

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt
Infektiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Langzeitverlauf bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) sowie zentraler Schlafapnoe (CSA) und Cheyne-Stokes-Atemmuster (CSA-CSR) unter Adaptiver Servo-Ventilationstherapie

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

vorgelegt der medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Manuela Delia Cavallini

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis.....	ix
Abstrakt	x
Abstract	xii

I. Einleitung

1.1 Hintergrund	1
1.2 Zentrale Schlapnoe (CSA – central sleep apnea)	2
1.3 Cheyne-Stokes respiration (CSR)	2
1.4 Adaptive Servo-Ventilation (ASV).....	4
1.5 SERVE-HF-Studie	4
1.6 Ziel und Fragestellung.....	6

II. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Methode.....	7
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	9
2.3 Untersuchte Parameter	9
2.4 Polysomnographie (PSG).....	11
2.4.1 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI).....	11
2.5 Datenauswertung.....	12

III. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv / Patientenalter	13
3.2 Kardiologische Begleiterkrankungen	13
3.2.1 Weitere Vorerkrankungen	15
3.3 Body-Mass-Index (BMI).....	15

3.4 New York Heart Association (NYHA)	16
3.4.1 Klassifikation NYHA bei Erstvorstellung (EV) / Studieneinschluss (2011-2013).....	16
3.4.2 Klassifikation NYHA bei Wiedervorstellung (2015-2016)	16
3.5 EF – Ejection Fraction.....	17
3.5.1 EF – Ejection Fraction bei Erstvorstellung (EV)	17
3.5.2 EF – Ejection Fraction bei Wiedervorstellung (WV)	18
3.6 Medikamente	20
3.7 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) – Zentraler-Hypopnoe-Index (ZAI).....	21
3.7.1 Abbruch – Wechsel auf CPAP / BIPAP / O ₂ -Therapie.....	23
3.8 Zentraler-Apnoe-Index (ZAI)	24
3.8.1 Abbruch – Wechsel zu CPAP / BIPAP / O ₂ -Therapie	24
3.9 Central sleep apnea – Cheyne-Stokes respiration (CSA-CSR) bei Erstvorstellung (EV)	26
3.9.1 CSA-CSR-Zykluslänge und EF > 55 %	26
3.9.2 CSA-CSR-Zykluslänge und EF 45-54 %	26
3.9.3 CSA-CSR-Zykluslänge und EF 30-44 %	27
3.9.4 CSA-CSR-Zykluslänge und EF < 30 %	27
3.10 Central sleep apnea – Cheyne-Stokes respiration (CSA-CSR)	
bei Wiedervorstellung (WV)	30
3.10.1 CSA-CSR-Zykluslänge und EF > 55 %	30
3.10.2 CSA-CSR-Zykluslänge und EF 45-54 %	30
3.10.3 CSA-CSR-Zykluslänge und EF 30-44 %	31
3.10.4 CSA-CSR-Zykluslänge und EF < 30 %	32

IV. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Vergleich mit anderen Studien – CSA-CSR im Zusammenhang mit kardiologischen Grunderkrankungen	35
4.2 CSA-CSR im Zusammenhang mit der Pumpfunktion des Herzens unter der ASV-Therapie	36
4.3 Auswirkungen der nächtlichen ASV-Therapie auf das Überleben	37
4.4 Veränderungen der polysomnographischen Parameter und Auswirkung auf die kardiologischen Parameter	39
4.5 Vergleich: AHI bei Erst- und Wiedervorstellung	40

4.5.1 Auswirkungen der CPAP, BIPAP und O ₂ -Therapie auf die CSA-CSR	42
4.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse: Verlauf und Gegenüberstellung der ZAI bei Erst- und Wiedervorstellung	43
4.6 CSA-CSR im Zusammenhang mit der EF	44
4.6.1 Abhängigkeitsverhältnis zwischen der CSA-CSR Zykluslänge und der EF	45
4.7 Zusammenfassung und Schlussfolgerung	49
4.8 Limitationen	51
V. Literaturverzeichnis	52
VI. Anhang	
6.1 Eidesstattliche Versicherung	57
6.2 Lebenslauf	59
6.3 Danksagung	62

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASV	Adaptive Servo-Ventilation
CSA	central sleep apnea
CSR	Cheyne-Stokes respiration
BIPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
CABG	Coronary Arterial Bypass Graft
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy
DGN	Diagnostiknacht
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Ejektionsfraktion – Ejection Fraction
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulogramm
EV	Erstvorstellung
FEV1	Forced Expiratory Pressure in 1 second
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction
HI	Herzinsuffizienz
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NH	Nachthälfte
NT-pro BNP	Brain Natriuretic Peptide
NYHA	New York Heart Association
NREM	non-rapid eye movement
OSA	obstructive sleep apnea
PAP	Positive Airway Pressure
PSG	Polysomnographie
RAAS	Renin-Angiotension-Aldosteron-System
REM	rapid eye movement

SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
VHF	Vorhofflimmern
WV	Wiedervorstellung
ZAI	Zentraler-Apnoe-Index

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Cheyne-Stokes respiration (CSR)	3
Abb. 2: Patientenkollektiv	7
Abb. 3: Patientenalter	13
Abb. 4: Kardiologische Begleiterkrankungen	14
Abb. 5: NYHA – (New York Heart Association) – Erstvorstellung (EV) / Wiedervorstellung (WV)	17
Abb. 6a: EF – Ejection Fraction bei Erstvorstellung (EV)	17
Abb. 6b: EF – Ejection Fraction bei Wiedervorstellung (WV)	18
Abb. 6c: EF – Ejection Fraction bei Erstvorstellung (EV) / Wiedervorstellung (WV)	19
Abb. 7a: Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI/h]	23
Abb. 7b: Zentraler-Apnoe-Index [ZAI/h]	25

Tabellenverzeichnis

Tab. I: Body-Mass-Index (BMI)	15
Tab. IIa: NYHA – (New York Heart Association) bei Erstvorstellung (EV)	16
Tab. IIb: NYHA – (New York Heart Association) bei Wiedervorstellung (WV)	16
Tab. III: Medikamente	20
Tab. IV: Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI/h] / Zentraler-Apnoe-Index [ZAI/h]	21
Tab. Va: Cheyne-Stokes respiration (CSR) / Ejection Fraction (EF) – Erstvorstellung (EV)	29
Tab. Vb: Cheyne-Stokes respiration (CSR) / Ejection Fraction (EF) – Wiedervorstellung (WV)	34

Abstrakt

Einleitung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) weisen eine auffällig starke Assoziation mit Herz-Kreislaufkrankungen auf und bilden eine häufige, unerkannte Komorbidität. Sie kommen in Form obstruktiver (OSA – obstructive sleep apnea) und zentraler schlafbezogener Atmungsstörungen (CSA – central sleep apnea) vor. Die CSA ist bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF - heart failure with reduced ejection fraction) weit verbreitet. Im Folgenden wird der Langzeitverlauf von kardiovaskulären und polysomnographischen Parametern bei Patienten mit einer HFrEF sowie CSA und Cheyne- Stokes Atemmuster (CSR – Cheyne-Stokes respiration) unter Adaptiver Servo-Ventilationstherapie (ASV) untersucht. Die Auswirkungen der ASV-Therapie auf kardiovaskuläre und polysomnographische Parameter sowie ggf. Hinweise auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter nächtlicher ASV-Therapie sollen hierbei näher untersucht werden.

Methodik

In der retrospektiven Studie wurde der Langzeitverlauf von kardiologischen und polysomnographischen Parametern bei Patienten unter der Adaptiven Servo-Ventilationstherapie (ASV) untersucht, die im Rahmen der SERVE-HF-Studie eingeschlossen wurden. Das Patientenkollektiv umfasste 29 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) und CSA-CSR Atemmuster, die im Rahmen der SERVE-HF-Studie neben einer leitliniengerechten medizinischen Behandlung zusätzlich eine ASV-Therapie erhielten.

Ergebnisse

Im Ergebnis konnte eine Verbesserung der EF festgestellt werden. Insgesamt zeigte sich bei 6,9 % der Patienten eine EF > 55 %, bei 27,6 % der Patienten eine EF von 45-54 %. 41,4 % der Patienten wiesen eine EF zwischen 30-44 % sowie 24,1 % der Patienten eine EF < 30 % auf.

Weiterhin ließ sich eine Verbesserung des AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) und des ZAI (Zentraler-Apnoe-Index) beobachten.

Des Weiteren konnte ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Zykluslänge der CSA-CSR und der Einschränkung der EF bei Patienten mit einer HFrEF festgestellt werden.

Die Ausprägung der CSA-CSR-Zykluslänge steht im Zusammenhang mit der Aggravation der HFrEF. Je geringer die EF, desto länger die CSA-CSR-Zykluslänge. Dabei wiesen insgesamt 41,4 % der Patienten mit einer EF zwischen 30-44 % eine Verlängerung der CSA-CSR-Zykluslänge bis zu 82 (s) auf. Patienten mit einer EF unter 30 % zeigten hierbei eine CSA-CSR-Zykluslänge bis zu 124 (s).

Schlussfolgerung

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte kein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer HFrEF und CSA-CSR unter der nächtlichen ASV-Therapie beobachtet werden. Ob eine Behandlung der CSA-CSR unter der ASV-Therapie das Überleben bei Patienten mit einer HFrEF verbessert, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden. Jedoch konnte eine Verbesserung der EF, des AHI sowie des ZAI bei Wiedervorstellung der Patienten konstatiert werden. Unter der ASV-Therapie zeigte sich bei Patienten mit einer EF < 45% bei Wiedervorstellung eine Verlängerung der CSA-CSR-Zykluslänge.

Abstract

Introduction

Sleep disordered breathing (SDB) shows a strikingly strong association with cardiovascular diseases. It forms a frequent, unrecognized comorbidity and occurs in the form of obstructive (OSA-obstructive sleep apnea) and central sleep disordered breathing (CSA-central sleep apnea). CSA is widespread in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF-heart failure with reduced ejection fraction). The study examined the long-term course of cardiovascular and polysomnographic parameters in patients with HFrEF, CSA and Cheyne-Stokes respiration (CSR) under adaptive servo-ventilation therapy (ASV). The effects of ASV therapy on cardiovascular and polysomnographic parameters and any indications of increased cardiovascular mortality under nocturnal ASV-therapy are to be examined more detailed.

Methods

In the retrospective study, the long-term course of cardiological and polysomnographic parameters in patients under adaptive servo-ventilation therapy (ASV), who were included as part of SERVE-HF, was examined. It comprised 29 patients with chronic heart failure, reduced left ventricular ejection fraction (HFrEF) and CSA-CSR who, in addition to guideline-compliant medical treatment, also received adaptive servo-ventilation therapy (ASV) as part of the SERVE-HF study.

Results

The results showed an improvement in the EF. A total of 6,9 % of the patients had an EF > 55 %, and 27,6 % had an EF of 45-54 %. In 41,4 % of the patients an EF between 30-44 % and in 24,1 % an EF < 30 % was ascertained. Also improvements in the AHI (apnea-hypopnea-index) and the ZAI (central apnea index) were identified. Furthermore, a relationship between the CSA-CSR cycle length and the reduction of the EF in patients with HFrEF could be determined. The characteristic of the CSA-CSR cycle length is related to the aggravation of the HFrEF. The lower the EF, the longer the CSA-CSR cycle length. Overall 41,4 % of the patients with an EF between

30-44 % showed an CSA-CSR cycle length extension up to 82 (s). Patients with an EF below 30 % showed a CSA-CSR cycle length up to 124 (s).

Conclusion

In the patient collective, no increased mortality risk could be observed in patients with HFrEF and CSA-CSR under the nocturnal ASV therapy. Whether treatment of CSA-CSR under ASV therapy improves survival in patients with HFrEF could not be determined in the present study. However, improvements in the EF, AHI and ZAI were found when patients were re-presented. During ASV therapy, patients with an EF < 45 % showed a prolongation of the CSA-CSR cycle length upon re-presentation.

I. Einleitung

1.1 Hintergrund

Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist eine erhöhte Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung zu verzeichnen. In Abhängigkeit von der kardialen Grunderkrankung und deren Schweregrad finden sich Prävalenzen der SBAS zwischen 50 % bis zu über 75 % (Fox et al. 2014).

Das allgemeine Beschwerdebild der schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS) ist durch Atemstillstände (Apnoen) unterschiedlicher Dauer gekennzeichnet. Apnoen mit einer Dauer von > 10 Sekunden oder einem Sauerstoffsättigungsabfall von $\geq 4\%$ führen zu einer Minderversorgung des Blutes (Hypoxämie) mit anschließender Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff, die beim betroffenen Patienten eine Aufweckreaktion (arousal) zur Folge hat. (Arestéh 2013).

Die häufigsten schlafbezogenen Atmungsstörungen sind die obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung (OSA – obstructive sleep apnea) und die zentrale schlafbezogene Atmungsstörung (CSA – Central sleep apnea).

Die OSA ist mit ca. 90 % die am häufigsten vorkommende Form (Arestéh 2013; Cowie et al. 2015). In den USA lässt sich bei 9 % der Männer und 4 % der Frauen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren eine mittelschwere OSA mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $\geq 15/h$ dokumentieren (Fox et al. 2014). Der Apnoe-Hypopnoe-Index ist definiert als Atempausen, die der Patient von Apnoen und Hypopnoen im Schlaf erfährt.

Ursächlich für die OSA ist eine Verminderung des Tonus‘ der Pharynxmuskulatur, wodurch sich der Zungenrund absenkt. Die Folge ist eine Obstruktion der oberen Atemwege, die den Atemfluss behindert und dann zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung führt. Infolgedessen entsteht eine Hyperkapnie, wodurch wiederum der Atemantrieb steigt. Als weitere Folge dieses Komplexes entwickelt sich eine Hyperventilation, die wiederum zu einer Weckreaktion des Körpers (arousal) führt.

Zu den Risikofaktoren für eine OSA zählen Adipositas, Alkohol, Medikamente, mangelnder Schlaf, Alter, männliches Geschlecht und Fetteinlagerungen im Halsgewebe (Kragenweite $> 43\text{cm}$) (Fox et al. 2014).

1.2 Zentrale Schlafapnoe (CSA – central sleep apnea)

Eine weitere Form schlafassoziierter Atemstörungen und Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die schlafbezogene zentrale Atmungsstörung (CSA – central sleep apnea), welche deutlich seltener vorkommt. Zuverlässige Daten über die Prävalenz der CSA in der Allgemeinbevölkerung existieren allerdings nicht (Fox et al. 2014).

Wiederum zeigen weitere Studien, dass die CSA bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF – heart failure with reduced ejection fraction) weit verbreitet ist (Oldenburg et al. 2018; Cowie et al. 2013).

Die CSA weist eine auffällig starke Assoziation mit Herz-Kreislaufkrankungen auf und bildet häufig eine unerkannte Komorbidität. Dabei ist die CSA im Zusammenhang mit dem Cheyne-Stokes-Atemmuster (CSA-CSR – central sleep apnea – Cheyne-Stokes respiration) bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) mit einer schlechten Prognose und dem Tod verbunden. Diese Form der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster tritt bei 25-40 % der Patienten mit Herzinsuffizienz und verringerter Ejektionsfraktion auf (Cowie et al. 2015). Bisher kennt man eine Reihe von Mechanismen, die zu einer möglichen Beeinträchtigung der Herzfunktion durch die CSA führen können. Dazu zählen u.a. eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems sowie eine intermittierende Hypoxämie (Cowie et al. 2015; Bitter et al. 2011; Kasai et al. 2012; Somers et al. 2008).

Die CSA ist auf eine Dysregulation des zentralen Atemantriebs zurückzuführen. Bei Patienten mit kardiologischen, neurologischen und nephrologischen Erkrankungen kommt die CSA sogar gehäuft vor und manifestiert sich vorwiegend als Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) (Fox et al. 2014).

1.3 Cheyne-Stokes respiration (CSR)

Die Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) ist nach dem schottischen Arzt John Cheyne (1777-1836) und dem irischen Arzt William Stokes (1804-1878) benannt.

Die CSR zeichnet sich durch sinusförmige abwechselnde Hyper- und Hypoventilationen (An- und Abschwellen von typischen crescendo-decrescendo Atemflussamplituden) aus (Arastèh 2013; Fox et al. 2014).

Eine CSR liegt vor, wenn in der Polysomnographie (PSG) mindestens drei aufeinanderfolgende Apnoe- und/oder Hypopnoe-Ereignisse jeweils durch spindelförmige Hyper- und Hypoventilationsphasen auftreten (Schindhelm et. al 2018).

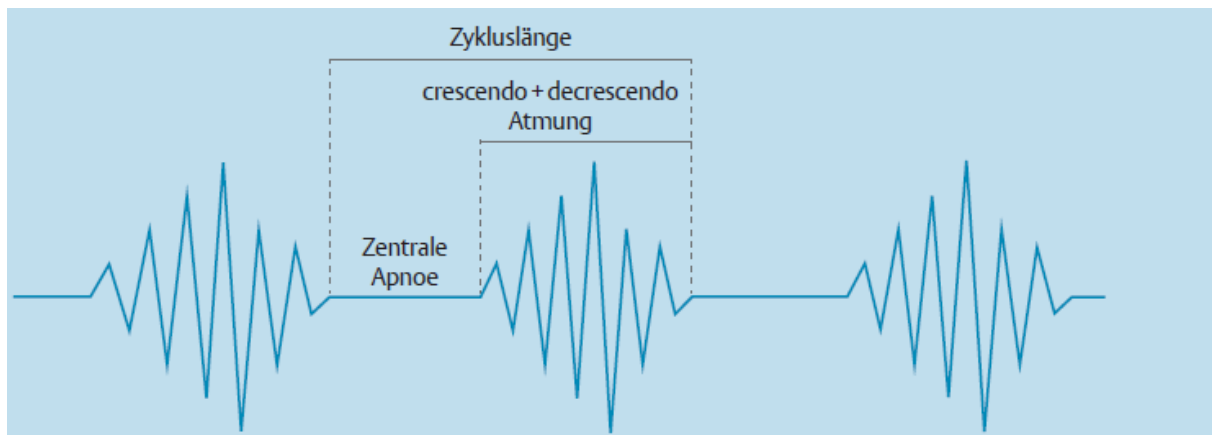


Abb. 1: Cheyne-Stokes respiration (CSR) - (Koehler et al. 2014)

Die Atemzüge in der Cheyne-Stokes-Atmung werden periodisch flacher, bis schließlich Atemstillstand eintritt. Anschließend nehmen die Atemfrequenz und die Atemtiefe wieder zu. Ursache hierfür ist eine nicht lineare Sensitivität des Atemzentrums auf den CO_2 -Partialdruck: die Empfindlichkeit ist bei niedrigem CO_2 -Partialdruck überproportional niedrig, bei hohem CO_2 -Partialdruck überproportional hoch. Patienten mit einer CSR über- oder unterschreiten im Schlaf die Sollwerte.

