

Aus dem interdisziplinären schlafmedizinischen Zentrum der Klinik für  
Innere Medizin für Kardiologie und Angiologie  
Der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

## **DISSERTATION**

*„Barorezeptorsensitivität, Herzfrequenzvariabilität und Blutdruckvariabilität  
bei Patienten mit Primärem Schnarchen“*

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Inett Schary  
aus Frankfurt (Oder)

- Gutachter:
1. PD Dr. med. I. Fietze
  2. Prof. Dr. med. W. J. Randerath
  3. PD Dr. med. T. Schäfer

Datum der Promotion: 03.09.2010

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>6</b>
<b>1.1</b>	<b>Primäres Schnarchen</b>	<b>6</b>
1.1.1	Definition des Primären Schnarchens	6
1.1.2	Epidemiologie und Risikofaktoren des Primären Schnarchens	7
1.1.3	Pathophysiologie des Primären Schnarchens	8
1.1.4	Diagnostik und Therapie des Primären Schnarchens	8
<b>1.2</b>	<b>Der autonome Tonus</b>	<b>11</b>
1.2.1	Grundlagen des autonomen Tonus und ihre klinische Bedeutung	11
1.2.2	Zusammenspiel von Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck	13
1.2.3	Bestimmung des autonomen Tonus	14
<b>1.3</b>	<b>Herzfrequenzvariabilität (HRV)</b>	<b>16</b>
1.3.1	Physiologie und Bedeutung der HRV	16
1.3.2	Messmethoden und Bestimmung der HRV	16
1.3.3	Bedeutung der HRV	18
<b>1.4</b>	<b>Blutdruckvariabilität (BDV)</b>	<b>19</b>
<b>1.5</b>	<b>Barorezeptor und Barorezeptorsensitivität (BRS)</b>	<b>20</b>
<b>1.6</b>	<b>Respiratorische Sinusarrhythmie</b>	<b>22</b>
<b>2</b>	<b>ZIELSTELLUNG</b>	<b>24</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>25</b>
<b>3.1</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>25</b>
3.1.1	Probandenauswahl und -rekrutierung	25
3.1.2	Ablauf der Studie	29
3.1.3	Patientendaten	32
<b>3.2</b>	<b>Datenerfassung und Datenanalyse</b>	<b>33</b>
3.2.1	Datenerfassung	33
3.2.2	Zeitreihenerstellung	34
3.2.3	Analyse des Zeitbereiches	37
3.2.4	Erstellen des Frequenzbereiches	38
3.2.5	Frequenzbandanalyse	38
3.2.6	Barorezeptorfunktion	40
<b>3.3</b>	<b>Kontrolle der Atemfrequenz</b>	<b>41</b>
<b>3.4</b>	<b>Biometrie und Statistik</b>	<b>42</b>

<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE</b>	<b>43</b>
4.1	Demographische Daten	43
4.2.	<b>Einfluss der Atemfrequenz auf den autonomen Tonus</b>	<b>44</b>
	Einfluß der Atemfrequenz auf die Herzperiodendauer	45
	Einfluss der Atemfrequenz auf den Blutdruck	46
	Einfluss der Atemfrequenz auf die Herzfrequenzvariabilität	47
	Einfluss der Atemfrequenz auf die Blutdruckvariabilität	49
	Einfluss der Atemfrequenz auf die Barorezeptorsensitivität	52
4.3	<b>Einfluss der Messwiederholung auf die Parameter des autonomen Tonus</b>	<b>53</b>
	Einfluss der Messwiederholung auf die Herzperiodendauer	54
	Einfluss der Messwiederholung auf den Blutdruck	54
	Einfluss der Messwiederholung auf die Herzfrequenzvariabilität	55
	Einfluss der Messwiederholung auf die Blutdruckvariabilität	55
	Einfluss der Messwiederholung auf die Barorezeptorsensitivität	55
4.4	<b>Parameter des autonomen Tonus im Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen bei einer Atemfrequenz von 12/min und 15/min an drei definierten Tagen</b>	<b>55</b>
	Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Herzperiodendauer	56
	Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf den Blutdruck	57
	Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Herzfrequenzvariabilität	58
	Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Blutdruckvariabilität	59
	Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Barorezeptorsensitivität	61
4.5	<b>Zusammenfassung</b>	<b>63</b>
<b>5</b>	<b>DISKUSSION</b>	<b>65</b>
5.1	<b>Methodendiskussion</b>	<b>65</b>
5.2	<b>Einfluss der Atemfrequenz auf den autonomen Tonus bei Patienten mit Primärem Schnarchen</b>	<b>67</b>
	Einfluß der Atemfrequenz auf die Herzperiodendauer	67
	Einfluß der Atemfrequenz auf den Blutdruck	68
	Einfluß der Atemfrequenz auf die Herzfrequenzvariabilität	68
	Einfluß der Atemfrequenz auf die Blutdruckvariabilität	70
	Einfluß der Atemfrequenz auf die Barorezeptorsensitivität	71
5.3	<b>Einfluss der Messwiederholung auf die Parameter des autonomen Tonus</b>	<b>71</b>
5.4	<b>Parameter des autonomen Tonus im Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen bei einer Atemfrequenz von 12/min und 15/min an drei definierten Tagen</b>	<b>72</b>
	Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Herzperiodendauer	72
	Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf den Blutdruck	73

Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Herzfrequenzvariabilität	74
Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Blutdruckvariabilität	75
Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Barorezeptorsensitivität	77
<b>6 ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>80</b>
<b>7 LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>83</b>
<b>Curriculum vitae</b>	
<b>Publikationsliste</b>	
<b>Erklärung</b>	
<b>Danksagung</b>	

# 1 Einleitung

## 1.1 Primäres Schnarchen

### 1.1.1 Definition des Primären Schnarchens

Seit Jahrhunderten wurde Schnarchen als ein natürliches Phänomen betrachtet, rückte aber erst in den letzten Jahrzehnten auch in das Interesse der Mediziner und erlangte damit zunehmend mehr öffentliches Bewußtsein.

1939 schrieb Kleitmann noch, dass Schnarchen harmlos für den Betroffenen ist, jedoch nicht für denjenigen, der dieses Geräusch hören muss und darunter leidet. Bereits im Anfang des 19. Jahrhundert gab es Kinnbinden gegen das Schnarchen. In den 50er und 60er Jahren führte das Schnarchen dazu, dass viele mehr oder weniger effektive oropharyngeale Operationstechniken entwickelt wurden, um dieses Symptom zu beseitigen.

Erst 1980 veröffentlichte Lugaresi et al. eine Studie, in der er einen Zusammenhang zwischen Schnarchen und Hypertonie erstellt und somit der Aussage von Kleitmann widerspricht, dass Schnarchen für den Betroffenen harmlos sei(1).

Schnarchen ist zwar das häufigste Symptom bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom, doch leiden die wenigsten Menschen mit ausgeprägtem Schnarchen an dieser Krankheit. Trotzdem können Patienten mit Primärem Schnarchen auch leichte Symptome der Schlafapnoe zeigen, wie z.B. Tagesmüdigkeit, Schläfrigkeit oder Kopfschmerzen. Einige der Schnarcher zeigen ebenfalls ähnliche physiologische Symptome wie die Schlafapnoe-Patienten. Dazu gehören Hypertonie oder auch kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse(2-6).

Nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) und der American Academy of Sleep Medicine ist das Primäre oder auch habituelle Schnarchen durch laute im Schlaf auftretende Atemgeräusche der oberen Luftwege definiert, jedoch keine Störung der Kreislaufregulation oder des arteriellen Sauerstoffgehaltes verursachen und ohne eine Erhöhung der Zahl der Weckreaktionen im EEG einhergehen (ICD-10:R06.5)(7;8).

Eine weitere Definition beschreibt das Primäre Schnarchen als Geräusche, die während der Tiefschlafphase durch Bewegungen (Flattern) des erschlafften Gaumensegels erzeugt werden.

Vor allen Dingen ist es jedoch ein Phänomen, welches hauptsächlich vom Partner - und weniger vom Patienten - als störend empfunden wird. Dies ist wichtig bei der Auswertung von Fragebögen bei Studien, die sich mit Patienten mit Schnarchsymptomatik beschäftigen.

### 1.1.2 Epidemiologie und Risikofaktoren des Primären Schnarchens

Schnarchen ist ein weit verbreitetes Phänomen, welches immer mehr Thema in ärztlichen Konsultationen ist. Dieses Phänomen wird auch als Einschränkung des sozialen Lebens der direkt und indirekt Betroffenen empfunden. Durch die zunehmende Präsenz in den Medien, häufig im Zusammenhang mit den schlafbezogenen Atmungsstörungen, und dem Anstieg des öffentlichen Interesses führt es zu einer Verunsicherung der Patienten, insbesondere des hinsichtlich möglichen Risikos für Herz-Kreislaufkrankungen.

Bei der Prävalenz des Primären Schnarchens liegt eine Alters- und Geschlechtsabhängigkeit vor. Die Prävalenz für Männer im mittleren Lebensalter zwischen 20% und 33% und die für Frauen vornehmlich bei 8% bis 19% liegt. Insgesamt zeigt sich, dass die Zahl der Schnarcher mit 20 Jahren einen Anteil von 10% an der Bevölkerung hat und ab dem 60. Lebensjahr etwa 50%(7;9).

Weitere Risikofaktoren sind das Rauchen (besonders bei jüngeren Schnarchern), die Einnahme von Alkohol oder Schlafmitteln, welche beide zu einer vermehrten Erschlaffung der Muskulatur und somit zu einer Verengung der Luftwege führen, Beschwerden bei der Nasenatmung, allergische Rhinitis und Übergewicht. Dabei korreliert ein erhöhter BMI (Body Mass Index) am deutlichsten mit dem Primären Schnarchen(9;10). Häufig zeigt sich auch eine Zunahme der Schnarchqualität und -quantität in Rückenlage. Zusätzlich erlangten eine positive Familienanamnese sowie mehrere genetische Faktoren größere Bedeutung(3;7;11).

### 1.1.3 Pathophysiologie des Primären Schnarchens

Die Beurteilung des Primären Schnarchens als einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse fällt in der Literatur unterschiedlich aus. So wertete eine Reihe von Studien das Vorliegen von Schnarchen als einen unabhängigen Risikofaktor und andere Studien kamen zu dem Schluss, dass Schnarchen nicht ursächlich für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen ist(11).

Umstritten ist zur Zeit noch, ob Schnarcher mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren auch eine im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhte Mortalität und Morbidität aufweisen(3;12).

Die Ursache für die Entwicklung des Schnarchgeräusches befindet sich überwiegend im Bereich des weichen Gaumens oder des Zungengrundes. Durch eine unvollständige Verlegung der oberen Atemwege entstehen Vibrationen der oropharyngealen Weichteile die dieses akustische Phänomen erzeugen(3). Das Schnarchen ist vornehmlich ein inspiratorisches Geräusch, jedoch kann es auch gelegentlich bei der Expiration beobachtet werden. Außerdem tritt es in allen Schlafstadien auf, wobei es am häufigsten im REM-Stadium zu beobachten ist, da hier der Muskeltonus am niedrigsten ist(2;3).

Häufig zeigen sich beim Vergleich von habituellen Schnarchern mit der nicht schnarchenden gesunden Bevölkerung typische anatomische Veränderungen wie z.B. ein langer, tiefstehender und schlaffer weicher Gaumen, eine lange und breite Uvula und ein oropharyngealer Isthmus. Unter diesen Umständen sind ebenfalls genetische Zusammenhänge zu betrachten.

Es ist somit wichtig, die Quantität und Qualität des Schnarchens zu untersuchen und zu analysieren, um weitere Aussagen über den Zusammenhang von Primärem Schnarchen und gesundheitlicher Beeinträchtigung zu machen und, um den Erfolg einer eventuellen Therapie besser beurteilen zu können.

### 1.1.4 Diagnostik und Therapie des Primären Schnarchens

Bei der Differentialdiagnostik des Primären Schnarchens ist es wichtig, (andere) neurologische, psychiatrische oder internistische Erkrankungen auszuschließen und abzugrenzen. Um dies zu gewährleisten, bietet sich eine Stufendiagnostik an. Dabei hat

die Anamnese große Bedeutung, bei der - selbst- oder fremdanamnestisch erhoben - das Vorhandensein von nächtlichen Atmungsstörungen, Ein- / Durchschlafstörungen, Morgen- / Tagesmüdigkeit, eine erhöhte Einschlafneigung oder Mikroschlafattacken erfragt werden. Zusätzlich werden die Schlafgewohnheiten und äußeren Lebensumstände wie z.B. Schichtarbeit, Zubettgehzeiten und Alkoholkonsum ermittelt. Um genaue Aussagen über die zuletzt genannten Punkte machen zu können, werden standardisierte Fragebögen wie die Epworth Sleepiness Scale – (ESS), PSQI oder Schlaftagebücher verwendet (13). Im Anschluss an die Anamnese erfolgt eine genaue klinische Untersuchung.

Der letzte Schritt der ambulanten Stufendiagnostik ist das ambulante Schlaf-Monitoring. Dazu erhält der Patient ein Screeninggerät für eine Nacht, um die Anzahl der Schnarchereignisse aufzuzeichnen. Bei einem unklaren Befund schließt sich eine stationäre kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) an. Trotzdem ist es schwierig die Schnarchgeräusche objektiv zu erfassen. Denn häufig können die Schnarchmikrophone, die von unterschiedlichen Körperpositionen beeinträchtigt werden, nicht sicher Schnarchen von regulären Atemgeräuschen abgrenzen.

Aus diesem Grund ist man bei der Beurteilung des Schnarchens auch auf die Aussagen des Betroffenen und seines Bettpartners angewiesen.

Die Therapiekonzepte bei der Behandlung des Primären Schnarchens unterteilen sich in einen konservativen und einen operativen Ansatz. Bei der konservativen Behandlung wird - ähnlich wie bei der Schlafapnoe - nicht die Krankheit ursächlich therapiert, sondern eine Symptombeseitigung bzw. -linderung angestrebt. Hier gibt es eine Vielzahl von Möglichkeiten, die mit dem Patienten durchgesprochen werden müssen. Grundlage jedoch ist in jedem Fall die Ausschaltung von eventuell bestehenden prädisponierenden Faktoren. Dazu gehört vor allem die Reduktion des Körpergewichtes bei adipösen Patienten.

Des Weiteren zählt der Verzicht auf abendlichen Alkoholgenuss, Rauchen und die Einnahme von Schlafmitteln dazu. Schon mit diesen wenigen Ansätzen können gute Ergebnisse erzielt werden. Zusätzlich muss mit dem Patienten auch über das Einhalten einer gewissen Schlafhygiene und das Umstellen von Lebensgewohnheiten gesprochen werden.

Die medikamentösen Therapieformen wie Rachen- und Nasensprays oder Tropfen haben sich als wirkungslos erwiesen. Andere konservative Therapiemaßnahmen wie z.B. die nasale CPAP-Therapie werden kontrovers diskutiert(14;15). Sie ist zwar die

wirksamste Form der Schnarchtherapie, wird jedoch bei Schnarchern aufgrund der Methode (Überdruck, Maske usw.) - im Gegensatz zu Schlafapnoe-Patienten - sehr schlecht toleriert und stellt eine zu teure Möglichkeit dar.

Werden mit den genannten Maßnahmen keine Erfolge erzielt, gibt es weitere apparative Therapiemöglichkeiten, die in unterschiedlichem Maße von den Patienten toleriert werden. Dabei sollten die Patienten ausführlich über die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden aufgeklärt werden. Einen Überblick über die z. Zt. bestehenden konservativen Therapieverfahren bietet die Tabelle 1(16).

*Tabelle 1    Konservative Therapieverfahren*

<u>Therapieverfahren</u>	<u>Besonderheiten/Einsatzgebiete</u>
Gewichtsreduktion	bei adipösen Patienten
Schlafhygiene	Verzicht auf Rauchen, abendlichen Alkoholgenuss
Nasale Beatmungstherapie (nCPAP)	sehr wirksam aber geringe Compliance
Progenierende Schiene	bei ausreichender Progenierung
Rückenlageverhinderungswesten	bei lageabhängigem Schnarchen; Gefahr der Störung der Schlafstruktur
Naseneingangsdilatatoren	bei behinderter Nasenatmung
Kinnbinden	bei ausschließlichem Schnarchen bei Mundöffnung
Therapie des Bettpartners	in Ausnahmefällen
Medikamente	meist wirkungslos
Weckapparate	nicht sinnvoll, da massive Störung der Schlafstruktur und -dauer

Neben den konservativen Maßnahmen gibt es wie schon erwähnt auch verschiedenste operative Therapiemöglichkeiten, die in den letzten Jahren nicht nur beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom, sondern auch beim Primären Schnarchen angewendet wurden. Tabelle 2 zeigt einen Überblick über die häufigsten chirurgischen Verfahren.

*Tabelle 2    Häufigste chirurgische Therapieverfahren*

<u>Therapieform</u>	<u>OP-Technik</u>	<u>Besonderheiten/Einsatzgebiete</u>
Nasen Chirurgie	Septumplastik	bei auch subjektiv bestehender

	Septorhinoplastik Muschelkappung	Nasenatmungsbehinderung
Mandelchirurgie	Tonsillektomie Tonsillotomie Radiofrequenzchirurgie	in der Regel in Kombination mit Weichgaumenchirurgie
Weichgaumen- Chirurgie	UPPP(in der Regel mit Tonsillektomie) LAUP Radiofrequenzchirurgie Uvulaflap	bei engem Velopharynx bei schlaffem Weichgaumen, Webbing schlaffer, dicker Weichgaumen

Aufgrund von möglichen Komplikationen und Nebenwirkungen der chirurgischen Verfahren, sollte vor jedem Eingriff im Rahmen der Patientenaufklärung eine gründliche Nutzen- / Risikoabschätzung vorgenommen werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es zahlreiche Möglichkeiten für die Therapie des Primären Schnarchens gibt. Es stehen sowohl konservative (einschließlich apparative), als auch chirurgische Verfahren zur Verfügung. Die Auswahl der einzelnen Therapieform erfolgt individuell und sollte sich an die Bedürfnisse und anatomischen Voraussetzungen des Patienten richten.

## 1.2 Der autonome Tonus

### 1.2.1 Grundlagen des autonomen Tonus und ihre klinische Bedeutung

Der autonome Tonus beschreibt das gegenseitige Wirken von Sympathikus und Parasympathikus auf den menschlichen Organismus und gehört zu den Marker des vegetativen Tonus. Während am Tage der Sympathikus überwiegt, ist in der Nacht eine Dominanz Parasympathikus vorhanden (17).

Zu den Parametern des autonomen Tonus zählen die Herzfrequenzvariabilität (HRV), die Blutdruckvariabilität (BDV), die Barorezeptorsensitivität (BRS), die Sympathische Nervenaktivität (SNA) und der Katecholaminspiegel im Blut (18-21). Diese Parameter spiegeln das Verhalten von Vagus und Sympathikus im vegetativen Nervensystem

wider. Dieses ist bei einer Reihe von Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, wie z.B. nach Myokardinfarkt, bei arterieller Hypertonie, bei obstruktiven Ventilationsstörungen oder bei der diabetogenen Neuropathie verändert und erhält somit Bedeutung als kardiovaskulärer Marker zur Untersuchung pathophysiologische Vorgänge, und ihre klinischen Prognose (22-24). So ist gerade bei den genannten Erkrankungen häufig die Herzfrequenzvariabilität (HRV) verringert und es zeigt sich eine Tendenz des autonomen Tonus in Richtung Sympathikus mit gleichzeitigem Abfall des Vagotonus. Ebenfalls kann diese Verschiebung auch bei der Barorezeptorsensitivität (BRS) beschrieben werden. Die erniedrigte Aktivität der HRV und der BRS geben uns Hinweise für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Patienten mit dieser Symptomatik(25;26).

Um den Zusammenhang zwischen einem Anstieg des Sympathikus bzw. eines Abfalls des Parasympathikus und letalen Arrhythmien nachzuweisen, entstanden immer mehr quantitative Marker für den autonomen Tonus (19). Zu den nichtinvasiven Markern welche Anwendung finden, zählen die Herzfrequenzvariabilität(18;19;27;28), die Blutdruckvariabilität(29-31) und die Barorezeptorsensitivität(29;32;33), die auch in der vorliegenden Studie untersucht wurden. 1998 veröffentlichten La Rovere und Bigger eine Studie namens ATRAMI (Autonomic tone and reflexes after myocardial infarction) die zeigte, dass eine Erniedrigung der BRS und/oder der HRV voneinander unabhängig zu einem erhöhten Risiko führen, an einem plötzlichen Herztod z.B. nach Myokardinfarkt zu versterben(34-37). Höchstwahrscheinlich ist dies der Ausdruck einer erniedrigten vagalen Aktivität.

So werden auch maligne Arrhythmien, die nach oder während eines kardialen ischämischen Ereignisses auftreten, mit einem erhöhten sympathischen Tonus in Zusammenhang gebracht, und es wird einem erhöhten vagalen Tonus eine eher protektive Wirkung zugesprochen(37;38).

