of Sleep Medicine: Westchester, USA, Illinois, 2005.
5. Birbaumer, N.; Schmidt, R., *Biologische Psychologie*. 5 Auflage; Springer: 2002; S 786.
6. Steiger, A., Neurochemical regulation of sleep. *J Psychiatr Res*. 2007; 537-52.
7. *International Classification of Sleep Disorders*. 3 Auflage; American Academy of Sleep Medicine: Westchester, USA, Illinois, 2014.
8. Schlack, R.; Hapke, U.; Maske, U.; Busch, M.; Cohrs, S., Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013, 56 (5-6), 740-8.
9. Walsh, J. K.; Engelhardt, C. L., The direct economic costs of insomnia in the United States for 1995. *Sleep* 1999, 22 Suppl 2, S 386-93.
10. Kleinman, N. L.; Brook, R. A.; Doan, J. F.; Melkonian, A. K.; Baran, R. W., Health benefit costs and absenteeism due to insomnia from the employer's perspective: a retrospective, case-control, database study. *The Journal of clinical psychiatry* 2009, 70 (8), 1098-104.
11. Lo, C. C.; Chou, T.; Penzel, T.; Scammell, T.; Strecker, R.; Stanley, H., Common scale-invariant patterns of sleep-wake transitions across mammalian species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2004, 101 (50), 17545-8.
12. Young, T.; Shahar, E.; Nieto, F. J., Redline, S.; Newman, A.; Gottlieb, D.; Walsleben, J.; Finn, L.; Enright, P.; Samet, J., Sleep Heart Health Study Research, G., Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Archives of internal medicine* 2002, 162 (8), 893-900.
13. Young, T.; Palta, M.; Dempsey, J.; Skatrud, J.; Weber, S.; Badr, S., The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine* 1993, 328 (17), 1230-5.

14. Oldenburg, O.; Lamp, B.; Faber, L.; Teschler, H.; Horstkotte, D.; Topfer, V., Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *European journal of heart failure* 2007, 9 (3), 251-7.
15. Momomura, S., Treatment of Cheyne-Stokes respiration-central sleep apnea in patients with heart failure. *Journal of cardiology* 2012, 59 (2), 110-6.
16. Gabor, J. Y.; Newman, D. A.; Barnard-Roberts, V., Korley, V.; Mangat, I.; Dorian, P.; Hanly, P., Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronisation therapy. *The European respiratory journal* 2005, 26 (1), 95-100.
17. Wang, H.; Parker, J. D.; Newton, G. E.; Floras, J.; Mak, S., Chiu, K.; Ruttanaumpawan, P.; Tomlinson, G.; Bradley, T., Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2007, 49 (15), 1625-31.
18. Gottlieb, D. J.; Yenokyan, G.; Newman, A. B.; O'Connor, G.; Punjabi, NM, Quan, S.; Redline, S.; Resnick, H.; Tong, EK.; Diener-West, M., Shahar, E., Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010, 122 (4), 352-60.
19. Chen, Y. H.; Keller, J. K.; Kang, J. H.; Hsieh, H. J.; Lin, H. C., Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. *Journal of clinical sleep medicine* 2013, 9 (5), 417-23.
20. Kasai, T.; Narui, K.; Dohi, T. Yanagisawa, N. ; Ishiwata, S.; Ohno, M.; Yamaguchi, T.; Momomura, S., Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008, 133 (3), 690-6.
21. Sin, D. D.; Fitzgerald, F.; Parker, J. D.; Newton, G.; Floras, J. S.; Bradley, T. D., Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999, 160 (4), 1101-6.
22. Javaheri, S.; Shukla, R.; Zeigler, H.; Wexler, L., Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2007, 49 (20), 2028-34.
23. Khayat, R.; Abraham, W.; Patt, B.; Brinkman, V.; Wannemacher, J.; Porter, K.; Jarjoura, D., Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *Journal of cardiac failure* 2012, 18 (7), 534-40.
24. Luthje, L.; Renner, B.; Kessels, R.; Vollmann, D.; Raupach, T.; Gerritse, B.; Tasci, S.; Schwab, J.; Zabel, M.; Zenker, D.; Schott, P.; Hasenfuss, G.; Unterberg-Buchwald, C.; Andreas, S., Cardiac resynchronization therapy and atrial overdrive