Im fortgeschrittenen Stadium der Herzinsuffizienz kommt es häufig zu einer zentralen Schlafapnoe, die sich typischerweise als Cheyne-Stokes-Atmung manifestiert. Sie besteht aus wiederkehrenden Zyklen, bei denen der Atemfluss des Patienten zunächst nachlässt, um dann nach einer Unterbrechung (Apnoe) wieder anzuschwellen, bis die Atmung erneut langsamer wird (Arastèh et al. 2013; Fox et al. 2014).

Der wiederholte Sauerstoffmangel in den Apnoe-Phasen und die Aktivierung des sympathischen Nervensystems schaden nicht nur dem Gehirn, sie sind auch für das Herz ein Stressfaktor, der bei der Herzinsuffizienz den Ausschlag für eine Dekompensation oder einen Herztod geben kann. Die zentrale Schlafapnoe gilt als unabhängiger Risikofaktor für eine schlechte Prognose

bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF).

1.4 Adaptive Servo-Ventilation (ASV)

Die ASV-Therapie ist eine nicht-invasive Beatmungstherapie, die mittels einer servogesteuerten Überwachung für einen positiven Atemwegsdruck und inspiratorische Druckunterstützung sorgt (Cowie et al. 2013). Die Druckunterstützung wird automatisch angepasst, um eine Stabilisierung und Reduzierung der Beatmung bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung (CSA-CSR) herbeizuführen. Sollte der Patient vollständig mit der Atmung aufhören, behält das Beatmungsgerät die Beatmung automatisch mit automatischer Atmungsfrequenz bei. Bei der ASV wird das Niveau des Atemzuges immer wieder neu bestimmt; d.h. wenn die Atmung des Patienten stabil ist, liefert das Gerät nur eine minimale Druckunterstützung. Erst wenn die Atemzüge unregelmäßig werden, verändert das Gerät die Druckunterstützung.

Durch die ASV-Therapie soll die CSA-CSR effektiv gelindert werden, indem sie über den expiratorischen positiven Atemwegsdruck eine unterstützende Atmungsunterstützung liefert (Sharma et al 2012; Teschler et al. 2001).

1.5 SERVE-HF-Studie

Die SERVE-HF-Studie war die erste langfristige, randomisierte, kontrollierte, internationale, multizentrische, ereignisgesteuerte Parallelgruppenstudie, mit dem Ziel, die Effekte der ASV-Therapie auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit symptomatischer, chronischer Herzinsuffizienz (HI) mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfleistung ($LVEF \leq 45\%$) und prädominanter zentraler Schlafapnoe und Cheyne-Stokes-Atmung (CSA-CSR) zu beurteilen.

In der SERVE-HF-Studie wurden Patienten, die älter als 22 Jahre waren, unter einer Schlafapnoe und chronischer Linksherzinsuffizienz (HFrEF) litten und mittels einer Kombination aus ASV-Therapie und leitliniengerechter medikamentöser Therapie behandelt wurden, mit Patienten, die eine alleinige leitliniengerechte medikamentöse Herzinsuffizienztherapie erhielten, verglichen.

Es wurde allgemein erhofft, dass die ASV-Therapie die nächtliche Atmung der Teilnehmer der SERVE-HF-Studie mit symptomatischer, chronisch-stabiler Herzinsuffizienz (NYHA II-IV – New York Heart Association) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von unter 45 % verbessert. Dies war schließlich auch der Fall. Die Zahl der stündlichen Atemaussetzer (gemessen im Apnoe-Hypopnoe-Index AHI) nahm von durchschnittlich 31 auf 6,6 pro Stunde ab (Cowie et al. 2015).

Allerdings waren die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität in der Gruppe mit adaptiver Servobeatmung höher als in der Kontrollgruppe. Die Gesamtmortalität betrug 34,8 % bzw. 29,3 % und die kardiovaskuläre Mortalität betrug 29,9 % bzw. 24,0 % (Cowie et al. 2015).

Die ASV-Therapie ist eine spezielle Therapie, die für die Behandlung zentraler Schlafapnoen entwickelt wurde, indem zusätzlich zum positiven Atemwegsdruck eine servogesteuerte inspiratorische Druckunterstützung bereitgestellt wird.

In der SERVE-HF-Studie wurden die Auswirkungen der ASV-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und verringerter Ejektionsfraktion und überwiegender CSA untersucht. Die Studie stellte zusammenfassend fest, dass sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion und vorwiegend zentraler Schlafapnoe sowie leitlinienbasierter medizinischer Behandlung eine ASV-Therapie das Ergebnis nicht verbesserte (Cowie et al. 2015). Stattdessen war das Risiko für einen kardiovaskulären Tod um 24 % erhöht (Cowie et al. 2015), was während der gesamten Studie anhielt. Es gab weiterhin keine vorteilhaften Auswirkungen auf die Lebensqualität oder Symptome einer Herzinsuffizienz.

Des Weiteren wurde beobachtet, dass eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos bei Patienten mit $LVEF \leq 45\%$ auftritt und dass die nachteiligen Auswirkungen der ASV-Therapie mit bestehender linksventrikulärer systolischer Funktionsstörung korrelieren (Eulenburg et al. 2016). Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die Anwendung eines positiven Atemwegsdrucks die Herzfunktion zumindest bei einigen Patienten mit Herzinsuffizienz beeinträchtigen kann. Eine Reihe von Studien hat dokumentiert, dass das Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen während einer Therapie mit positivem Atemwegsdruck gesunken sind, insbesondere wenn der Druck zwischen Lungen und Kapillaren niedrig war (Bradley et al. 1992; De Hoyos et al. 1982; Philip-Joët et al. 1999). Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit schwerer systolischer Dysfunktion (linksventrikuläre Auswurfraction $\leq 35\%$), eine Kurzzeittherapie mit positivem Atemwegsdruck die linksventrikuläre Leistung signifikant verbessert (Cowie et al. 2015).

1.6 Ziel und Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit soll der Langzeitverlauf von kardiovaskulären und polysomnographischen Parametern bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) sowie zentraler Schlafapnoe (CSA) und Cheyne-Stokes-Atemmuster (CSA-CSR) unter der adaptiven Servo-Ventilationstherapie untersucht werden.

- I. Welche Auswirkungen hat die ASV-Therapie auf die kardiopulmonale Leistung bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz und reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) und CSA-CSR (central sleep apnea – Cheyne-Stokes-respiration)?
- II. Wie verändern sich die polysomnographischen Parameter unter der ASV-Therapie und welche Auswirkungen ergeben sich hinsichtlich der kardiovaskulären Parameter sowie der CSA-CSR-Zykluslängen?
- III. Gibt es Hinweise auf eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität unter der nächtlichen ASV-Therapie?

II. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv und Methode

An der Charité wurden zwischen 2010 und 2013 insgesamt 120 Patienten in die Studie eingeschlossen: 60 Patienten erhielten die leitliniengerechte medikamentöse Therapie; 60 Patienten die ASV-Therapie einschließlich leitliniengerechter medikamentöser Therapie.

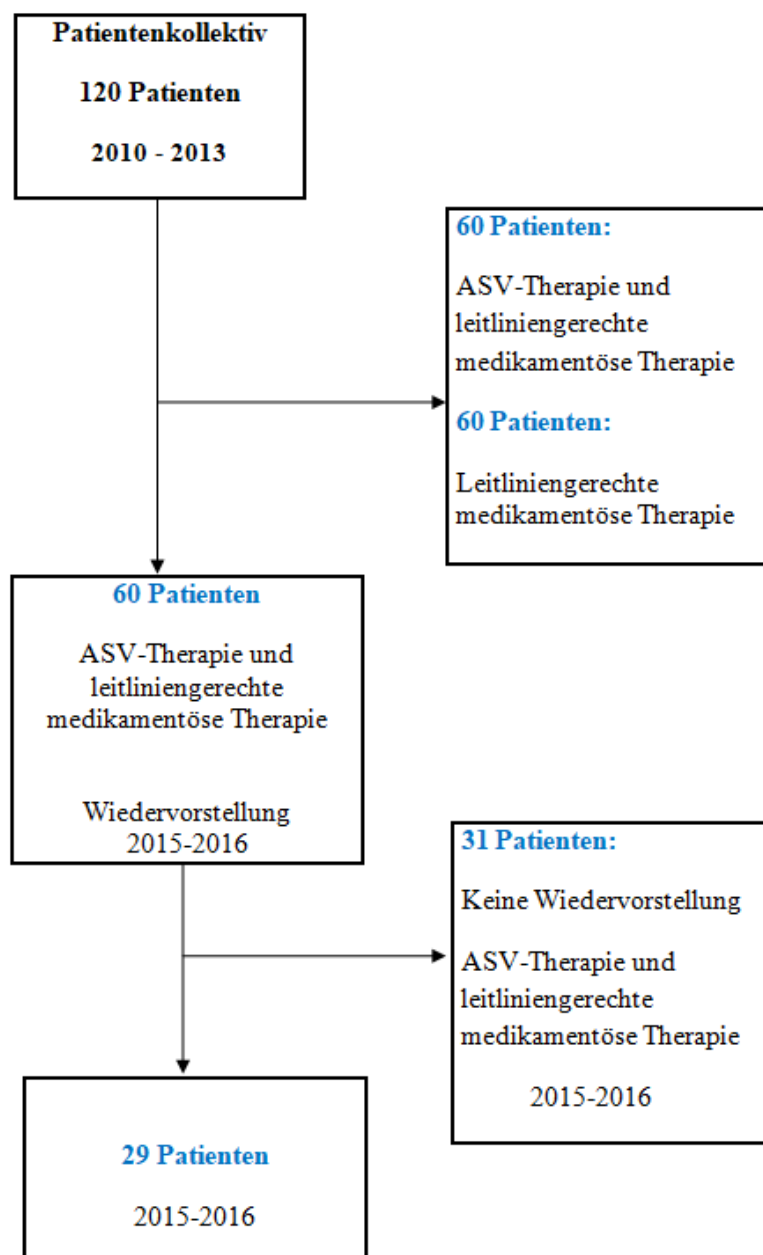


Abb. 2: Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit setzte sich aus 29 von insgesamt 120 Patienten der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Charité Campus Mitte zusammen, die eine chronische Herzinsuffizienz und reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (HFrEF) sowie eine zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atemmuster (CSA-CSR) aufwiesen und mittels der ASV-Therapie sowie einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie behandelt wurden. Die Patienten wurden im Rahmen der internationalen, multizentrischen, randomisierten SERVE-HF-Studie eingeschlossen.

Der untersuchte Zeitraum erstreckt sich bei der Erstvorstellung (EV) (Studieneinschluss) auf die Jahre 2010-2013 sowie bei der Wiedervorstellung (WV) auf die Jahre 2015-2016. Bei der Erstvorstellung und Wiedervorstellung erfolgten die Untersuchung und Auswertung kardiovaskulärer Parameter sowie eine polysomnographische Untersuchung (PSG) der Patienten jeweils über drei Nächte. Im Folgenden wurden nach der Erstvorstellung 60 Patienten nach der richtlinienbasierten medikamentösen Behandlung therapiert und 60 Patienten erhielten eine ASV-Therapie einschließlich richtlinienbasierter medikamentöser Behandlung. In der vorliegenden Arbeit werden ausschließlich die Patienten untersucht, die eine ASV-Therapie erhielten.

Die Erstvorstellung (EV) der Patienten an der Charité erfolgte im Zeitraum zwischen den Jahren 2010 und 2013. Die Wiedervorstellung der Patienten erfolgte 2015-2016. Von den ursprünglich 60 Patienten, die eine ASV-Therapie und eine leitliniengerechte Therapie erhielten, stellten sich insgesamt 29 Patienten wieder vor. Davon zwei weibliche und 27 männliche Patienten.

Die Anpassung der adaptiven Servobeatmung wurde im Krankenhaus bei der Erst- und Wiedervorstellung mittels polysomnographischer Überwachung durchgeführt. Den Patienten wurde empfohlen, das adaptive Servobeatmungsgerät mindestens 5 Stunden pro Nacht und 7 Tage pro Woche zu verwenden.

Die Auswertung erfolgte sowohl für die Erstvorstellung (Studieneinschluss) als auch bei der Wiedervorstellung mittels der PSG, indem eine Diagnostiknacht (DGN) ohne jegliche Beatmungstherapie und eine ASV-Nacht mit der adaptiven Ventilationstherapie (ASV-Nacht) durchgeführt wurden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zu den Einschlusskriterien gehörten Patienten, die 22 Jahre oder älter waren und eine symptomatische chronische Herzinsuffizienz der Klasse II bis IV der New York Heart Association (NYHA) sowie eine reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF < 50 %) dokumentierten und bereits einer leitliniengerechten medizinischen Behandlung unterlagen. Zu den weiteren Bedingungen gehörte, dass kein Krankenhausaufenthalt in den letzten 4 Wochen aufgrund der Herzinsuffizienz vorlag. Zudem sollte sich in der Polysomnographie (PSG) eine überwiegende zentrale Schlafapnoe zeigen.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten mit einer signifikanten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), die eine forcierte Einsekundenkapazität (FEV1) < 50 % zeigten.

Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten, die eine Sauerstoffsättigung < 90 % in Ruhe und tagsüber aufzeigten sowie aktuell mit CPAP (continuous positive airway pressure) therapiert wurden. Weiterhin ausgeschlossen wurden Patienten, deren Lebenserwartung < 1 Jahr lag und die Ursache hierfür jedoch nicht auf eine kardiale Erkrankung zurückzuführen war. Zudem wurden Patienten ausgeschlossen, die einen Myokardinfarkt oder eine instabile Angina pectoris innerhalb der letzten 6 Monate oder einen Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate erlitten hatten. Patienten mit einer akuten Myokarditis oder Perikarditis in den letzten 6 Monaten wurden ebenfalls ausgeschlossen. Weiteres Ausschlusskriterium war eine bestehende Schwangerschaft.

Ausführliche Informationen zu den Einschluss- und Ausschlusskriterien der SERVE-HF-Studie sind auf EUR J Heart Fail European Journal of Heart Failure verfügbar (Cowie et al. 2013).

Diese wurden beim Patientenkollektiv der Charité berücksichtigt.

Zu den weiteren spezifischen Kriterien für die Auswahl der Teilnehmer in der vorliegenden Dissertation gehörte, dass die Teilnehmer eine zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung (CSA-CSR) aufwiesen.

2.3 Untersuchte Parameter

Zur Ermittlung der schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) wurden die schriftlichen Befundberichte, PSG Aufnahmen und sämtliche Arztberichte ausgewertet.

Des Weiteren erfolgte die Literaturrecherche mit PubMed und über die Universitätsbibliothek der Charité.

Der zu untersuchende Zeitraum umfasst den Zeitraum der Erstvorstellung (Studieneinschluss) (2010-2013) und den Zeitraum der Wiedervorstellung (2015-2016).

Die für den Langzeitverlauf ausgewählten Parameter enthielten:

Demographische Daten:

- Patientenalter in Jahren, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht, BMI;

Kardiologische Parameter bei Erstvorstellung (EV) und Wiedervorstellung (WV):

- Durchführung der transthorakalen Echokardiographien durch Prof. Dr. med. C. Schöbel
Bestimmung der Ejektionsfraktion (EF %), Art der Herzinsuffizienz (HFrEF).
- Einteilung nach NYHA (New York Heart Association), Durchführung und Auswertung Elektrokardiogramm (EKG) (Vorhofflimmern – VHF).

Untersuchung und Auswertung der kardiologischen Begleiterkrankungen:

- Arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung – KHK, Coronary Arterial Bypass graft – CABG, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung – COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease), Implanable Cardioverter Defibrillator – ICD, Cardiac Resynchronization Therapy – CRT).

Medikamente:

- ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor Antagonist, Betablocker, Schleifendiuretika, Spironolacton.

Polysomnographische Parameter:

- Daten der Polysomnographie (AHI und ZAI) bei Erstvorstellung (EV)-(Studieneinschluss);
- Daten der Polysomnographie (AHI und ZAI) bei Wiedervorstellung (WV).

- Ermittlung und Auswertung der Zykluslänge der Cheyne-Stokes-Atmung bei Erst- und Wiedervorstellung.

2.4 Polysomnographie (PSG)

Die PSG ist ein diagnostisches Verfahren zur Messung physiologischer Funktionen des Schlafes. Die Durchführung und Messung findet im Schlafmedizinischen Zentrum der Charité statt, wobei die Patienten in der Regel bis zu drei Tage im Schlaflabor verbringen. Zur apparativen Diagnostik gehören folgende Aufzeichnungen: Elektroenzephalogramm (EEG - ermöglicht die Einteilung in Schlafphasen und Schlafstadien); Elektrookulogramm (EOG - Bestimmung der Bewegungsintensität der Augen), Oberflächenelektromyographie (EMG), Elektrokardiogramm (EKG), Messung des Sauerstoffgehalts des Blutes (Pulsoxymetrie), Messung von Körpertemperatur, Atemfluss, Beinbewegung, Augenbewegungen sowie, je nach Verfahren, die Messung von Blutdruck und Druckunterschieden im Brustkorb (Dietel et al. 2012).

Die PSG einschließlich Schlafstadien wurden im Schlaflabor der Charité – Campus Mitte durch die medizinischen-technischen Assistent*innen durchgeführt (SOMNOmedics GmbH, Deutschland). Die Auswertung erfolgte computergestützt und durch schlafmedizinisch geschultes Personal.

Die Auswertung der CSA-CSR-Zykluslänge erfolgte durch Verfasserin dieser Arbeit.

Für die Auswertung der CSA-CSR-Zykluslänge wurde sowohl bei der EV (Diagnostiknacht und ASV-Nacht) als auch bei WV (Diagnostiknacht und ASV-Nacht) je ein Cheyne-Stokes-Atemmuster, bestehend aus drei aufeinanderfolgenden Apnoen- und Hypopnoen-Ereignisse, die gekennzeichnet sind durch abwechselnde spindelförmige Hyper- und Hypoventilationen (vgl. Abb.1), für die I. Nachthälfte (22.00-02.00 Uhr) und die II. Nachthälfte (02.00-06.00 Uhr) gemessen. Anschließend wurde aus der jeweiligen CSA-CSR-Zykluslänge der Mittelwert gebildet und es wurde die dazugehörige Standardabweichung berechnet.

2.4.1 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bezeichnet die durchschnittliche Anzahl von Apnoe- und Hypopnoe-Episoden pro Stunde Schlaf. Eine Apnoe definiert sich durch eine Atempause von \geq

10 Sekunden (Berry et al. 2012). Die zentralen Apnoen können sowohl nachts als auch tagsüber auftreten, wenn die Atemanstrengung und der Atemfluss aufgrund des fehlenden autonomen Antriebs für länger als 10 Sekunden aussetzen.