Die Blutdruckvariabilität und die Herzfrequenzvariabilität geben die physiologischen Oszillationen der Herzfrequenz und des Blutdrucksignals wieder. Die niederfrequenten Anteile der eben erwähnten Oszillationen der Herzfrequenz stellen die sympathische und nur zum geringen Teil auch vagale Aktivität und die höherfrequenten Anteile stellen die rein parasympathische Aktivität dar. So haben z. B. Hypertoniker eine verringerte HRV(39), welche mit einem Anstieg der niederfrequenten Schwingungsanteile verbunden ist und somit ein Zeichen für eine erhöhte sympathische Aktivität bei diesen Patienten ist. Bei der BDV sind die Aussagemöglichkeiten hinsichtlich des autonomen

Tonus noch eingeschränkt beurteilbar, da hierzu erst Studien in geringer Anzahl bzw. mit unterschiedlichen Ergebnissen vorhanden sind. Häufig beschrieben ist jedoch, dass eine erhöhte Blutdruckvariabilität bei Patienten mit arterieller Hypertonie festgestellt werden konnte(20;40).

Als zusätzliche Parameter kann noch die HRV-Ratio bestimmt werden, die das Verhältnis von LF zu HF beschreibt. So bedeutet ein Anstieg der HRV, wo ein erhöhter Wert für LF und einen erniedrigter Wert für HF vorhanden ist, dass sich die sympathische Aktivität erhöht und die parasympathische Aktivität vermindert.

Wie die bereits erwähnten Hypertoniker, sind auch Patienten mit einem Schlafapnoesyndrom von dem Missverhältnis des autonomen Tonus betroffen. Dies wird durch einen erhöhten Sympathikotonus und einen verminderten vagalen Tonus beschrieben. Unter einer entsprechenden Therapie verändern sich jedoch diese Werte.

Terry Young et. al. haben zusätzlich herausgefunden, dass nicht nur Patienten mit einem starken Schlafapnoesyndrom von dem Missverhältnis der vegetativen Balance betroffen sind, sondern auch Menschen, die eine ausgeprägte Schnarchsymptomatik ohne signifikant erhöhte Apnoe- oder Hypopnoeanzahl aufweisen (6;41;42). Das Resultat ihrer Studie zeigt, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Primärem Schnarchen zwar gering ist, aber dennoch klinisch signifikant.

Insgesamt haben sich die HRV, die BDV und BRS zu wichtigen Parametern mit klinischer Bedeutung etabliert. Jedoch sind diese Parameter nicht nur im klinischen Alltag von Bedeutung. Die Analyse der HRV findet auch in der Sportmedizin zur Kontrolle des Trainingszustandes Verwendung, gemessen an der Aktivität des Parasympathikus.

### 1.2.2 Zusammenspiel von Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck

Verschiedene Regelsysteme, die als übergeordnetes Zentrum den Hypothalamus besitzen, dienen dem vegetativen System, welches wiederum selbst das Gleichgewicht des Organismus aufrechterhält. Ein wichtiger Teil dieses Gleichgewichtes ist der Baroreflex. Barorezeptoren sitzen unter anderem im Glomus caroticum und aorticum über die der Baroreflex, vagal als auch sympathisch, Einfluss auf die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens und auf den Tonus der peripheren Gefäße hat(43).(44)

Mit steigendem Blutdruck erhöht sich die Rate der Signale der Rezeptoren im Glomus caroticum und aorticum. Über den Nervus vagus und den Nervus glossopharyngeus

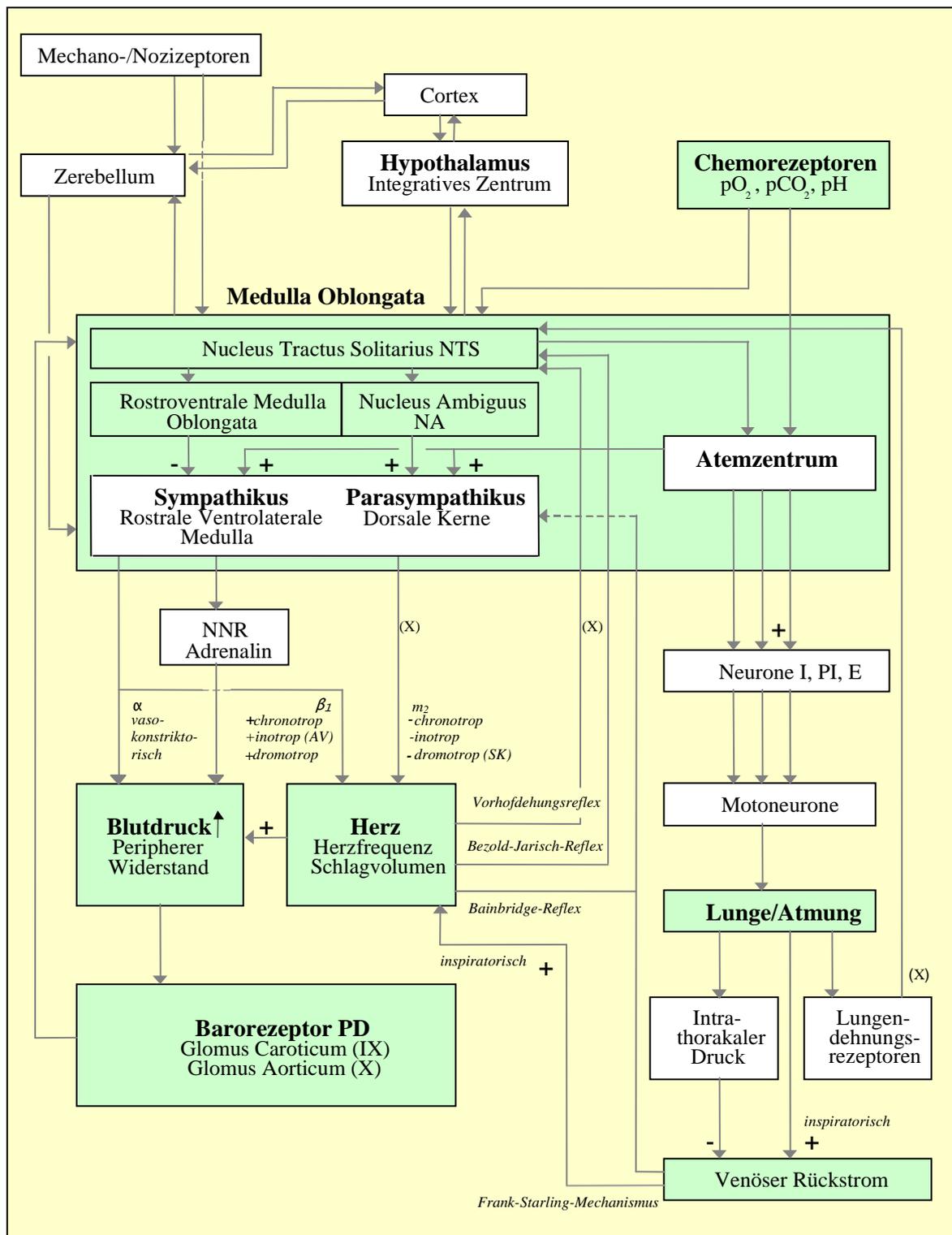
gelangen die Signale über die Formatio reticularis zu den sympathischen und vagalen Kerngebieten im Gehirn zwischen Hypothalamus und Medulla oblongata(45). Dabei wird die sympathische Aktivität gehemmt und die parasympathische Aktivität erhöht. Dieser Vorgang führt dann wiederum zu einer Abnahme der Herzfrequenz und des peripheren Widerstandes. Zusätzlich beeinflusst der Baroreflex auch die Atmung. Werden die Barorezeptoren stimuliert, führt dies zu einem Anstieg der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens(44). Viele Studien haben sich mit dieser Thematik auseinandergesetzt. So haben Pitzalis et. al. mittels Spektralanalyse den Einfluss der Atemfrequenz auf die Regulation von Atmung, BDV und HRV als frequenzunabhängiges Phänomen beschrieben(46). Sie haben herausgefunden, dass nicht nur der Baroreflex die Atmung, sondern auch die Atmung den Baroreflex beeinflusst(23;47-49). Einen schematischen Überblick über das Zusammenspiel von Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck bietet das nachfolgende Modell 1(50).

### 1.2.3 Bestimmung des autonomen Tonus

Bei der Bestimmung des autonomen Tonus muss berücksichtigt werden, dass eine Reihe von Faktoren wie z.B. sportliche Aktivität, Stress oder auch physische Erregung das vegetative Gleichgewicht beeinflussen. Des Weiteren sind das Alter und das Gewicht zusätzliche Einflussgrößen der vegetativen Regulationsmechanismen(51). Als zuverlässig erweist sich die Bestimmung der Parameter des autonomen Tonus mittels Zeitreihenanalyse. Bei dieser Methode dienen im Zeitbereich statistische Verfahren wie Mittelwert, Median oder Standardabweichung der Beschreibung der einzelnen Parameter des autonomen Tonus.

Des Weiteren wird der Frequenzbereich mit Hilfe der Spektralanalyse, z.B. die FFT (Fast Fourier Transformation) charakterisiert(52). Danach erhält man ein Leistungsspektrum, wo mehrere Frequenzbänder erzeugt werden: VLF (very low frequency,  $< 0,04$  Hz), LF (low frequency,  $0,04 - 0,15$  Hz) und HF (high frequency,  $0,15 - 0,4$  Hz). Mit dieser Methode können HRV und BDV als beschreibende Parameter des autonomen Tonus berechnet werden. Außerdem kann das Verhältnis von LF zu HF, was auch als Ratio bezeichnet wird, als zusätzliche Variabilitätskomponente genutzt werden.

Anschließend können aus HRV und BDV weitere Parameter, wie die BRS bestimmt werden.



**Modell 1:** Das System Herz-Kreislauf-Atmung

I: inspiratorisch; PI: postinspiratorisch; E: expiratorisch; PD: proportional differential; X: Vagus; IX: Glossopharyngeus

Weiterhin gibt es auch invasive Methoden zur Bestimmung des autonomen Tonus. Dazu gehört die Erfassung der sympathischen Nervenaktivität MSNA (muscle

sympathetic neural activity), welche durch die Ableitung von Aktionspotentialfolgen z.B. am N. peroneus ermittelt wird(53).

Rückblickend ist zu sagen, dass durch Methoden der Spektralanalyse eine Einschätzung und Beurteilung kardiovaskulärer Regulationen hinreichend möglich ist und in der vorliegenden wissenschaftlichen Studie Anwendung findet.

### **1.3 Herzfrequenzvariabilität (HRV)**

#### 1.3.1 Physiologie und Bedeutung der HRV

Die Herzfrequenzvariabilität (HRV) beschreibt zyklische Schwankungen der Herzfrequenz von Herzschlag zu Herzschlag. Sie ist eine Messgröße der neurovegetativen Aktivität und der autonomen Funktion des Herzens(54). Die Herzfrequenzvariabilität entsteht unter anderem durch das Zusammenspiel von Sympathikus und Parasympathikus (Vagus)(55;56).

Die ersten Untersuchungen zu zyklischen Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks wurden schon 1865 von Traube durchgeführt(57).

Die Analyse der Herzfrequenzvariabilität ist von zunehmender Bedeutung bei der Risikostratifizierung von Patienten mit kardiovaskulären Problemen oder auch bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen. Eine dabei eingeschränkte HRV stellt einen ungünstigen Prognosefaktor dar(23)

#### 1.3.2 Messmethoden und Bestimmung der HRV

Die Untersuchung der Herzfrequenzvariabilität kann auf verschiedene Art und Weisen durchgeführt werden. Die Messung ist experimentell durch Veränderungen von physiologischen Zuständen wie Sitzen, Stehen oder Liegen (Kipptischversuch), pharmakologisch durch die Verabreichung von Sympatho- oder Parasympathomimetikern oder -lytikern und spontan unter Ruhebedingungen möglich. Grundlage für die Bestimmung der HRV ist die Detektion von Schlag-zu-Schlag QRS-Komplexen (R-Zacken) im Elektrokardiogramm. Die zeitlichen Abstände aufeinander

folgender R-Zacken (NN-Intervalle) werden anschließend als Zeitreihe dargestellt und ausgewertet (genauer Ablauf siehe im Kapitel „Material und Methoden“)(55;57).

### Zeitbereich

Die Analyse im Zeitbereich bezieht sich auf die deskriptive Statistik der NN-Intervalle und beschreibt die Größe der HRV(55;57;58). Ein wichtiger Parameter ist dabei die Standardabweichung (SD) aller NN-Intervalle, welche die niederfrequenten und trendartigen HRV-Variationen widerspiegelt und sich mit zunehmender Aufzeichnungslänge verändert.

### Frequenzbereich

Im Frequenzbereich werden Informationen über die Periodenlänge der Herzfrequenzschwankungen wiedergegeben. Dabei sind wieder die NN-Intervalle der Zeitreihen der Ausgangspunkt für die Berechnung des Frequenzbereiches. Die Berechnung erfolgt mit Hilfe der der Fast-Fourier-Transformation (FFT) aus der das Leistungsspektrum des Signals bestimmt wird(59). Das Leistungsspektrum gibt dann den Anteil der höherfrequenten (high frequency, HF) und der niederfrequenten (low frequency, LF) Teilschwingungen des Signals wieder. Weitere Oszillationen liegen vor allem im VLF- (very low frequency) und ULF- (ultra low frequency) Bereich(55;57).

Der Quotient aus der LF- und HF-Power wird als Ratio der HRV bezeichnet. Dabei gilt die HRV-Ratio als Konstante des autonomen Tonus, HF als Konstante des Vagotonus und LF als Konstante des Sympathiko- als auch des Vagotonus. Somit kann eine Erniedrigung der vagalen als auch eine Erhöhung der sympathischen Aktivität insgesamt zu einer Erhöhung der HRV-Ratio führen.

- *High frequency* (0,15-0,4 Hz). Häufig ist die 4 sec-Rhythmik Ausdruck der respiratorischen Sinusarrhythmie und. Dabei liegt meist der Höhepunkt im Bereich der Atemfrequenz. Die Leistung der HF stimmt mit dem Vagotonus überein. Einflussfaktoren sind dabei besonders die Atmungsfrequenz, das Atemzugvolumen, die mittlere Herzfrequenz und das Alter.
- *Low frequency* (0.04-0,15 Hz). Die LF wird gleich gesetzt mit den Mayer-Blutdruck-Wellen bei einer Periodenlänge von ca. 10-20 sec. Sie unterliegen im Gegensatz zu den HF-Schwankungen neben dem Baroreflex auch einem vagalen Einfluss und werden neurogen sympathisch übertragen.

- *Very low frequency* (0.003-0,04 Hz). Die Periodendauern der sehr langwelligen Oszillationen betragen ca. 30-120 sec und geben vor allem Sinusknotenmodulationen, aber auch vasomotorische Prozesse wieder. Soll die VLF bestimmt werden, so werden Zeitreihen von mindestens 5 min Aufzeichnungslänge benötigt (60).

Auch die Atmung hat einen wichtigen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität. Bei hoher Atmungsfrequenz nimmt die HF der HRV ab und bei hohem Atemzugvolumen zu. Um standardisierte Bedingungen zu schaffen, ist es sinnvoll Atemfrequenzen vorzugeben, um den Einfluss der Atmung minimal zu halten(61;62).

Weitere Faktoren die die HRV beeinflussen sind unter anderem das Alter und das Geschlecht. So sinkt die Herzfrequenzvariabilität mit zunehmendem Alter. Zusätzlich zeigt sich ein Unterschied im Geschlecht jedoch nur bis zum 40. Lebensjahr. Bis dorthin haben Männer eine niedrigere HRV als Frauen, danach ist sie bei beiden Geschlechtern gleich(63).

### 1.3.3 Bedeutung der HRV

Die klinische Relevanz der Herzfrequenzvariabilität betrifft besonders Patienten mit kardiovaskulären, pränatalen, neuronalen und auch schlafmedizinischen Krankheiten. Zwar ist die HRV noch kein Routineparameter in der klinischen Diagnostik und Therapieüberwachung, doch nimmt ihre Bedeutung im Rahmen der Risikostratifizierung zu(57). Prognostisch wichtig wurde die Herzfrequenzvariabilität erstmals 1977, als Wolf und Varigos eine Verbindung zwischen einer reduzierten HRV und einem erhöhtem Mortalitätsrisiko nach einem Myokardinfarkt beschrieben(64).

Eine Steigerung der HRV-Ratio kann also entweder durch verminderte vagale oder erhöhte sympathische Aktivität erzeugt werden.

Jedoch ist nicht nur bei kranken Menschen, sondern auch bei gesunden Personen eine verminderte Herzfrequenzvariabilität ein ungünstiger prognostischer Faktor(6;61;65).

Malberg und Bauernschmitt konnten ebenfalls feststellen, dass Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie (DCM) und erhöhter Herzfrequenz auch eine verminderte HRV haben und damit ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besitzen. Weitere Studien beschäftigten sich mit der Frage, wie sich die HRV bei Patienten nach einem Myokardinfarkt oder mit

einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) verändert und welche Folgen es hat. So stellte Esperer S fest, dass diese Patienten nicht nur ein erhöhtes Letalitätsrisiko besitzen, sondern dass auch das Auftreten von Kammertachykardien gesteigert ist. Auch Mussalo und Vanninen konnten nachweisen, dass bei Patienten mit einer strengen essentiellen Hypertonie die HRV ebenfalls verringert ist(57;61).

Parish und Somers und Wang und Zhang zeigten, dass auch Patienten mit Schlafstörungen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Krankheiten haben (66;67). Zusätzlich untersuchte Dworschak noch weitere Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität bei Patienten mit milder, moderater und schwerer Schlafapnoe und bei Patienten mit Schnarchsymptomatik am Tage und während der Nacht. Dabei waren zwar die größten Veränderungen bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe zu verzeichnen, doch konnten auch Unterschieden bei Patienten mit Schnarchsymptomatik (mit und ohne Schlafapnoe) festgestellt werden(68).

Die Studien haben gezeigt, dass eine Erniedrigung der Herzfrequenzvariabilität bei unterschiedlichen Patientengruppen ein wichtiger prognostischer Faktor in der Beurteilung des kardiovaskulären Risikos ist. Leider hat sich die Bestimmung der HRV im klinischen Alltag noch nicht etabliert. Deshalb ist es ein Ziel dieser Studie die Frage zu bearbeiten, inwieweit die HRV als Routineparameter sich auch bei Patienten mit Schnarchsymptomatik und einem RDI < 5,0 eignet.

#### **1.4 Blutdruckvariabilität (BDV)**

Ein weiterer Parameter des autonomen Tonus ist die Blutdruckvariabilität. Die BPV besitzt wie die HRV höher- und niederfrequente Schwingungen in ihrem Leistungsspektrum.

Die Regulation des Blutdrucks erfolgt hauptsächlich über neuronale Kontrollmechanismen. So wird das Herzminutenvolumen über die Herzfrequenz und die Kontraktilität geregelt und der periphere Widerstand über den Gefäßtonus. Die Impulse, die von Barorezeptoren aus dem Aortenbogen, dem Karotissinus und den Herzhöhlen kommen, treffen dann auf das Kreislaufzentrum der Medulla oblongata und führen dort anschließend bei Druckanstieg zu einer Hemmung und bei Druckabfall zu einer Steigerung efferenter Impulse. Als weitere Effektoren können auch noch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System und das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System genannt werden.

Die Vorgehensweise zur Bestimmung der Blutdruckvariabilität ist ähnlich wie die bei der Herzfrequenzvariabilität. Es wird aus dem kontinuierlichen Blutdrucksignal Schlag-zu-Schlag die Systole und die Diastole detektiert, so dass Zeitreihen (von mind. 3 Minuten Länge) des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks berechnet werden können.

Die Auswertung der Zeitreihen erfolgt wieder im Zeit- und Frequenzbereich (69-79).

Zur weiteren Beurteilung der Blutdruckvariabilität wird der Quotient der LF- und HF-Power gebildet und als Ratio der BDV bezeichnet(80). In der vorliegenden Studie werden die Variabilitäten im systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck bestimmt.

Die Analyse der Blutdruckvariabilität besitzt eine klinische Bedeutung, auch wenn diese noch nicht so weitgehend untersucht wurde wie bei der HRV(26). So haben Hypertoniker eine höhere BDV als gesunde Menschen und das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen steigt. Auch zeigen Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe eine Erhöhung der BDV(21;26;81-83).

Zurzeit beschäftigen sich viele Studien mit der Frage, welchen Zusammenhang es zwischen der BDV und des autonomen Tonus gibt (84-86). So gilt eine Zunahme der BDV als ein Zeichen für eine erhöhte sympathische Aktivität, wobei eine Erhöhung der Atemfrequenz zu einem Absinken der HF der BDV und ein Lagerungswechsel vom Liegen zum Stehen zu einem Anstieg der LF der BDV führt(87-89).

## **1.5 Barorezeptor und Barorezeptorsensitivität (BRS)**

Barorezeptoren reagieren sehr empfindlich auf Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz(33;43;90;91). Diese Empfindlichkeit der Barorezeptoren wird als Barorezeptorsensitivität bezeichnet. So ist eine niedrige BRS bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und eingeschränkter linksventrikulärer Funktion ein wichtiger prädiktiver Informationswert(23).

Die Barorezeptoren befinden sich vorwiegend im Aortenbogen oder im Karotissinus und dienen dort als Proportional-Differential-Fühler, die nicht nur den Blutdruck sondern auch die Druckanstiegsgeschwindigkeit messen(33;43;90-92). Durch einen Blutdruckanstieg werden dabei über den Baroreflex eine Hemmung des Sympathikus und eine Aktivierung des Parasympathikus ausgelöst. Das Resultat dieses Vorgangs ist eine Abnahme des arteriellen peripheren Widerstandes und der Herzfrequenz(93;94).