- acing for the treatment of central sleep apnoea. *European journal of heart failure* 2009, 11 (3), 273-80.
25. Oldenburg, O.; Horstkotte, D., Quality of life in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep medicine* 2008, 9 (6), 601-2.
  26. Hanly, P. J.; Zuberi-Khokhar, N. S., Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1996, 153 (1), 272-6.
  27. Ruehland, W. R.; Rochford, P. D.; O'Donoghue, F. J.; Pierce, R. J.; Singh, P.; Thornton, A. T., The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009, 32 (2), 150-7.
  28. Happe, S.; Walther, B.; Hartmut, S.; Geisler, P.; Rodenbeck, A., *Schlafmedizin in der Praxis: Die internationale Klassifikation von Schlafstörungen in Fallberichten*. 1 Auflage.; ecomed Medizin: 2009.
  29. Lang, R. M.; Bierig, M.; Devereux, R. B.; Flachskampf, F.; Foster, E.; Pellikka, P.; Picard, M.; Roman, M.; Seward, J.; Shanewise, J.; Solomon, S.; Spencer, K.; Sutton, M.; Stewart, W.; Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography, Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2005, 18 (12), 1440-63.
  30. McMurray, J. J.; Adamopoulos, S.; Anker, S. D.; Auricchio, A.; Böhm, M.; Dickstein, K.; Falk, V.; Filippatos, G.; Fonseca, C.; Gomez-Sanchez, M.; Jaarsma, T.; Køber, L.; Lip, G.; Maggioni, A.; Parkhomenko, A.; Pieske, B.; Popescu, B.; Rønnevik, P.; Rutten, F.; Schwitler, J.; Seferovic, P.; Stepinska, J.; Trindade, P.; Voors, A.; Zannad, F.; Zeiher, A.; ESC Committee for Practice Guidelines, ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European journal of heart failure* 2012, 14 (8), 803-69.
  31. Brignole, M.; Auricchio, A.; Baron-Esquivias, G.; Bordachar, P.; Boriani, G.; Breithardt, O.; Cleland, J.; Deharo, J.; Delgado, V.; Elliott, P.; Gorenek, B.; Israel, C.; Leclercq, C.; Linde, C.; Mont, L.; Padeletti, L.; Sutton, R.; Vardas, P.; European Society of Cardiology (ESC); European Heart Rhythm Association (EHRA), 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force

- on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *European heart journal* 2013, 34 (29), 2281-329.
32. Veröffentliche Gesundheitsdaten des Statistischen Bundesamtes unter [www.destatis.de](http://www.destatis.de), Sterbefälle insgesamt 2012 nach den 10 häufigsten Todesursachen der ICD-10. (Zugriff 15.09.2014).  
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>
33. Veröffentliche Gesundheitsdaten des Statistischen Bundesamtes unter [www.destatis.de](http://www.destatis.de), Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland. Gliederungsmerkmale: Jahre, Alter, Geschlecht, ICD10. (Zugriff 15.09.2014). [http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd\\_init?gbe.isgbetol/xs\\_start\\_neu/&p\\_aid=i&p\\_aid=98192415&nummer=553&p\\_sprache=D&p\\_indsp=569&p\\_aid=45008559](http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=98192415&nummer=553&p_sprache=D&p_indsp=569&p_aid=45008559)
34. Eisenmenger, M.; Pötzsch, O.; Sommer, B., Bevölkerung Deutschlands bis 2050. (Zugriff 15.09.2014).  
[https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2006/Bevoelkerungsentwicklung/bevoelkerungsprojektion2050.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressekonferenzen/2006/Bevoelkerungsentwicklung/bevoelkerungsprojektion2050.pdf?__blob=publicationFile)
35. Veröffentliche Gesundheitsdaten des Statistischen Bundesamtes unter [www.destatis.de](http://www.destatis.de), Bevölkerung Deutschlands bis 2060. (Zugriff 15.09.2014).  
[https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile)
36. Kaneko, Y.; Floras, J. S.; Usui, K.; Plante, J.; Tkacova, R.; Kubo, T.; Ando, S.; Bradley, T., Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine* 2003, 348 (13), 1233-41.
37. Bradley, T. D.; Floras, J. S., Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003, 107 (12), 1671-8; (b) Bradley, T. D.; Floras, J. S., Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003, 107 (13), 1822-6.
38. Javaheri, S.; Parker, T. J.; Liming, J., Corbett, W.; Nishiyama, H.; Wexler, L., Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998, 97 (21), 2154-9.
39. Lavie, P.; Lavie, L., Cardiovascular morbidity and mortality in obstructive sleep apnea. *Current pharmaceutical design* 2008, 14 (32), 3466-73.