Bei Hypopnoen findet eine Reduktion des Atemflusses um $\geq 50\%$ für ≥ 10 Sekunden kombiniert mit einem Sauerstoffsättigungsabfall $\geq 3\%$ oder ein Arousal statt. Diese können dabei entweder aufgrund reduzierter Atemanstrengung zentral sein, oder obstruktiv aufgrund partiellen Kollapses der oberen Atemwege (Rodenbeck 2013).

2.5 Datenauswertung

Die Datensammlung, Auswertung und Berechnungen sowie die Abbildungen erfolgten mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel von Microsoft. Es wurden zudem alle schriftlichen Befunddokumentationen sowie Arztbriefe erfasst und ausgewertet. Sämtliche Patientendaten wurden anonymisiert. Des Weiteren erfolgte die Literaturrecherche mit Pubmed und über die Charité Universitätsbibliothek.

Eine Teststatistik konnte nach Rücksprache mit dem Institut für Biometrie der Charité aufgrund der kleinen Fallzahlen und heterogenen Datenlage nicht durchgeführt werden. Es wurde vereinbart, dass eine deskriptive Statistik dieser Fragestellung angemessen ist.

In der Beurteilung der Daten (CSA-CSR-Zykluslänge) wurden Mittelwert und Standardabweichung berechnet und angegeben.

III. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv / Patientenalter

Die Patientengruppe bestand aus insgesamt 29 Patienten. Davon 27 (93,1 %) männliche und zwei (6,9 %) weibliche Patienten.

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug zum untersuchten Zeitpunkt 71,4 Jahre.

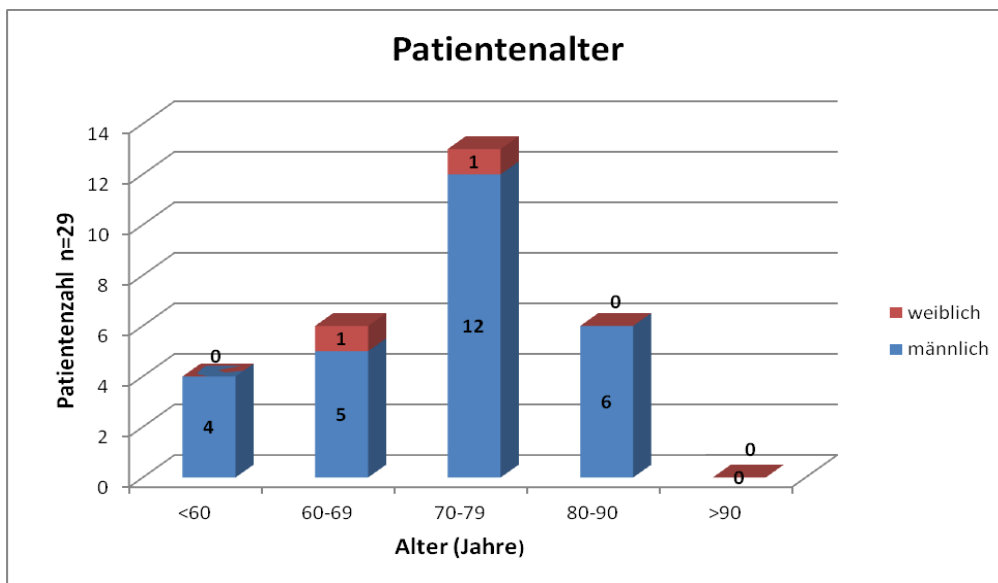


Abb. 3: Patientenalter

3.2 Kardiologische Begleiterkrankungen

Die Patientenpopulation hatte bei Aufnahme im schlafmedizinischen Zentrum neben einer chronischen Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFrEF) und der zentralen Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung (CSA-CSR) bereits eine oder mehrere manifestierte Herz-Kreislauferkrankungen.

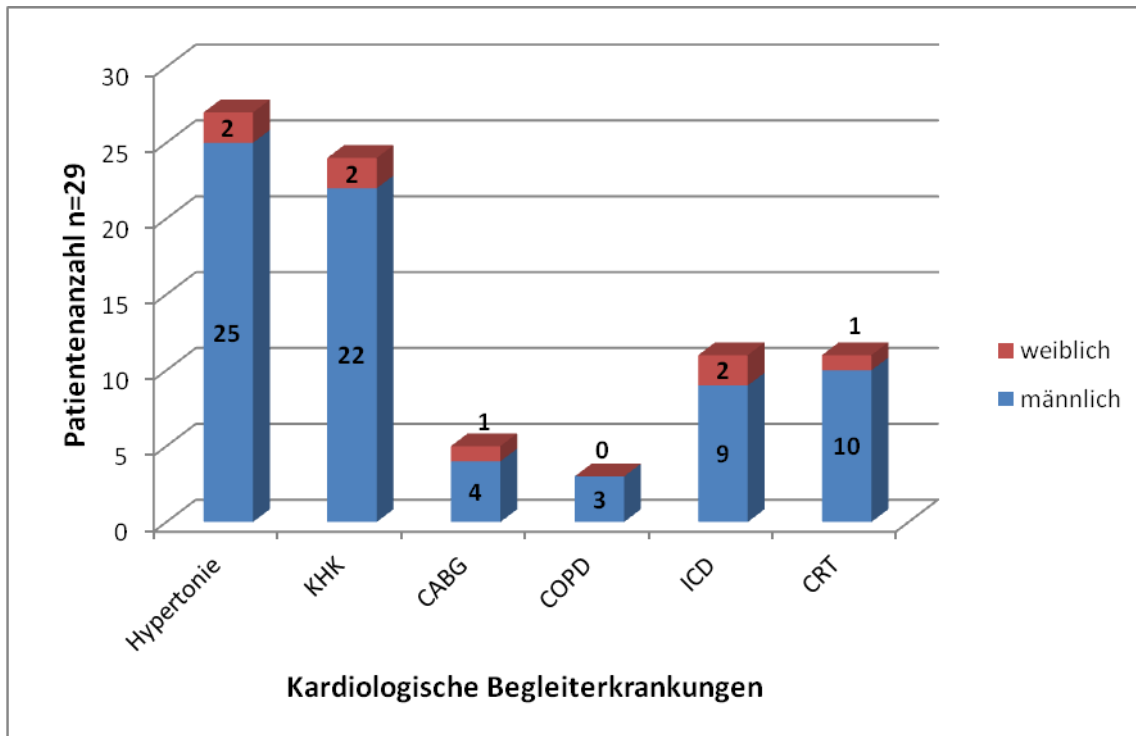


Abb. 4: Kardiologische Begleiterkrankungen

Anhand der grafischen Darstellung kann man erkennen, dass die arterielle Hypertonie die häufigste kardiologische Begleiterkrankung der zentralen Schlafapnoe darstellt. Insgesamt zeigt sich die arterielle Hypertonie als kardiologische Begleiterkrankung bei insgesamt 27 (93,1 %) Mitgliedern der Patientenpopulation. Hiervon waren 25 (86,2 %) männliche Patienten und zwei (6,9 %) weibliche Patienten betroffen. Die koronare Herzerkrankung tritt als zweithäufigste kardiologische Begleiterkrankung ebenfalls bei zwei (6,9 %) Patientinnen auf sowie bei 22 (75,9 %) männlichen Patienten. Die Versorgung mit einem implantierbaren Kardioverter Defibrillators (ICD – Implantable Cardioverter Defibrillator) oder die Anwendung einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT) erfolgte in etwa zu gleichen Anteilen bei männlichen und weiblichen Patienten (CRT 34,5 % und ICD 31 % bei den männlichen Patienten – CRT 3,4 % und ICD 6,9% bei den weiblichen Patienten). Eine koronare Bypassoperation konnte insgesamt bei fünf (17,2 %) Patienten (ein weiblicher 3,4 % - vier männliche 13,8 %) verzeichnet werden und insgesamt drei (10,3 %) Patienten hatten als weitere Begleiterkrankung eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD).

3.2.1 Weitere Vorerkrankungen

Eine weitere kardiologische Begleiterkrankung, die man bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe festgestellt hat, ist das Vorhofflimmern (VHF). Hier zeigten insgesamt 14 (48,3 %) der 29 Patienten - zwei (6,9 %) weibliche und 12 (41,4 %) männliche Patienten - zusätzlich zu den genannten kardiologischen Begleiterkrankungen ein VHF. Bei 17 (58,7 %) Patienten - ein weiblicher (3,4 %) und 16 männliche (55,2 %) Patienten - zeigte sich wiederum kein VHF.

3.3 Body-Mass-Index (BMI)

Kategorie	BMI [kg/m ²]	Patientenzahl n=29 (%)
Untergewicht	17,0-18,5	0
Normalgewicht	18,5-24,99	0
Präadipositas	25-29,99	15 (52,7%)
Adipositas Grad I	30-34,99	11 (37,9 %)
Adipositas Grad II	35-40	3 (10,3%)
Adipositas Grad III	> 40	0

Tab. I: Body-Mass-Index (BMI)

Bei 52,7 % der Patienten konnte ein Body-Mass-Index BMI zwischen 25 und 29,99 dokumentiert werden. Diese Patienten befanden sich somit im präadipösen Bereich. 37,9 % der Patienten zeigten eine Adipositas Grad I und 10,3 % eine Adipositas Grad II.

3.4 New York Heart Association (NYHA)

3.4.1 Klassifikation NYHA bei Erstvorstellung / Studieneinschluss (2010-2013)

NYHA - Stadien	weiblich	Männlich	Insgesamt n= 29 (%)
I	0	0	0
II	0	5 (17,2 %)	5 (17,2 %)
III	2 (6,9 %)	22 (75,9 %)	24 (82,8 %)
IV	0	0	0

Tab. IIa: NYHA – (New York Heart Association) bei Erstvorstellung (EV)

Bei der Erstvorstellung (EV) zeigten insgesamt 82,8 % der Patienten (zwei (6,9 %) weibliche und 22 (75,9 %) männliche Patienten) eine NYHA-Klassifikation Stadium III. Bei 17,2 % der Patienten konnte eine NYHA-Klassifikation Stadium II festgestellt werden. Davon betroffen war ausschließlich das männliche Patientenkollektiv.

3.4.2 Klassifikation NYHA bei Wiedervorstellung (2015-2016)

NYHA – Stadien	weiblich	männlich	Insgesamt n= 29 (%)
I	0	0	0
II	0	6 (20,7 %)	6 (20,7 %)
III	2 (6,9 %)	21 (72,4 %)	23 (79,3 %)
IV	0	0	0

Tab. IIb: NYHA – (New York Heart Association) bei Wiedervorstellung (WV)

Bei der Wiedervorstellung zeigten insgesamt 23 Patienten (79,3 %, davon zwei (6,9 %) weibliche und 21 (72,4 %) männliche Patienten) eine NYHA-Klassifikation Stadium III. Bei sechs Patienten (20,7 %) konnte eine NYHA-Klassifikation Stadium II festgestellt werden.

Zusammenfassend lässt sich eine geringfügige Verbesserung der NYHA bei der Wiedervorstellung zeigen. Ein (3,4 %) Patient verbesserte sich um eine NYHA-Klasse von NYHA III auf NYHA II.

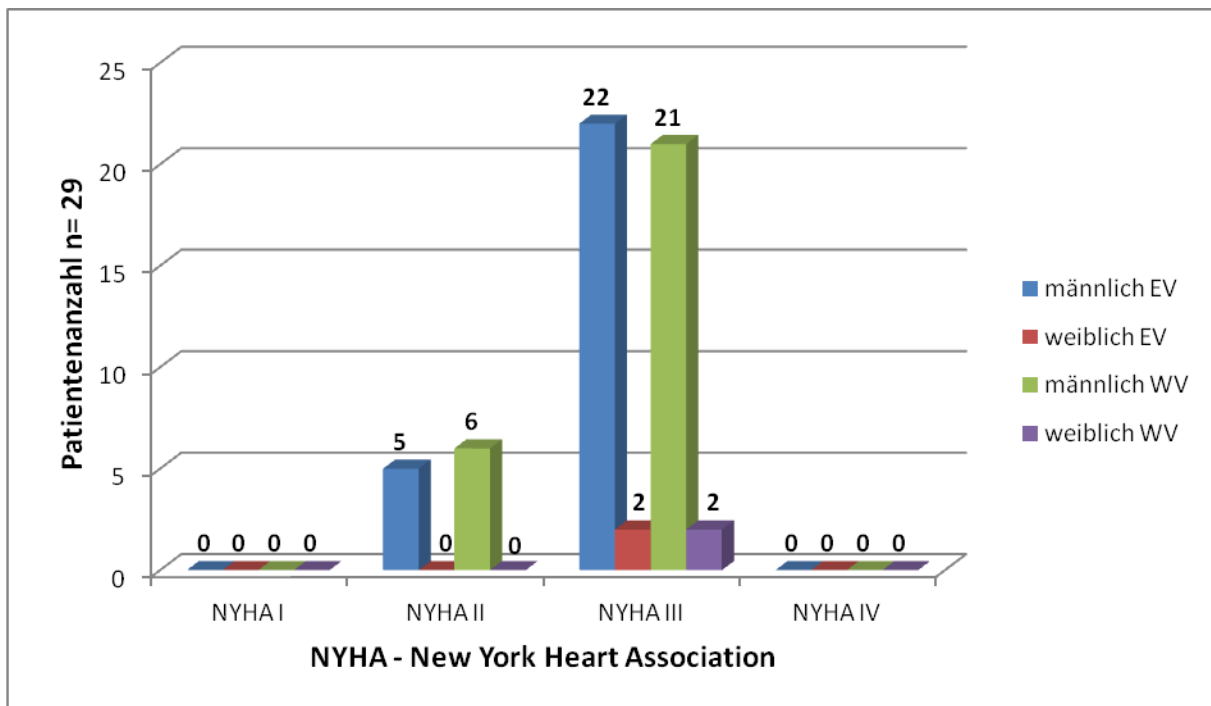


Abb. 5: NYHA – New York Heart Association – Erstvorstellung (EV) / Wiedervorstellung (WV)

3.5 EF – Ejection Fraction

3.5.1 EF – Ejection Fraction bei Erstvorstellung (EV)

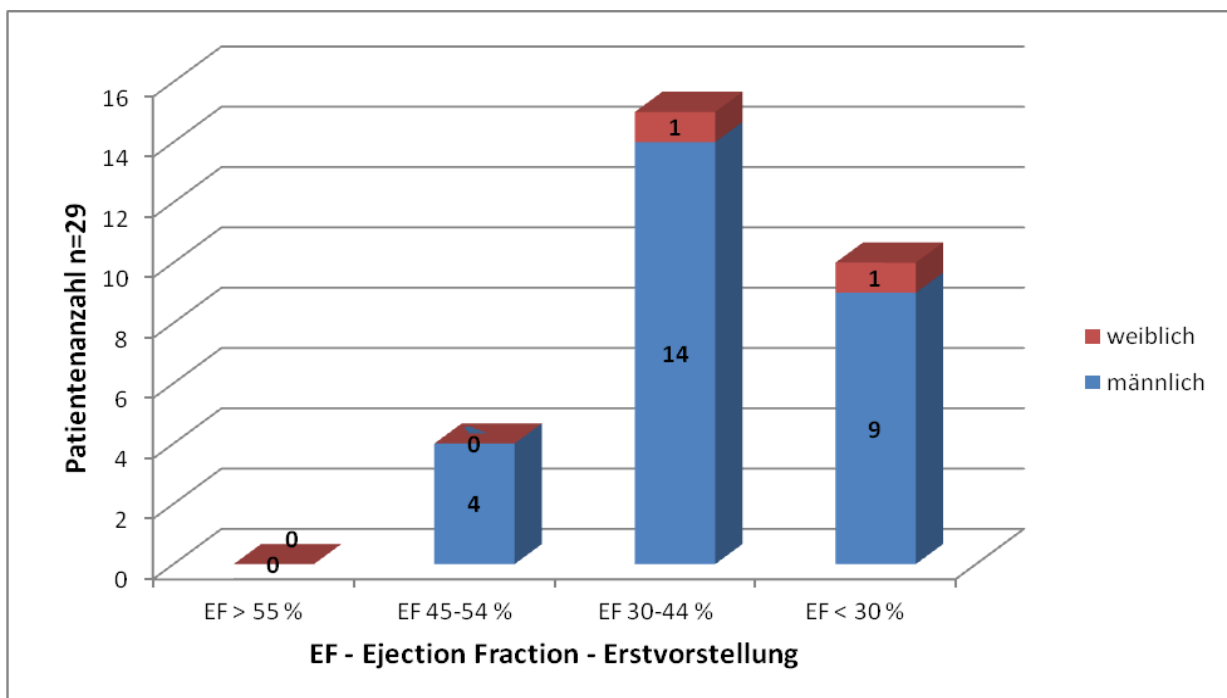


Abb. 6a: EF – Ejection Fraction bei Erstvorstellung (EV)

In der Erstvorstellung konnte bei keinem Patienten eine EF von über 55 % dokumentiert werden. Insgesamt vier (13,8 %) männliche Patienten zeigten hingegen eine EF zwischen 45-54 %. Weiterhin konnte bei 15 (51,7 %) Patienten eine EF von 30-44 % festgehalten werden. Davon ein (3,4 %) weiblicher Patient und 14 (48,3 %) männliche Patienten.

Insgesamt 10 Patienten zeigten wiederum eine EF von unter 30 %. Hierzu zählten ein weiblicher (3,4 %) und 9 (31 %) männliche Patienten.