Zur Bestimmung der BRS gibt es verschiedene Methoden. Es wird entweder der Barorezeptor stimuliert (mechanisch oder pharmakologisch) oder es wird eine Analyse der spontanen Barorezeptorsensitivität durchgeführt. Dabei sind alle Methoden geeignet, die die physiologische Rolle des Baroreflexes an der kardiovaskulären Regulation und dessen Veränderung bei Krankheit und Therapie zu untersuchen(95).

Bei der pharmakologischen Stimulation des Barorezeptors wird dieser durch vasoaktive Substanzen wie z.B. AT II oder Nitroglycerin beeinträchtigt und dabei jede Veränderung auf den Blutdruck aufgezeichnet(33;91;96). Zur mechanischen Stimulierung des Barorezeptors können mehrere Methoden angewendet werden. Zu diesen zählen die Karotissinusmassage, das Valsalva-Manöver oder den Kipptischversuch(33).

Bei diesen Methoden wird das Ziel verfolgt, durch die Reaktion von Blutdruck und Herzfrequenz auf den von außen gesetzten Reiz, Rückschlüsse auf die Funktion des Barorezeptors zu ziehen. Desweiterer kann auch die Sequenzmethode angewendet werden(33).

Außer den bereits erwähnten Methoden, gibt es noch die computergestützte Analyse der spontanen Barorezeptorsensitivität. Dabei werden aus der Übertragungsfunktion der Leistungsspektren von HRV und systolischer BDV im LF- und HF-Frequenzbereich die BRS berechnet (97;98). Die Ergebnisse dieser nicht invasiven Messungen stimmen sehr genau mit denen der experimentellen Untersuchung überein, doch sind sie in Betracht ihrer physiologischen und pathophysiologischen Wertigkeit teilweise noch umstritten(33;91).

Der Baroreflex wird auf beiden Wegen vermittelt, vagal und sympathisch. Hierbei werden die hochfrequenten Schwingungsanteile aus der HRV und BDV meist vagal und die niederfrequenten Anteile vagal und sympathisch vermittelt. Überwiegt nun der Sympathikus so sinkt die BRS und steigt erst wieder bei Dominanz des Parasympathikus(25;95;99;100).

Eine erniedrigte BRS gilt als prognostisch ungünstiger Parameter(33). Die BRS wird neben der HRV als ein unabhängiger Marker zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos angesehen. So korrelieren eine verminderte HRV und eine verminderte BRS mit der Mortalität von Patienten mit Herzkreislauferkrankungen. Eine erniedrigte BRS wurde nicht nur bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder arterieller Hypertonie beschrieben, sondern auch bei Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom(101-103).

Die Barorezeptorsensitivität unterliegt einem zirkadianen Rhythmus und ist weniger vom Geschlecht als vom Alter abhängig. So nehmen mit dem Alter die BRS und der Vagotonus ab(104-107).

## **1.6 Respiratorische Sinusarrhythmie**

Bei der respiratorischen Sinusarrhythmie (RSA) handelt es sich um ein Phänomen, bei dem es bei Inspiration zu einer Zunahme und bei Expiration zu einer Abnahme der Frequenz des Sinusrhythmus kommt. Dieses Phänomen tritt physiologisch ausgeprägter bei Jugendlichen oder vagotonen Personen auf.

Viele Studien beschäftigen sich mit dem Phänomen der respiratorischen Sinusarrhythmie und deren Zusammenhängen. Sie beschreiben, dass die respiratorische Sinusarrhythmie von einem intakten Sinusknoten abhängig ist und sie um 80 % bei Durchtrennung des Vagus sinkt.

Es wird von zwei unterschiedlichen Theorien ausgegangen, wie die Atmung und die Herzfrequenz gekoppelt sind. Es werden die respiratorischen Schwankungen auf die Herzfrequenz übertragen oder der Herzschlag geht mit Hilfe der kardiopulmonalen Kopplung der Inspiration voraus(108). Hirsch und Bishop(109) diskutieren im Gegensatz zu der üblichen Meinung drei Mechanismen der RSA. Zum einen war es der direkte Einfluss der Atemmotorneurone auf die Herzfrequenz, die indirekte Modulation der Herzfrequenz durch atembedingte Schwankungen im Blutdrucksignal und die weitere Modulation der Herzfrequenz über Lungendehnungsrezeptoren.

Da bei einer Apnoephase die respiratorische Sinusarrhythmie persistiert, wurde vorerst von einem zentralen Ursprung ausgegangen(87). Diese Vermutung konnte man jedoch widerlegen und schrieb die Vermittlung der Oszillationen den Barorezeptoren zu(110). Bei einer so genannten sinoaortalen Denervierung verringert sich die RSA und es kann während einer Apnoe durch rhythmische Reizung der Barorezeptor eine RSA erzeugen. Dabei nimmt man an, dass bei einer normalen Atmung der Baroreflex den entscheidenden Anteil zur Entstehung einer respiratorischen Sinusarrhythmie besitzt. Zusätzliche Einflussfaktoren, die bei der Entstehung der RSA und bei deren Ausprägung eine Rolle spielen, sind der Bainbridge-Reflex, „Low-Pressure“-Rezeptoren und Lungendehnungsrezeptoren (111).

Mit dem Parasympatholytikum Atropin lässt sich die respiratorische Sinusarrhythmie fast vollständig unterdrücken. Dabei spielt jedoch ebenfalls das Alter und das

Geschlecht eine wichtige Rolle und muss somit bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Eine klinische Bedeutung wurde der RSA über die Analyse der HRV erstmals 1965 zugesprochen, als man den Zusammenhang zwischen einer erniedrigten RSA im Fötus und eines gesteigerten Mortalitätsrisikos nachweisen konnte(112).

Weitere Studien folgten zu diesem Thema und führten dazu, dass die Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität als kardiovaskulärer Risikoparameter belegt ist und einen wichtigen Punkt zur Beurteilung des Herzkreislaufsystems darstellt.

## 2 Zielstellung

Das zunehmende Interesse von Medizinern und Betroffenen, ob bereits „einfaches“ Schnarchen eine mögliche Gesundheitsschädigung nach sich zieht und das Vorhandensein Untersuchungsmodells für die Barorezeptorsensitivität als Parameter für die Objektivierung des Herzkreislauftrisikos war der Ausgangspunkt für die vorliegende Studie.

Es ist bekannt, dass nächtliches Schnarchen zu Veränderungen des autonomen Tonus und von HerzKreislaufparametern führen kann. Ob dies jedoch auch eventuelle langfristige Folgen nach sich zieht, welche am Tage noch nachweisbar sind, ist bisher nicht erforscht worden.

Das Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit Primärem Schnarchen anhand nicht-invasiver Parameter des autonomen Tonus: der Herzfrequenzvariabilität, der Blutdruckvariabilität und der Barorezeptorsensitivität.

Wir untersuchten diese nicht-invasiven Parameter in einem standardisierten Tagesprotokoll, welches bisher auch bei einer schlafgesunden Kontrollgruppe, bei Insomniepatienten und bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom angewendet wurde. Die erhobenen Werte wurden alters- und BMI gemacht und mit der Kontrollgruppe verglichen. BRS, HRV und BPV wurden dabei nicht im Ruhezustand, sondern bei unterschiedlichen Atemfrequenzen (6/min, 12/min und 15/min) untersucht. Zusätzlich erfolgte eine Mehrfachmessung an drei verschiedenen Tagen (Tag 0., 2. und 28.). Womit auch die Stabilität der Parameter des autonomen Tonus bestimmt werden konnte.

Unsere These war, dass man bereits am Tage, im Wachzustand, Veränderungen der Parameter des autonomen Tonus bei Patienten mit Primärem Schnarchen feststellen kann.

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 Studiendesign

##### 3.1.1 Probandenauswahl und -rekrutierung

Im Zeitraum von Februar 2004 bis Juli 2005 wurden im Rahmen dieser Promotionsarbeit 13 Patienten rekrutiert und untersucht. Es konnten jedoch nur 10 Patienten bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden, da entweder die Aufzeichnung lückenhaft ausgefallen war oder die Patienten die Messung aus eigenem Wunsch abbrachen. Dabei handelte es sich bei der Gruppe der Probanden um 1 Frau und 9 Männer mit einem durchschnittlichen Alter von  $42,6 \pm 9,0$  und einem BMI von  $27,3 \pm 3,8$ . Tabelle 3 zeigt die allgemeinen Daten der Probandengruppe.

Tab. 3 *Probandenbezogene Durchschnittsdaten*

<u>Kriterium</u>	<u>Probanden</u>
Anzahl	10
Frauen	1
Männer	9
Alter (Jahre)	$42,6 \pm 9,0$
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	$27,3 \pm 3,8$
RDI (n/h)	3,45

Die Patientenrekrutierung erfolgte in der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité, wo die Patienten anamnestisch und körperlich voruntersucht wurden. Im Rahmen der ambulanten Stufendiagnostik erfolgte bei den Patienten zusätzlich ein Schlafapnoe Monitoring mit dem Embletta® (Medcare, Island). Am nächsten Tag wurde diese Aufzeichnung ausgewertet und es wurde ein Schlafprotokoll erstellt. Dieses Gerät zeichnet das Schnarchgeräusch mit einem Larynx-Mikrofon, die Körperlage, den Flow, sowie die Sauerstoffsättigung und den Puls mittels Pulsoximetrie und EKG-Elektroden auf(113;114). Die Messung erfolgte immer zu Hause, wobei den Patienten die Bedienung und das Anlegen zum korrekten Aufzeichnen in der Klinik ausführlich vom

Fachpersonal erklärt wurde. Aus den gewonnenen Daten konnte dann der RDI berechnet werden, der einen wichtigen Faktor für die Zuordnung der Schlafstörung darstellt. Anhand dieses Procedere konnte die Zahl der möglichen Patienten noch enger eingegrenzt werden, da so und unter Zuhilfenahme der Anamnese und evtl. Voruntersuchungen, den Schlaf beeinträchtigende Erkrankungen wie z. B. kardiale oder pulmonale Erkrankungen, Insomnien oder Hypersomnien frühzeitig ausgeschlossen werden konnten.

Die weitere Auswahl der Patienten mit Schnarchen erfolgte dann nach speziellen Ein- und Ausschlusskriterien, die nachfolgend aufgelistet werden.

### Einschlusskriterien

- Alter: > 20 Jahre
- Körpermassenindex (= BMI): < 40 kg/m<sup>2</sup>
- Status: altersentsprechender anamnestischer und körperlicher Untersuchungsbefund
- RDI: <5,0/h
- bekanntes Schnarchen
- schriftliche Einwilligungserklärung der Probanden nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung

### Ausschlusskriterien

- Medikamenten- und/oder Drogenabhängigkeit
- Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten
- Einnahme von Medikamenten, die nachweislich starken Einfluss auf den Schlaf haben
- Einnahme von Medikamenten, die den Erregungsablauf des Herzens verändern wie z.B. Antiarrhythmika (erlaubt sind ACE – Hemmer, Diuretika, Ca – Antagonisten, Nitrate)
- Alkoholkrankheit und/oder regelmäßiger Alkoholkonsum von > 30 g/Tag
- Teilnahme an klinisch-pharmakologischen Prüfungen innerhalb der letzten 4 Wochen vor Prüfungsbeginn

- psychiatrische/neurologische Erkrankungen, die die Compliance beeinträchtigen
- Funktionsstörungen der Schilddrüse (klinisch oder paraklinisch gesichert)
- Diabetes mellitus sowie eine bekannte Glukoseintoleranzstörung
- Akute und chronisch-entzündliche Lebererkrankungen (ALAT, ASAT und gamma-GT > 50 U/l)
- Chronische Schmerzsymptomatik jeglicher Art
- Kardiale und pulmonale Erkrankungen (Ausnahme arterielle Hypertonie)
- Akute oder chronische Nierenerkrankungen sowie Harnwegsinfektionen
- Vorliegen von schlafbezogenen Atmungsstörungen (RDI > 5,0/h)
- Vorliegen eines Restless Legs Syndrom, periodischen Beinbewegungen oder einer Insomnie/Hypersomnie

Diese von uns rekrutierte Patientengruppe wurde anschließend mit einer schlafgesunden alters- und BMI-gerechten Probandengruppe verglichen. Die Probandengruppe wurde bereits in einer vorhergehenden Studie rekrutiert(115). Somit standen uns Daten für einen Vergleich zwischen Gesunden und Patienten mit Schnarchen zur Verfügung

Wichtig für unsere Studie war es ebenfalls, dass die Ein- und Ausschlusskriterien beider Gruppen, also der Patientengruppe und der schlafgesunden Probandengruppe, ähnlich waren, um eine aussagekräftige Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen. Nachfolgend sind die zusätzlichen Ein- und Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe aufgelistet.

#### Einschlusskriterien

- Alter zwischen 25 und 65 Jahren

#### Ausschlusskriterien

- Schlafbezogene Atmungsstörung (RDI > 5/h)
- Andere Schlafstörungen (internistisch, neurologisch/psychiatrisch, psychophysiologisch)

- Keine Schnarchsymptomatik
- Funktionsstörungen der Schilddrüse (klinisch oder paraklinisch gesichert)
- Rauchen von mehr als 5 Zigaretten oder 2 Pfeifen am Tag

Danach durchliefen die Patienten ein weiteres diagnostisches Stufenprogramm, welches das Ausfüllen eines speziellen Schlafragebogens, eine Lungenfunktionsprüfung und eine ausführliche Blutuntersuchung beinhaltet. Bei dem hier erwähnten Schlafragebogen, der dem Vorscreening und dem Ausschluss einer Schlafapnoe dient, handelt es sich um die Epworth Sleepiness Scale (ESS), die die Tagesmüdigkeit objektiviert (siehe Abb. 1) (116).

Abb. 1 Epworth – Fragebogen

0=kein Einnicken	
1=geringe Wahrscheinlichkeit für Einnicken	
2=mittlere Wahrscheinlichkeit für Einnicken	
3=hohe Wahrscheinlichkeit für Einnicken	
Sitzen und Lesen	_____
Fernsehen	_____
Sitzen an öffentlichen Plätzen (z.B. Theater, Vorlesung...)	_____
Als Passagier im Auto für 1 Stunde Fahrzeit ohne Pause	_____
Hinlegen zum Ausruhen am Nachmittag	_____
Sitzen und Sprechen mit jemandem	_____
In einem Auto, welches aus verkehrstechnischen Gründen für einige Min. stoppt	_____
Gesamt	_____

Bei der Blutuntersuchung wurden Elektrolyte, Leberwerte, Harnstoff und Harnsäure, Gesamt-Bilirubin, Schilddrüsenwerte und ein kleines Blutbild bestimmt, um wieder weitere Erkrankungen, die den Schlaf nachteilig beeinflussen können auszuschließen.

Bei der Patientenrekrutierung stellt neben der Schnarchsymptomatik, die hauptsächlich durch den Partner erkannt wird und den Patienten in die Sprechstunde führt, der RDI von  $<5,0/h$  ein wichtiges Kriterium dieser Studie dar.

Der RDI (Respiratory Disturbance Index) setzt sich aus dem Apnoe-Index (AI/h) und dem Hypopnoe-Index (HI/h) zusammen und beschreibt damit den Schweregrad eines Schlafapnoe-Syndroms. Bei den Patienten dieser Studie sollte der RDI  $<5,0/h$  sein, damit eine schlafbezogene Atmungsstörung ausgeschlossen werden konnte(117). Im schlafmedizinischen Zentrum der Charité wurden dann nur die Patienten für die Studie rekrutiert, wo nach Erhalt der Messuntersuchungen, die Diagnose Primäres Schnarchen gestellt wurde.

Nach Abschluss der gesamten Voruntersuchungen wurde dann die Zahl, der für die Studie interessanten Patienten, auf 10 Personen eingeschränkt. Mit der schriftlichen Einverständniserklärung konnte dann mit der hier dargestellten Studie begonnen werden.

### 3.1.2 Ablauf der Studie

Die Patienten wurden darüber aufgeklärt, dass sie an den Tagen vor den Untersuchungen in der Schlafambulanz der Charité keinen Alkohol sowie keine koffeinhaltigen Speisen oder Getränke (Kaffee, Tee, Cola oder Schokolade) zu sich nehmen sollen.

Nach diesen Restriktionen und den oben beschriebenen Voruntersuchungen konnten wir mit den Messungen der kardiorespiratorischen Parameter beginnen.

Es erfolgte zuerst noch einmal ein ausführliches Gespräch mit jedem einzelnen Patienten, um ihm den Ablauf zu schildern, und um eventuelle Fragen zu klären.

Die Messung der kardiorespiratorischen Parameter wurde in der Schlafambulanz der Charité der Inneren Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Schlafmedizin durchgeführt. Diese Messung erfolgte immer vormittags zur gleichen Uhrzeit, um eine noch bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erzielen, und den Einflussfaktor der tageszeitlichen Schwankungen zu minimieren.

Es ergab sich folgendes Studienprotokoll, welches die Erfassung der Parameter wie HRV, BDV und BRS am Tage und ihr Verhalten im Verlauf zur Aufgabe hatte. Die

Patienten wurden an jeweils 3 Tagen, zwischen 9.00 und 12.00 Uhr gemessen. Die Abfolge der 3 Tage war dabei wie folgt:

- |            |        |
|------------|--------|
| 1. Messtag | Tag 0  |
| 2. Messtag | Tag 2  |
| 3. Messtag | Tag 28 |

Der Grund für die Festlegung dieser Tagesabstände besteht unter anderem darin, dass zum Beispiel Patienten mit Primärem Schlafapnoesyndrom, wo die Diagnosestellung am Tag 0, die Therapieeinstellung am Tag 2 und eine Untersuchung zur Kontrolle der Druckeinstellung nach 4 Wochen erfolgt. Die gewonnenen Daten von Patienten mit Primärem Schnarchen können dann als Referenzwerte für Studien mit Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom genutzt werden.

Ziel dieser Studie war, Veränderungen der Parameter des autonomen Tonus zu bestimmen bei Patienten mit Schnarchsymptomatik. Damit war klar, dass der Ablauf der einzelnen Tagesmessungen an jedem Messtag, bei jedem Patienten gleich ablaufen musste.

Es wurden nun beim Patienten ein EKG (Ableitung II), das kontinuierliche Blutdrucksignal (BD), der nasale Atemfluss (NAF) sowie die Thorax- und Abdomenexkursionen (THOR, ABD) mit Piezo-Atemgurten (Pro-Tech Services, Inc., Woodville, WA, USA) registriert. Die eben schon erwähnte kontinuierliche Blutdruckmessung erfolgte nichtinvasiv mittels des Portapres-Systems.

Dieses System stellt eine tragbare Weiterentwicklung des Finapres-Systems (Finapres 2300, Ohmeda) dar(117-120), mit welchem der Blutdruck nichtinvasiv am Finger (meistens der Mittelfinger) Schlag für Schlag photoplethysmographisch gemessen werden kann(121-123). Es handelt sich dabei um ein Prinzip, welches auf einem geschlossenen Regelkreis mit der Volume-Clamp-Methode von Penaz(121;121;121;124) und den Physiological-Calibration-Kriterien von Wesseling(122;123;123) beruht. Es wird bei diesem System der Druck in einem Cuff bestimmt, um das Blutvolumen im Finger immer im gleichen Ausgangsniveau zu halten. Weiterhin befindet sich im Portapres-System eine Höhenkorrektur, die zwischen dem Mittelfinger und dem Oberarm angelegt ist. Wichtig dabei ist, dass der Cuff die richtige Größe für den jeweiligen Patienten hat und dann immer der gleiche Cuff beim gleichen Patienten bei allen drei Messungen benutzt wird(125;126). Wenn man diese Kriterien

beachtet, erzielt man sehr genaue und gut reproduzierbare Ergebnisse bei den Kurzzeit-Messungen. Selbst bei höheren Frequenzen treten keine Unterschiede zu invasiven Messmethoden auf(125). Der hierbei ermittelte fingerarterielle Druck kann mit einer oberen Grenzfrequenz von 40 – 60 Hz gut erfasst werden(126;127). Parati et.al. zeigte schon 1989 in seiner Studie, dass die Blutdruckvariabilität (BDV) mit den intraarteriell gemessenen Werten gut korreliert.

Zu Beginn der Untersuchung erfolgte eine Ruhephase, welche vor allem dazu diente, den Patienten von eventuellen Umwelteinflüssen zu befreien, um das vegetative Nervensystem nicht zusätzlich zu beeinflussen. Dabei lag der Patient in einem schallgedämmten Schlafrum mit leicht abgedunkelten Fenstern und einem um 45° angewinkeltem Bett. Der Blick des Patienten weilte in dieser Position auf einer digitalen Anzeigetafel, die ihm später den vorher festgelegten Rhythmus seiner Atmung vorgeben sollte.

Nach einem einmaligen Probedurchlauf, der dazu diente zu erkennen, ob alle Signale regelrecht ermittelt werden konnten und deutlich auf dem Monitor erschienen, begannen wir mit der Durchführung der Messung.

Der nun beschriebene Messablauf erfolgte nach der Ruhephase nach folgendem Schema:

**1. 6 min Ruheatmung**

Der Proband lag auf dem Rücken im 45° angewinkelten Bett und erhielt die Anweisung, ruhig und gleichmäßig zu atmen, ohne dabei einzuschlafen.

**2. 6 min Atmung bei einer Frequenz von 6/min**

**3. 6 min Atmung bei einer Frequenz von 12/min**

**4. 6 min Atmung bei einer Frequenz von 15/min**

**5. 6 min Ruheatmung**

Die Atemfrequenz wurde dabei durch ein elektrisches Metronom vorgegeben, welches für den Patienten auf dem vor ihm befindlichen Monitor gut zu erkennen war. Mit dem

Standardverfahren nach Riva-Rocci wurde zusätzlich nach jedem Protokollpunkt der Blutdruck am Oberarm gemessen und der Puls am Handgelenk ausgezählt.