40. Marin, J. M.; Carrizo, S. J.; Vicente, E.; Agusti, A. G., 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.
41. Naughton, M. T.; Rahman, M. A.; Hara, K.; Floras, J. S.; Bradley, T. D., Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995, 91 (6), 1725-31.
42. Ward, K.; Hoare, K. J.; Gott, M., What is known about the experiences of using CPAP for OSA from the users' perspective? A systematic integrative literature review. *Sleep medicine reviews* 2014, 18 (4), 357-66.
43. Lamba, J.; Simpson, C. S.; Redfearn, D. P.; Michael, K. A.; Fitzpatrick, M.; Baranchuk, A., Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology* 2011, 13 (8), 1174-9.
44. Peter, J. P., H. Arousal. In: Peter, H, Penzel, T & Peter, JH (Hrsg.), *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Springer Medizin Verlag: Heidelberg, 2007.
45. Edinger, J.; Fins, A.; Glenn, D.; Sullivan, R.; Bastian, L.; Marsh, G.; Dailey, D.; Young, M.; Shaw, E.; Vasilas, D., Insomnia and the eye of the beholder: are there clinical markers of objective sleep disturbances among adults with and without insomnia complaints? *Journal of consulting and clinical psychology* 2000, 68 (4), 586-93.
46. Lurie, A., Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Advances in cardiology* 2011, 46, 1-42.
47. Schulz, R.; Blau, A.; Borgel, J.; Duchna, H.; Fietze, I.; Koper, I.; Prenzel, R.; Schädlich, S.; Schmitt, J.; Tasci, S.; Andreas, S.; working group Kreislauf und Schlaf of the German Sleep, S., Sleep apnoea in heart failure. *The European respiratory journal* 2007, 29 (6), 1201-5.
48. Caples, S. M.; Wolk, R.; Somers, V. K., Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *Journal of applied physiology* 2005, 99 (6), 2433-9.
49. Yancik, R.; Wesley, M. N.; Ries, L. A.; Havlik, R.; Long, S.; Edwards, B.; Yates, J., Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 1998, 82 (11), 2123-34.
50. Peppard, P. E.; Young, T.; Palta, M.; Skatrud, J., Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England journal of medicine* 2000, 342 (19), 1378-84.