3.5.2 EF – Ejection Fraction bei Wiedervorstellung (WV)

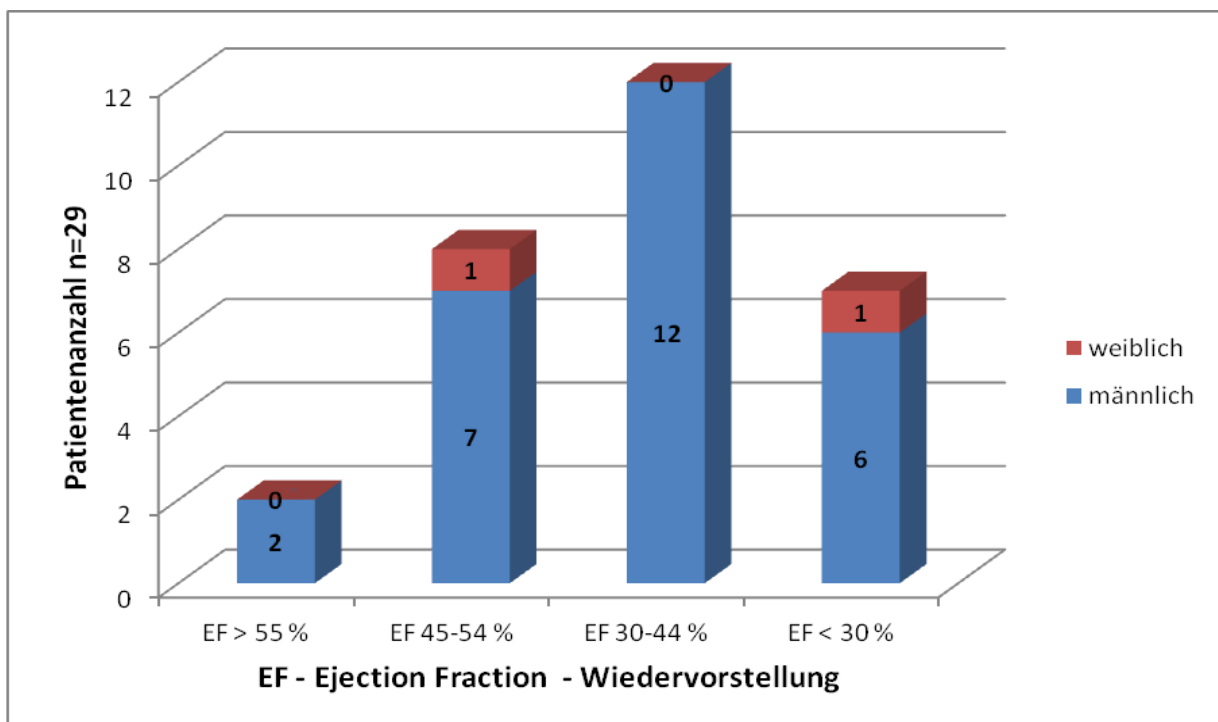


Abb. 6b: EF – Ejection Fraction bei Wiedervorstellung (WV)

Bei der Wiedervorstellung zeigten zwei (6,9 %) männliche Patienten eine leichte Verbesserung der EF von über 55 %.

Wiederum konnte bei 8 (27,6 %) Patienten eine leichte Einschränkung der EF zwischen 45-54 % festgestellt werden.

Davon ein (3,4 %) weiblicher Patient und sieben (24,1 %) männliche Patienten.

Hingegen zeigten 12 (41,4 %) Patienten eine mittelgradige Einschränkung der EF zwischen 30-44 %. Davon waren ausschließlich 12 männliche Patienten betroffen. Insgesamt konnte bei

sieben Patienten (24,1 %) eine schwer eingeschränkte EF unter 30 % gemessen werden. Hiervon waren ein weiblicher Patient (3,4 %) und sechs männliche Patienten (20,7 %) betroffen.

Es zeigte sich im Allgemeinen, dass sich in der Wiedervorstellung (WV) eine tendenzielle Verbesserung der Ejektionsfraktion herauskristallisierte. Während in der Erstvorstellung (EV) kein Patient eine EF > 55 % aufwies, zeigten in der WV zwei (6,9 %) Patienten eine EF > 55 %. Ähnlich verhält es sich bei einer EF zwischen 45-54 %: Hier zeigte sich in der EV bei insgesamt vier (13,8 %) Patienten eine EF zwischen 45-54%. In der WV waren es insgesamt 8 (27,6 %) Patienten. Auch konnte eine Verbesserung der EF zwischen 30-44 % erzielt werden. In der EV konnte bei insgesamt 15 (52,7 %) Patienten eine EF 30-44 % dokumentiert werden, während in der WV insgesamt 12 (41,4 %) Patienten eine EF von 30-44 % aufwiesen.

Des Weiteren zeigten insgesamt 10 (34,5 %) Patienten in der EV und sieben (24,1 %) Patienten bei der WV eine EF < 30 %.

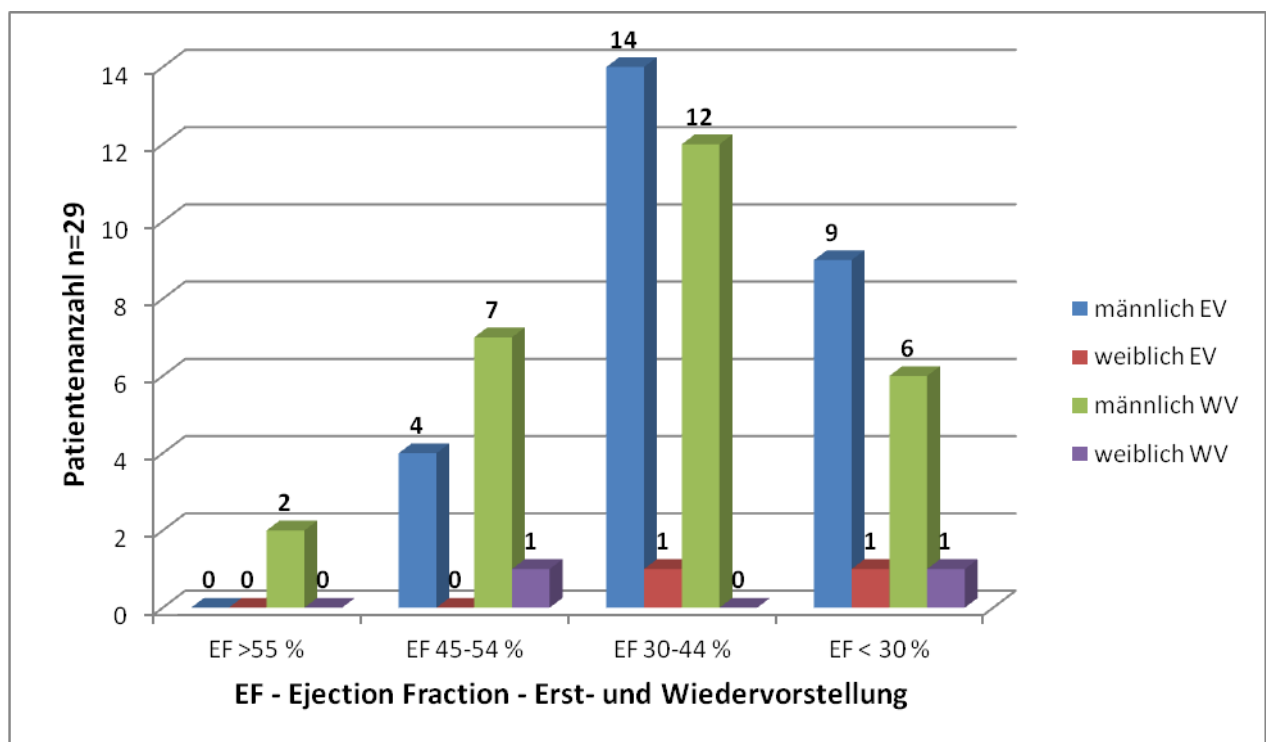


Abb. 6c: EF – Ejection Fraction bei Erstvorstellung (EV) / Wiedervorstellung (WV)

3.6 Medikamente

Medikation	Patientenzahl n = 29		
	weiblich	männlich	Insgesamt n (%)
ACE-Hemmer	1 (3,4 %)	10 (34,5 %)	11 (37,9 %)
AT1-Antagonisten	2 (6,9 %)	11 (37,9 %)	13 (44,8 %)
Betablocker	2 (6,9 %)	23 (79,3 %)	25 (86,2 %)
Schleifendiuretikum/ Aldosteronantagonisten	2 (6,9 %)	17 (58,6 %)	19 (65,5 %)

Tab. III: Medikamente

Zusätzlich zur ASV-Therapie erhielten die Patienten eine leitliniengerechte medikamentöse Behandlung. Von 29 Patienten nahmen 11 (37,9 %) einen ACE-Hemmer (ein (3,4 %) weiblicher und 10 (34,5 %) männliche Patienten). Die Behandlung mit einem AT1-Antagonisten erfolgte bei insgesamt 13 (44,8 %) Patienten (zwei davon (6,9 %) weibliche und 11 (37,9 %) männliche Patienten). Die Einnahme von Betablockern erfolgte bei 25 (86,2 %) Patienten (zwei davon Frauen (6,9 %) und 23 Männer (79,3 %)). Ein Schleifendiuretikum / Aldosteronantagonisten nahmen 19 (65,5 %) Patienten ein, zwei davon Frauen (6,9 %) und 17 Männer (58,6 %).

3.7 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) – Zentraler-Hypopnoe-Index (ZAI)

Apnoe-Hypopnoe - Index (AHI)/h	PSG Erstvorstellung		PSG Wiedervorstellung	
	Patientenzahl n=29 (%)		Patientenzahl n=29 (%)	
	DGN	ASV	DGN	ASV
AHI 0-5/h	0	19 (65,5 %)	0	12 (41,4)
AHI 5-15/h	3 (10,3 %)	3 (10,3 %)	10 (34,5 %)	5 (17,2 %)
AHI 15-30/h	10 (34,5 %)	3 (10,3 %)	7 (24,1 %)	2 (6,9 %)
AHI > 30/h	14 (48 %)	3 (10,3 %)	12 (41 %)	1 (3,4 %)
CPAP/BIPAP/O ₂ - Therapie	0	0	0	6 (20,7 %)
Kein verwertbarer Befund	2 (6,9 %)	1 (3,4 %)	0	0
Keine ASV Nacht	0	0	0	3 (10,3 %)
Zentraler-Apnoe - Index (ZAI)				
ZAI 0-15/h	17 (59 %)	23 (79,3 %)	23 (79,3 %)	19 (65,5 %)
ZAI 15-30/h	5 (17,2 %)	1 (3,4 %)	5 (17,2 %)	0
ZAI > 30/h	2 (6,9 %)	2 (6,9 %)	1 (3,4 %)	1 (3,4 %)
Kein verwertbarer Befund	5 (17,2 %)	3 (10,3 %)	0	0
CPAP/BIPAP/O ₂ - Therapie	0	0	0	6 (20,7 %)
Keine ASV Nacht	0	0	0	3 (10,3 %)

Tab. IV: Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI/h] / Zentraler-Hypopnoe-Index [ZAI/h]

In der polysomnographischen Untersuchung konnte bei der Erstvorstellung in der Diagnostiknacht (DGN) bei keinem Patienten ein AHI 0-5/h (Apnoe-Hyppapnoe-Index) festgestellt werden. In der ASV-Nacht (adaptiven Servo-Ventilations-Nacht) konnten hingegen bei 19 (65,5 %) Patienten ein AHI 0-5/h dokumentiert werden.

Bei der Wiedervorstellung konnte in der DGN kein Patient mit einem AHI 0-5/h ermittelt werden. Hingegen reduzierte sich die Anzahl der Patienten in der ASV-Nacht, die einen AHI 0-5/h zeigten, von 19 (65,5 %) in der EV auf 12 (41,4 %) in der WV.

Ein AHI 5-15/h konnte sowohl in der EV-DGN als auch in der EV-ASV bei insgesamt 3 (10,3 %) Patienten ermittelt werden. Bei der Wiedervorstellung zeigten hingegen 10 (34,5 %) Patienten in der DGN einen AHI zwischen 5-15/h. In der ASV-Nacht wiesen fünf (17,2 %) Patienten einen AHI von 5-15/h auf.

Einen AHI 15-30/h zeigten in der Erstvorstellung in der DGN 10 (34,5 %) Patienten und in der ASV-Nacht insgesamt drei (10,3 %) Patienten.

Bei der Wiedervorstellung reduzierte sich die Patientenanzahl mit einem AHI 15-30/h in der DGN auf sieben Patienten (24,1 %).

In der ASV-Nacht zeigte sich ebenfalls ein Rückgang auf insgesamt zwei Patienten (6,9 %) mit einem AHI 15-30/h.

Des Weiteren konnte ein schwerer AHI > 30/h in der Erstvorstellung – DGN insgesamt bei 14 (48 %) Patienten beobachtet werden. In der ASV-Nacht der EV konnten insgesamt drei Patienten (10,3 %) mit einem AHI > 30/h dokumentiert werden.

Im Vergleich hierzu zeigte sich ein Rückgang der Anzahl der Patienten mit einem AHI > 30/h in der Wiedervorstellung. Hier zeigten insgesamt 12 (41 %) Patienten einen schweren AHI > 30/h in der DGN und bei einem (3,4 %) Patienten konnte ein AHI > 30/h in der ASV-Nacht verzeichnet werden.

Im Allgemeinen zeichnet sich ein Rückgang des AHI in der WV ab, dennoch muss hierbei berücksichtigt werden, dass insgesamt sechs (20,7 %) Patienten in der ASV-Nacht der WV eine CPAP, BIPAP oder O₂-Therapie erhalten haben.

3.7.1 Abbruch – Wechsel zu CPAP/BIPAP/ O₂-Therapie

Insgesamt sechs (20,7 %) Patienten erhielten bei Wiedervorstellung in der ASV-Nacht eine Umstellung auf eine CPAP-Beatmung. Hier wurde die ASV-Therapie unterbrochen, weil sie in der ASV-Nacht u.a. vom Patienten nicht toleriert wurde oder / und weil sich weiterhin persistierende zentral-periodische Atmungsstörungen zeigten. Es erfolgte der Wechsel auf CPAP-Therapie, da unter der ASV-Therapie kein signifikanter Profit erzielt wurde. U.a. zeigten Patienten beim Wechsel zur CPAP-Therapie eine Reduktion der nächtlichen Atmungsereignisse. Zudem konnte bei den Patienten eine bessere Toleranz unter der nächtlichen CPAP-Therapie beobachtet werden.

Bei zwei (6,9 %) Patienten konnte während der Erstvorstellung in der Diagnostiknacht und bei einem (3,4 %) Patienten während der EV in der ASV-Nacht aufgrund des Abbruchs der nächtlichen Atmungstherapie kein verwertbarer Befund dokumentiert werden.

Bei weiteren drei (10,3 %) Patienten erfolgte keine ASV-Nacht. Die Nächte erfolgten als weitere DGN ohne Atmungstherapie.

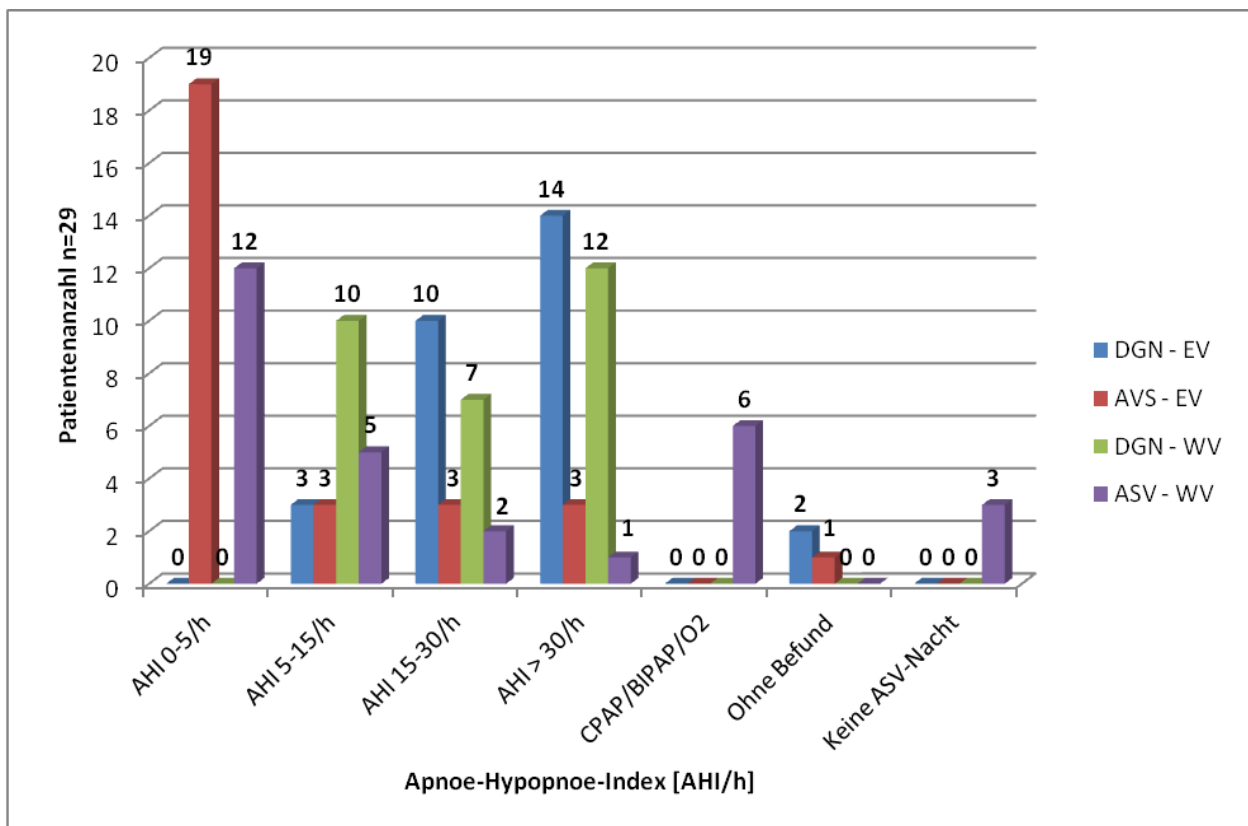


Abb. 7a: Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI/h]

3.8 Zentraler-Apnoe-Index (ZAI)

Ein zentraler Apnoe-Index (ZAI) von 0-15/h konnte in der Erstvorstellung (EV-DGN) bei insgesamt 17 (59 %) Patienten ausgewertet werden. In der ASV-Nacht der EV wurde bei insgesamt 23 (79,3 %) Patienten ein ZAI zwischen 0-15/h dokumentiert.

Im Vergleich zur EV zeigt sich in der WV-DGN eine Erhöhung der Patientenzahl mit einem ZAI zwischen 0-15/h. Insgesamt zeigen 23 (79,3 %) Patienten in der DGN einen ZAI zwischen 0-15/h. Im Vergleich zur EV-ASV-Nacht zeigt sich in der WV-ASV-Nacht ein Rückgang der Patientenanzahl mit einem ZAI von 0-15/h auf insgesamt 19 (65,5 %) Patienten.

Ein ZAI von 15-30/h konnte in der EV-DGN bei fünf (17,2 %) Patienten beobachtet werden und in der ASV-Nacht bei einem (3,4 %) Patienten.

In der WV zeigte sich unverändert zur EV in der DGN bei insgesamt fünf (17,2 %) Patienten ein ZAI 15-30/h.

In der ASV-Nacht der WV hingegen zeigte kein Patient einen ZAI zwischen 15-30/h.

Ein ZAI > 30/h konnte sowohl in der EV der DGN als auch in der EV der ASV-Nacht bei zwei Patienten (6,9 %) verzeichnet werden.