Alle ermittelten Signale wurden aufgezeichnet und anschließend auf einer CD-Rom gesichert.

Dieser Messablauf war Ausgangspunkt für drei verschiedene Vergleiche. Wie bereits erwähnt, sollte einmal der Einfluss der Atemfrequenz auf die Parameter des autonomen Tonus untersucht werden. Aus diesem Grund wurde die Atemfrequenz zunehmend erhöht. Als nächstes sollte untersucht werden, ob sich innerhalb dieser drei gemessenen Tage eine Veränderung der Parameter ergibt oder ob diese stabil bleiben. Außerdem wurden die Patienten einer schlafgesunden alters- und BMI-gerechten Probandengruppe gegenüber gestellt. Hierbei war es Ziel herauszufinden, ob signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen in Hinsicht auf die Parameter des autonomen Tonus festzustellen sind. Interessant war hierbei herauszufinden, ob bei Patienten mit Schnarchen, die am Tage gemessen wurden, zu einem Zeitpunkt wo das Phänomen Schnarchen natürlich nicht auftrat, bereits Veränderungen der gemessenen Parameter auftreten würden.

### 3.1.3 Patientendaten

Die Daten, welche man bei den Voruntersuchungen in der schlafmedizinischen Ambulanz erheben konnte, werden hier noch einmal anschaulich in Tabelle 4 dargestellt. In der hier vorliegenden Tabelle sind das Geschlecht, das Alter, Gewicht und Größe und dem daraus ermittelten BMI, der Blutdruck und der RDI für jeden einzelnen Patienten aufgeführt.

Diese Tabelle verschafft uns somit einen genauen Überblick und die Möglichkeit, einzelne Patienten untereinander besser vergleichen zu können.

*Tab. 4 Patienteneinzeldaten*

<b>Pat.-Nr.</b>	<b>Ge- schlech t</b>	<b>Alter (Jahre)</b>	<b>Gewich t (kg)</b>	<b>Größe (m)</b>	<b>BMI</b>	<b>RR (mmHg)</b>	<b>RDI/h</b>
1	M	48	120,0	1,83	35,8	130/90	7,7

2	M	35	79,0	1,85	23,08	120/80	2,1
3	M	42	119,0	2,00	29,8	130/80	2,0
4	M	48	90,0	1,76	29,05	120/80	0,2
5	M	63	102,0	1,76	32,9	130/80	1,9
6	W	35	56,3	1,60	22,0	100/60	5,1
7	M	49	83,0	1,70	28,7	140/80	2,5
8	M	39	85,0	1,85	24,8	130/70	9,1
9	M	42	62,0	1,70	21,5	130/70	7,7
10	M	39	103,0	1,93	27,7	130/780	6,5
11	M	38	83,0	1,80	25,6	140/70	2,2
12	M	25	83,0	1,91	22,8		1,6
13	M	31	110,0	1,87	31,5		3,4

## 3.2 Datenerfassung und Datenanalyse

### 3.2.1 Datenerfassung

Die Signalverarbeitung und –analyse erfolgte mit dem Programm MATLAB 5 (The Math Works, Inc., Natick, MA, USA), wo die Software im Schlaflabor entwickelt wurde.

Für die weiteren Analyseabschnitte wurden die QRS-Komplexe aus dem EKG unter Berücksichtigung eines Schwellenwertkriteriums erfasst. Anschließend konnte die Herzperiodendauer (HPD), der zeitliche Abstand zweier R-Zacken ermittelt werden. Des Weiteren wurden Beat-to-Beat-Zeitreihen bestimmt, um so die HPD (RR-Intervall), den systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck (BDS, BDD, BDM) zu berechnen.

Nachdem aus allen Signalen die höherfrequenten Störungen (Grenzfrequenz 30 Hz) mit einem Butterworth-Tiefpassfilter eliminiert wurden, entfernte man noch zusätzlich aus dem EKG-Signal die Baseline-Schwankungen (Hochpassfilter, Grenzfrequenz 0,7 Hz). Einen systematischen Überblick zur Signalerfassung und –analyse bietet die folgende Abbildung 2(128).

Wenn man versucht Blutdruck, EKG und Atmung zu analysieren, um die HRV, BDV und BRS zu ermitteln, müssen mit Methoden der Zeitreihenanalyse Parameter im Zeit- und Frequenzbereich bestimmt und ausgewertet werden.

## 1. Zeitbereich

- Herzfrequenz mit Mittelwert, Standardabweichung und Quadratwurzel vom quadratischen Mittelwert sukzessiver Differenzen (RMSSD)
- Systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck jeweils mit Mittelwert und Standardabweichung

## 2. Frequenzbereich

- Herzfrequenzvariabilität (LF-, HF-Komponente, LF/HF-Ratio, Power)
- Blutdruckvariabilität (LF-, HF-Komponente, LF/HF-Ratio, Power); jeweils aus dem systolischen und diastolischen Blutdruck
- Barorezeptorsensitivität (alpha-LFHF, alpha-LF-, alpha-HF-Komponente)
- Atmungsfrequenz

### 3.2.2 Zeitreihenerstellung

Um die gespeicherten Daten offline zu verarbeiten und einer anschließenden Analyse zugänglich zu machen, wurde ein spezielles Softwarepaket benutzt(129-131). Mit diesem Programm wurden die gesammelten Daten auf grobe Artefakte untersucht und in eigenen Dateien (Fio-Files) gespeichert.

Diese Fio-Files dienten als Ausgangspunkt für ein Softwarepaket (OSAS Analyse [B], Dipl.-Ing. M. Glos), welches auf MATLAB 5.3 beruhte. Das Programm kann in verschiedenen Anwendungsbereichen genutzt werden, und ist wegen der Leistungsfähigkeit und Flexibilität sehr gut für Verfahren der digitalen Signalverarbeitung geeignet.

Bei den gefilterten Daten handelt es sich um das EKG, die Herzfrequenz, den systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck (BDS, BDD, BDM), die Atemausdehnung von Brust und Bauch und dem nasalen Atemfluss. Die später gewonnenen Ergebnisse geben Auskunft über die Variabilität und über die Mechanismen der zentralen Steuerung. Diese Selektion der Daten vermindert auch den Speicherbedarf. In diesem Fall geht das EKG in das RR-Intervall-Tachogramm über, wo die Zeitintervalle zwischen den ausgewählten R-Zacken betrachtet werden können. Die restlichen Informationen aus dem EKG gehen dabei verloren und werden nicht weiter untersucht.

Aus dem Systolischen Blutdruck wird das Systogramm und aus dem diastolischen Blutdruck wird das Diastogramm gebildet, dabei wird jedoch das letztgenannte Diagramm in dieser Studie nicht weiter analysiert. Maßgabe ist hierbei, den maximalen Wert des RR-Zyklus zu selektieren.

Zusätzlich zum Systogramm wird auch ein Respirogramm, welches zum Tachogramm zeitsynchron verläuft, erstellt, um die enge Beziehung von Atmung und Herzfrequenz bzw. Blutdruck zu untersuchen.

Grundlage bildet wie schon bereits beschrieben die Detektion der R-Zacken aus dem EKG mittels Schwellwertkriterium. Dabei berücksichtigt das Schwellwertkriterium die 1. Ableitung  $f'(x)$  unter Hinzuziehen der 2. Ableitung  $f''(x)$  des EKG.

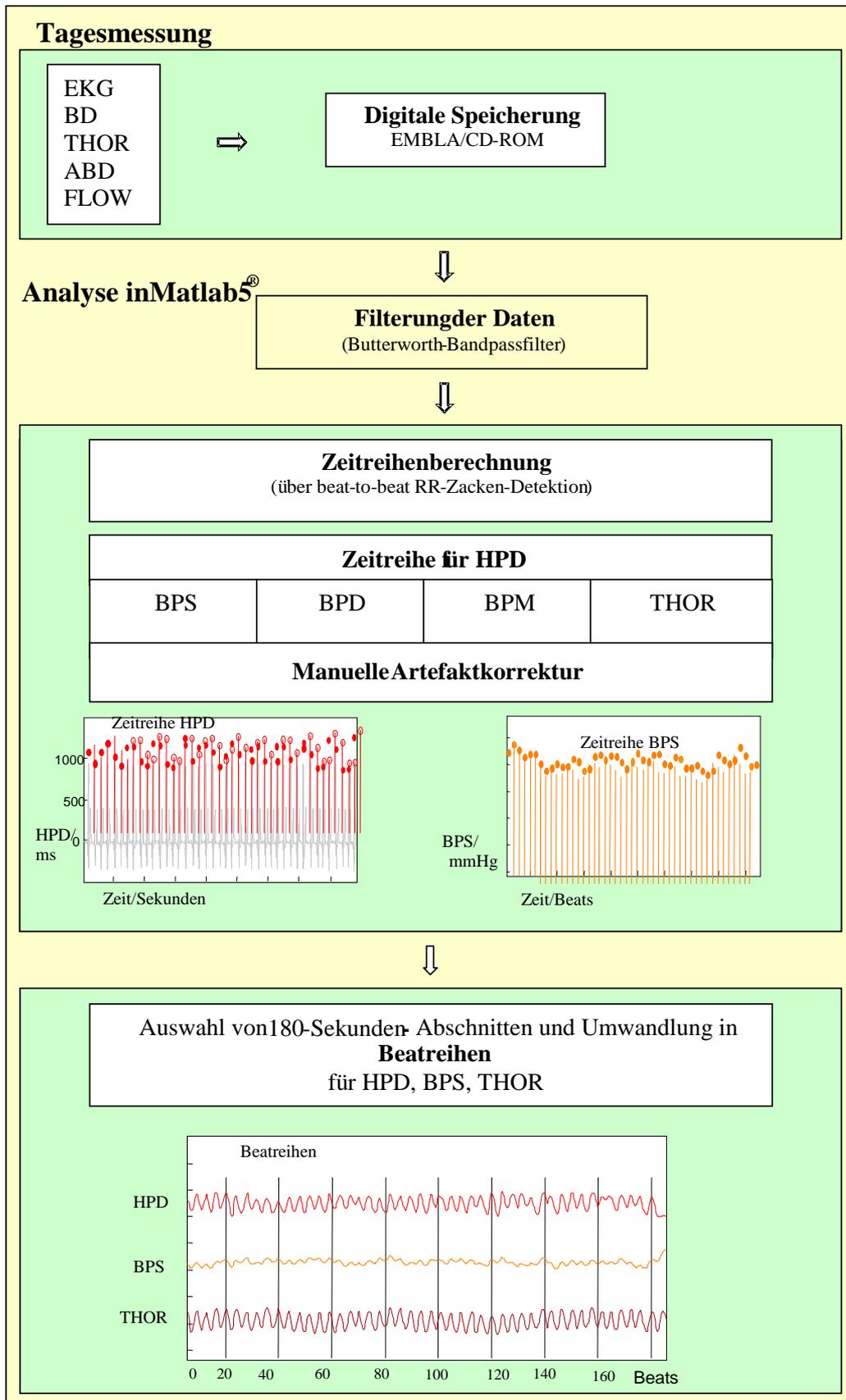
Danach kann die Herzperiodendauer (HPD), die den zeitlichen Abstand zweier R-Zacken in Millisekunden angibt, bestimmt und die Zeit abgetragen werden.

Das Ergebnis dieser Filterung und Selektion sind abgetastete Zeitreihen auf „beat-to-beat“ Basis (beat = Herzschlag). Diese Zeitreihen setzen sich aus der Herzperiodendauer (RR-Intervall), dem systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck (BPS, BPD, BPM), sowie der Atmung zusammen.

Bedingungen für die Verwendung eines Zeitabschnittes/einer Zeitreihe waren nicht nur eine Aufzeichnungsdauer von 180s, sondern auch eine normale Atmung ohne Apnoen und Hypopnoen oder anderen anormalen Atemmustern, eine kontinuierliche Blutdruckkurve ohne Kalibrierungsimpulse und das Nichtvorhandensein von Bewegungs- und technischen Artefakten.

Da transiente Ereignisse wie z.B. ektope Herzaktivität oder auch falsch erkannte R-Zacken die Auswertung der Zeitreihen beeinträchtigen könnten, war auch hier eine nachträgliche Korrektur nötig.

Zur Analyse der Atmung wurden das thorakale Atemsignal (THOR) und das Signal des nasalen Atemflusses (NAF) benutzt, da diese beiden Signale die beste Aufzeichnungsqualität besaßen. Anschließend wurde das Integral der Signale gebildet und damit die Zeitreihe bestimmt.



**Abbildung 2:** Signalvorverarbeitung und-Analyse

Zur abschließenden Analyse konnte dann nach der manuellen Elimination und Korrektur der bereits erwähnten Artefakte ein Intervall von 300s aus den Zeitreihen gewählt werden. Dabei muss man beachten, dass nur Zeitintervalle mit weniger als 10 korrigierten Werten genutzt werden konnten. War dies nicht der Fall, so wurden die Zeitintervalle verworfen.

Aus den berechneten Zeitreihen der Herzperiodendauer (Tachogramm, msec) und des systolischen Blutdrucks (Systogramm, mmHg) konnten dann die statistischen Größen aus dem Zeitbereich wie z.B. Median und Perzentile berechnet werden.

Danach war es somit möglich, das Tachogramm, das Systogramm und das Atemsignal nach dem Verfahren kubischer Splines zu interpolieren und mit 4 Werten pro Herzschlag neu abzutasten.

Der Verlauf der Signalvorverarbeitung und -analyse ist in der Abbildung 2(128) systematisch dargestellt.

### 3.2.3 Analyse des Zeitbereiches

Um den Zeitbereich, der von jedem Patienten in jeder Phase des Messablaufes erstellt wurde, zu analysieren, müssen bestimmte statistische Parameter in Betracht gezogen werden, da das Signal im Zeitbereich nur mit diesen statistischen Methoden genau beschrieben werden kann.

Mit diesen statistischen Methoden konnte jetzt der Mittelwert und die einfache Standardabweichung von der Herzperiodendauer und dem systolischen und diastolischen Blutdruck berechnet werden. Das Ermitteln dieser statistischen Werte ist notwendig, um eine bessere Vergleichbarkeit der einzelnen Ergebnisse zu ermöglichen. Außerdem erfolgte die Berechnung der RMSSD. Diese RMSSD (root mean square index of successive differences of R-R-Intervals, ms) erfasst besonders die hochfrequenten Oszillationen und korreliert somit besser mit dem spektralen HF-Bereich und spiegelt die vagale Ansteuerung wider.

Im Gegensatz dazu reflektiert die Standardabweichung vornehmlich die niederfrequenten Oszillationen und verdeutlicht daher eher die Gesamtvariabilität. Auch ist sie von der Aufzeichnungslänge abhängig und kann so nur mit Auswertungen von Zeitreihen der gleichen Länge verglichen werden.

### 3.2.4 Erstellen des Frequenzbereiches

Nachdem bei den gewonnenen Daten eine Beseitigung der Gleichanteile und der linearen Trends und eine Fensterung (Hamming-Typ) zur Dämpfung stochastischer Einflüsse mit Hilfe der Fast-Fourier-Transformation nach Welch stattgefunden hat(52), konnten nun die Leistungsspektren für HRV, BPV und Thor berechnet werden.

Bei dem oben genannten spektralanalytischen Schätzverfahren nach Welch wird das Signal in additiv überlagerte Teilschwingungen zerlegt, wobei jede einzelne Teilschwingung eine Sinus-/Kosinusfunktion darstellt, die durch Amplitude, Frequenz und Phasenlage gekennzeichnet ist. Im Folgenden werden dann Frequenz und Leistungsspektrum veranschaulicht.

Um ein Spektrum als Funktion der Frequenz in Hz (1/s) zu erhalten, musste danach die Frequenzachse mit Hilfe der Division durch die mittlere Herzperiodendauer transformiert werden(132).

Die erstellten Leistungsspektren verdeutlichen nun das rhythmische Verhalten von HRV und BPV. Die erwähnten Leistungsspektren von HRV und BPV bestehen hauptsächlich aus zwei Frequenzanteilen: das niederfrequente (0,04 – 0,15) LF- und das hochfrequente (0,15 – 0,4) HF-Band. Weiterhin gibt es noch das VLF-Band (very-low-frequency) und das ULF-Band (ultra-low-frequency), welche hauptsächlich bei der Betrachtung von 24-h-Aufzeichnungen aussagekräftig sind und in Anbetracht unserer kurzen Aufzeichnungszeit vernachlässigt werden können.

Für die HRV genauso wie für die BPV wurden jeweils LF und HF über das Integral der Kurve über dem jeweiligen Frequenzband ermittelt. Aus diesen wurden dann anschließend die Parameter Power (LF+HF) und Ratio (LF/HF) abgeleitet(55).

Die in Tabelle 2.3. zusammengefassten analysierten Parameter mit dem dazugehörigen Algorithmus reflektieren die Verteilung von Sympathikus und Vagus im vegetativen Nervensystem.

### 3.2.5 Frequenzbandanalyse

Für die vorliegende Studie sind nur Frequenzen bis 0,5 Hz relevant und begrenzen somit das Frequenzspektrum nach oben hin. Die untere Begrenzung wird durch die Aufzeichnungslänge von 180s gesetzt. Damit fallen Frequenzen im low und ultra low

frequency - Bereich heraus, da man um diese zu ermitteln, mindestens eine Aufzeichnungslänge von 24h benötigt.

Die Erstellung von Frequenzbändern wird durch die Integration von Frequenzanteilen verwirklicht. Durch frühere Studien haben sich die bereits erwähnten Frequenzbänder als Standard durchgesetzt(55;133).(134)

Die Gesamtvariabilität wird durch Summation der Spektraltermen aller Frequenzorte ( $0,04 < f < 0,4$  Hz) erstellt. Gleichzeitig kann man ebenfalls für die einzelnen Frequenzbänder die Leistung berechnen.

<u>Frequenzband</u>	<u>Bereich</u>
LFHRV, LFBDS	0,04 – 0,15 Hz
HFHRV, HFBDS	0,15 – 0,40 Hz
PowHRV	LFHRV + HFHRV
PowBDS	LFBDS + HFBDS

Folgende Analyseparameter wurden betrachtet und sind in Tabelle 4 aufgelistet.

*Tab. 4 Analyseparameter*

Zeitbereich	HPD
	RMSSDHPD
	STDHPD
	STDBDS
	STDBDM
	STDBDD
	MWHPD
	MWBDS
	MWBDM
MWBDD	
Frequenzbereich	PowHRV
	PowBDS
	LFHRV
	HFHRV
	LFBDS

HFBDS

BaroreflexLF

BaroreflexHF

BaroreflexLFHF

In der vorliegenden Studie wurden vor allen Dingen die Parameter (RMSSDHPD, HFHRV) weiter ausgewertet und dargestellt, die die vagale Aktivität beschreiben, also die Werte die den autonomen Tonus darstellen(74;134) und Blutdruckschwankungen verdeutlichen (STDBDS, PowBDS).

Im anschließenden Ergebnisteil werden diese Parameter einmal für die Gruppe der Patienten mit Schnarchsymptomatik und einmal für die Gruppe der Gesunden dargestellt. Bei den Patienten mit Schnarchsymptomatik werden die Parameter jeweils für den 0., den 2. und den 28.Tag und bei den gesunden Patienten ausschließlich für den 0. Tag aufgezeigt(135).

### 3.2.6 Barorezeptorfunktion

Die Kopplung von der Herzperiodendauer und dem Blutdruck erfolgt zum Teil über den Baroreflex. Seit bekannt ist, dass eine eingeschränkte kardiovaskuläre Kontrolle des Baroreflexes diagnostisch und prognostisch einen wichtigen Platz bei vielen Erkrankungen eingenommen hat, ist das Bestreben Untersuchungen durchzuführen wie z.B. die Messung der Barorezeptorsensitivität (BRS) gewachsen(37). Diese Barorezeptorsensitivität kann mit unterschiedlichen Methoden evaluiert werden.

Grundvoraussetzung für die Evaluierung der Sensitivität im Zeitbereich, wo die BRS über den Regressionskoeffizienten ermittelt wird, ist dass eine hohe Korrelation zwischen der HPD und dem Blutdruck vorliegt. Denn der Anstieg des Blutdrucks bewirkt je nach BRS eine starke oder schwächer ausfallende Verlängerung der HPD. Genau so bewirkt ein Abfall des Blutdrucks eine Verkürzung der HPD.

Die Korrelation zwischen Blutdruck und Herzfrequenz ist im Zeitbereich aufgrund zahlreicher Überlagerungen sehr gering. Deshalb bietet sich die Transformation in den Frequenzbereich an.

Zur weiteren Bestimmung der Barorezeptorfunktion muss der so genannte alpha-Index berechnet werden. Mit Hilfe dieses alpha-Indexes kann man einzelne

Frequenzkomponenten getrennt untersuchen(136-138). Dazu wird die Barorezeptorsensitivität (BRS) aus der Übertragungsfunktion zwischen den RR-Intervallen und dem systolischen Blutdruck im zu analysierenden Frequenzbereich bestimmt. Durch diese Methode kann man anschließend das LF- und das HF-Band getrennt betrachten.

$$\alpha_{LF} = (LFHRV / LFBDS)$$

$$\alpha_{HF} = (HFHRV / HFBDS)$$

Mit dieser Methode erhält man eine sehr hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse(137;138).