51. Punjabi, N. M.; Caffo, B. S.; Goodwin, J.; Gottlieb, D.; Newman, A.; O'Connor, G.; Rapoport, D.; Redline, S.; Resnick, H.; Robbins, J.; Shahar, E.; Unruh, M.; Samet, J., Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS medicine* 2009, 6 (8), e1000132.
52. MacDonald, M.; Fang, J.; Pittman, S. D.; White, D. P.; Malhotra, A., The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2008, 4 (1), 38-42.
53. Tamura, A.; Kawano, Y.; Naono, S.; Kotoku, M.; Kadota, J., Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007, 131 (1), 130-5.
54. Cleland, J.; Daubert, J.; Erdmann, E.; Freemantle, N.; Gras, D.; Kappenberger, L.; Tavazzi, L., Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac esynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine* 2005, 352 (15), 1539-49.
55. Bristow, M.; Saxon, L.; Boehmer, J.; Krueger, S.; Kass, D.; De Marco, T.; Carson, P.; DiCarlo, L.; DeMets, D.; White, B.; DeVries, D.; Feldman, A.; Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *The New England journal of medicine* 2004, 350 (21), 2140-50.
56. Gasparini, M.; Lunati, M.; Santini, M.; Tritto, M.; Curnis, A.; Bocchiardo, M.; Vincent, A.; Pistis, G.; Valsecchi, S.; Denaro, A., Long-term survival in patients treated with cardiac resynchronization therapy: a 3-year follow-up study from the InSync/InSync ICD Italian Registry. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2006, 29 Suppl 2, S2-10.
57. Sutton, M. G.; Plappert, T.; Hilpisch, K. E.; Abraham, W. T.; Hayes, D. L.; Chinchoy, E., Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation* 2006, 113 (2), 266-72.
58. Reinhard, W.; Plappert, N.; Zeman, F.; Hengstenberg, C.; Riegger, G.; Novack, V.; Maimon, N.; Pfeifer, M.; Arzt, M., Prognostic impact of sleep duration and sleep efficiency on mortality in patients with chronic heart failure. *Sleep medicine* 2013, 14 (6), 502-9.
59. Brostrom, A.; Johansson, P., Sleep disturbances in patients with chronic heart failure and their holistic consequences-what different care actions can be implemented? *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology* 2005, 4 (3), 183-97.



60. Foley, D. J.; Monjan, A.; Simonsick, E. M.; Wallace, R. B.; Blazer, D. G., Incidence and remission of insomnia among elderly adults: an epidemiologic study of 6,800 persons over three years. *Sleep* 1999, *22 Suppl 2*, S366-72.
61. Foley, D. J.; Monjan, A. A.; Brown, S. L.; Simonsick, E. M.; Wallace, R. B.; Blazer, D. G., Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 1995, *18* (6), 425-32.
62. Oldenburg, O.; Faber, L.; Vogt, J.; Dorszewski, A.; Szabados, F.; Horstkotte, D.; Lamp, B., Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing. *European journal of heart failure* 2007, *9* (8), 820-6.
63. Sinha, A. M.; Skobel, E. C.; Breithardt, O. A.; Norra, C.; Markus, K.; Breuer, C.; Hanrath, P.; Stellbrink, C., Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2004, *44* (1), 68-71.
64. Skobel, E. C.; Sinha, A. M.; Norra, C.; Randerath, W.; Breithardt, O., Breuer, C.; Hanrath, P.; Stellbrink, C., Effect of cardiac resynchronization therapy on sleep quality, quality of life, and symptomatic depression in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 2005, *9* (4), 159-66.
65. Breithardt, O. A.; Sinha, A. M.; Schwammenthal, E.; Bidaoui, N.; Markus, K.; Franke, A., Stellbrink, C., Acute effects of cardiac resynchronization therapy on functional mitral regurgitation in advanced systolic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 2003, *41* (5), 765-70.
66. Kara, T.; Novak, M.; Nykodym, J.; Bybee, K.; Meluzin, J.; Orban, M.; Novakova, Z.; Lipoldova, J.; Hayes, D.; Soucek, M.; Vitovec, J.; Somers, V., Short-term effects of cardiac resynchronization therapy on sleep-disordered breathing in patients with systolic heart failure. *Chest* 2008, *134* (1), 87-93.
67. Shalaby, A.; Atwood, C. W.; Selzer, F.; Suffoletto, M.; Gorcsan Iii, J.; Strollo, P., Cardiac resynchronization therapy and obstructive sleep-related breathing disorder in patients with congestive heart failure. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2011, *34* (5), 593-603.
68. Laugsand, L. E.; Strand, L. B.; Platou, C.; Vatten, L. J.; Janszky, I., Insomnia and the risk of incident heart failure: a population study. *European heart journal* 2013.
69. Yiu, K. H.; Lee, K. L.; Lau, C. P.; Siu, C.; Miu, K.; Lam, B.; Lam, J.; Ip, M.; Tse, H., Alleviation of pulmonary hypertension by cardiac resynchronization therapy is associated with improvement in central sleep apnea. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2008, *31* (12), 1522-7.