In der WV zeichnete sich ein geringfügiger Rückgang der Patientenanzahl ab, die einen ZAI > 30/h aufweisen. Hier konnte sowohl in der DGN als auch in der ASV-Nacht bei einem (3,4 %) Patienten eine ZAI > 30/h verzeichnet werden.

3.8.1 Abbruch – Wechsel zu CPAP/BIPAP/ O₂-Therapie

Im Allgemeinen ist bei der Auswertung des ZAI zu berücksichtigen, dass in der EV-DGN insgesamt bei fünf (17,2 %) Patienten sowie bei drei (10,3 %) Patienten in der EV-ASV-Nacht für den ZAI kein verwertbarer Befund dokumentiert werden konnte.

Insgesamt sechs (20,7 %) Patienten erhielten bei Wiedervorstellung in der ASV-Nacht eine Umstellung auf eine CPAP-Beatmung. Die nächtliche Beatmungstherapie mit ASV wurde unterbrochen, weil sie von Patienten nicht toleriert wurde oder weil sich weiterhin persistierende zentral-periodische Atmungsstörungen zeigten. Es erfolgte anschließend der Wechsel auf CPAP-

Therapie, da unter der ASV-Therapie kein signifikanter Profit erzielt wurde. Diese Patienten zeigten beim Wechsel zur CPAP-Therapie eine Reduktion der nächtlichen Atmungsereignisse und es konnte zudem eine bessere Toleranz unter der nächtlichen CPAP-Therapie beobachtet werden.

Bei drei (10,3 %) weiteren Patienten erfolgte keine ASV-Nacht. Es erfolgte keine weitere Beatmungstherapie mittels CPAP, BIPAP oder O₂-Therapie. Die Nächte erfolgten anschließend als weitere DGN ohne Atmungstherapie.

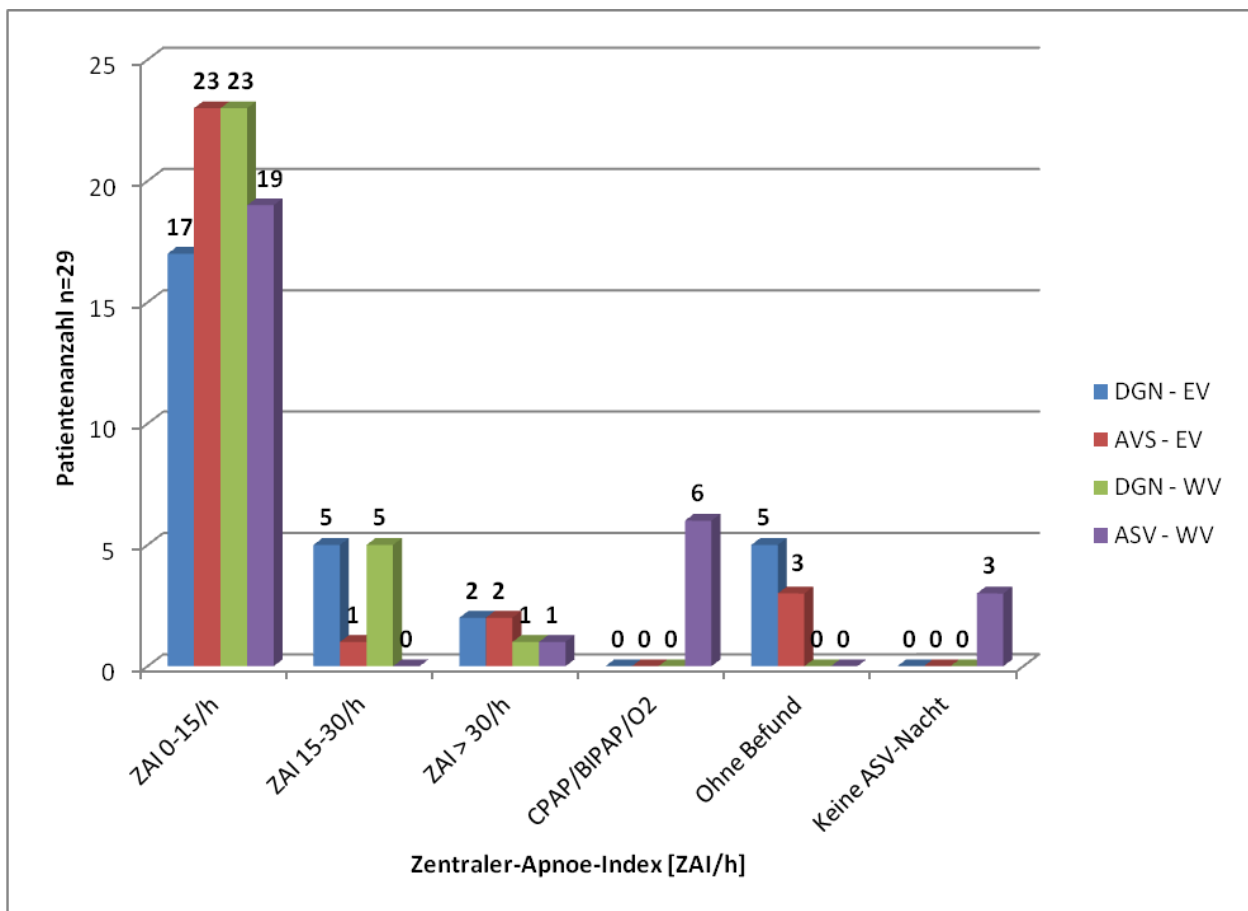


Abb. 7b: Zentraler-Apnoe-Index [ZAI/h]

3.9 Central sleep apnea – Cheyne-Stokes respiration (CSA-CSR) bei Erstvorstellung (EV)

3.9.1 CSA-CSR-Zykluslänge und EF > 55 %

Bei Erstvorstellung wurde in der Diagnostiknacht – I. Nachthälfte (DGN I. NH) kein Patient mit einer EF (Ejektionsfraktion) > 55 % verzeichnet.

3.9.2 CSA-CSR-Zykluslänge und EF > 45-54 %

Insgesamt konnten vier (13,8 %) Patienten mit einer EF zwischen 45-54 % dokumentiert werden. Von diesen hatte in der I. NH (I. Nachthälfte) ein (3,4 %) Patient eine CSA-CSR (central sleep apnea – Cheyne-Stokes respiration) von insgesamt 53 (s).

Bei zwei (6,9 %) weiteren Patienten trat eine CSA auf, aber ohne ein typisches CSR-Muster. Bei einem (3,4 %) Patienten konnte aufgrund des Abbruchs der nächtlichen Atmungstherapie kein verwertbarer Befund dokumentiert werden.

In der DGN II. NH (Diagnostiknacht – II. Nachthälfte) zeigte ein (3,4 %) Patient eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 28 (s). Ein weiterer Patient (3,4 %) zeigte eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 55 (s). Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte keine CSA-CSR-Zykluslänge gemessen werden. Bei einem (3,4 %) Patienten konnte aufgrund des Abbruchs der nächtlichen Atmungstherapie kein verwertbarer Befund dokumentiert werden.

In der ASV I. NH (adaptive Servo-Ventilation – I. Nachthälfte) konnte bei drei (10,3 %) Patienten kein typisches CSA-CSR-Atemmuster verzeichnet werden. Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte aufgrund des Abbruchs der nächtlichen Atmungstherapie kein verwertbarer Befund dokumentiert werden.

In der ASV II. NH zeigte sich bei drei (10,3 %) Patienten kein typisches CSA-CSR-Atemmuster. Bei einem (3,4 %) Patienten konnte in der ASV II. NH kein verwertbarer Befund erhoben werden.

3.9.3 CSA-CSR-Zykluslänge und EF 30-44%

Insgesamt konnten 15 (51,7 %) Patienten mit einer EF zwischen 30-44 % dokumentiert werden. Eine EF zwischen 30-44 % konnte bei einem (3,4 %) Patienten mit einer CSA-CSR-Länge von insgesamt 44 (s) in der DGN I. NH festgestellt werden. Ein weiterer Patient (3,4 %) hatte eine CSA-CSR-Zykluslänge von 53 (s) sowie ein (3,4 %) weiterer Patient eine CSA-CSR-Dauer von insgesamt 65 (s).

Bei insgesamt 12 (41,4 %) Patienten konnte kein typisches CSA-CSR dokumentiert werden.

In der DGN II. NH konnte bei drei (10,3 %) Patienten ein typisches CSA-CSR-Atemmuster mit einer Dauer zwischen 44-48 (s) verzeichnet werden. Ein (3,4 %) Patient zeigte eine CSA-CSR-Länge von 55 (s).

Bei 8 (27,6 %) weiteren Patienten zeigte sich weder eine CSA-CSR noch eine andere Form der CSA. Bei insgesamt drei (10,3 %) weiteren Patienten konnte kein verwertbarer Befund erhoben werden.

In der ASV I. NH zeigten 15 (51,7 %) Patienten kein CSA-CSR-Atemmuster.

In der ASV II. NH waren die Ergebnisse identisch mit denen der ASV I. NH.

3.9.4 CSA-CSR-Zykluslänge und EF < 30 %

Bei insgesamt 10 (34,5 %) Patienten konnte eine EF zwischen < 30 % dokumentiert werden.

In der DGN I. NH zeigte ein (3,4 %) Patient ein typisches CSR-CSA-Atemmuster mit einer Dauer von insgesamt 68 (s). Bei einem weiteren Patienten konnte eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 54 (s) gemessen werden.

Bei sieben (24,1 %) weiteren Patienten wiederum konnte kein typisches CSR-CSA-Atemmuster festgestellt werden.

Bei einem (3,4%) Patienten konnte kein verwertbarer Befund erhoben werden.

In der DGN II. NH zeigte ein (3,4 %) Patient eine CSA-CSR-Zykluslänge von 55 (s).

Zwei (6,9 %) weitere Patienten verzeichneten eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 61 (s) und ein (3,4 %) weiterer Patient eine CSA-CSR-Dauer von 74 (s).

Fünf (17,2 %) Patienten zeigten kein typisches CSA-CSR-Atemmuster.

Bei einem (3,4 %) Patienten konnte aufgrund des Abbruchs kein verwertbarer Befund erhoben werden.

In der ASV I. NH zeigten insgesamt 9 (31 %) kein typisches CSA-CSR-Atemmuster.

Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte kein verwertbarer Befund erhoben werden.

In der ASV II. NH hatte ein (3,4 %) Patient eine typische CSA-CSR mit einer Dauer von 50 (s).

Weitere 8 (27,6 %) Patienten hatten kein typisches CSA-CSR-Atemmuster.

Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte kein verwertbarer Befund erhoben werden.

Ejektions- fraktion EF %	Patienten- zahl n=29 (%)	Erstvorstellung n=29 (%)			
		Cheyne-Stokes Respiration (CSR) 3 Zykluslängen (s) – Mittelwert / Standardabweichung (SD) – (s)			
		DGN I. NH	DGN II. NH	ASV I. NH	ASV II. NH
EF > 55 %	0				
EF 45-54 %	4 (13,8 %)	1 (3,4 %) 53±7 (s) 2 (6,9 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) Kein verwertbarer Befund	1 (3,4 %) 28±4 (s) 1 (3,4 %) 55±12 (s) 1 (3,4 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) Kein verwertbarer Befund	3 (10,3 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) Kein verwertbarer Befund	3 (10,3 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) Kein verwertbarer Befund
EF 30-44 %	15 (51,7 %)	1 (3,4 %) 44±6 (s) 1 (3,4 %) 53±2 (s) 1 (3,4 %) 65±13 (s) 12 (41,4 %) Keine CSA-CSR	1 (3,4 %) 44±3 (s) 1 (3,5 %) 45±6 (s) 1 (3,4 %) 48±1 (s) 1 (3,4 %) 55±11 (s) 8 (27,6 %) Keine CSA-CSR 3 (10,3 %) Kein verwertbarer Befund	15 (51,7 %) Keine CSA-CSR	15 (51,7 %) Keine CSA-CSR
EF < 30 %	10 (34,5 %)	1 (3,4 %) 68±5 (s) 1 (3,4 %) 54±1 (s) 7 (24,1 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) Kein verwertbarer Befund	1 (3,4 %) 55±3 (s) 1 (3,4 %) 61±11 (s) 1 (3,4 %) 61±6 (s) 1 (3,4 %) 74±6(s) 5 (17,2 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) Kein verwertbarer Befund	9 (31 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) Kein verwertbarer Befund	1 (3,4 %) 50±5 (s) 8 (27,6 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) Kein verwertbarer Befund

Tab. Va: Cheyne-Stokes respiration (CSR) / Ejection Fraction (EF) – Erstvorstellung (EV)

3.10 Central sleep apnea – Cheyne-Stokes respiration (CSA-CSR) bei Wiedervorstellung (WV)

3.10.1 CSA-CSR-Zykluslänge und EF > 55 %

Insgesamt zwei (6,9 %) Patienten zeigten eine EF von über > 55 %. In der ersten Diagnostiknacht – I. Nachthälfte (DGN I. NH) konnte bei einem (3,4 %) Patienten ein Mittelwert der CSA-CSR-Zykluslänge von 60 (s) ermittelt werden. Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte kein typisches CSA-CSR-Atemmuster verzeichnet werden.

In der DGN II. NH zeigte ein (3,4 %) Patient eine CSA-CSR von 64 (s). Ein (3,4 %) Patient zeigte keine Form der CSA-CSR.

In der I. Nachthälfte der ASV-Therapie (ASV I. NH) konnte bei einem Patienten mit einer EF > 55 % keine CSA-CSR-Atmung verzeichnet werden. Bei einem (3,4 %) Patienten erfolgte ausschließlich die Diagnostiknacht. Es wurde keine ASV-Nacht durchgeführt.

In der ASV II. NH konnte bei einem (3,4 %) Patienten kein CSA-CSR-Atemmuster nachgewiesen werden.

Bei einem (3,4 %) Patienten erfolgte keine ASV-Nacht.

3.10.2 CSA-CSR-Zykluslänge und EF 45-54 %

Insgesamt 8 (27,6 %) von 29 Patienten wiesen eine EF zwischen 45-54 % auf. In der DGN I. NH zeigte ein (3,4 %) Patient eine mittlere CSA-CSR-Zykluslänge von 36 (s). Ein (3,4 %) Patient zeigte eine CSA-CSR-Dauer von insgesamt 48 (s).

Bei insgesamt sechs (20,7 %) Patienten konnte kein typisches CSA-CSR-Atemmuster nachgewiesen werden.

In der DGN II. NH konnte bei einem (3,4 %) Patienten eine CSA-CSR-Länge von insgesamt 50 (s) gemessen werden. Ein (3,4 %) Patient zeigte eine CSA-CSR-Zykluslänge von 59 (s).

Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten wurde eine mittlere CSA-CSR-Länge von 61 (s) gemessen.

Bei insgesamt fünf (17,2 %) Patienten konnte während der Messung kein typisches CSA-CSR-Atemmuster nachgewiesen werden.

In der ASV I. NH konnte bei insgesamt fünf (17,2 %) Patienten kein typisches CSA-CSR-Atemmuster nachgewiesen werden.

Ein (3,4 %) Patient brach die ASV-Nacht ab und erhielt eine CPAP-Therapie.

Bei zwei (6,9 %) Patienten erfolgte keine ASV-Nacht.

In der ASV II. NH zeigte ein (3,4 %) Patient eine CSA-CSR Zykluslänge von 60 (s).

Bei weiteren vier (13,8 %) Patienten konnte keine typische CSA-CSR dokumentiert werden.

Ein (3,4 %) Patient erhielt eine CPAP-Beatmung.

Bei zwei (6,9%) weiteren Patienten erfolgte keine ASV-Nacht.

3.10.3 CSA-CSR-Zykluslänge und EF 30-44 %

Insgesamt zeigten 12 (41,4 %) Patienten eine Ejektionsfraktion (EF) zwischen 30-44%.

In der DGN I. NH zeigte ein (3,4 %) Patient eine CSA-CSR mit einer mittleren Apnoedauer von 50 (s). Ein weiterer (3,4 %) Patient zeigte eine CSA-CSR-Länge von 51 (s).

Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten zeigte sich eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 57 (s).

Des Weiteren konnte bei einem (3,4 %) Patienten ein CSA-CSR von insgesamt 60 (s) registriert werden.

Ein (3,4 %) Patient verzeichnete eine CSA-CSR von insgesamt 85 (s).

Bei den sieben (24,1 %) verbleibenden Patienten mit einer EF zwischen 30-44% konnte kein typisches CSA-CSR-Atemmuster verzeichnet werden.

In der DGN II. NH zeigte ein (3,4 %) Patient eine CSA-CSR von insgesamt 51 (s).

Wiederum zeigte ein (3,4 %) Patient eine mittlere CSA-CSR-Dauer von 54 (s).

Ein (3,4 %) weiterer Patient zeigte ein CSA-CSR-Atemmuster von 56 (s).

Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 65 (s) aufgezeichnet werden.

Weiterhin konnte bei einem weiteren (3,4 %) Patienten eine CSA-CSR-Länge von 66 (s) gemessen werden.

Ein (3,4 %) Patient zeigte eine CSA-CSR-Zykluslänge von 87 (s).

Die verbliebenen sechs (20,7 %) Patienten zeigten keine typische CSA-CSR-Atmung.

In der ASV I. NH zeigte ein (3,4 %) Patient eine mittlere Dauer der CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 70 (s). Ein weiterer Patient (3,4 %) zeigte eine Dauer von 76 (s) auf.

Ein Patient (3,4 %) erhielt eine O₂-Therapie.

Bei zwei (6,9 %) weiteren Patienten wurde eine CPAP-Therapie durchgeführt.

Bei weiteren sieben (24,1 %) Patienten konnte kein typisches CSA-CSR-Atemmuster nachgewiesen werden.

In der ASV II. NH konnte bei einem (3,4 %) Patienten eine CSA-CSR-Zykluslänge von 47 (s) gemessen werden.

Ein (3,4 %) Patient zeigte eine CSA-CSR-Länge von insgesamt 73 (s).

Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte eine Zykluslänge von 82 (s) nachgewiesen werden.

Ein (3,4 %) Patient erhielt eine O₂-Therapie.

Zwei weitere (6,9 %) Patienten wurden mittels der CPAP-Therapie beatmet.

Insgesamt sechs (20,7 %) Patienten zeigten kein typisches CSA-CSR-Atemmuster.

3.10.4 CSA-CSR-Zykluslänge und EF < 30 %

Insgesamt zeigten sieben (24,1%) Patienten eine Ejektionsfraktion (EF) von weniger als < 30 %.

In der DGN I. NH konnte bei einem (3,4 %) Patienten eine mittlere CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 75 (s) gemessen werden.

Ein (3,4 %) Patient zeigte eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 81 (s).

Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte eine CSA-CSR-Länge von insgesamt 91 (s) gemessen werden. Vier (13,8 %) Patienten zeigten keine typischen CSA-CSR-Atemmuster.

In der DGN II. NH zeigte ein (3,4 %) Patient eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 49 (s).

Ein (3,4 %) weiterer Patient zeigte eine CSA-CSR-Dauer von 55 (s).

Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte eine CSA-CSR-Dauer von insgesamt 62 (s) dokumentiert werden. Ein (3,4 %) Patient zeigte eine CSA-CSR-Zykluslänge von 77 (s).
Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten konnte eine CSA-CSR von 92 (s) gemessen werden.
Bei zwei (6,9 %) Patienten konnte kein typisches CSA-CSR-Atemmuster registriert werden.

In der ASV I. NH wurde bei einem (3,4 %) Patienten eine O₂-Therapie durchgeführt.
Ein (3,4 %) weiterer Patient wurde mit einer BIPAP-Therapie behandelt.
Bei insgesamt fünf (17,2 %) der Patienten konnte kein typisches CSA-CSR-Atemmuster dokumentiert werden.

In der ASV II. NH zeigte ein (3,4%) Patient eine CSA-CSR-Dauer von insgesamt 124 (s).
Bei einem (3,4 %) weiteren Patienten wurde eine O₂-Therapie durchgeführt.
Ein (3,4 %) Patient erhielt eine BIPAP-Therapie.
Insgesamt vier (13,8 %) Patienten wiesen keine typische CSA-CSR-Atmung auf.

Ejektions- fraktion EF %	Patienten- zahl n=29 (%)	Wiedervorstellung n=29 (%)			
		Cheyne-Stokes Respiration (CSR) 3 Zykluslängen (s) – Mittelwert / Standardabweichung SD – (s)			
		DGN I. NH	DGN II. NH	ASV I. NH	ASV II. NH
EF > 55 %	2 (6,9 %)	1 (3,4 %) 60±9 (s) 1 (3,4 %) Keine CSA-CSR	1(3,4 %) 64±4 (s) 1 (3,4 %) Keine CSA-CSR	1 (3,4 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) Keine ASV-Nacht erfolgt	1 (3,4 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4%) Keine ASV-Nacht erfolgt
EF 45-54%	8 (27,6 %)	1 (3,4 %) 36±13 (s) 1 (3,4 %) 48±3 (s) 6 (20,7 %) Keine CSA-CSR	1 (3,4 %) 50±6 (s) 1 (3,4 %) 59±4 (s) 1 (3,4 %) 61±14 (s) 5 (17,2 %) Keine CSA-CSR	5 (17,2 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) CPAP 2 (6,9 %) Keine ASV-Nacht erfolgt	1 (3,4 %) 60±4 (s) 4 (13,8 %) Keine CSA-CSR 1 (3,4 %) CPAP 2 (6,9 %) Keine ASV-Nacht erfolgt
EF 30-44%	12 (41,4 %)	1 (3,4 %) 50±21 (s) 1 (3,4 %) 51±3 (s) 1 (3,4 %) 57±12 (s) 1 (3,4 %) 60±8 (s) 1 (3,4 %) 85±9 (s) 7 (24,1 %) Keine CSA - CSR	1 (3,4 %) 51±4 (s) 1 (3,4 %) 54±9 (s) 1 (3,4 %) 56±2 (s) 1 (3,4 %) 65±5 (s) 1 (3,4 %) 66±3 (s) 1(3,4 %) 87±4(s) 6 (20,7 %) Keine CSA-CSR	1 (3,4 %) 70±4 (s) 1 (3,4 %) 76±4 (s) 1 (3,4 %) O ₂ -Therapie 2 (6,9 %) CPAP 7 (24,1 %) Keine CSA-CSR	1 (3,4 %) 47±5 (s) 1 (3,4 %) 73±6 (s) 1 (3,4 %) 82±9 (s) 1 (3,4 %) O ₂ -Therapie 2 (6,9 %) CPAP 6 (20,7 %) Keine CSA-CSR
EF < 30%	7 (24,1 %)	1 (3,4 %) 75±5 (s) 1 (3,4 %) 81±3 (s) 1 (3,4 %) 91± (s) 4 (13,8 %) Keine CSA-CSR	1 (3,4 %) 49±7 (s) 1 (3,4 %) 55±10 (s) 1 (3,4 %) 62±9 (s) 1 (3,4 %) 77±5 (s) 1 (3,4 %) 92±10 (s) 2 (6,9 %) Keine CSA-CSR	1 (3,4 %) O ₂ -Therapie 1 (3,4 %) BIPAP 5 (17,2 %) Keine CSA-CSR	1 (3,4 %) 124±3 (s) 1 (3,4 %) O ₂ -Therapie 1 (3,4 %) BIPAP 4 (13,8 %) Keine CSA-CSR

Tab. Vb: Cheyne-Stokes respiration (CSR) / Ejection Fraction (EF) – Wiedervorstellung (WV)

IV. Diskussion

4.1. Zusammenfassung der Hauptergebnisse und Vergleich mit anderen Studien – CSA-CSR mit kardiologischen Grunderkrankungen

Bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (HFrEF) gehört die CSA-CSR (Central sleep apnea – Cheyne-Stokes respiration) als besondere Form zu den zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen, die sich durch das Ausbleiben einer inspiratorischen Atmungsanstrengung während der gesamten Apnoephase abzeichnet.

Die CSA-CSR tritt im Allgemeinen dabei gehäuft bei männlichen Patienten auf, die neben einer systolischen Linksherzinsuffizienz als Begleiterkrankungen insbesondere die arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung (KHK) und Vorhofflimmern aufweisen. Zudem spielten auch das Alter und der Schweregrad der Herzinsuffizienz eine entscheidende Rolle.

Im untersuchten Patientenkollektiv wiesen sämtliche Patienten bereits bei der Erstvorstellung eine oder mehrere manifestierte Herz-Kreislaufkrankungen (Abb. 4) auf. Dabei zeigten insgesamt 27 (93,1 %) Patienten, 25 (86,2 %) der männlichen Patienten Studienteilnehmer sowie zwei (6,9 %) der weiblichen Teilnehmer, als Begleiterkrankung die arterielle Hypertonie. Als Ursache wird hier u.a. eine erhöhte Sympathikusaktivität vermutet. In klinischen Untersuchungen zeigten sich Hinweise, dass Apnoen und Hypopnoen über das Renin-Angiotensin-Aldosterin-System (RAAS), Endothelin und Stickstoffmonoxid die Blutdruckwerte steigern (Fritz et al. 2014).

Insbesondere das periodische An- und Abschwollen der CSA-CSR-Atmung, die die zentrale Aktivierung (arousal) bedingt, sowie die Hypoxämie- und Reoxygenierungsphase führen zu einer erhöhten Sympathikusaktivität (Mansfield et al. 2003; Naughton 2012). Es kommt zudem zu einer reduzierten linksventrikulären Funktion und einer Beeinträchtigung der Hämodynamik. Die Folgen sind u.a. die Aktivierung des RAAS und eine erhöhte Sympathikusaktivierung, die KHK wird weiterhin negativ beeinflusst (Krieger et al. 2011).

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich bei 82,8 % der Patienten (75,9 % der männlichen und 6,9 % der weiblichen Patienten) eine koronare Herzerkrankung und eine Verschlechterung der kardiopulmonalen Leistung.

Des Weiteren konnte man im Patientenkollektiv bei 48,3 % der Patienten auch eine tachykarde Herzrhythmusstörung in Form des Vorhofflimmerns (VHF) beobachten. Das VHF ist somit bei Patienten mit einer HFrEF und CSA-CSR stark vertreten. In der Studie von Koehler et al. konnte dies vorwiegend in der Spindelatmung beobachtet werden (Koehler et al. 2014).

Das VHF ist bei Patienten mit einer CSA-CSR stark vertreten. Dabei konnte bei 50 % der Patienten mit einer HFrEF ein VHF mit hoher Frequenz beobachtet werden. Die Prävalenz von CSA-CSR bei Patienten mit einem VHF ist dennoch nicht genügend beschrieben und es sind nur wenige Daten verfügbar (Stevenson et al. 2008).

Eine weitere Studie berichtet von einem sehr hohen Anteil an CSA-CSR bei Patienten mit einem Herzschrittmacher und permanentem VHF. Insbesondere trat dies bei Patienten mit einer hohen Herzfrequenz und niedriger LVEF-Funktion (left ventricular ejection fraction) auf (Bitter et al. 2009). Weiterhin können die Anzahl der CSA-CSR, wiederkehrende Aufwachreaktionen, intermittierende Hypoxien, oxidativer Stress sowie die intrathorakale Druckveränderung im Rahmen einer CSA-CSR bei Patienten mit einer HFrEF zu einem VHF führen.

4.2 CSA-CSR im Zusammenhang mit der Pumpfunktion des Herzens unter der ASV - Therapie

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigten insgesamt 82,8 % der Patienten bei der Erstvorstellung eine NYHA (New York Heart Association) Stadium III (vgl. Tab. II a). 17,2 % der Patienten zeigten ein NYHA Stadium II.

Bei der Wiedervorstellung zeigte sich unter der ASV-Therapie eine leichte Verbesserung der NYHA Stadien: demnach konnte bei 79,3 % der Patienten ein NYHA-Stadium III nachgewiesen werden. Insgesamt 20,7 % der Patienten zeigten ein NYHA-Stadium II (vgl. Tab. II b).

Sowohl bei der Erstvorstellung als auch bei der Wiedervorstellung konnten keine Patienten mit einem NYHA Stadium I oder IV ermittelt werden.

Vergleicht man hingegen die EF bei der Erstvorstellung (EV) und der Wiedervorstellung (WV), zeigt sich in der Wiedervorstellung unter der ASV-Therapie eine allgemeine Verbesserung der EF. In der EV zeigten 13,8 % der Patienten eine EF zwischen 45-54 %. Weitere 51,7 % hatten

eine EF zwischen 30-44 % sowie 34,5 % eine EF unter 30%. Im Vergleich hierzu zeigt sich eine geringfügige Verbesserung der EF bei WV: 6,9 % der Patienten zeigten eine EF von über 55 %, die in der EV vorher nicht präsent war. Eine EF zwischen 45-54 % und somit eine Verbesserung zeigten hingegen 27,6 % unter der ASV-Therapie. Bei weiteren 41,4 % Patienten konnte eine mittelgradige EF zwischen 30-44% nachgewiesen werden und 20,7 % der Patienten zeigten eine EF unter 30 % (vgl. Abb. 6c).

Zusammenfassend lässt sich hier feststellen, dass im untersuchten Patientenkollektiv eine Verbesserung der EF unter der ASV-Therapie und leitliniengerechten medikamentösen Therapie beobachtet werden konnte.

4.3 Auswirkung der nächtlichen ASV-Therapie auf das Überleben

Vergleicht man hierzu die Studie von Cowie et al. so zeigte sich, dass das Hinzufügen einer adaptiven Servo-Ventilationstherapie zur leitlinienbasierten medizinischen Behandlung, das Behandlungsergebnis bei Patienten mit Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion und vorwiegender zentraler Schlafapnoe nicht verbesserte. Das Risiko für einen kardiovaskulären Tod war um 34 % erhöht (Cowie et al. 2015). Zudem zeigten sich in der Studie keine vorteilhaften Auswirkungen auf die Lebensqualität oder auf die Symptome der Herzinsuffizienz. Im Hinblick auf die primären Endpunkte (Tod wegen jeglicher Ursache, lebensrettende kardiovaskuläre Maßnahmen, ungeplante Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz) gab es keinen Unterschied zwischen der Gruppe, die mit ASV therapiert wurde, und der Kontrollgruppe (Cowie et al. 2015).

Wie in der Studie beschrieben, sollte sich eine ASV-Therapie u.a. günstig auf die übermäßige Aktivität des sympathischen Nervensystems auswirken, zur Vermeidung einer hyperkapnischen Azidose und zum Ausruhen der Atemmuskulatur führen (Cowie et al. 2015).

Die ASV-Therapie sorgt im Grunde für einen positiven Atemwegsdruck und inspiratorische Druckunterstützung. Diese Druckunterstützung wird automatisch angepasst und basiert auf Stabilisierung und Reduzierung der Beatmung bei Patienten mit CSA-CSR.

Cowie et al. vermuten in ihrer Studie u.a., dass die Anwendung eines positiven Atemwegsdrucks die Herzfunktion zumindest bei einigen Patienten beeinträchtigen kann.

Weitere Studien haben dokumentiert, dass das Herzzeitvolumen und das Schlagvolumen während der Therapie mit positivem Atemwegsdruck gesunken sind (Cowie et al. 2015). Eine erhöhte Mortalität konnte in der Studie von Cowie et al. bei den Patienten beobachtet werden, die vermehrt eine CSA-CSR zeigten und deren linksventrikuläre Ejektionsfraktion reduziert war, was darauf hinweist, dass die ASV-Therapie nicht zur Behandlung bei Patienten mit prädominanter CSA-CSR und HFrEF und verminderter Auswurfleistung (LVEF \leq 45 %) eingesetzt werden sollte (Cowie et al. 2015).

Wiederum zeigten allerdings kleinere Beobachtungsstudien einen Nutzen der ASV-Therapie für eine verbesserte Lebensqualität, für die Herzfunktion und sogar für das Überleben (Gami et al. 2005; Hjalmarson et al. 2000; Javaheri et al. 1998).

Die Studie von Oldenburg et al. befasste sich ebenfalls mit der Frage, ob die Behandlung der CSA-CSR mittels einer ASV-Therapie das Überleben bei HFrEF Patienten verbesserte. Hier wurden zwischen 2004 und 2013 Patienten mit einer schlafbezogenen Atmungsstörung gescreent, die eine HFrEF sowie NYHA Klassifikation NYHA \geq II, eine linksventrikuläre LVEF \leq 45% und ein AHI \geq 15/h zeigten, und mittels ASV-Therapie behandelt. Hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der ASV-Gruppe und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Oldenburg et al. 2018). Zudem konnten eine Verbesserung der Herzinsuffizienz-Symptomatik sowie eine Verbesserung um eine NYHA-Klasse beobachtet werden. Allerdings gab es, ähnlich wie auch in der SERVE-HF-Studie, keine Verbesserung beim Ergebnis des 6-Minuten-Gehtests, der LVEF, des NT-proBNP und es konnte auch kein statistischer Effekt auf das Überleben gezeigt werden (Oldenburg et al. 2018). Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen den ASV- und den Kontrollgruppen.

Eine weitere Hypothese, welche auf eine erhöhte Mortalität hinweisen könnte, besteht in der Annahme, dass ggf. hohe positive Atemdrücke das Herzzeitvolumen beeinträchtigen, wodurch wiederum eine sympathische Hyperaktivität ausgelöst werden könnte, die in der Folge zu einem erhöhten Risiko für einen plötzlichen Herztod führen kann (Bradley et al. 2003; Meguro et al. 2005; Laaban et al. 2002)

Eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität konnte in der vorliegenden Arbeit im Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden. Allerdings konnte und kann dies hauptsächlich nur über die 29 von

ursprünglichen 60 eingeschlossenen Patienten aus dem mit ASV-Therapie behandelten Patientenkollektiv ausgesagt werden.

4.4 Veränderung der polysomnographischen Parameter und Auswirkung auf die kardiovaskulären Parameter

Die Entstehung der CSR wird u.a. in einer Deregulierung der chemischen Kontrolle der Beatmung durch die Zunahme und verzögerte Reaktion von peripheren und zentralen Chemorezeptoren beim Gasaustausch während der Atmung vermutet (Borelli, Aimo et al. 2017).

In ihren Studien beschreiben Koehler et al. und Christ et al. das Entstehen des Crescendo-Decrescendo-Atemmusters als Folge der herzbedingten pulmonalvenösen Stauung und einer dadurch bedingten Aktivierung der J-Rezeptoren, die zu einer Hyperventilation führen. Durch die Hyperventilation kommt es zur Abnahme des Kohlendioxidpartialdrucks unter die Apnoeschwelle. Dies führt zum Auftreten einer zentralen Apnoe (Koehler et al. 2014; Christ et al. 2007). Während der Apnoephase kommt es schließlich erneut zum Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks und anschließend zu einer chemorezeptorvermittelten Atmungsstimulation. Patienten mit einer linksventrikulären Herzinsuffizienz haben durch die reduzierte Pumpfunktion ein vermindertes Herzzeitvolumen, wodurch sich die Zirkulationszeit zwischen Lunge und zentraler Chemorezeption verlängert (Christ et al. 2007). Auch sind diese Patienten tagsüber hypokapnisch und weisen eine schlechtere Pumpfunktion auf (Christ et al. 2007). Die CSA-CSR kann bei Patienten als Anzeichen auftreten oder sich als Symptom manifestieren. Sie kann im Schlaf auftreten und in schweren Fällen, insbesondere bei Patienten mit einer HFrEF, zusätzlich im Wachzustand, in Ruhe sowie ebenfalls bei Belastung (Borelli et al. 2017; Linz et al. 2015).

Da die CSA-CSR sowohl im Wach- als auch Schlafzustand auftreten kann, ist die besondere Form der CSR nicht nur mit hämodynamischer Beeinträchtigung, adrenerger Aktivierung und lebensbedrohlichen Arrhythmien assoziiert, sondern sie bleibt auch ein hoher Risikofaktor bei Patienten mit einer bestehenden chronischen Herzinsuffizienz und ist zugleich mit einer schlechteren Prognose verbunden (Borelli et al. 2017).

Am häufigsten findet man die CSA-CSR in der NREM (Non-Rapid-Eye-Movement)-Schlafphase, also in der Tiefschlafphase. Bei besonders schwerer Form tritt die CSA-CSR auch im Wachzustand auf (Schäfer et al. 2009).

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte bezüglich der Häufigkeit der CSA-CSR in der Tiefschlafphase oder der REM-Phase kein Unterschied festgestellt werden.

Die Zykluslänge der CSA-CSR im Patientenkollektiv nimmt sowohl in der Tiefschlafphase als auch in der REM-Phase zu. Sowohl in der Tiefschlafphase als auch in der REM-Phase wird ein adäquater Atemfluss nicht aufrechterhalten.

Brack et al. haben sich mit dem Vorliegen einer CSA, die tagsüber auftritt, befasst. Hierbei wurde 24 Stunden am Tag bei 60 Patienten mit schwergradiger chronischer Herzinsuffizienz (EF 27 %) die Atmung registriert. Dabei wurde festgestellt, dass nachts bei 62 % aber auch tagsüber bei 16 % der Patienten insgesamt mehr als 15 CSA-Phasen / Stunde nachgewiesen werden konnten (Brack et al. 2007). Eine somit tagsüber auftretende CSR wurde von Brack et al. als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität angesehen.