Weiterhin wurde dann in Form der Phasenverschiebung und der Verstärkung (Gain) das Übertragungsverhalten zwischen der Herzfrequenzvariabilität und der Blutdruckvariabilität aus dem Kohärenzspektrum berechnet.

### **3.3 Kontrolle der Atemfrequenz**

Für die Kontrolle und die Analyse der Atemfrequenz wurde entweder der nasale Fluss (NAF), der thorakale Effort (THOR) oder der abdominale Effort (ABD) genutzt. Dabei wurde als erstes das Integral des Signals gebildet und aus diesem wieder eine Zeitreihe bestimmt und dann der maximale Peak im gewählten Leistungsspektrum des Atemsignals berechnet.

Die Atemfrequenz wurde wie schon bereits beschrieben über ein elektrisches Metronom vorgegeben und die Aufzeichnung konnte zusätzlich parallel dazu visuell am Computerbildschirm beobachtet werden.

Die zweite und weitaus präzisere Kontrolle der Konstanz der Atemfrequenz geschah retrospektiv durch eine Analyse des Respirogramms als auch durch Ablesen des bereits erwähnten maximalen Peaks im Leistungsspektrum entweder des thorakalen, abdominalen oder nasalten Atemsignals.

In der gewählten Zeitreihe ist dann je nach Phase des Messablaufs eine gleichmäßige und ruhige Atmung mit einer Atemfrequenz von 0,1 Hz, 0,2 Hz und 0,25 Hz deutlich erkennbar.

### 3.4 Biometrie und Statistik

Die statistische Auswertung wurde durch das Institut für Medizinische Biometrie unterstützt. Für die Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS 12.0 benutzt.

Die von der MATLAB-Software berechneten Daten konnten direkt in eine Excel®-Datei eingefügt werden.

Die Daten wurden auf Normalverteilung mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests und Histogrammen untersucht. Bei den gewonnenen Daten lag keine Normalverteilung vor.

Gestetet wurde der Unterschied der einzelnen Herz-Kreislaufparameter zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Schnarchen in zwei Protokollpunkten (bei 12 Atemzügen/min und 15 Atemzügen/min).

Da es sich um zwei unabhängige Stichproben handelt, wurden die Werte mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests berechnet. Dabei ging man bei allen Tests von einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% aus ( $p \leq 0,05$  signifikant).

Zur Erstellung der Mittelwerte als auch der minimalen und maximalen Werte und der Standardabweichung der einzelnen Parameter wurde die deskriptive Statistik herangezogen.

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte anschließend für jeden der untersuchten Parameter in so genannten Boxplots. In diesen Boxplots werden der Median und der Interquartilbereich mit 50% der Werte als Box dargestellt. Zusätzlich enden die Linien in beide Richtungen in einem Boxplot beim letzten Wert, der noch nicht zu den Ausreißern ( $> 1,5$ - bis  $3$ faches der Boxlänge) oder Extremwerten ( $> 3$ faches der Boxlänge) gezählt wird.

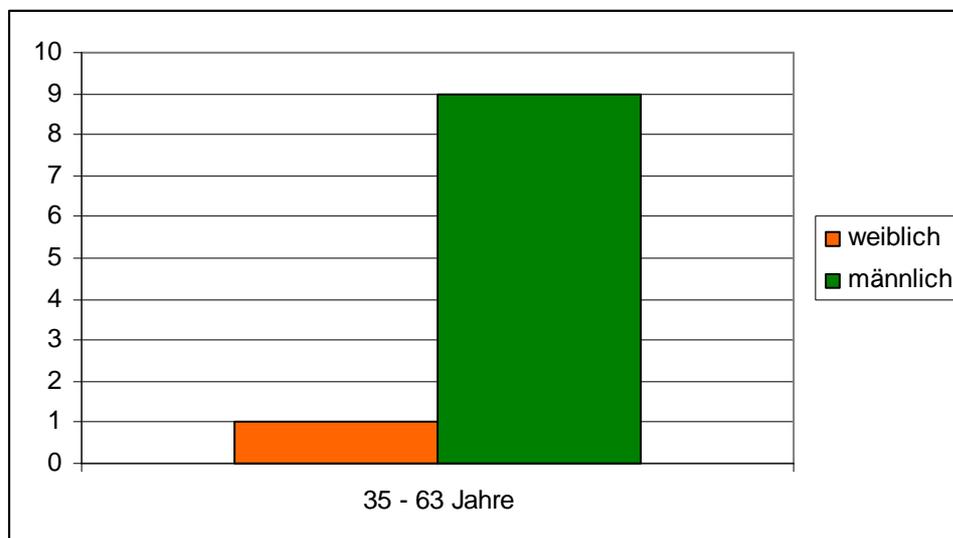
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demographische Daten

#### Patienten

In der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité wurden die Patienten mit Primärem Schnarchen unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien untersucht und für die vorliegende Studie rekrutiert. Auf eine Unterteilung der Gruppen nach Alter oder Geschlecht wurde verzichtet auf Grund der geringen Größe. Von den 13 untersuchten Patienten konnten 10 in die Studie aufgenommen werden. 2 Patienten brachen die Studie aus persönlichem Grund ab und bei einem Patienten konnten die Ergebnisse nicht verwertet werden, da dieser sich nicht an die vorgegebenen Atemfrequenzen hielt. Das Alter der Patientengruppe mit Primärem Schnarchen lag zwischen 35 bis 63 Jahren (Abb. 3).

Abb. 3 *Patientenkollektiv*



Der durchschnittliche Blutdruck befand sich bei 140/85 mmHg. Wie nachfolgend sichtbar in Tabelle 5 lag der durchschnittliche RDI bei 3,45/h.

## Probanden

Es wurde weiterhin eine schlafgesunde alters- und BMI-angepasste Probandengruppe ausgewählt. Bei der Probandengruppe waren die gleichen Einschlusskriterien vorhanden. Auch sie durften keine Erkrankungen haben, die eine regelmäßige Medikamenteneinnahme verursacht. Beide Gruppen sind in nachfolgender Tabelle dargestellt (Tab. 5).

*Tabelle 5 Patienten - und Probandenkollektiv*

	Gesunde	Patienten	p
Frauen	1	1	
Männer	9	9	
Alter [Jahre]	41,1 ± 8,5	42,6 ± 9,0	n.s.
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26,3 ± 3,6	27,3 ± 3,8	n.s.
RDI [1/h]	3,18	3,45	n.s.

Mit diesen Probandendaten ist es uns gelungen, eine repräsentative Kontrollgruppe zu erstellen.

## **4.2. Einfluss der Atemfrequenz auf den autonomen Tonus**

In Tabelle 6 sind die Mittelwerte der untersuchten Parameter bei drei unterschiedlichen Atemfrequenzen bei Patienten mit Primärem Schnarchen aufgelistet. Es wurde hier der Einfluss der Atmung auf die Parameter des autonomen Tonus überprüft.

Die letzte Spalte der Tabelle 6 zeigt beim Test nach Friedmann die Signifikanzen, die beim Vergleich der Atemfrequenzen berechnet wurden.

*Tabelle 6 (Mittelwerte der Parameter des autonomen Tonus für die Atemfrequenzen 6/min, 12/min, 15/min)*

<b>Parameter</b>	<b>Mittelwert 6/min</b>	<b>Mittelwert 12/min</b>	<b>Mittelwert 15/min</b>	<b>Signifikanz</b>
RMSSD_HPD	41,0±24,2	36,4±24,2	36,3±36,9	n.s.
MW_HPD	838,1±70,5	835,8±80,6	847,8±93,9	n.s.
MW_BDS	125,7±18,5	124,3±21,1	126,4±22,5	n.s.

MW_BDM	87,5±13,5	87,9±12,9	88,7±14,3	n.s.
MW_BDD	71,8±12,2	72,3±11,5	72,5±13,1	n.s.
STD_HPDP	68,2±33,1	48,6±33,2	43,5±26,9	0,007 <sup>[1]</sup>
STD_BDS	6,5±2,8	5,7±2,3	5,8±3,8	n.s.
STD_BDM	4,1±1,2	3,3±1,3	3,4±2,0	n.s.
STD_BDD	3,2±1,0	2,8±1,6	2,7±1,5	n.s.
LF_HRV	243,8±229,4	21,2±13,1	20,6±15,3	0,006 <sup>[2]</sup>
LF_BDV	1,9±1,7	0,4±0,4	0,5±0,4	0,007 <sup>[3]</sup>
HF_HRV	26,6±28,8	46,9±54,4	46,2±81,6	n.s.
HF_BDV	0,1±0,1	0,4±0,2	0,4±0,3	0,003 <sup>[4]</sup>
LF/HF_HRV	17,1±18,3	1,1±0,8	1,7±1,8	0,007 <sup>[5]</sup>
LF/HF_BDV	20,3±14,5	1,6±1,5	2,0±1,2	0,007 <sup>[6]</sup>
Baro_LF	11,5±4,8	8,6±3,3	7,0±2,3	0,045 <sup>[7]</sup>
Baro_HF	14,0±7,3	9,7±3,6	9,9±5,9	n.s.
Baro_LF/HF	12,7±5,6	9,2±2,5	8,5±2,7	0,025 <sup>[8]</sup>

[1]: 6/min-15/min = 0,007

[2]: 6/min-15/min = 0,007; 6/min-12/min = 0,007

[3]: 6/min-15/min = 0,007; 6/min-12/min = 0,009

[4]: 6/min-15/min = 0,009; 6/min-12/min = 0,022

[5]: 6/min-15/min = 0,007; 6/min-12/min = 0,007

[6]: 6/min-15/min = 0,007; 6/min-12/min = 0,007

[7]: 6/min-15/min = 0,047; 6/min-12/min = 0,017

[8]: 6/min-15/min = 0,022; 6/min-12/min = 0,037

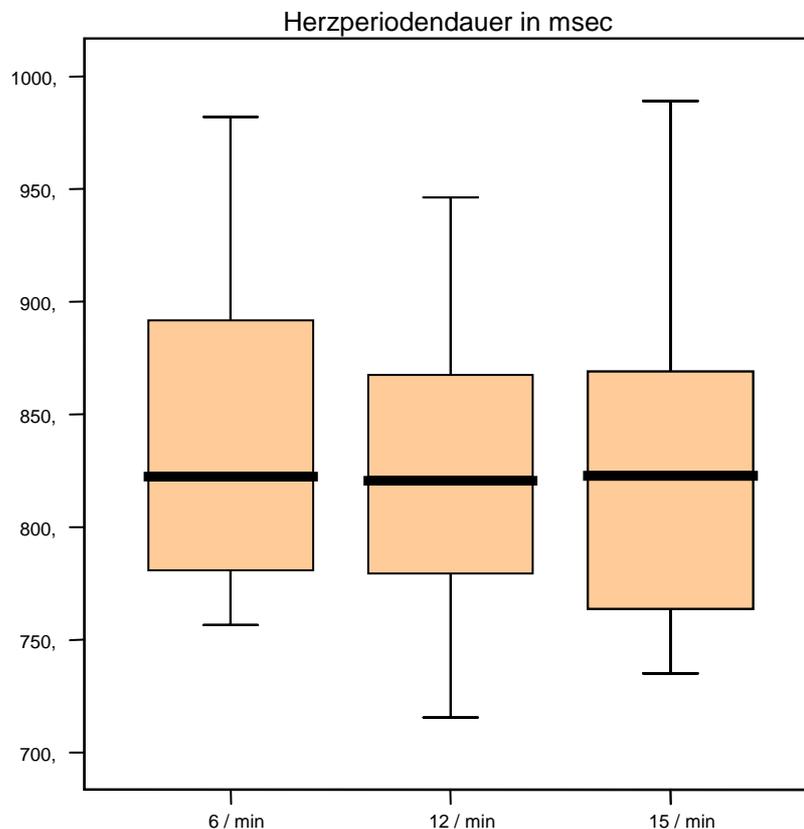
Die signifikanten Werte, die wir beim Test nach Friedmann ermittelten, wurden durch den Test nach Wilcoxon genauer aufgeschlüsselt. Hier konnten wir erkennen, bei welchem Vergleich der Atemfrequenzen signifikante Unterschiede auftraten, jedoch nicht im Vergleich der Atemfrequenzen 12/min zu 15/min.

### Einfluss der Atemfrequenz auf die Herzperiodendauer

Die Herzperiodendauer (HPD) wird in Millisekunde (ms) angegeben. Eine Erhöhung der Atemfrequenz von 6 Atemzügen/min auf 12/min oder von 6/min auf 15/min und eine weitere Erhöhung von 12 Atemzügen/min auf 15/min führte zu keiner signifikanten Veränderung der Herzperiodendauer. Dennoch kam es bei jeder Erhöhung der

Atemfrequenz zu einem leichten Anstieg der HPD. So lag die HPD bei 6/min noch bei 838,1ms, blieb bei 12/min auf 835,8ms und stieg bei 15/min auf 847,8ms an (Boxplot 1).

*Boxplot 1 Herzperiodendauer*

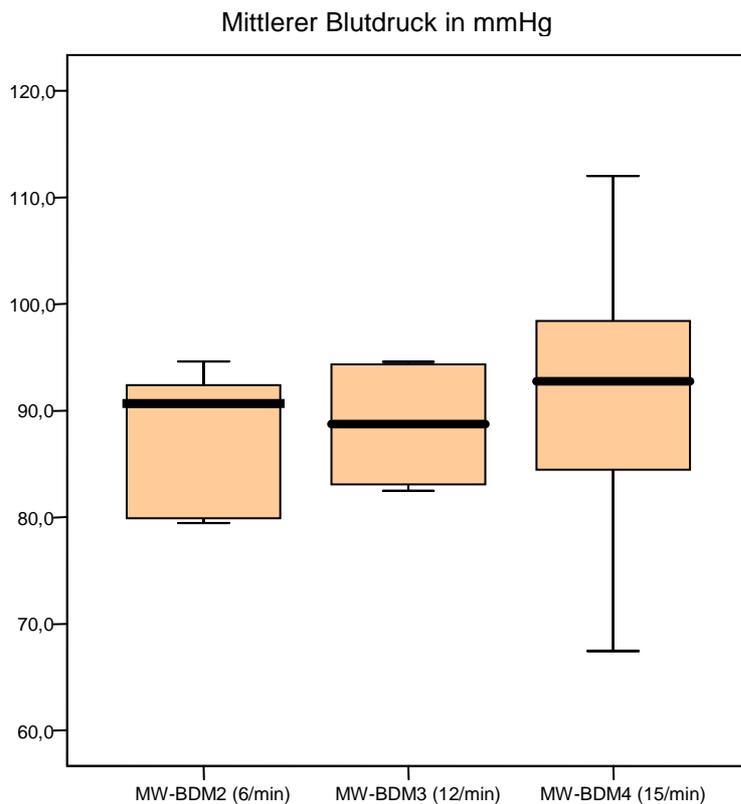


### Einfluss der Atemfrequenz auf den Blutdruck

Auch beim systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck führte eine Erhöhung der Atemfrequenz zu keiner signifikanten Veränderung.

Der systolische Blutdruck lag bei 6/min bei 126,55mmHg, bei 12/min bei 124,29mmHg und bei 15/min bei 126,44mmHg. Der diastolische Blutdruck lag bei 6/min bei 72,20mmHg, bei 12/min bei 72,29mmHg und bei 15/min bei 72,45mmHg. Auch der mittlere Blutdruck zeigte kaum Veränderungen. Dieser lag bei 6/min bei 88,18mmHg, bei 12/min bei 87,91mmHg und bei 15/min bei 88,69mmHg (Boxplot 2).

## Boxplot 2 mittlerer Blutdruck



## Einfluss der Atemfrequenz auf die Herzfrequenzvariabilität

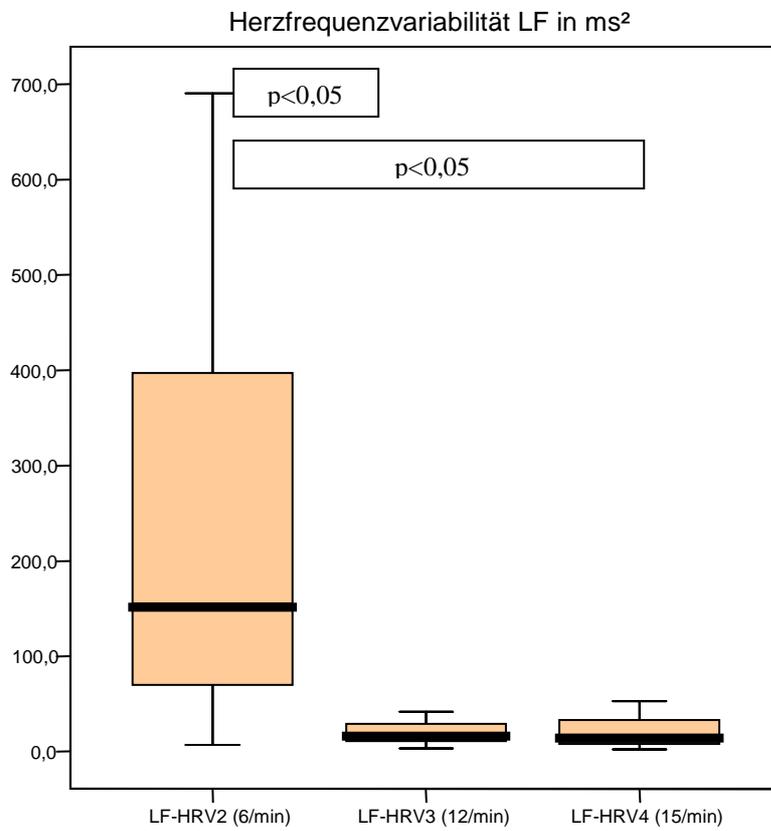
Im Gegensatz zur Herzperiodendauer und zum Blutdruck führte eine Erhöhung der Atemfrequenz bei der Herzfrequenzvariabilität zu einer signifikanten Veränderung. Diese Veränderungen traten besonders bei der HRV-Ratio auf und im niederfrequenten Bereich der Herzfrequenzvariabilität (LF-HRV).

Dabei betrug die HRV-Ratio bei 6/min 17,73, bei 12/min 1,05 und bei 15/min 1,69. Der p-Wert lag bei einer Atemfrequenzerhöhung von 6 Atemzügen/min auf 12/min bei 0,007 und bei einer weiteren Erhöhung von 6/min auf 15/min ebenfalls bei 0,007. Eine Erhöhung der Atemfrequenz von 12/min auf 15/min zeigte zwar eine Erhöhung der HRV-Ratio, jedoch waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen.

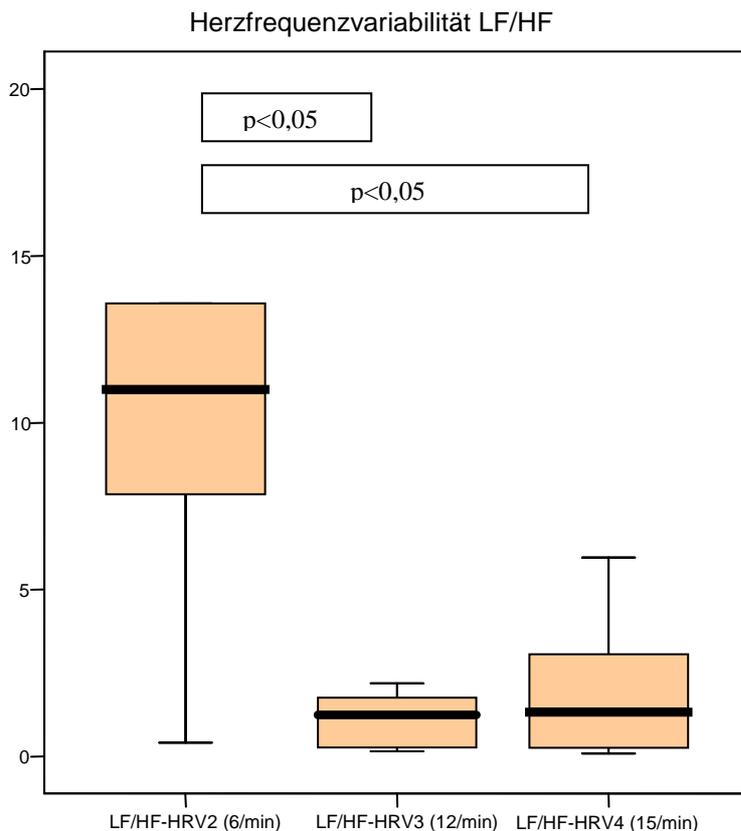
Auch im niederfrequenten Bereich der HRV wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Die Werte für die LF-HRV lagen bei 6/min bei 22,08ms<sup>2</sup>, bei 12/min bei 21,16ms<sup>2</sup> und bei 15/min bei 20,58ms<sup>2</sup>. Auch hier wurden bei der Atemfrequenzerhöhung von 6/min auf 12/min und 6/min auf 15/min signifikante Veränderungen beobachtet. Der p-Wert betrug jeweils 0,007. Eine weitere Erhöhung der Atemfrequenz von 12/min auf 15/min

fürte zwar zu einer Erniedrigung der LF-HRV, jedoch konnte keine Signifikanz ermittelt werden (Boxplot 3 und 4).

**Boxplot 3** Herzfrequenzvariabilität LF



#### Boxplot 4 Herzfrequenzvariabilität LF/HF



#### Einfluss der Atemfrequenz auf die Blutdruckvariabilität

Eine signifikante Veränderung der Blutdruckvariabilität konnte im niederfrequenten (LF-BDV) und im hochfrequenten (HF-BDV) Bereich und in der BDV-Ratio festgestellt werden.