70. Bausmer, U.; Gouveris, H.; Selivanova, O.; Goepel, B.; Mann, W., Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 2010, 267 (10), 1645-8.
71. Johns, M. W., A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991, 14 (6), 540-5.
72. Hoffstein, V.; Szalao, JP., Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993, 16(2):118-22.
73. van Campen, L.; Visser, F.; Visser, C.; Ejection fraction improvement by beta-blocker treatment in patients with heart failure: an analysis of studies published in the literature. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 32 Suppl 1:S31-5.
74. Czarnecka, D.; Kusiak, A.; Wilińskim J.; Styczkiewicz, K.; Wojciechowska, W.; Bacior, B.; Jastrzebski, M.; Sondej, T.; Kloch-Badełek, M.; Loster, M.; Kawecka-Jaszcz, K.. Effects of cardiac resynchronization therapy on sleep apnea, quality of sleep and daytime sleepiness in patients with chronic heart failure. *Przegl Lek.* 2010;67(12):1249-52.
75. Rickard, J.; Cheng, A.; Spragg, D.; Bansal, S.; Niebauer, M.; Baranowski, B.; Cantillon, D.; Tchou, P.; Grimm, R.; Tang, W.; Wilkoff, B.; Varma, N.. Durability of the survival of cardiac resynchronization therapy by level of left ventricular functional improvement: Fate of "nonresponders". *Heart Rhythm.* 2014; 11(3):412-6.
76. Yu, CM.; Bleeker, G.; Fung, J.; Schali, M.; Zhang, Q.; van der Wall, E., Chan, Y.; Kong, S.; Bax, J.. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2005; 112 (11): 1580-6.
77. Solomon, S.; Foster E.; Bourgoun, M.; Shah, A.; Vilorio, E.; Brown, M., Hal, I W.; Pfeffer, M.; Moss, A.; MADIT-CRT Investigators. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation.* 2010; 122 (10): 985-92.
78. Ghosh, R.; Ball, S.; Prasad, V.; Gupta, A.. Depression in heart failure: Intricate relationship, pathophysiology and most updated evidence of interventions from recent clinical studies. *Int J Cardiol.* 2016 224: 170-177.

## 7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abstufung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) .....	12
Tabelle 2: Einteilung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) anhand des AHI .....	13
Tabelle 3: Referenzbereich der Pumpfunktion, normiert bei Mann und Frau .....	16
Tabelle 4: NYHA-Klassifikation.....	17
Tabelle 5: Aktuelle medikamentöse Therapie anhand der ESC-Leitlinien 2012 <sup>30</sup> .....	18
Tabelle 6: Häufigste Todesursachen in Deutschland (Auszug) <sup>32</sup> .....	19
Tabelle 7: BMI-Einteilung der WHO .....	29
Tabelle 8: Tabellarischer Studienablauf der zwei Diagnostiknächte .....	30
Tabelle 9: Überblick über beide Gruppen .....	33
Tabelle 10: Überblick über die Herzinsuffizienzätiologie in beiden Gruppen.....	35
Tabelle 11: Signifikanz der LVEF Veränderung in der Gruppe ohne CRT .....	36
Tabelle 12: Signifikanz der LVEF-Veränderung in der CRT-Gruppe .....	37
Tabelle 13: Signifikanz der Schlafeffizienz-Veränderung in der Gruppe ohne CRT.....	38
Tabelle 14: Signifikanz der Schlafeffizienz-Veränderung in der CRT-Gruppe.....	39
Tabelle 15: Signifikanz der SBAS-Veränderung (Median) im Verlauf in der Gruppe ohne CRT-Implantation .....	40
Tabelle 16: Überblick über die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen der Gruppe ohne CRT .....	41
Tabelle 17: Signifikanz der SBAS Veränderung (Median) im Verlauf in der CRT-Gruppe .....	41
Tabelle 18: Überblick über die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen der CRT-Gruppe ...	42
Tabelle 19: Patienten gruppiert anhand der LVEF-Veränderung der Gruppe ohne CRT	43
Tabelle 20: Patienten gruppiert anhand der LVEF-Veränderung der Gruppe mit CRT ...	44
Tabelle 21: Patienten gruppiert anhand der Schlafeffizienzveränderungen der Gruppe ohne CRT .....	44
Tabelle 22: Patienten gruppiert anhand der Schlafeffizienzveränderungen der Gruppe mit CRT .....	45
Tabelle 23: Patienten gruppiert anhand bestehender SBAS der Gruppe ohne CRT .....	46
Tabelle 24: Patienten gruppiert anhand bestehender SBAS der Gruppe mit CRT.....	46
Tabelle 25: ESS-Werte zur Tagesschläfrigkeit .....	49
Tabelle 26: Initiale Medikamenteneinnahme.....	50