Im vorliegenden Patientenkollektiv konnte keine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität ermittelt werden, dennoch könnte dieser Aspekt ein Hinweis für die erhöhte Mortalität der Patienten in der SERVE-HF Studie sein.

4.5 Vergleich: AHI bei Erst- und Wiedervorstellung

Bei der Auswertung der für das Patientenkollektiv der EV-DGN (Erstvorstellung-Diagnostiknacht) erhobenen Daten konnte bei keinem Patienten ein AHI 0-5/h ermittelt werden. Unter der ASV-Therapie hingegen konnte in der EV-ASV-Nacht bei 65,5 % der Patienten ein AHI 0-5/h verzeichnet werden. In der WV-DGN konnte ebenfalls bei keinem Patienten ein AHI 0-5/h gemessen werden. In der WV-ASV-Nacht hingegen wiesen insgesamt 41,4 % der Patienten einen AHI 0-5/h auf. Unter der ASV-Therapie zeichnet sich eine Verbesserung des AHI ab.

Die Auswertung der zum AHI im Patientenkollektiv erhobenen Daten zeigte für die Patienten, die einen AHI 5-15/h aufwiesen, ebenfalls eine Verbesserung des AHI von der DGN in der

Erstvorstellung zur DGN bei der Wiedervorstellung. Zeigten in der DGN EV 10,3 % der Patienten einen milden AHI zwischen 5-15/h, so waren es in der DGN der WV 34,5 % der Patienten. Diese Erhöhung zeigt, dass die Patienten von der ASV-Therapie profitiert haben.

Eine geringfügige Tendenz zur Verbesserung wurde in den ASV-Nächten sichtbar. In der ASV-Nacht der EV dokumentierte man noch bei 10,3 % des Patientenkollektivs einen AHI 5-15/h. In der WV konnten jedoch bereits bei 17,2 % der Patienten einen AHI 5-15/h ermittelt werden. (vgl. Tab. IV).

Betrachtet man den AHI 15-30/h sowie den AHI > 30/h, so lässt sich ebenfalls eine Tendenz zur Verbesserung verzeichnen. Während in der DGN der EV 34,5 % der Patienten einen AHI 15-30/h aufwiesen, waren es in der DGN der WV hingegen 24,1 % mit einem AHI 15-30/h.

Schaut man sich die ASV-Nächte an, zeigten in der EV 10,3 % der Patienten und in der WV 6,9 % der Patienten einen AHI 15-30/h.

Einen AHI > 30/h zeigten 48 % der Patienten in der DGN. Während der WV hingegen wurde eine geringfügige Verringerung der Patientenzahl mit einem schweren AHI > 30/h auf 41 % verzeichnet.

Ähnlich verhält sich der Vergleich zwischen den ASV-Nächten bei der EV und WV. Bei EV zeigten 10,3 % des Patientenkollektivs einen AHI > 30/h, bei WV waren es 3,4 %.

An dieser Stelle muss man erwähnen und berücksichtigen, dass bei insgesamt 20,7 % der Patienten bei WV in der ASV-Nacht eine Umstellung auf eine CPAP-Beatmung erfolgte. Die ASV-Therapie wurde unterbrochen, da diese vom Patienten nicht toleriert wurde oder / und es zeigten sich weiterhin persistierende zentral-periodische Atmungsstörungen. Es erfolgte der Wechsel auf CPAP, BIPAP oder zur O₂-Gabe, da unter der ASV-Therapie kein signifikanter Profit erzielt wurde. Die Patienten zeigten beim Wechsel auf CPAP-Therapie u.a. eine Reduktion der nächtlichen Atmungsereignisse. Zudem konnte bei den Patienten eine bessere Toleranz unter der nächtlichen CPAP-Therapie beobachtet werden.

Des Weiteren muss berücksichtigt werden, dass bei zwei (6,9 %) Patienten in der EV-DGN und bei einem (3,4 %) Patienten in der EV-ASV-Nacht aufgrund des Abbruchs der nächtlichen Atmungstherapie kein verwertbarer Befund dokumentiert werden konnte.

Bei weiteren drei (10,3 %) Patienten erfolgte in der WV keine ASV-Nacht.

4.5.1 Auswirkungen der CPAP-, BIPAP- und O₂-Therapie auf die CSA-CSR

Bevor die ASV-Therapie bei CSA-CSR zur Anwendung kam, wurde die CSA-CSR in klinischen Studien mit O₂-Therapie, CPAP oder BIPAP therapiert. In einer Studie von SU et al. zeigte sich eine Verbesserung der CSA-CSR u.a. durch die Verringerung des Blutvolumens in der Lunge und den oberen Atemwegen im Liegen und durch Verringerung der Hyperventilation über direkte Einwirkung auf die paravasalen J-Rezeptoren der Lunge. Zudem senkte die CPAP-Therapie die Prä- und Nachlast sowie den transmuralen Druck. Dennoch sprachen nicht alle Patienten auf die CPAP-Therapie an – einige entwickelten unter der CPAP -Therapie eine vermehrte CSA-CSR (SU et al. 2008).

In der Studie von Johnson and Johnson zeigte sich auch keine Verbesserung unter der BIPAP-Therapie. Zwar senkte die BIPAP-Therapie vergleichbar den AHI/h wie bei der CPAP- und ASV-Therapie, dennoch legten Johnson and Johnson in ihrer Studie dar, dass die BIPAP-Therapie innerhalb des NREM-Schlafes die CSA-CSR verschlimmert (Johnson KG, Johnson DC 2005).

In der Studie von Bradley et al. stellte man fest, dass unter CPAP-Therapie zwar die Anzahl der nächtlichen CSA-CSR reduziert werden sowie eine bessere Pumpfunktion des Herzens nachgewiesen werden konnten, woraufhin schließlich die CANAP-Studie initiiert wurde, die u.a. den Effekt der CSA bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchte. Allerdings wurde die Studie abgebrochen, da sich im Nachhinein zwar zeigte, dass eine CSA vermindert (AHI 40/h auf 19/h), die Mortalität aber nicht beeinflusst wurde (Carmo et al. 2017; Bradley et al. 2005).

In einer Studie von Kasai et al. ging man davon aus, dass die CPAP-Therapie das Überleben nicht verbesserte, vermutlich aufgrund einer unzureichenden CSA-Unterdrückung (Kasai et al. 2013).

Da die CPAP-Therapie zwar die Auswurfleistung des Herzens verbesserte und die nächtlichen CSA verminderte, nicht aber das Überleben verbesserte, wurde die SERVE-HF Studie durchgeführt. Deren Ziel war es zu untersuchen, ob eine Therapie mit ASV die CSA, bei Patienten mit einer HFrEF, die Auswurfleistung des Herzens verbessern und die Mortalität reduzieren kann.

Die ASV-Therapie zeigte, dass die Behandlung zwar die CSA linderte, die Prognose im Hinblick auf die Überlebensrate aber nicht verbesserte. Es zeigte sich kein Nutzen bei Patienten mit HFrEF, sondern am Ende der Studie ergab sich eine unerwartete erhöhte Mortalität im Vergleich zur Kontrollgruppe (Carmo et al. 2017).

Ein weiterer Therapieansatz für die Reduktion der CSA-CSR war die O₂-Therapie. Allerdings war die Sauerstofftherapie bei CSA-CSR Gegenstand weniger kleiner Untersuchungen und Versuche. Die Verwendung der Sauerstofftherapie verringerte im Schlaf die CSA-CSR um ca. 50 % und führte so zu einer klinischen Verbesserung (Arzt et al. 2006).

Im untersuchten Patientenkollektiv konnte unter der ASV-Therapie eine geringfügige Verbesserung des AHI bei WV erzielt werden (vgl. Tab.V; Abb. 7a)

Vergleichbar hierzu war die Studie von Cowie et al. Hier zeigten die Patienten bei Studieneinschluss einen AHI von 15/h oder mehr Ereignissen (Aufreten von Apnoe oder Hypopnoe) pro Stunde und eine Dominanz zentraler Ereignisse (Cowie et al. 2015).

Nach 12 Monaten betrug der mittlere AHI in der adaptiven Servo-Ventilationsgruppe 6,6 Ereignisse pro Stunde.

Zusammenfassend zeigte sich sowohl im untersuchten Patientenkollektiv als auch in der SERVE-HF Studie eine Verbesserung der AHI/h unter der ASV-Therapie.

4.5.2 Zusammenfassung der Ergebnisse: Verlauf und Gegenüberstellung der ZAI bei Erst- und Wiedervorstellung

Betrachtet man gezielt den ZAI/h (Zentraler-Apnoe-Index) an (vgl. Tab. IV), so zeigten in der DGN der EV 59 % der Patienten einen ZAI zwischen 0-15/h, in der WV hingegen waren es bereits 79,3 % (Abb. 7).

In der ASV-Nacht zeigte sich zwar eine Verringerung der Anzahl der Patienten mit einem AHI 5-15/h im Vergleich zur EV von 79,3 % auf 65,5 % bei WV, dennoch muss man hier erneut berücksichtigen, dass insgesamt 20,7 % der Patienten eine CPAP, BIPAP oder O₂-Therapie erhielten und dass bei insgesamt 10,3 % keine ASV-Nacht erfolgte.

Keine Veränderungen hingegen gab es im Bereich des ZAI 15-30/h, weder in der EV-DGN noch in der WV-DGN. Hier zeigten jeweils 17,2 % der Patienten einen ZAI 15-30/h.

In der ASV der EV konnte bei 3,4 % der Patienten und bei der WV bei keinem Patienten ein ZAI 15-30/h ermittelt werden.

Einen ZAI > 30 zeigten in der DGN der EV 6,9 % der Patienten. Ein leichter Rückgang auf 3,4% konnte in der WV verzeichnet werden. Der gleiche prozentuale Anteil zeigte sich ebenfalls in der ASV-Nacht der EV und WV.

Bei der Auswertung der ZAI muss hier berücksichtigt werden, dass bei insgesamt 17,2 % in der EV-DGN sowie bei 10,3 % in der ASV-Nacht der EV der ZAI nicht ermittelt werden konnte.

In der WV wurde bei 20,7 % der Patienten die ASV-Nacht abgebrochen und mit CPAP, BIPAP oder O₂-Gabe weitertherapiert.

Bei insgesamt 10,3 % erfolgte keine ASV-Nacht.

Zusammenfassend lässt sich hier dokumentieren, dass unter der ASV-Therapie eine Verbesserung von AHI und ZAI erzielt werden konnte.

4.6 CSA-CSR in Zusammenhang mit der EF

Eine zentrale Schlafapnoe, die sich als Cheyne-Stokes-Atmung manifestieren kann, tritt bei 25 bis 40 % der Patienten mit Herzinsuffizienz und verringerter Ejektionsfraktion HFrEF auf (Lévy et al. 2007). Die Prävalenz einer zentralen Schlafapnoe steigt mit zunehmender Schwere der Herzinsuffizienz und einer Verschlechterung der Herzfunktion.

Insbesondere Patienten mit einer linksventrikulären Herzinsuffizienz sind anfällig für eine Cheyne-Stokes-Atmung. Nicht nur die Häufigkeit eines Auftretens einer CSA-CSR trägt zur Verschlechterung der Herzinsuffizienz, der kardiopulmonalen Leistung und Ejektionsfraktion (EF) bei, sondern auch die Zykluslänge der CSA-CSR spielt für die Verschlechterung der Herzfunktion eine wesentliche Rolle.

Im Patientenkollektiv wurden alle, die bisher mit ASV behandelt wurden, einer transthorakalen Echokardiographie unterzogen. Diese wurde sowohl bei Erstvorstellung als auch bei Wiedervorstellung durchgeführt.

4.6.1 Abhängigkeitsverhältnis zwischen der CSA-CSR-Zykluslänge und der EF

Bei der Erstvorstellung wies (vgl. Tab. Va), kein Patient eine EF > 55 % auf, während bei der Wiedervorstellung (WV) insgesamt 6,9 % der Patienten eine EF > 55 % zeigten (vgl. Tab. Vb).

Während in den DGN der WV in beiden Nachthälften eine CSA-CSR zwischen 60-64 (s) verzeichnet wurde, konnte in der ASV-Nacht keine CSA-CSR ermittelt werden (vgl. Tab. Vb). Allerdings erfolgte bei 3,4 % der Patienten in der WV keine ASV-Nacht.

Eine EF zwischen 45-54 % hatten bei EV 13,8 % und bei WV 27,6 % der Patienten. Hier zeigte sich eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei WV.

Vergleicht man die CSA-CSR-Zykluslängen, so verzeichnete man in der EV-DGN I. NH und II. NH eine CSA-CSR-Zykluslänge zwischen 28-55 (s).

Ein signifikanter Unterschied der Zykluslängen in beiden Nachthälften (NH) war nicht zu verzeichnen.

In der ASV-Nacht der EV zeigte sich bei insgesamt 10,3 % in der I. NH kein typisches CSA-CSR-Atemmuster und bei 3,4 % kein verwertbarer Befund. In der ASV II. NH konnte bei 10,3 % der Patienten kein CSA-CSR-Muster ermittelt werden. Bei 3,4 % der Patienten war kein verwertbarer Befund zu verzeichnen.

Die Zykluslänge zwischen der DGN und ASV der EV zeigte keine wesentliche Zunahme (vgl. Tab. Va).

Vergleicht man die DGN in der WV, kann man eine mittlere CSA-CSR-Zykluslänge in beiden NH zwischen 36-61 (s) (vgl. Tab. Vb) aus den Messwerten herauslesen. Insgesamt zeigten in der DGN I. NH 20,7 % der Patienten kein typisches CSA-CSR-Muster und in der II. NH insgesamt 17,2 %. In der II. NH zeichnete sich eine geringe Zunahme der CSA-CSR auf bis zu 61 (s) (vgl. Tab. Vb) ab.

In der WV ASV-Nacht zeigt sich ausschließlich in der II. NH eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 60 (s). Hier entspricht die Zykluslänge der der DGN II. NH bei EV (vgl. Tab. Va).

In beiden ASV-Nächten der WV erhielten jeweils 3,4 % der Patienten eine CPAP-Beatmung, sowie bei 6,9 % erfolgte keine ASV-Nacht.

Zusammenfassend lässt sich hier kein wesentlicher Unterschied in der CSA-CSR-Zykluslänge bei EV und WV bei Patienten mit einer EF zwischen 45-54 % feststellen.

Eine EF zwischen 30-44 % konnte bei insgesamt 51,7 % der Patienten in der EV festgestellt werden und bei 41,4 % bei der WV.

In der EV-DGN zeigte sich insgesamt eine CSA-CSR-Zykluslänge zwischen 44-65 (s). Eine CSA-CSR-Zykluslänge von 65 (s) zeichnete sich diesmal in der I. NH. ab.

Es lässt sich daraus schlussfolgern, dass bei Patienten mit einer EF zwischen 30-44 % längere CSA-CSR-Zykluslängen sowohl in der I. NH als auch in der II. NH auftreten können.

In der DGN I. NH konnte bei 41,4 % der Patienten keine typische CSA-CSR ermittelt werden, in der II. NH waren es 27,6 % ohne typische CSA-CSR. Es zeigte sich eine deutliche Mehrheit der Patienten ohne typisches CSA-CSR-Atemmuster.

Bei der EV der ASV-Nacht zeigte sich bei 15 (51,7 %) der Patienten kein typisches CSA-CSR-Muster. Hier scheint die ASV-Therapie die typische CSA-CSR-Atmung zu unterdrücken.

Vergleicht man die DGN bei WV bei den Patienten mit einer EF zwischen 30-44 %, dann zeichnen sich eine deutliche Verlängerung der CSA-CSR-Zykluslänge sowie ein höherer Anteil der Patienten mit einer CSA-CSR ab. In der DGN I. NH konnten CSA-CSR-Zeitverläufe zwischen 50-85 (s) gemessen werden. Ähnlich verhält es sich auch in der II. NH: hier konnten CSA-CSR-Zykluslängen zwischen 51-87 (s) dokumentiert werden. Bei insgesamt 24,1 % der Patienten in der I. NH und bei 20,7 % in der II. NH konnten keine typischen CSA-CSR-Atemmuster verzeichnet werden.

Vergleicht man die Werte der EV-DGN mit denen der WV-DGN, zeigen sich weniger Patienten mit einer EF zwischen 30-44 %, aber dennoch ist eine deutliche Zunahme der CSA-CSR-Zykluslänge zu registrieren, die wiederum zur Verschlechterung der kardiopulmonalen Leistung führen kann.

Schaut man sich die CSA-CSR Werte der WV-ASV-Nacht an, so erkennt man ebenfalls eine deutliche Zunahme der CSA-CSR-Zykluslängen zwischen 47-82 (s). Es zeigte sich eine eindeutige Korrelation und Zunahme der CSA-CSR-Zykluslänge bei reduzierter EF. Auch wurde die ASV-Therapie von 6,9 % der Patienten in der ASV Nacht I. und II. NH nicht toleriert. Es

erfolgte der Wechsel auf CPAP. Eine O₂-Therapie erfolgte ebenfalls in der I. und II. NH. Hier wurden weder CPAP noch ASV toleriert.

Bei insgesamt 24,1 % der Patienten in der I. NH und bei 20,7 % in der II. NH zeigte sich kein typisches CSA-CSR-Atemmuster.

Insgesamt zeigten sich in der WV bei Patienten mit einer EF zwischen 30-44 % eine deutliche Zunahme der CSA-CSR sowie auch eine Verschlechterung bzw. Zunahme der nächtlichen Atmungsereignisse als Konsequenz des Wechsels auf CPAP und O₂-Therapie.

Eine Verlängerung der Zykluslänge zeigte sich bei den Patienten mit einer EF < 30 %. Hier war in der DGN EV eine Verlängerung der CSA-CSR-Zykluslänge zwischen 54-74 (s) zu verzeichnen.

Dabei zeigten in der DGN I. NH insgesamt 24,1 % der Patienten keine typischen CSA-CSR-Atemmuster, in der II. NH waren es insgesamt 17,2 % der Patienten. In beiden NH der DGN konnte jeweils bei 3,4 % der Patienten kein verwertbarer Befund erhoben werden.

Wiederum konnte in der ASV-Nacht ein einziger Patient (3,4 %) mit einer CSA-CSR-Länge von insgesamt 50 (s) gemessen werden. Bei weiteren 3,4 % der Patienten konnte kein verwertbarer Befund erhoben werden.

Insgesamt zeigten 31 % Patienten in der ASV-Nacht I. NH und 27,6 % der Patienten in der ASV-Nacht II. NH kein typisches CSA-CSR-Atemmuster.