Bei der LF-BDV lag der Wert für 6/min bei  $2,08 \text{ mmHg}^2$ , für 12/min bei  $0,39 \text{ mmHg}^2$  und für 15/min bei  $0,49 \text{ mmHg}^2$ . Im Vergleich der Atemfrequenzen zueinander betrug der p-Wert beim Vergleich von 6/min zu 12/min  $0,007$  von 6/min zu 15/min  $0,009$ . Beim Vergleich von 12/min zu 15/min trat keine Signifikanz auf und der p-Wert lag bei  $0,248$ .

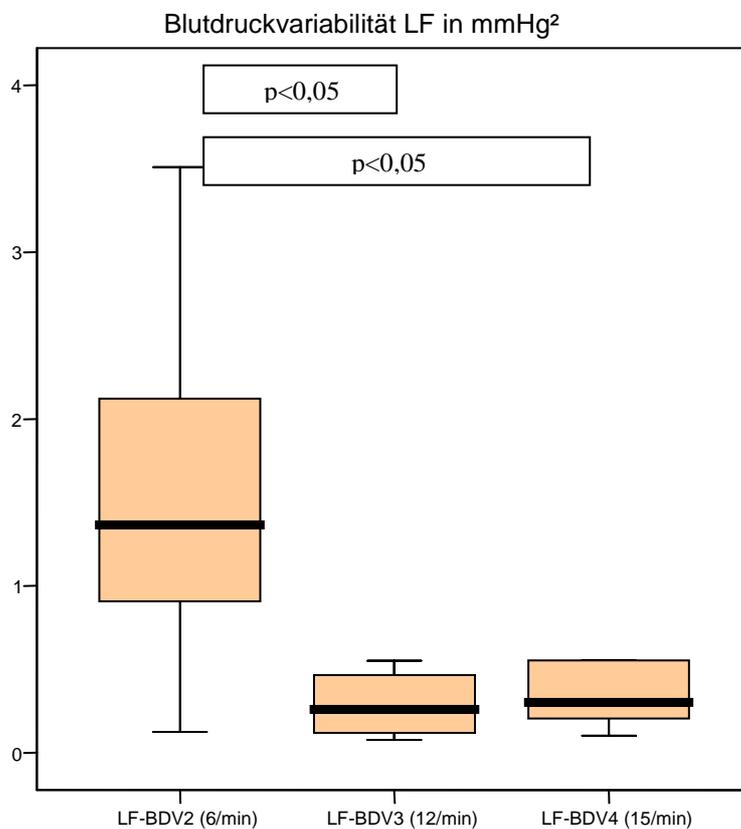
Bei der HF-BDV waren ähnliche Tendenzen zu erkennen. So betrug die Mittelwerte von 6min, 12/min und 15/min in gleicher Reihenfolge  $0,10 \text{ mmHg}^2$ ,  $0,37 \text{ mmHg}^2$  und  $0,35 \text{ mmHg}^2$ . Die p-Werte für den Vergleich 6/min zu 12/min waren  $0,009$ , für 6/min zu 15/min  $0,022$  und bei 12/min zu 15/min trat ebenfalls keine Signifikanz auf. Hier betrug der p-Wert  $0,375$ .

Die Mittelwerte für die BDV-Ratio betrug bei 6/min  $23,04$ , bei 12/min  $1,58$  und bei 15/min  $2,01$ . Eine Atemfrequenzerhöhung von 6/min auf 12/min und von 6/min auf

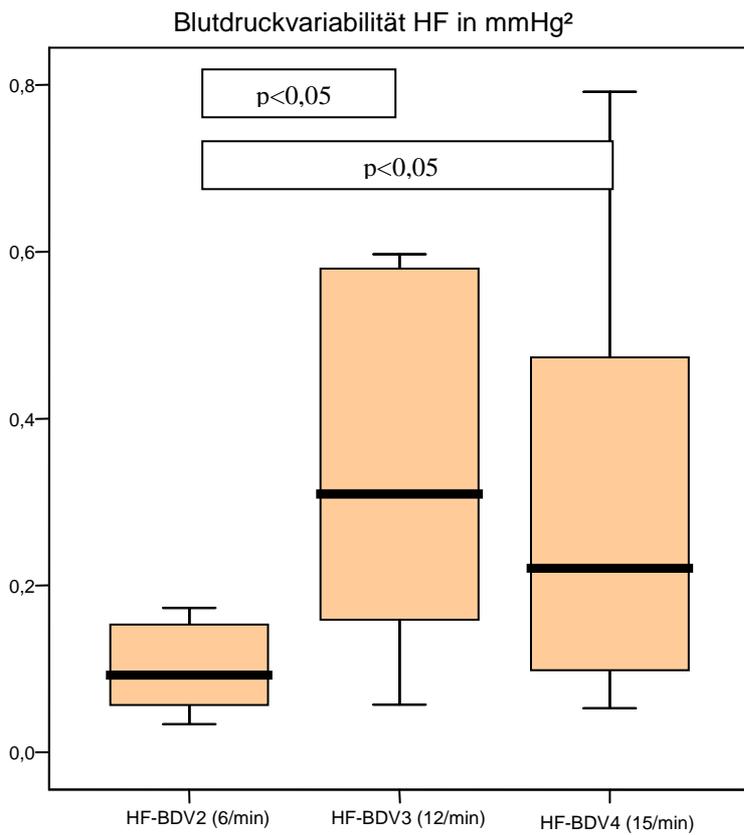
15/min führte zu einer signifikanten Veränderung der BDV, wobei die P-Werte jeweils 0,007 betragen. Eine Erhöhung der Atemfrequenz von 12/min auf 15/min zeigte keine Signifikanz.

Bei der LF-BDV und bei der HF-BDV konnte ein ähnliches Signifikanzverhalten beobachtet werden. So lag der p-Wert bei der LF-BDV bei einer Atemfrequenzerhöhung von 6/min auf 12/min bei 0,007 und bei der HF-BDV bei 0,009. Zwar wurden auch hier Veränderungen der LF-BDV und der HF-BDV bei einer weiteren Steigerung der Atemfrequenz von 12/min auf 15/min festgestellt, jedoch waren diese nicht signifikant (Boxplot 5, 6 und 7).

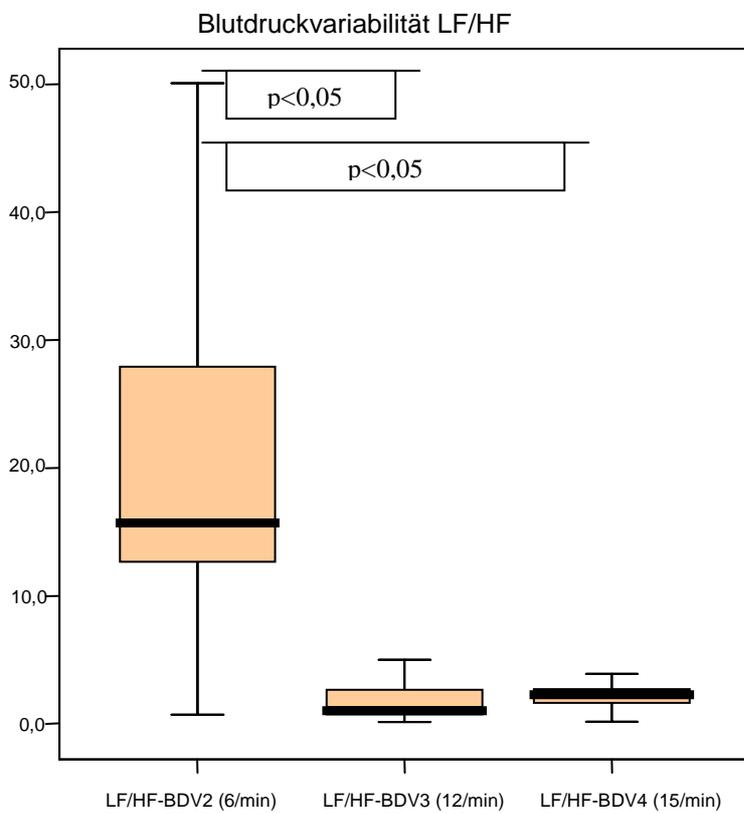
**Boxplot 5** Blutdruckvariabilität LF



**Boxplot 6 Blutdruckvariabilität HF**



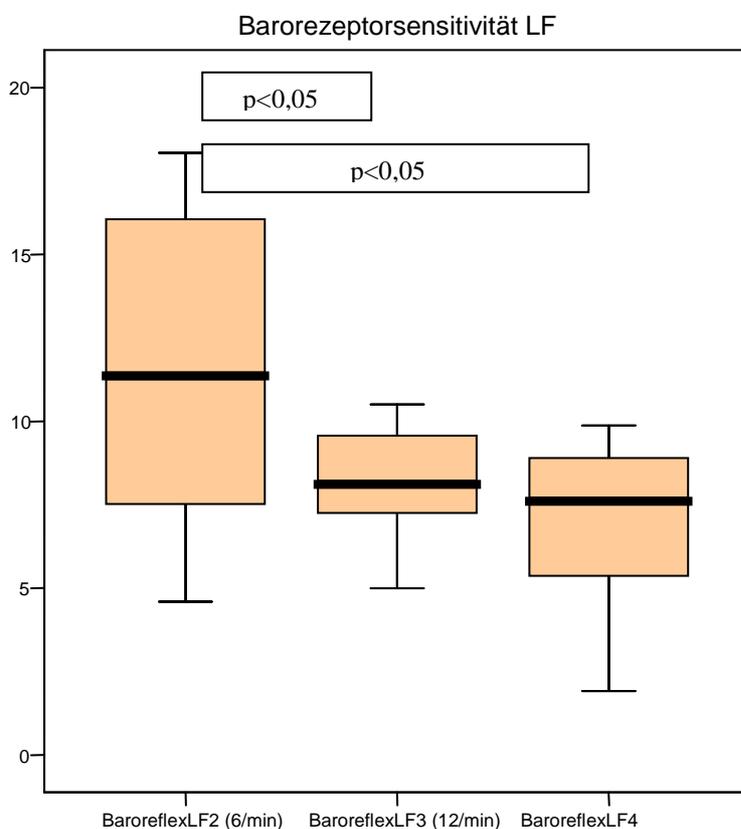
**Boxplot 7 Blutdruckvariabilität LF/HF**



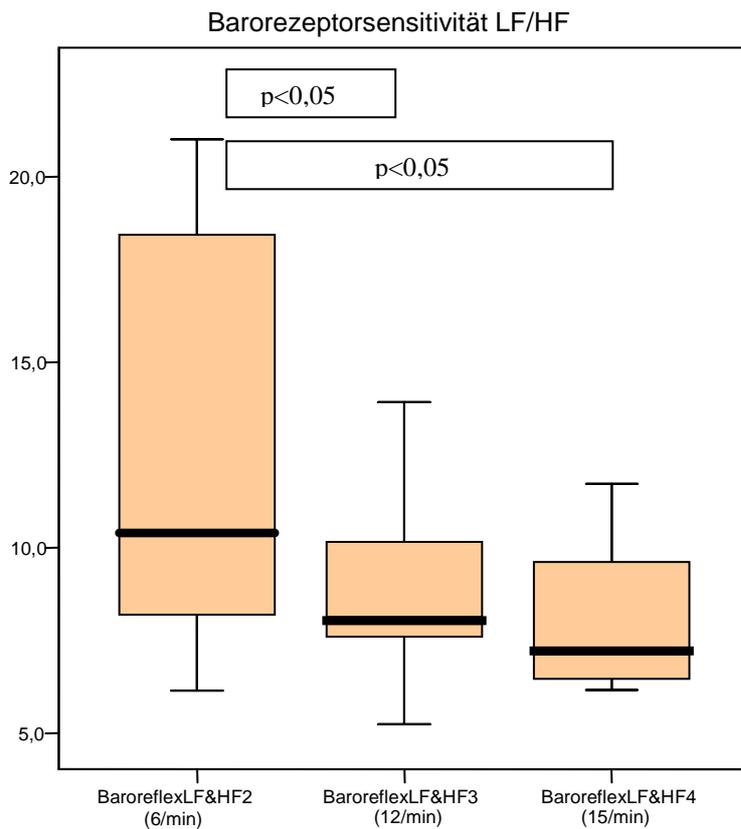
## Einfluss der Atemfrequenz auf die Barorezeptorsensitivität

Auch bei der Barorezeptorsensitivität konnten signifikante Veränderungen bei Beschleunigung der Atemfrequenz festgestellt werden. Deutlich zu erkennen war dies bei der Ratio und dem  $\alpha$ LF-Index. Die Werte der Ratio lagen bei 6/min bei 11,89, bei 12/min bei 9,15 und bei 15/min bei 8,48. Im Vergleich der Atemfrequenzen von 6/min zu 12/min lag der p-Wert bei 0,022 und im Vergleich von 6/min zu 15/min lag er bei 0,037. Auch hier konnte im weiteren Vergleich der Atemfrequenz von 12/min zu 15/min kein signifikanter Unterschied ermittelt werden, obwohl eine Erniedrigung der Ratio zu erkennen ist. Auch beim  $\alpha$ LF-Index findet man nur beim Vergleich 6/min zu 12/min und 6/min zu 15/min eine signifikante Veränderung. Hier betrug der p-Wert zuerst 0,047 und dann 0,017. Bei einer Steigerung der Atemfrequenz von 12/min auf 15/min war auch hier keine Signifikanz erkennbar, dort lag der p-Wert bei 0,41. Die einzelnen Werte des  $\alpha$ LF-Indexes sind für 6/min 10,21, für 12/min 8,56 und für 15/min 7,03. Trotzdem kann man zumindest eine Abnahme des  $\alpha$ LF-Index bei zunehmender Atemfrequenz erkennen. Beim  $\alpha$ HF-Index sind nur beim Vergleich 6/min zu 12/min signifikante Unterschiede zu erkennen. Hierbei betrug der p-Wert 0,037 (Boxplot 8 und 9)

**Boxplot 8 Barorezeptorsensitivität LF**



### Boxplot 9 Barorezeptorsensitivität LF/HF



### 4.3 Einfluss der Messwiederholung auf die Parameter des autonomen Tonus

Bei der Untersuchung der Stabilität der Parameter des autonomen Tonus zeigten sich bei allen Atemfrequenzen (6/min, 12/min und 15/min) keine signifikanten Veränderungen. Die Signifikanzen sind in nachfolgender Tabelle dargestellt (Tabelle 7).

Tabelle 7 (Stabilität der Parameter des autonomen Tonus bei Messung an unterschiedlichen Tagen; Test nach Friedman)

Parameter	Asymptotische Signifikanz		
	Tage 0, 2 und 28 zueinander bei AF=6/min	Tage 0, 2 und 28 zueinander bei AF=12/min	Tage 0, 2 und 28 zueinander bei AF=15/min
RMSSD_HPD	0,407	0,307	0,695
MW_HPD	0,497	0,441	0,178
MW_BDS	0,368	0,301	0,741

MW_BDM	0,236	0,122	0,670
MW_BDD	0,641	0,150	0,273
STD_HPDP	0,741	0,761	0,529
STD_BDS	0,169	0,905	0,497
STD_BDM	0,246	0,999	0,407
STD_BDD	0,169	0,905	0,905
LF_HRV	0,497	0,761	0,234
LF_BDV	0,670	0,529	0,761
HF_HRV	0,273	0,695	0,529
HF_BDV	0,905	0,739	0,529
LF/HF_HRV	0,741	0,529	0,913
LF/HF_BDV	0,741	0,761	0,913
Baro_LF	0,055	0,148	0,307
Baro_HF	0,067	0,178	0,913
Baro_LF/HF	0,122	0,103	0,307

### Einfluss der Messwiederholung auf die Herzperiodendauer

Bei der Herzperiodendauer gab es keine signifikanten Veränderungen der Parameter des autonomen Tonus durch die Messwiederholung.

Bei jedem einzelnen Patienten konnte eine deutliche Stabilität der einzelnen Parameter bei jedem Messablauf und jeder Atemfrequenz nachgewiesen werden.

### Einfluss der Messwiederholung auf den Blutdruck

Auch beim systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck konnten keine Signifikanzen ermittelt werden und es zeigte sich eine deutliche Stabilität der Parameter während der Messwiederholung.

### Einfluss der Messwiederholung auf die Herzfrequenzvariabilität

Auch die Herzfrequenzvariabilität zeigte Stabilität während der Messwiederholung bei allen Patienten und es konnten keine signifikanten Unterschiede berechnet werden.

### Einfluss der Messwiederholung auf die Blutdruckvariabilität

Das Gleiche trifft auch für die Blutdruckvariabilität zu. Wieder zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei der Messwiederholung und die Werte waren stabil.

### Einfluss der Messwiederholung auf die Barorezeptorsensitivität

Auch die Messwerte der Barorezeptorsensitivität verhielten sich stabil und es konnten keine Signifikanzen während der Messwiederholung ermittelt werden.

## **4.4 Parameter des autonomen Tonus im Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen bei einer Atemfrequenz von 12/min und 15/min an drei definierten Tagen**

Der Schwerpunkt der Studie liegt im Vergleich der Patientengruppe mit der gesunden Probandengruppe.

In nachfolgender Tabelle sind die Mittelwerte der gemessenen Parameter für Probanden und Patienten, sowie die durch den Vergleich bei unterschiedlichen Atemfrequenzen ermittelten Signifikanzwerte (p-Werte) zu finden (Tabelle 8).

*Tabelle 8 (Vergleich der Parameter des autonomen Tonus bei Patienten mit Primärem Schnarchen gegen eine schlafgesunde Probandengruppe bei unterschiedlichen Atemfrequenzen)*

Parameter	Probanden		Schnarcher		p-Werte	
	12/min	15/min	12/min	15/min	12/min	15/min
RMSSD_HPD	35,49	39,14	36,36	26,25	0,718	0,279

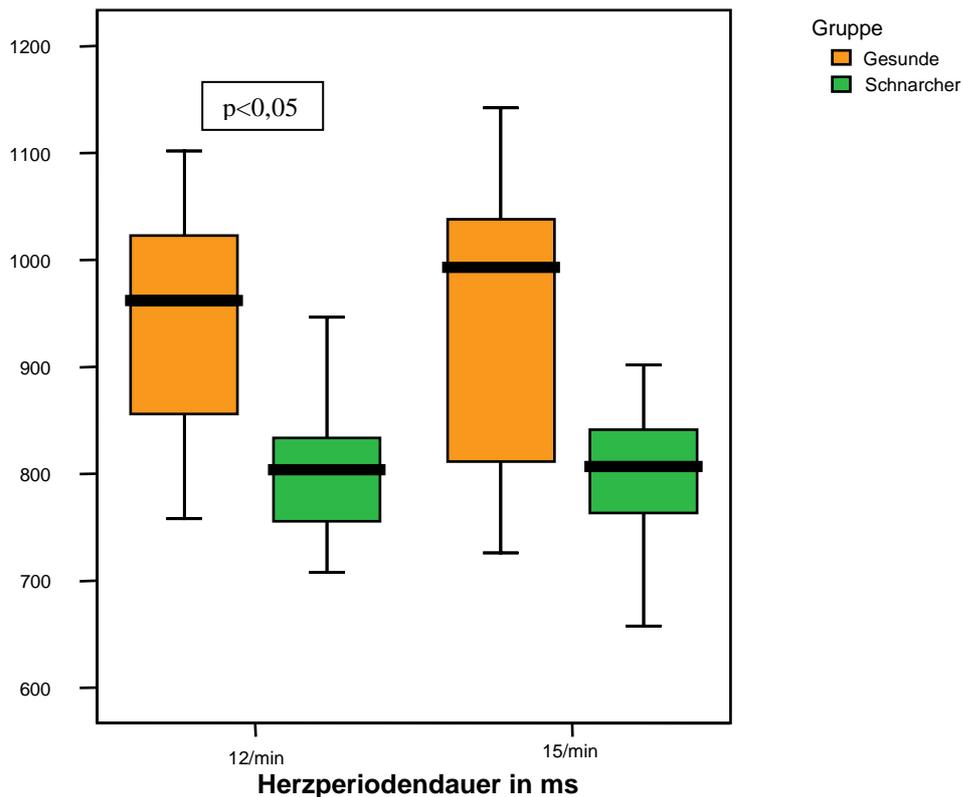
MW_HPD	947,91	955,99	835,85	847,75	<b>0,023</b>	<b>0,067</b>
MW_BDS	141,13	136,02	124,29	126,44	0,094	0,360
MW_BDM	89,20	88,86	87,91	88,69	0,577	0,870
MW_BDD	69,85	69,41	72,29	72,45	0,718	0,341
STD_HPD	43,60	50,01	48,62	43,54	0,622	0,309
STD_BDS	5,04	5,82	5,70	5,79	0,450	0,533
STD_BDM	2,88	3,90	3,27	3,38	0,718	0,710
STD_BDD	2,31	3,22	2,75	2,69	0,768	0,123
LF_HRV	22,99	18,15	21,16	20,58	0,718	0,964
LF_BDV	0,26	0,31	0,39	0,49	0,778	0,342
HF_HRV	40,18	26,16	46,93	26,23	0,818	1,000
HF_BDV	0,11	0,10	0,37	0,35	<b>0,004</b>	<b>0,014</b>
LFHF_HRV	0,75	1,09	1,05	1,69	0,621	0,680
LFHF_BDV	3,79	7,09	1,58	2,01	0,067	0,050
Baro_LF	10,31	10,13	8,56	7,03	0,439	0,315
Baro_HF	22,16	28,20	9,74	9,94	<b>0,014</b>	<b>0,021</b>
Baro_LFHF	16,24	17,41	9,15	8,48	<b>0,020</b>	<b>0,027</b>

Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Herzperiodendauer

Beim Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen bei Atemfrequenzen von 12/min und 15/min zeigte sich bei der Herzperiodendauer bei 12/min ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0,023. So lag bei den gesunden Probanden die HPD bei 947, 91ms und sank bei den Patienten auf 835,85ms ab. Dies entspricht einer Erhöhung der Herzfrequenz.