## 8 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Meta-Analyse von Lamba et al. <sup>43</sup> .....	21
Abbildung 2: EEG- und EMG-Elektroden mit Elektrodenweiche.....	25
Abbildung 3: Restliches kardiorespiratorisches Polysomnografiegerät.....	26
Abbildung 4: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung der LVEF der Gruppe ohne CRT- Implantation .....	36
Abbildung 5: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung der LVEF der CRT-Gruppe.....	37
Abbildung 6: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung der Schlafeffizienz der Gruppe ohne CRT .....	38
Abbildung 7 Initial- und Verlaufsgegenüberstellung der Schlafeffizienz in der CRT- Gruppe.....	39
Abbildung 8: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung des AHI der Gruppe ohne CRT	40
Abbildung 9: Initial- und Verlaufsgegenüberstellung des AHI der CRT-Gruppe .....	42
Abbildung 10: ESS-Boxplot der Gruppe ohne CRT .....	47
Abbildung 11: ESS-Boxplot der CRT-Gruppe.....	48

## 9 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Marc Alexander Wolf, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Schlafveränderungen im zwölfmonatigen Verlauf bei Herzinsuffizienzpatienten mit medikamentöser und zusätzlicher kardialer Resynchronisationstherapie (CRT)“ 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](http://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 etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, 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.“

11.11.2016

Datum

Unterschrift

## **10 Lebenslauf**

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

## **11 Bisherige Publikationen**

Auszüge der Studie wurden auf folgendem Kongress mit Poster und Abstract vorgestellt:

DGMS, Berlin - 06 - 08. Dezember 2012, 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

„Schlafveränderungen bei Patienten nach einer kardialen Resynchronisationstherapie“

M. Wolf, D. Vasiliadis, C. Schöbel, I. Fietze, T. Penzel (Berlin)

## **12 Danksagung**

Die Erarbeitung der Studie wäre nicht ohne die Hilfe von meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Penzel möglich gewesen, der jederzeit zur Verfügung stand und mit viel Rat und viel Umsicht einem die wissenschaftliche Arbeit verständlich und zugänglich machte.

Auch bei meinem Betreuer Herrn Schöbel möchte ich mich bedanken für die Hilfe bei der Einarbeitung in die praktischen Tätigkeiten bei einer klinischen Studie.

Auch möchte ich mich bei Frau Grit Buch bedanken, die bei den vielen Studien immer ein offenes Ohr für organisatorische Fragen hatte.

Ein großer Dank gebührt auch den MTAs im Schlafmedizinischen Zentrum, die mir bei der Datenauswertung halfen und für Rückfragen immer zur Verfügung standen.

Des Weiteren möchte ich meinen Freunden und meiner Familie danken, die mich in vielen Gesprächen unterstützt und begleitet haben.

Zu allerletzt bedanke ich mich bei allen Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben, ohne sie wäre es nicht möglich gewesen.



## 13 Fragebögen

# Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

(Epworth Sleepiness Scale)

Datum: .....

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

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

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

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

**0 = würde *niemals* einnicken**

**1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

**2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

**3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③ ④
Beim Fernsehen	① ② ③ ④
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③ ④
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③ ④
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③ ④
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③ ④
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③ ④
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③ ④
<i>Bitte nicht ausfüllen</i> Summe	