

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

DISSERTATION

**Evaluierung der nächtlichen transthorakalen Impedanzänderungen
– integriert in ein Langzeit-EKG –
zur Detektion und Quantifizierung von schlafbezogenen
Atmungsstörungen**

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

Vorgelegt der medizinischen Fakultät der Charité –
Universitätsmedizin Berlin

von

Andreas Müller
aus Berlin

- Gutachter:**
1. Priv.-Doz. Dr. med. H. Theres
 2. Prof. Dr. Th. von Arnim
 3. Priv.-Doz. Dr. med. B. Lemke

Datum der Promotion: 22.09.2006

Inhalt:

1. Einführung	Seite 6
1.1. Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)	Seite 7
1.1.1. Epidemiologie.....	Seite 7
1.1.2. Mortalität, Morbidität und Komorbidität.....	Seite 8
1.1.3. Schweregrad der Erkrankung.....	Seite 9
1.1.4. Ambulante und Stationäre Diagnostik.....	Seite 10
1.1.4.1. Ambulantes Vorscreening.....	Seite 11
1.1.5. Therapie.....	Seite 12
1.1.5.1. CPAP - die Therapie der Wahl.....	Seite 13
1.2. Elektrische Impedanz	Seite 15
1.2.1. Grundlagen.....	Seite 15
1.2.2. Einsatz der elektrischen Impedanz zur Bestimmung des Körperfettanteils.....	Seite 15
1.2.3. Einsatz der elektrischen Impedanz zur Darstellung von Kreislaufparametern.....	Seite 16
1.2.4. Einsatz der elektrischen Impedanz zur Darstellung von Ventilationszuständen der Lunge.....	Seite 17
1.3. Problemstellung	Seite 19
1.4. Fragestellung	Seite 20
2. Material und Methoden	Seite 21
2.1. Einschlusskriterien, Patienteneinschluss.....	Seite 21
2.2. Das Schlafapnoe-Screening-System.....	Seite 22
2.3. Das Langzeit-EKG mit integrierter Impedanzregistrierung.....	Seite 25
2.4. Analyse des Impedanzsignals (Transthorakale Impedanz (TTI)).....	Seite 27
2.5. Statistik.....	Seite 33

3. Ergebnisse	Seite 34
3.1. Patienten.....	Seite 34
3.1.1. Alter, Geschlecht und Body Mass Index (BMI).....	Seite 34
3.1.2. Nebendiagnosen.....	Seite 35
3.1.3. Nikotin- und Alkoholkonsum.....	Seite 35
3.1.4. Aktuelle Medikation.....	Seite 36
3.2. Ambulante Polygraphie.....	Seite 37
3.3. Impedanzanalyse.....	Seite 39
3.4. Korrelation von PSG und Impedanzanalyse.....	Seite 40
3.4.1. ROC-Analyse - Sensitivität/Spezifität.....	Seite 41
3.5. Ergebnisse der Auswertung der Epworth-Sleepiness-Scale.....	Seite 43
3.6. Subgruppenanalyse.....	Seite 43
3.6.1. SBAS und koronare Herzkrankheit / Zustand nach Herzinfarkt.....	Seite 43
3.6.2. SBAS und arterieller Hypertonus.....	Seite 43
3.6.3. SBAS und Herzinsuffizienz.....	Seite 43
3.6.4. SBAS und Herzrhythmusstörungen.....	Seite 44
4. Diskussion	Seite 46
4.1. Erkennbarkeit von Apnoen/Hypopnoen in einer nicht überwachten ambulanten nächtlichen transthorakalen Impedanzregistrierung.....	Seite 47
4.2. Verwendbarkeit der nächtlichen transthorakalen Impedanzmessung zum Screening auf SBAS.....	Seite 48
4.3. Zusammenhang von SBAS und ventrikulären Herzrhythmusstörungen.....	Seite 50
4.4. Koinzidenz anderer Erkrankungen bei vorhandenen SBAS.....	Seite 52
4.4.1. Nikotin- und Alkoholabusus.....	Seite 52
4.4.2. Arterieller Hypertonus.....	Seite 52
4.4.3. Herzinsuffizienz.....	Seite 53