Bei einer Atemfrequenz von 15/min zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied, hier lag der p-Wert bei 0,067, aber es konnten ebenfalls ähnlichen Tendenzen festgestellt werden. Bei den Gesunden lag die HPD noch bei 955,99ms und fiel dann bei den Patienten auf 847,75ms ab (Boxplot 10).

Boxplot 10 Herzperiodendauer



### Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf den Blutdruck

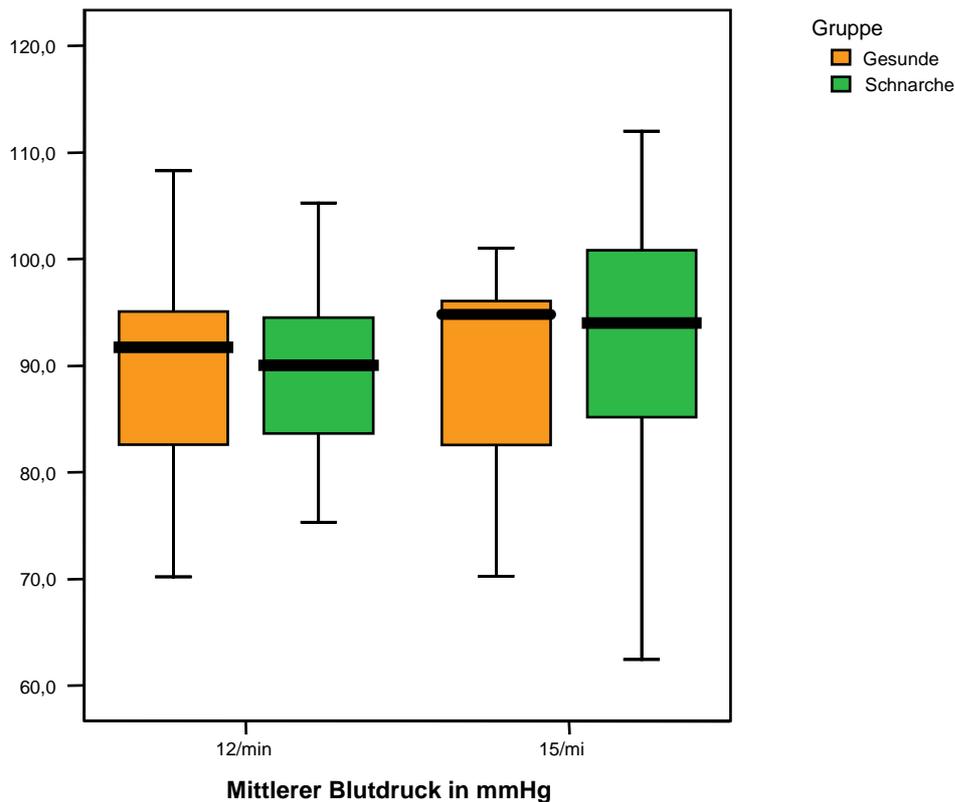
Weder beim systolischen (BDS), diastolischen (BDD) noch beim mittleren (BDM) Blutdruck konnten signifikante Unterschiede entdeckt werden zwischen gesunden Probanden und Patienten.

Dabei lag der BDS bei 12 Atemzügen/min bei den Gesunden bei 141,13mmHg und bei den Patienten bei 124,29mmHg mit einem p-Wert von 0,094. Bei Erhöhung der Atemfrequenz auf 15/min lag der BDS bei den Gesunden bei 136,02mmHg und bei den Patienten bei 126,44mmHg.

Der BDD verhielt sich ähnlich. Bei 12/min betrug er bei den Gesunden 69,85mmHg und bei den Patienten 72,29mmHg. Eine Beschleunigung der Atmung auf 15/min zeigte bei den Gesunden einen BDD von 69,41mmHg und bei den Patienten einen BDD von 72,45mmHg.

Auch der BDM hatte einen Wert bei Gesunden bei 12/min von 89,20mmHg und bei Patienten von 87,91mmHg. Bei 15/min lag der BDM bei den Gesunden bei 88,86mmHg und bei den Patienten mit Primärem Schnarchen bei 88,69mmHg (Boxplot 11).

Boxplot 11 mittlerer Blutdruck



Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Herzfrequenzvariabilität

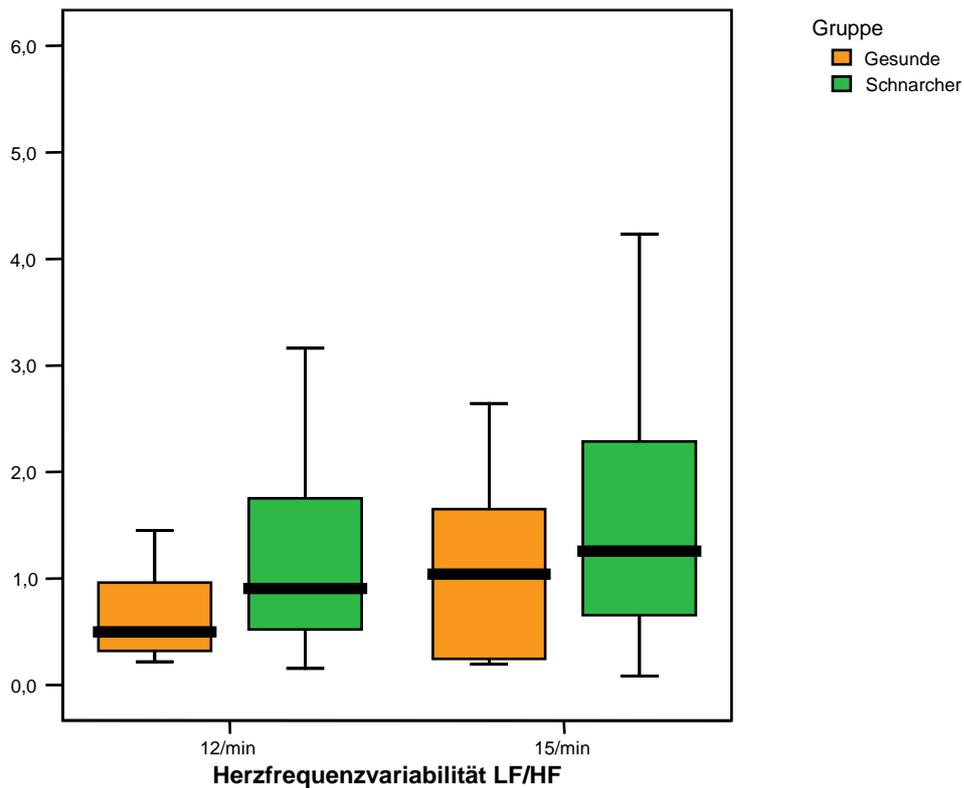
Die Parameter der Herzfrequenzvariabilität (HRV) zeigten keine signifikanten Veränderungen beim Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen bei den verschiedenen Atemfrequenzen.

Im Low frequency Bereich der HRV betrug der Messwert bei 12 Atemzügen/min bei Gesunden  $22,99\text{ms}^2$  und bei Patienten  $21,16$ . Nach einer Erhöhung der Atemfrequenz sanken die Messwerte der LF-HRV bei den gesunden Probanden leicht auf  $18,15\text{ms}^2$  und bei den Patienten auf  $20,58\text{ms}^2$ .

Im High frequency Bereich der HRV lagen die Werte bei 12/min bei den Gesunden bei  $40,18\text{ms}^2$  und bei den Patienten bei  $46,93\text{ms}^2$ . Die Steigerung der Atemfrequenz auf 15/min zeigte bei den Gesunden Werte von  $26,16\text{ms}^2$  und bei den Patienten  $26,23\text{ms}^2$ .

Die HRV-Ratio betrug bei den Gesunden bei 12/min  $0,75$  und  $1,09$  bei 15 Atemzügen/min. Bei den Patienten lag die HRV-Ratio bei 12/min bei  $1,05$  und bei 15/min bei  $1,69$  (Boxplot 12).

Boxplot 12 Herzfrequenzvariabilität LF/HF



### Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Blutdruckvariabilität

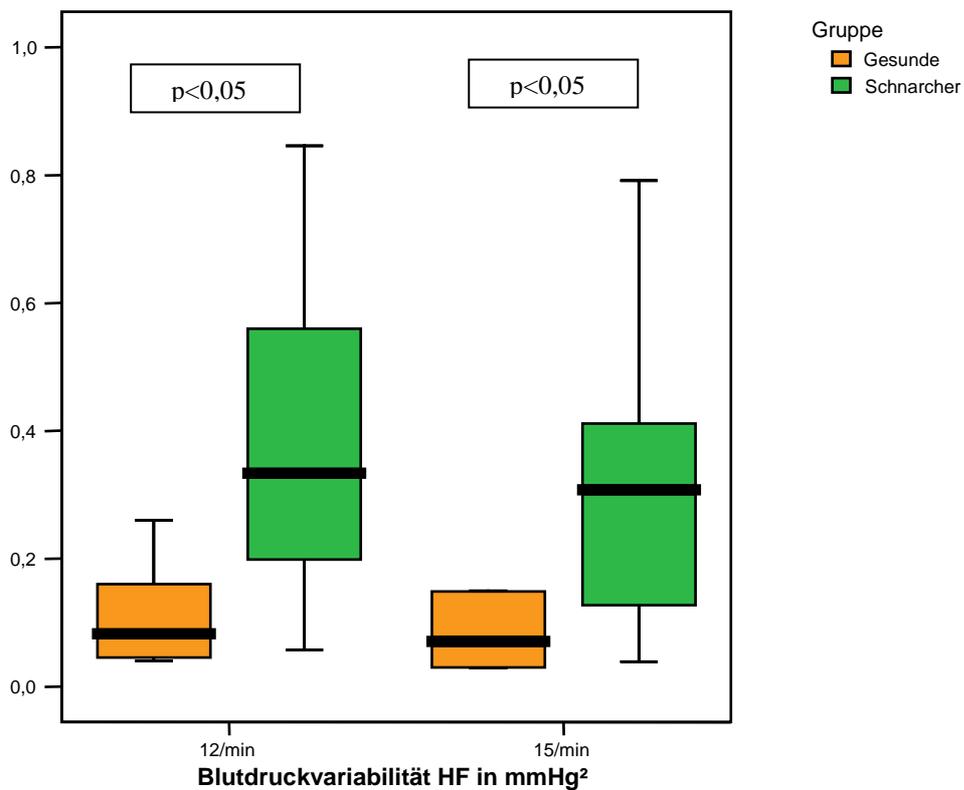
Bei der Blutdruckvariabilität (BDV) konnten signifikante Unterschiede im HF-Bereich bei beiden Atemfrequenzen ermittelt werden. Bei der BDV-Ratio waren nur bei einer AF von 15/min Signifikanzen deutlich. Jedoch wurde eine tendenzielle Signifikanz auch bei einer AF von 12/min erkennbar. Im LF-Bereich der BDV waren keine signifikanten Veränderungen sichtbar.

Die Werte der HF-BDV lagen bei den Gesunden bei einer Atemfrequenz von 12/min bei 0,11mmHg<sup>2</sup> und bei den Patienten bei 0,37mmHg<sup>2</sup>. Dort lag der p-Wert bei 0,004. Nach der Steigerung der Atemfrequenz auf 15/min lagen die Werte für die gesunden Probanden bei 0,10mmHg<sup>2</sup> und für die Patienten mit Primärem Schnarchen bei 0,35mmHg<sup>2</sup>. Hierbei betrug der p-Wert 0,014. Bei beiden Atemfrequenzen stieg die HF-BDV bei den Patienten im Vergleich zu den Gesunden an.

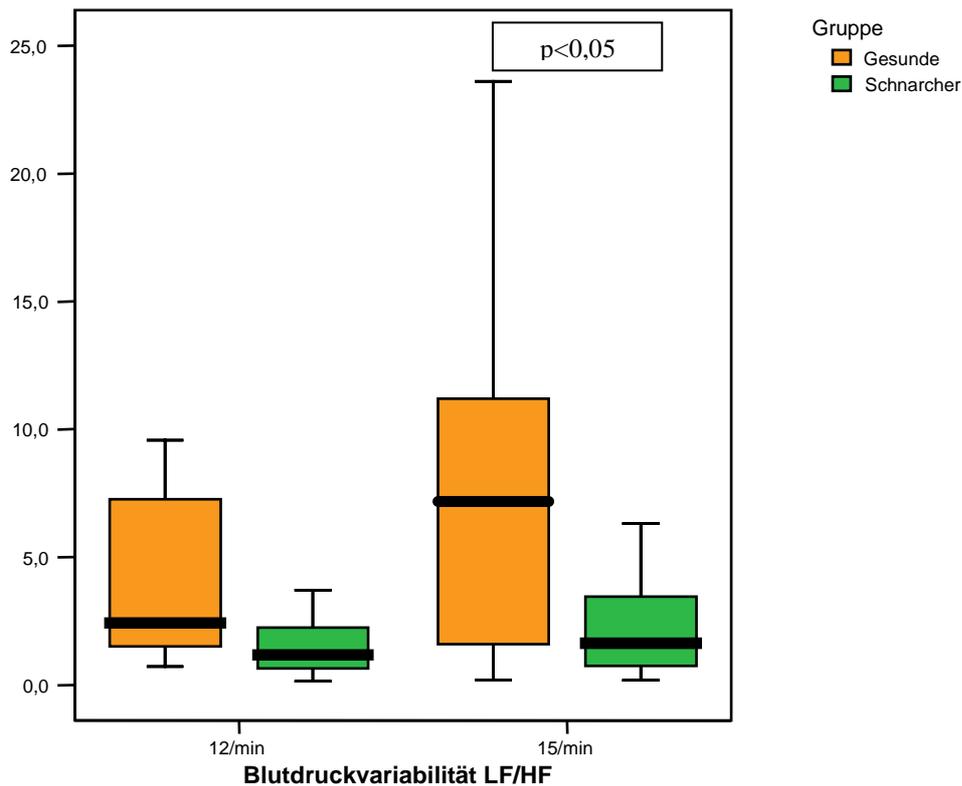
Zur weiteren Beurteilung der Blutdruckvariabilität wird der Quotient der LF- und HF-Power gebildet und als Ratio der BDV bezeichnet. Bei der BDV-Ratio zeigte sich eine

tendenzielle Signifikanz bei einer AF von 12/min mit einem p-Wert von 0,067. Dabei betrug die Ratio bei den Gesunden 3,79 und bei den Patienten 1,58. Eine Signifikanz konnte man jedoch bei einer Atemfrequenz von 15/min erkennen. Hier lag der p-Wert bei 0,05. Hier lag die BDV-Ratio bei den Gesunden bei 7,09 und bei den Patienten bei 2,01. Sowohl bei einer Atemfrequenz von 12/min als auch bei einer von 15/min lag die BDV-Ratio bei den Patienten mit Primärem Schnarchen deutlich niedriger als bei den Gesunden (Boxplot 13 und 14).

**Boxplot 13 Blutdruckvariabilität HF**



Boxplot 14 Blutdruckvariabilität LF/HF



### Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Barorezeptorsensitivität

Zur Beschreibung der Barorezeptorsensitivität (BRS) wurden die  $\alpha$ -Indices aus dem LF- und dem HF-Band genutzt. Als Quadratwurzel aus dem Quotienten von LF(HRV) und LF(BDV) bzw. HF(HRV) und HF(BDV) wird der  $\alpha$ LF- und  $\alpha$ HF- Index in ms/mmHg angegeben.

Der  $\alpha$ LF-Index als ein Parameter der BRS zeigte keine signifikanten Veränderungen.

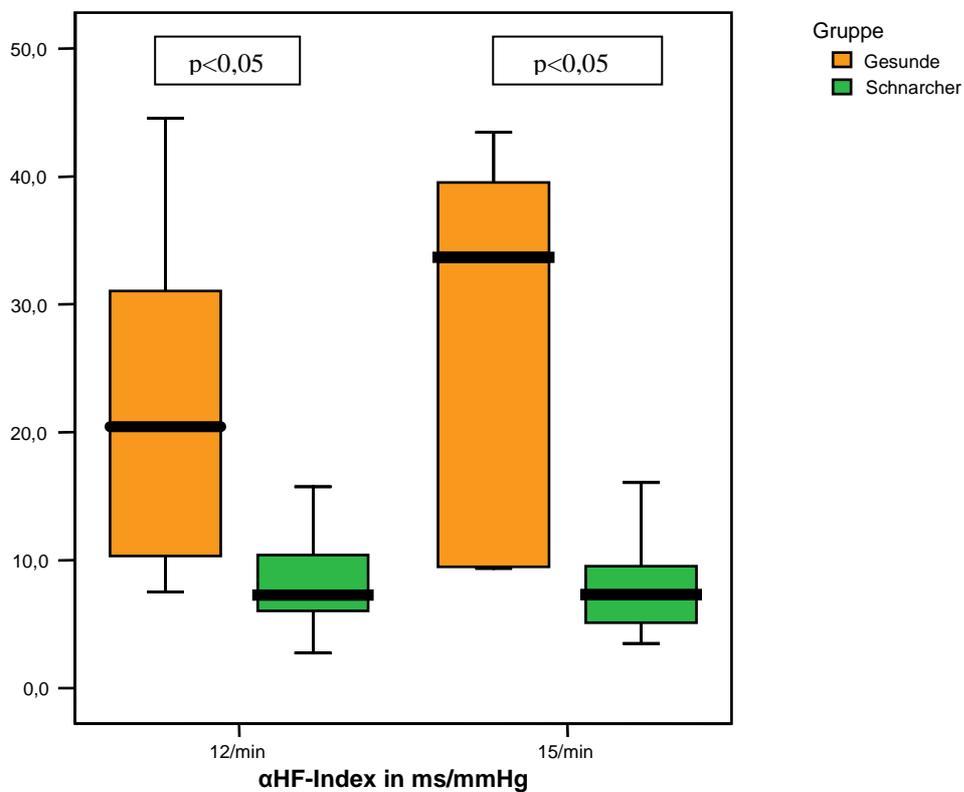
Beim  $\alpha$ HF-Index wurden jedoch bei beiden Atemfrequenzen Signifikanzen beim Vergleich Gesunde gegen Patienten deutlich. Dabei betrug der p-Wert bei 12 Atemzügen/min 0,014 und bei 15 Atemzügen/min 0,021. Die Mittelwerte des  $\alpha$ HF-Index lagen bei 12/min bei den Gesunden bei 22,16ms/mmHg und bei den Patienten bei 9,74ms/mmHg. Bei 15/min betrug die Werte bei den Gesunden 28,20ms/mmHg und bei den Patienten mit Primärem Schnarchen 9,94ms/mmHg.

Auch bei der LF/HF-BRS, welche ebenfalls in ms/mmHg angegeben wird, stellten wir bei beiden Atemfrequenzen signifikante Veränderungen fest. Bei einer AF von 12/min

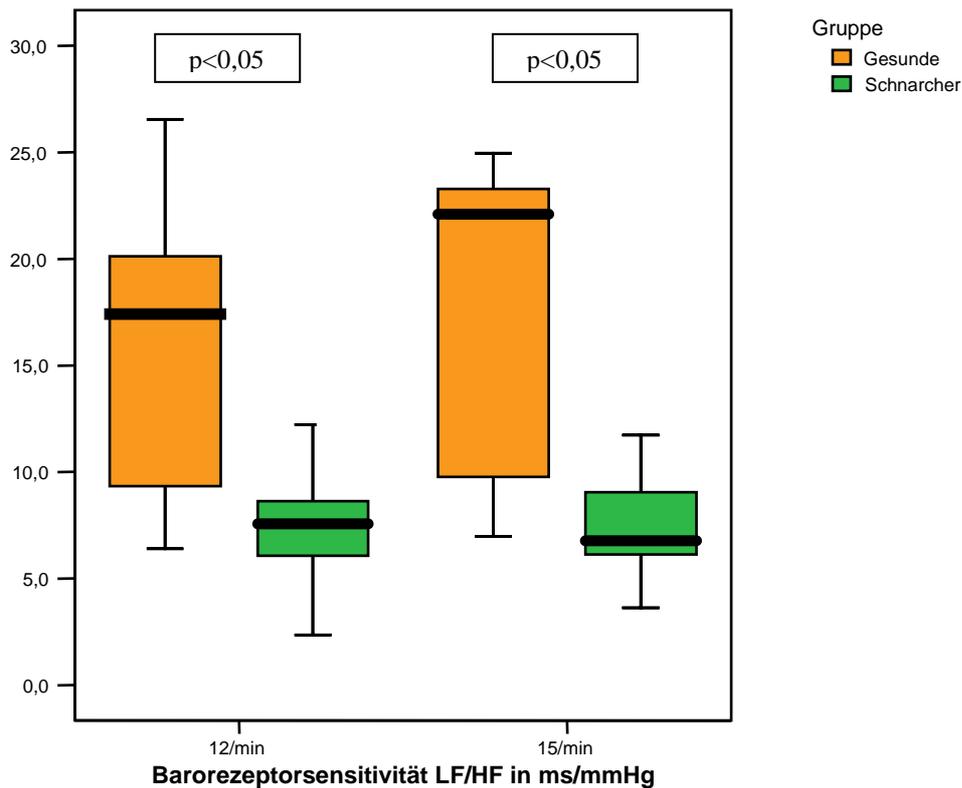
war der p-Wert 0,020, wobei die Mittelwerte der LF/HF-BRS bei den Gesunden 16,24ms/mmHg und bei den Patienten 9,15ms/mmHg betragen. Bei 15 Atemzügen/min lag der p-Wert bei 0,027 und der Mittelwert der Gesunden belief sich auf 17,41ms/mmHg und der der Patienten auf 8,48ms/mmHg.