Vergleicht man die Patienten in der WV-DGN mit einer EF < 30 %, so zeichnet sich im Vergleich zur DGN der EV eine sehr deutliche Zunahme der CSA-CSR-Zykluslänge zwischen 75-92 (s) ab. Insgesamt konnte bei 13,8 % der Patienten in der I. NH und bei 6,9 % in der II. NH kein typisches CSA-CSR-Muster verzeichnet werden.

Hingegen zeigte kein Patient in der ASV I. NH der WV eine CSA-CSR-Zykluslänge auf. 3,4 % der Patienten erhielten eine BIPAP-Therapie und eine O₂-Therapie in der I. und in der II. NH. Bei weiteren 17,2 % der Patienten konnte keine typische CSA-CSR ermittelt werden.

Ein (3,4 %) Patient zeigte jedoch in der ASV II. NH bei einer EF < 30% eine CSA-CSR-Zykluslänge von insgesamt 124 (s) (vgl. Tab. Vb). 3,4 % der Patienten erhielten eine O₂-

Therapie oder BIPAP-Therapie. Bei 13,8 % der Patienten konnte keine CSA-CSR verzeichnet werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sich sowohl in der Erstvorstellung, als auch in der Wiedervorstellung ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Zykluslänge der CSA-CSR und der Einschränkung der EF zeigte. Während sich Patienten mit einer EF zwischen 45-54% sowie mit einer EF zwischen 30-44 % in der EV-DGN in vergleichbaren Zykluslängen bewegten, zeigte sich hingegen in der WV-DGN und WV-ASV-Nacht bei Patienten mit einer EF 30-44 % eine deutliche Zunahme der Zykluslänge auf 50-87 (s).

Patienten mit einer EF unter 30 % zeigten bereits in der EV-DGN eine deutliche Zunahme der Zykluslänge auf 54-74 (s) ohne ASV-Therapie. In der WV-DGN zeigte sich hingegen ein deutlicher Anstieg der Zykluslänge auf 49-92 (s).

Mit der ASV-Therapie zeigt sich in der WV-ASV-Nacht eine CSA-CSR-Zykluslänge von 124 (s).

Die Länge der CSA-CSR beträgt normalerweise 40-60 Sekunden. Bei Patienten mit reduzierter Herzleistung dauert die Hyperventilationsphase für gewöhnlich länger, da die schlechte Durchblutung die Zeitdauer für Änderungen in den Blutgasdrücken, die dann von Chemorezeptoren registriert werden, erhöht.

Im untersuchten Patientenkollektiv kann man ein deutliches Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Zykluslänge der CSR und der Einschränkung der EF bei Patienten mit einer Linksherzinsuffizienz erkennen.

Die Ausprägung der CSA-CSR und die CSR-Zykluslänge stehen im Zusammenhang mit der Aggravation der HFrEF. Je geringer die Pumpleistung, desto häufiger die Atemstörung und je geringer die EF, desto länger ist die CSA-CSR-Zykluslänge.

Während man in weiteren Studien von Solin et al. und Joho et al. eher eine CSA in der zweiten Nachthälfte registrierte, zeigte sich in unserem Patientenkollektiv diesbezüglich kein Unterschied. CSA-CSR trat hier insbesondere bei Erstvorstellung in der Diagnostiknacht sowohl in der ersten als auch in der zweiten Nachthälfte zu jeweils gleichen Anteilen auf (Solin et al. 1999; Joho et al. 2010; Vazir et al. 2007).

In einer Studie von Amir et al. 2011 konnte ebenfalls ein Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Zykluslänge der CSA und der Einschränkung der EF bei bestehender Linksherzinsuffizienz nachgewiesen werden.

In der Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer EF > 50 % eine mittlere Zykluslänge von 49 (s) aufwiesen. Patienten mit einer geringeren EF zwischen 30-39 % zeigten eine mittlere Zykluslänge von 61 (s) und Patienten mit einer EF < 20 % eine mittlere Zykluslänge von 86 (s) (Amir et al. 2011). Ähnliches berichtet die Studie von Wedewardt et al. 2010: die Zykluslänge der CSA-CSR steht im Zusammenhang mit der Verringerung der Herzfunktion (Wedewardt et al. 2010)

4.7 Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Insgesamt konnte in der vorliegenden Arbeit keine erhöhte Mortalität im untersuchten Patientenkollektiv festgestellt werden. Im untersuchten Zeitraum zwischen 2010 und 2016 verstarb kein Patient, der sich in der ASV-Therapie befand und sich im Zeitraum 2015-2016 wieder vorstellte. Es lässt sich aber deutlich feststellen, dass Patienten mit fortgeschrittener linksventrikulärer Herzinsuffizienz eine CSA, meist in Form der CSA-CSR, aufweisen.

Während der CSA-CSR kann es zu kritischen Abfällen der Sauerstoffsättigung im Blut und im Gewebe kommen. Die Herzfunktion kann durch verschiedene Mechanismen beeinträchtigt werden, etwa durch eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems oder durch die intermittierende Hypoxämie (Somers et al. 2008; Kasai et al. 2012; Bitter et al. 2011). Durch diese dauerhaft erhöhte Herzarbeit kommt es zur progredienten Verschlechterung der Herzleistung.

In der Studie von Oldenburg wird eine hypoxämische Belastung während der Anwendung der ASV-Therapie auch als mögliche Ursache der erhöhten Sterblichkeit diskutiert (Oldenburg et al. 2018).

Es zeigte sich zudem eine Verbesserung der Symptome bei Patienten mit HFrEF unter der ASV-Therapie sowie die Verbesserung der NYHA-Funktionsklasse (Oldenburg, Wellmann 2018). Vergleicht man unser Patientenkollektiv, so zeigten sich die NYHA-Stadien, mit Ausnahme eines (3,4 %) Patienten, konstant. Ein (3,4 %) Patient verbesserte sich um ein NYHA-Stadium (NYHA III > NYHA II – vgl. Tab. IIa; Tab. IIb; Abb. 5).

Im vorliegenden Patientenkollektiv zeigte sich eine leichte Verbesserung der EF, dennoch konnte eine Verlängerung der mittleren CSA-CSR-Dauer insbesondere in der EF 30-44 % und < 30 % verzeichnet werden.

Es zeigte sich ein eindeutiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen der CSA-CSR-Zykluslänge und der Einschränkung der EF.

Zusammenfassend lässt sich im Patientenkollektiv nachweisen, dass sich der AHI durch die ASV-Therapie verringert hat.

Allerdings konnte bei den Patienten mit reduzierter EF < 45 % eine deutliche Zunahme der CSA-CSR-Zykluslänge dokumentiert werden. Insbesondere konnte dies bei Patienten mit EF < 30 % nachgewiesen werden. Die Zykluslänge der CSA-CSR zeigte eine eindeutige Abhängigkeit von der Einschränkung der linksventrikulären Funktionsstörung.

Die Länge der CSA-CSR beträgt normalerweise 40-60 Sekunden. Bei Patienten mit reduzierter Herzleistung dauert die Hyperventilationsphase für gewöhnlich länger, da die schlechte Durchblutung die Zeitdauer für Änderungen in den Blutgasdrücken, die dann von Chemorezeptoren registriert werden, erhöht.

In der SERVE-HF-Studie konnte ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit einer LVEF \leq 45 % beobachtet werden. Die ASV-Therapie und deren nachteilige Auswirkung korreliert mit einer zunehmenden linksventrikulären systolischen Funktionsstörung (Cowie et al. 2015).

D' Ortho et al. und Priou et al. geben jedoch an, dass eine ASV Therapie für Patienten in Frage kommt, die eine Herzinsuffizienz, aber eine erhaltene Auswurfleistung haben sowie bei idiopathischer CSA im Zusammenhang mit langfristiger Opioidtherapie ohne alveoläre Hypoventilation, einer idiopathischen CSA oder einer CSA nach ischämischem Schlaganfall.

Kontraindiziert ist die ASV-Therapie bei Patienten mit chronischer symptomatischer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion LVEF \leq 45 % und mäßiger bis schwerer prädominanter CSA (d'Ortho 2016; Priou et al. 2015).

4.8 Limitationen

In der vorliegenden Arbeit konnten trotz teilweise fehlender polysomnographischer Parameter in der Befunddokumentationen für die Erstvorstellung die Auswirkungen der ASV-Therapie auf kardiovaskuläre Parameter im Langzeitverlauf ermittelt werden.

Es konnte ein eindeutiges Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Zykluslänge der CSA-CSR und der Einschränkung der EF gezeigt werden. Im Allgemeinen zeichnete sich eine Verbesserung der Ejektionsfraktion (EF), des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) sowie zentralen Apnoe-Index (ZAI) bei Wiedervorstellung der Patienten ab.

Eine Teststatistik mit Signifikanztestung konnte aufgrund der kleinen Fallzahlen und heterogenen Datenlage nach Rücksprache mit dem Institut für Biometrie der Charité nicht durchgeführt werden. Insofern bleibt die Auswertung auf eine Beschreibung begrenzt.

Aufgrund der zahlenmäßig geringen Stärke des Patientenkollektivs bei Wiedervorstellung konnte nicht hinreichend geklärt werden, ob die kardiovaskuläre Mortalität unter der nächtlichen ASV-Therapie erhöht ist.

Ob bzw. dass eine Behandlung der CSA-CSR unter der ASV-Therapie das Überleben bei Patienten mit einer HFrEF verbessert, konnte in der vorliegenden Arbeit nicht festgestellt werden.

V. Literaturverzeichnis

Amir O, Barak-Shinar D, Wolff R, Paz H, Dori G, Frank WS, Lewis BS. Long-term assessment of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep Breath* 2011; 15: 855-860.

Arestéh K, Baenkler HW, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT. *Innere Medizin. Duale Reihe. 3. Auflage*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2013; 365-368.

Arzt M, Bradley TD. Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173(12): 1300-1308.

Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the scoring of sleep and associated events. *J of Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.

Bitter T, Langer C, Vogt J, Lange M, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. *Dtsch Ärztebl Int* 2009; 106(10):164-170.

Bitter T, Westerheide N, Prinz C, Hossain MS, Vogt J, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2011; 32: 61-74.

Bitter T, Oldenburg O, Horstkotte D. Schlafbezogene Atmungsstörungen und kardiale Arrhythmien. *Somnologie* 2014; 18: 9-12.

Borrelli C, Aimo A, Mirizzi G, Passino C, Vergaro G, Emdin M & Giannoni A. How to take arms against central apneas in heart failure. *Expert Review of Cardiovascular Therapy* 2017; 15:10: 743-755.

Bounhoure JP, Galinier M, Didier A, Leophonte P. Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine* 2005; 189(3): 445-459.

Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 377-382.

Brack T, Thüer I, Clarenbach CF, Senn O, Georg N, Russi EW, Bloch KE. Daytime Cheyne-Stokes-Respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest* 2007; 132: 1463-1471.

Bradley T, Floras J. Sleep apnoea and heart failure: Part II. Central sleep apnoea. *Circulation* 2003; 107: 1822-1826.

Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS, CANAP Investigators. Continuous

positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033.

Carmo J, Araújo I, Marques F, Fonseca C. Sleep-disordered breathing in heart failure: The state of the art after the SERVE-HF trial *Rev Port Cardiol.* 2017; 36(11): 859-867.

Christ M, Sharkova Y, Fenske H, Rostig S, Herzum I, Becker HF, Mueller C, Grimm W. Brain natriuretic peptide for prediction of Cheyne-Stokes respiration in heart failure patients. *Int J of Cardiology* 2007; 116: 62-69.

Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP., Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Rationale and design of the SERVE-HF study: treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive servo-ventilation in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure* 2013; Vol. 15(8): 937-943.

Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP., Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *New England journal of medicine* 2015; Vol. 373 (12): 1095-1105.

De Hoyos A, Liu PP, Benard DC, Bradley TD. Haemodynamic effects of continuous positive airway pressure in humans with normal and impaired left ventricular function. *Clin Sci (Lond)* 1995; 88: 173-178.

Dietel M, Suttorp N, Zeitz, M. *Harrison Innere Medizin.* ABW Wissenschaftsverlagsgesellschaft 2012; 18. Auflage.

d'Ortho MP. *European Respiratory & Pulmonary Diseases*, 2016; 2(1).

Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H, Cowie MR. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modeling analysis. *Lancet Respiratory Medicine*, 2016 Aug 31, pii: S2213-2600(16)30244-2.

Fox H, Bitter T, Horstkotte, Oldenburg O. Herzinsuffizienz und Schlafapnoe. Prävalenzen, Pathophysiologie und aktuelle Studienlage. *Kliniker* 2014; 43 (11): 530-536.

Fritz A, Arzt M. Arterielle Hypertonie. *Somnologie* 2014; 18: 5-8.

Gami A, Howard D, Olson E, Somers V. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnoea. *N Engl J Med* 2005; 352: 1206-1214.

Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, Wikstrand J, El Allaf D, Vítovec J, Aldershvile J, Halinen M, Dietz R, Neuhaus KL, Jánosi A, Thorgeirsson G, Dunselman PH, Gullestad L, Kuch J, Herlitz J, Rickenbacher P, Ball S, Gottlieb S, Deedwania P. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in

patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *JAMA* 2000; 283: 1295-1302.

Javaheri S, Parker T, Liming J, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnoea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. *Circulation* 1998; 97: 2154–2159.

Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005; 128(4): 2141–2150.

Joho S, Oda Y, Hirai T, Inoue H. Impact of sleeping position on central sleep apnea/Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep Medicine* 2010; 11: 143–148.

Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495-1510.

Kasai T, Kasagi S, MD, Maeno Ki, Dohi T, Kawana F, Kato M, Naito R, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Narui K, Momomura Si. Adaptive Servo-Ventilation in Cardiac Function and Neurohormonal Status in Patients with Heart Failure and Central Sleep Apnea Nonresponsive to Continuous Positive Airway Pressure. *JACC: Heart Failure*. 2013 Feb; 1(1): 58-63.

Koehler U, Apelt S, Cassel W, Hildebrandt O, Nell C, Ranft S, Grimm W. Schlafbezogene Atmungsstörungen und maligne ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 63-68.

Koehler U, Hildebrandt CN, Thiem K, Sibai E, Gross V, Grimm W. Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz: nur diagnostischer „Marker“ oder auch kardialer Risikofaktor? Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure: only a diagnostic marker or also a cardiovascular risk factor? *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 1009-1014.

Krieger AC, Green D, Cruz MT, Modersitzki F, Yitta G, Jelic S, Tse DS, Sedlis SP. Predictors of oxidative stress in heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Breath* 2011; 15: 827-835.

Laaban JP, Pascal-Sebaoun S, Bloch E, Orvoën-Frija E, Oppert JM, Huchon G. Left ventricular systolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002; 122: 1133-1338 (24).

Lévy P, Pépin JL, Tamisier R, Neuder Y, Baguet JP, Javaheri S. Prevalence and impact of central sleep apnea in heart failure. *Sleep Med Clin* 2007; 2: 615-621.

Linz D, Woehrle H, Bitter T, Fox H, Cowie MR, Böhm M, Oldenburg O. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 705-718.

Mansfield D, Kaye DM, Brunner La Rocca H, Solin P, Esler MD, Naughton MT. Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation* 2003; 107: 1396-1400.

Meguro K, Adachi H, Oshima S, Taniguchi K, Nagai R. Exercise tolerance, exercise hyperpnea and central chemosensitivity to carbon dioxide in sleep apnoea syndrome in heart failure patients. *Circ J* 2005; 69: 695–699.

Naughton MT. Cheyne-Stokes respiration: friend or foe. *Thorax* 2012; 67: 357-360.

Oldenburg O, Wellmann B, Bitter T, Fox H, Buchholz A, Freiwald E, Horstkotte D, Wegscheider K. Adaptive servo-ventilation to treat central sleep apnea in heart failure with reduced ejection fraction: the Bad Oeynhausen prospective ASV registry. *Clinical Research in Cardiology* 2018; 107: 719-728.

Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer 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* 9, 2007: 251-257.

Philip-Joët FF, Paganelli FF, Dutau HL, Saadjian AY. Hemodynamic effects of bilevel nasal positive airway pressure ventilation in patients with heart failure. *Respiration* 1999; 66: 136-43.

Priou P, d'Ortho MP, Damy T, Davy JM, Gagnadoux F, Gentina T, Meurice JC, Pepin JL, Tamisier R, Philippe C. Adaptive servo-ventilation: How does it fit into the treatment of central sleep apnoea syndrome? Expert opinions. *Revue des Maladies Respiratoires*, 2015 Dec, 32(10): 1072-1081.

Rodenbeck, A. Manual der American Academy of Sleep Medicine, Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin, Juni 2013; Volume 17, Issue 2: 122-130.

Schäfer T, Schläfke ME, Westhoff M, Duchna HW, Penzel T, Scholle S, Orth M. Zentrale Schlafapnoe. DOI 10.1055/s-0028-1100822. *Pneumologie* 2009; Georg Thieme Verlag KG Stuttgart New York 63: 144-162.

Schindhelm F, Fox H, Oldenburg O, Horstkotte D, Bitter T. Cheyne-Stokes-Atmung. *Somnologie* 2018; 22: 45-66.

Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A. Adaptive servoventilation for treatment of sleepdisordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012; 142: 1211-1221.

Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; (12): 1574-1579.

Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russel R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 686-717.

Stevenson IH, Teichtahl H, Cunnington D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008; 29:1662-1669.

Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Bradley TD. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 161(3):306-312.

Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4): 614-619.

Vazir A, Hastings PC, Dayer M, McIntyre HF, Henein MY, Poole-Wilson PA, Cowie MR, Morrell MJ, Simonds AK. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Europ J of Heart Failure* 2007; 9: 243-250.

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

VI. Anhang

6.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Manuela Delia Cavallini, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Langzeitverlauf bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und reduzierter Ejektionsfraktion (HF_rEF) sowie zentraler Schlafapnoe (CSA) und Cheyne-Stokes-Atemmuster (CSA-CSR) unter Adaptiver Servo-Ventilationstherapie - Long-term course in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction (HF_rEF) as well as central sleep apnea (CSA) and Cheyne-Stokes respiration (CSA-CSR) under adaptive servo-ventilation therapy selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

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

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

Datum

Unterschrift

6.2 Lebenslauf

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

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

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

6.3 Danksagung

Ich bedanke mich bei Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel für die kontinuierliche Besprechung und Unterstützung bei der Durchführung und Umsetzung der gesamten Promotionsarbeit.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. med. Christoph Schöbel, der mich im Rahmen der Doktorarbeit mit Rat und Anregungen begleitet hat.

Insbesondere Danke ich meinen Eltern für ihre durchgehende Unterstützung und dafür, dass sie immer an mich geglaubt haben und stets an meiner Seite waren.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Prof. Dieter Kattenbusch und seiner Frau Doris sowie Frau Dagmar Stöhr für ihre Freundschaft und für die Kraft und den Mut, die sie mir für die Anfertigung und Vollendung der Dissertation gegeben haben.