4.4.4.	Koronare Herzkrankheit / Zustand nach Herzinfarkt.....	Seite 54
4.4.5.	Epworth-Sleepiness-Scale.....	Seite 54
4.5.	Limitationen der Untersuchung.....	Seite 55
5.	Zusammenfassung	Seite 58
6.	Glosar	Seite 60
7.	Literaturverzeichnis	Seite 61
8.	Lebenslauf	Seite 68
9.	Eidesstattliche Erklärung	Seite 69

5. Zusammenfassung

Eine hohe Koinzidenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) mit diversen, unter anderem auch kardiovaskulären, Erkrankungen ist bekannt. Unbehandelte SBAS verschlechtern zum Teil Schweregrad, Verlauf und Mortalität dieser Erkrankungen. Zusätzlich ist erwiesen, dass die effektive Therapie einer eventuell gleichzeitig vorhandenen SBAS Schweregrad und Verlauf dieser kardiovaskulären Erkrankungen bessert. Daher ist ein Screening von Patienten mit z.B. kardiovaskulären Erkrankungen wie KHK, arteriellem Hypertonus, Herzinsuffizienz oder Herzrhythmusstörungen hinsichtlich bisher nicht bekannter oder nicht diagnostizierter SBAS wünschenswert, um gegebenenfalls eine entsprechende Therapie der SBAS einleiten zu können.

Die hier vorgestellte Arbeit beinhaltet die Evaluation der nachts bipolar transthorakal registrierten Impedanz hinsichtlich der Eignung zum Screening auf eventuell vorhandene SBAS dieser Patienten. Bei 180 Patienten (79,4 % männlich, mittleres Alter 56,1 Jahre) der internistischen Abteilungen an 2 klinischen Zentren (Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte und Achenbach-Krankenhaus, Königs Wusterhausen) wurde nachts, parallel zur Aufzeichnung einer Polygraphie (ApnoeScreen Pro, Jaeger), eine Registrierung der transthorakalen Impedanz durchgeführt. Die Impedanzmessung erfolgte dabei integriert in ein erweitertes Langzeit-EKG-System (CardioMem 2000/3000, getemed), unter Verwendung der üblichen EKG-Klebelektroden und ohne dass eine zusätzliche Ableitung erforderlich wurde. Einziges Einschlusskriterium war eine bestehende Indikation zur Durchführung eines Langzeit-EKG's bei diesen Patienten. Bei lediglich 4 Patienten waren SBAS bereits bekannt.

Die Resultate der Impedanzanalyse (Episodenindex: Epl) korrelierten gut ($r = 0,92$) mit den Ergebnissen der Polygraphie (Apnoe-Hypopnoe-Index: AHI): Bei 46 der untersuchten Patienten wurde in der Polygraphie ein AHI von $\geq 10/h$ festgestellt, der als pathologisch gewertet wurde. Dies entspricht einer Prävalenz von 25,5 % im untersuchten Patientenkollektiv. Bei 37 dieser 46 Patienten mit pathologischem AHI wurde in der Analyse der thorakalen Impedanz bei einem Epl von $\geq 10/h$ ebenfalls der Verdacht auf SBAS geäußert. Von insgesamt 134 Patienten mit unauffälligem Polygraphiebefund traten nur bei 10 Patienten pathologische Epl ($\geq 10/h$) auf. Diese Ergebnisse entsprechen einer Sensitivität von 80,43 % bzw. einer Spezifität von 92,54 % (positiv prädiktiver Wert 0,78; negativ prädiktiver Wert 0,93) hinsichtlich der

Eignung der transthorakalen Impedanz zum Screening auf SBAS. Betrachtet man die Fälle von moderaten bis schweren SBAS ($AHI \geq 20/h$ bzw. $\geq 30/h$) ergaben sich Sensitivitäten von 87,5 % bzw. sogar 100 % hinsichtlich der Erkennbarkeit in der Impedanzanalyse. Auch bei Korrelation der Ergebnisse der Impedanzanalyse mit dem Apnoe-Index bzw. dem Entsättigungs-Index aus der Polygraphie fanden wir gute Ergebnisse ($r = 0,90$ bzw. $0,83$).

Die hier vorliegende Arbeit beweist daher, dass, durch Analyse der transthorakal über nur eine bipolare Ableitung registrierten Impedanz, eine Aussage über das Vorhandensein und den wahrscheinlichen Schweregrad schlafbezogener Atmungsstörungen möglich ist. Diese Methode hat nach den hier nun vorgestellten Ergebnissen vor allem eine hinreichend hohe Sensitivität bezüglich der Detektion relevanter, weil therapiebedürftiger, schlafbezogener Atmungsstörungen und verfügt über eine hohe Spezifität für den Nachweis, dass sich kein Anhalt für eine SBAS ergibt.

Durch Integrierung der thorakalen Impedanzregistrierung in ein Langzeit-EKG kann so, neben der Aufzeichnung des EKG's, eine Aussage über das gleichzeitige Vorhandensein eventuell behandlungsbedürftiger SBAS getroffen werden. Natürlich wäre diese Methode auch verhältnismäßig einfach in andere ambulante und häufig durchgeführte Untersuchungen, wie zum Beispiel in eine 24 h-Blutdruckmessung, zu integrieren. Im weiteren Verlauf könnte somit, natürlich nach noch zu erfolgreicher Diagnosesicherung in einem Schlaflabor, gegebenenfalls eine entsprechende Therapie der SBAS eingeleitet werden.

Die hier vorgestellte Arbeit bestätigt die hohe Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen. Dabei wurden bei einem hohen Anteil (23,3 % der untersuchten Patienten) sogar erstmals SBAS diagnostiziert.

Die Forderung, bei Patienten mit kardiovaskulärer Grunderkrankung im Rahmen des diagnostischen Procederes generell eine Untersuchung hinsichtlich evtl. gleichzeitig vorhandener und gegebenenfalls therapiebedürftiger SBAS vorzunehmen, scheint somit durchaus berechtigt zu sein. Die Analyse der thorakalen Impedanz zum Vorscreening auf SBAS könnte sich in diesem Zusammenhang als eine wertvolle Ergänzung der bereits etablierten Diagnostikverfahren erweisen.

6. Glossar

AHI – Apnoe-Hypopnoe-Index; **AI** – Apnoe-Index; **CI** – cardiac index (Herzindex); **COPD** – chronisch obstruktive Lungenerkrankung; **CPAP** – kontinuierliche Überdruckbeatmung (nCPAP – nasale Überdruckbeatmung; biCPAP – bilevel Überdruckbeatmung); **CSA** – Cheyne-Stokes-Atmung; **BMI** – Body mass index; **DGSM** - deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin; **EBCT** – Elektronenstrahl-Computertomographie; **EEG** – Elektroencephalogramm; **Epl** – Episodenindex; **EIT** – elektrische Impedanztomographie; **EKG** – Elektrokardiogramm; **EMG** – Elektromyogramm; **ESS** - Epworth-Sleepiness-Scale; **HI** – Hypopnoe-Index; **Hz** – Hertz; **ICR** – Intercostalraum; **KHK** – koronare Herzkrankheit; **NUB-Richtlinien** – die Neuen Untersuchungs- und Behandlungsmethoden-Richtlinien; **OSA** – obstruktives Schlafapnoesyndrom; **PSG** – Polysomnographie; **RDI** - Respiratory-Disturbance-Index; **REM** – rapid eye movement (schnelle Augenbewegungen); **SBAS** – schlafbezogene Atmungsstörungen; **TTI** - transthorakal registrierten atmungsabhängigen Impedanzänderung; **UPPP** – Uvulopalatopharyngoplastik; **z.B.** – zum Beispiel; **VES** – ventrikuläre Extrasystole.

8. Lebenslauf

- 14.07.1973: geboren in Berlin, Deutschland
- 24.06.1992: Erlangung der allgemeinen Hochschulreife
- 10/1993: Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Humboldt-Universität in Berlin
- 09/1995: Ärztliche Vorprüfung
- 08/1996: Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 03/2000: Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
- 05/2001: Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung; Erlangung der Teilapprobation
- 08/2001: Aufnahme der Berufstätigkeit als Arzt im Praktikum an der Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie, Angiologie und Pneumologie der Charité; Campus-Mitte, Universitätsmedizin Berlin
- 05/2003: Erlangung der Vollapprobation

9. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt,

dass die hiermit von mir vorgelegte Dissertation von mir selbst ohne Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Andreas Müller