Im HF- als auch im LF/HF-Bereich der BRS sind somit signifikanten Veränderungen zu erkennen. Bei beiden Atemfrequenzen konnten wir einen deutlichen Abfall der Barorezeptorsensitivität im Bereich des  $\alpha$ HF-Index und der LF/HF-BRS bei den Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden vermerken (Boxplot 15 und 16).

Boxplot 15  $\alpha$ HF-Index



Boxplot 16 Barorezeptorsensitivität LF/HF



#### 4.5 Zusammenfassung

##### Einfluss der Atemfrequenz auf die Parameter des autonomen Tonus

- HPD: Die Erhöhung der AF von 6/min auf 12/min, von 6/min auf 15/min und von 12/min auf 15/min führte zu keiner signifikanten Veränderung
- BDS, BDM, BDD: Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Erhöhung der AF festgestellt werden.
- HRV: Hier traten signifikante Veränderungen im LF-Bereich auf und nur bei einer AF-Erhöhung von 6/min auf 12/min und 6/min auf 15/min. Auch bei der Ratio waren Signifikanzen bei der gleichen AF-Erhöhung vorhanden.
- BDV: Bei der Steigerung der AF von 6/min auf 12/min und von 6/min auf 15/min traten Signifikanzen im LF- und HF- Bereich und bei der Ratio auf. Dies war jedoch nicht bei einer AF-Veränderung von 12/min auf 15/min erkennbar.
- BRS: Signifikante Unterschiede waren hier im LF-Bereich und im LF/HF-Bereich der BRS sichtbar, ebenfalls nur bei einer Veränderung der AF von 6/min auf 12/min und von 6/min auf 15/min.

Bei keinem Parameter des autonomen Tonus konnten signifikante Veränderungen bei einer AF-Erhöhung von 12/min auf 15/min ermittelt werden.

### Einfluss der Messwiederholung auf die Parameter des autonomen Tonus

Bei der Untersuchung der Herzperiodendauer, des Blutdrucks, der Herzfrequenzvariabilität, der Blutdruckvariabilität und der Barorezeptorsensitivität zeigten sich keine signifikanten Veränderungen in Bezug des Einflusses auf die Messwiederholung.

Alle Werte des autonomen Tonus zeigten eine deutliche Stabilität im Kurzverlauf.

### Parameter des autonomen Tonus im Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen bei definierten Atemfrequenzen

- HPD: Bei einer AF von 12/min traten signifikante Unterschiede im Vergleich auf, wobei die HPD bei den Patienten sank. Bei einer AF von 15/min gab es nur eine tendenzielle Signifikanz mit einem Absinken der HPD bei den Patienten.
- BDS, BDM, BDD: Bei allen Blutdruckwerten gab es keine signifikanten Veränderungen im Vergleich Gesunde gegen Patienten bei beiden Atemfrequenzen
- HRV: Auch hier konnten keine signifikanten Unterschiede weder im LF- noch im HF-Bereich noch bei der Ratio bei beiden Atemfrequenzen ermittelt werden.
- BDV: Signifikante Veränderungen konnte bei der BDV im LF-Bereich bei beiden AF erstellt werden, wobei es jeweils zu einem Anstieg der BDV bei den Patienten kam. Bei der Ratio lag eine Signifikanz nur bei einer AF von 15/min vor und einer tendenzielle Signifikanz bei einer AF von 12/min. Bei beiden kam es zu einem Abfall der Ratio bei den Patienten mit Primärem Schnarchen.
- BRS: Hier wurde die Signifikanz im HF-Bereich und im LF/HF-Bereich bei beiden Atemfrequenzen deutlich. Sowohl im LF-Bereich als auch im LF/HF-Bereich war ein Absinken der Werte bei den Patienten erkennbar.

Zusammenfassend kann man sagen, dass die HPD bei den Patienten mit Primärem Schnarchen niedriger, die BDV höher und die BRS niedriger ist im Vergleich zu den schlafgesunden Probanden. Die HRV und der Blutdruck ließen keine signifikanten Unterschiede erkennen.

## 5 Diskussion

### 5.1. Methodendiskussion

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über das Schlafmedizinische Zentrum der Charité. Zum einen wurde anamnestisch das Schnarchen erhoben und zum anderen durch eine Polygraphie dargestellt. Einschlusskriterium für die vorliegende Studie war hier unter anderem ein RDI  $< 5,0/h$ . Limitierend hinsichtlich einer genaueren Aussage über den RDI, ist die Tatsache, dass eine nächtliche Polysomnographie im Schlaflabor nicht durchgeführt wurde.

Das von uns erstellte Tagesprotokoll beinhaltete die Untersuchung der Patienten mit Primärem Schnarchen mit den Atemfrequenzen 6/min, 12/min und 15/min. Andere Studien zum Einfluss der Atemfrequenz erforschten noch größere Spannbreiten. So untersuchten Novak et al. (139) z.B. Atemfrequenzen von 0,05Hz (AF 3) bis 0,46Hz (AF 27,6). Wir wählten diese Einteilung, wie bereits erwähnt, auf Grund der bereits vorliegenden Kontrollgruppe zur Vergleichbarkeit. Bei unserer Studie lag der Schwerpunkt jedoch im Vergleich der Parameter des autonomen Tonus bei definierten Atemfrequenzen von schlafgesunden Probanden zu Patienten mit Primärem Schnarchen. Es konnte hier jedoch kein Vergleich bei einer Atemfrequenz von 6/min durchgeführt werden, da uns keine ausreichenden Vergleichsdaten bei der schlafgesunden Kontrollgruppe vorlagen. Zum einen muss auch erwähnt werden, dass eine AF von 6/min keine physiologische Atemfrequenz in Ruhe widerspiegelt. Auch die Ruheatmung (erster und letzter Punkt des Messablaufs) wurde nicht verglichen, da hier jeder Proband seine eigene nicht kontrollierte Atemfrequenz einhielt.

Dabei wurde die Atemfrequenz verändert, um den bekannten Effekt der AF-Änderung auf die untersuchten Parameter auch in unserem Studiendesign nachweisen zu können.

Hinsichtlich der Aussage des Einflusses der AF auf die gemessenen Parameter des autonomen Tonus müssen durch die geringe Spannweite von 6/min bis 15/min und der Tatsache, dass das Atemzugvolumen nicht überwacht wurde, Einschränkungen berücksichtigt werden.

Zusätzlich muss bedacht werden, dass die Barorezeptorsensitivität ein empfindlicher Parameter ist. So beeinflussen zirkadiane Rhythmik und die Körperlage die gewonnenen Parameter. Dieser Beeinflussung wirkten wir durch standardisierte Messzeiten und vorgeschriebener Körperposition bei allen Messungen entgegen.

Außerdem müssen auch physische und psychische Belastung bedacht und maximal konstant gehalten werden(107). Denn Stress kann z.B. zu einer Vasokonstriktion, einem erhöhten zentralen Sympathikotonus und einem Blutdruckanstieg führen(140).

Aus dieser Betrachtung heraus, kann man erkennen, dass für diese Studien standardisierte Verfahren sehr wichtig sind(98). So haben wir versucht, solche Standards in dieser Studie einzubinden. Ebenfalls befand sich keiner der untersuchten Patienten in einer mentalen oder physischen akuten oder chronischen Stresssituation.

Kritisch zu betrachten ist die Tatsache, dass das Portapress-Gerät nicht den genauen intraarteriellen Blutdruck misst, sondern den fingerarteriellen. Für die praktischen Anwendungen reichen diese Ergebnisse jedoch aus(97). Aber auch für wissenschaftliche Untersuchungen sind sie aussagekräftig, insbesondere dann, wenn Blutdruckschwankungen ausgewertet werden und nicht Absolutwerte.

Ebenfalls zu erwähnen ist die Wichtigkeit der Beseitigung der Artefakte und supraventrikulären Extrasystolen bei der Ausarbeitung der Signalanalyse. Denn diese Faktoren können die Ergebnisse verfälschen und stark beeinflussen.

Der größte Teil der Studien über Patienten mit Primärem Schnarchen kommen aus dem Bereich der Schlafmedizin und der HNO, wo hämodynamische Parameter gemessen werden. Die Parameter des autonomen Tonus (HRV, BDV, BRS) mit Hilfe von Spektral- und Kreuzspektraltheoretischen Analysen wurden bisher nicht bei dieser Patientenklientel gemessen.

Moderne spektralanalytische Methoden einschließlich der bivariaten Analyse wurden bei dieser Studie zur Signalverarbeitung genutzt. Dabei wurden jedoch keine chaostheoretischen Ansätze berücksichtigt. Zu diesem Thema, ob eine Notwendigkeit einer chaostheoretischen Analyse von physiologischen Phänomenen besteht oder nicht, gibt es in der Literatur unterschiedliche Ansichten(141).

Wie Fietze und Diefenbach beschrieben, ist es schwierig eine große Gruppe schlafgesunder Probanden zu rekrutieren. Von 286 Teilnehmern konnten nach Evaluierung und Auswertung der Polysomnographie nur 47 Probanden eingeschlossen werden(115). Wir konnten hier diese Kontrollgruppe als Vergleichsgruppe verwenden und achteten hier zudem auf die Übereinstimmung von Alter, Geschlecht und BMI.

Trotz geringer Anzahl der Patienten ist die vorliegende Studie repräsentativ. Auch Bernardi et al.(142) untersuchte die HRV bei einer Patientengruppe von 10 Personen. In dieser Studie wurden drei Untersuchungszeiträume gewählt. Einmal um die Variabilität zu prüfen und zum anderen später die erhobenen Daten mit denen von Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom, wo bereits Studien durchgeführt wurden, vergleichen zu können.

## **5.2 Einfluss der Atemfrequenz auf den autonomen Tonus bei Patienten mit Primärem Schnarchen**

### Einfluss der Atemfrequenz auf die Herzperiodendauer

Durch die Inspiration entsteht ein gesteigerter venöser Rückstrom, der zu einem vermehrten Auswurfvolumen und einem erhöhten arteriellen Blutdruck führt. Entgegen diesem Mechanismus wirkt gleichzeitig die Aktivierung von kardialen Reflexen, wobei der vagale Anteil erregt und der sympathische Anteil gehemmt wird. Somit nehmen Blutdruck und Herzfrequenz wieder ab.

Steigert man nun die Atemfrequenz, so beschleunigen sich auch diese Regelmechanismen.

Die Herzperiodendauer wurde durch eine Erhöhung der Atemfrequenz in der vorliegenden Studie nicht signifikant verändert. Zu diesen Ergebnissen kamen auch Endres et al. bei der Untersuchung von schlafgesunden Probanden(128), sowie Brown et al.(143) und Pitzalis et al.(46). Im Gegensatz dazu beschreibt Novak et al.(139) einen Anstieg der Herzfrequenz.

Zu erklären sind die Ergebnisse dadurch, dass unter kontrollierter, mittels Metronom, vorgegebener Atemfrequenz die vagale Aktivität zunächst steigt und bei zunehmender Atemfrequenz sinkt. Dabei kann es zu einer Kompensation dieser beiden entgegengesetzten Mechanismen kommen. Patwardan et al. (144) spricht im Gegensatz dazu davon, dass die Kontrolle der Atemfrequenz zu keiner Veränderung der vagalen Aktivität in der kardiovaskulären Regulation führt. Demzufolge hätte es zu einer Verkürzung der HPD kommen müssen. Im Gegensatz zu Endres et al., die die Konstanz der HPD durch die nur geringen Erhöhung der Atemfrequenz von 12/min auf 15/min zurückführt, wurden bei uns größere Atemfrequenzabstände (6/min bis 15/min) gewählt, die auch zu keinen signifikanten Unterschieden führten.

## Einfluss der Atemfrequenz auf den Blutdruck

Auch hier traten bei Erhöhung der Atemfrequenz von 6/min zu 12/min auf 15/min keine signifikanten Unterschiede beim systolischen, diastolischen oder mittleren Blutdruck auf. Damit unterliegt der Blutdruck in unserer Studie nicht der Atemfrequenzänderung.

Auch in diesem Fall beschreiben Endres et al. (128) und Pitzalis et al. (46) ähnliche Ergebnisse. Novak et al. (139), der den Einfluss der AF bei 16 gesunden Probanden testete, und Bernardi et al. (145) dagegen ermittelten eine Zunahme des BDS bei Anstieg der Atemfrequenz. Bei Nowak et al. wurde die Atemfrequenz kontinuierlich von 3/min auf 27,6/min erhöht. In diesem Bereich nahm der BDS zu und ab und zeigte auch Bereiche, wo er konstant blieb (zwischen 15/min und 18/min). Bernardi dagegen untersuchte den Einfluss von lautem und stillem Lesen. Dabei fand er heraus, dass die durch das Lesen erhöhte Atemfrequenz die HRV und BDV beeinflusst. Diese atembedingt erniedrigte Herzfrequenz könnte so zu einer Verschiebung des autonomen Tonus hin zum sympathischen Anteil führen.

Endres et al. untersuchte dabei den Einfluss der Atemfrequenz auf die HPD bei schlafgesunden Probanden mit und ohne Überdruckbeatmung (10mbar) kam. Da es nur unter Beatmungstherapie von 10mbar zu einem Anstieg der HPD kam, ist dies auf den Überdruck und nicht auf die Atemfrequenzänderung zurückzuführen.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Novak und Bernardi mit der vorliegenden Studie ist eingeschränkt, da doch teilweise sehr unterschiedliche Versuchsbedingungen vorliegen(139;145).

## Einfluss der Atemfrequenz auf die Herzfrequenzvariabilität

In der vorliegenden Studie kann man erkennen, dass die Atmung einen deutlichen Einfluss auf die HRV hat.

Mit Steigerung der Atemfrequenz sanken die HRV-Ratio und die LF-HRV. Die HF-HRV zeigte keine signifikanten Veränderungen. Entgegengesetzt dazu sind die Ergebnisse von Endres et al.(128) bei der Untersuchung von schlafgesunden Probanden. Hier ermittelte man eine Reduktion der HF-HRV und unveränderte Werte für die LF-HRV und HRV-Ratio bei zunehmender Atemfrequenz. Auch Novak et al.(139) kamen zu ähnlichen Ergebnissen wie Endres. Nach dem de Boers(146) Modell werden die hochfrequenten Schwingungen, HF-HRV, von der Atmung über Änderung des venösen

Rückstroms und des Blutdrucks mittels Barorezeptor vagal auf die Herzfrequenz vermittelt. Demzufolge ist ein Absinken der HF-HRV bei höherer Atemfrequenz durch eine verminderte vagale Übertragung der Blutdruckschwingungen auf die Herzfrequenz zu erklären.

Um Änderungen der sympathischen Aktivität erkennen und beurteilen zu können, nimmt man oft den Quotient LF/HF (HRV-Ratio) aus dem HRV-Spektrum(74). Einige Studien stellen diesen Parameter als Marker für eine allübergreifende sympathische Aktivität in Frage(147).

In unserer Studie kam es jedoch zu einer Abnahme der sympathischen Aktivität bei steigender Atemfrequenz. Dies ist zum einen erklärbar durch die entspannte Liegeposition während der Messung, bei der die sympathische Aktivität sinkt, und zum anderen durch das Durchschnittsalter der Patienten. Kuo et al. konnten eine signifikante Abnahme der HRV-Ratio bei der Untersuchung der Altersabhängigkeit des autonomen Tonus feststellen, welche sich vor allem bei Männern am ausgeprägtesten zeigte(148). Schachinger et al.(149) untersuchten den Einfluss der Atemfrequenz auf den autonomen Tonus an 108 Probanden durch Korrelationsanalysen zwischen AF und HRV bzw. BDV. Dabei fanden sie deutliche atemfrequenzabhängige Veränderungen heraus. Hier kam es zu einer Abnahme der LF und HF bei zunehmender Atemfrequenz. Auch Brown et al.(143) entdeckte einen Abfall der LF-HRV und HF-HRV bei 9 gesunden Probanden.

Signifikant ist in der vorliegenden Studie jedoch nur der Vergleich zwischen einer AF von 6/min auf 12/min bzw. 15/min. Bei der Gegenüberstellung der Atemfrequenzen von 12/min und 15/min kann man keinen signifikanten Unterschied feststellen.

Das so genannte „slow Breathing“ (AF von 6/min) wurde auch von Torok et al.(150) behandelt. Dort untersuchte man 9 Teilnehmer und beschrieb erhöhte Werte der HRV bei „slow breathing“ im Gegensatz zur Hyperventilation. Dabei hat die Stimulation des arteriellen Barorezeptors den größten Einfluss auf die HRV.

Auch Bernardi et al.(142) untersuchte bei 10 Probanden die HRV Atemfrequenzen von 5/min und 15/min. Hier beschrieb er eine Zunahme der sympathischen Aktivität bei steigender Atemfrequenz und somit einen Abfall der HRV.

Zamaklar – Trifunovic et al.(151) befasste sich mit dem Einfluss der Atemfrequenz von 6/min auf die HRV bei 55 Patienten mit Herzfehlern und verglich diese mit 14 gesunden Probanden. Die HRV beurteilt die sympathovagale Kontrolle der Herzfrequenz. „Slow breathing“ steigert die parasymphatische und senkt die sympathische Aktivität. Auch in

dieser Studie zeigten sich erhöhte Werte der LF-HRV bei niedriger Atemfrequenz (6/min).

### Einfluss der Atemfrequenz auf die Blutdruckvariabilität

So wie die Herzfrequenzvariabilität ist auch die Blutdruckvariabilität (BDV) als ein Parameter des autonomen Tonus. Dieser Parameter wurde bisher jedoch weniger intensiv untersucht als die HRV und ist auch weniger verstanden worden.

In dieser Studie zeigte sich eine Abhängigkeit der BDV von der Atemfrequenz. Hierbei kam es zu einem signifikanten Abfall der BDV-Ratio und der LF-BDV bei einer AF von 6/min auf 12/min und wieder zu einem leichten, wenn auch nicht signifikanten Anstieg von 12 Atemzügen /min auf 15/min. Dies spricht für eine gesteigerte vagale Aktivität bei 6 Atemzügen/min und einer vermehrten sympathischen Aktivität bei 12 und 15 Atemzügen/min. Die HF-BDV stieg jedoch mit zunehmender Atemfrequenz an, jedoch traten Signifikanzen nur bei einem Anstieg von 6 Atemzügen/min auf 12/min.

Studiengruppen, die ebenfalls die BDV untersuchten, kamen zu ähnlichen als auch zu abweichenden Ergebnissen. So ermittelten Endres et al.(128) ebenfalls einen Anstieg der BDV-Ratio von einer Steigerung der AF von 12/min auf 15/min. Dabei untersuchte sie nicht die Veränderung der BDV bei Erhöhung von 6 Atemzügen/min auf 12 bzw. 15/min. Die HF-BDV und die LF-BDV blieben bei ihr jedoch unverändert. Dagegen beschrieben Pitzalis et al.(152), Laude et al.(153) und Schäfer et al.(154) eine Änderungen der HF-BDV mit Änderung der Atemfrequenz.

Schächinger et al.(149) berichteten über eine Reduktion sowohl in LF-BDV als auch in HF-BDV.

Zu erklären sind die Ergebnisse dadurch, dass der Atemfrequenzanstieg von 12/min auf 15/min ein zu geringer Stimulus ist, um Signifikanzen auszulösen. Der Anstieg der AF von 6/min auf 12 bzw. 15/min zeigt jedoch den deutlichen Einfluss vom Parasympathikus im niederfrequenten Bereich und die sympathische Wirkung im höherfrequenten Bereich. Ein Anstieg der BDV-Ratio spiegelt somit eine Verschiebung des autonomen Tonus mit verminderter vagaler und/oder sympathischer Aktivität wider. Auch hier kam Pitzalis et al. (152) zu ähnlichen Ergebnissen.

Allerdings ist zu bedenken, dass das Atemzugvolumen einen Einfluss auf die respiratorischen Schwankungen haben kann. Dieses Atemzugvolumen wurde in unserer Studie nicht kontrolliert, um den Patienten die Atmung zu erleichtern.

## Einfluss der Atemfrequenz auf die Barorezeptorsensitivität

Auch zeigte sich hier sowohl beim  $\alpha_{LF}$ -Index als auch beim  $\alpha_{HF}$ -Index und der Baro-LF/HF eine signifikante Veränderung in Form von Absinken der Werte bei der Erhöhung der Atemfrequenz. Allerdings tritt diese Signifikanz nur bei einer Erhöhung der Atemfrequenz von 6/min auf 12 bzw. 15/min auf. Es zeigte sich keine Veränderung bei einer Atemfrequenzerhöhung von 12/min auf 15/min. Letzteres stimmt mit den Ergebnissen von Endres et al.(128) bei der Untersuchung von gesunden Probanden überein. Auch Saul et al.(155) kam zu diesen Ergebnissen. Pitzalis et al.(152) untersuchte Normalpersonen und beschrieb ein Absinken des  $\alpha$ -Index bei steigender Atemfrequenz (AF 6 zu 10/min bzw. zu 16/min).

Auch bei der Beurteilung der Barorezeptorsensitivität ist der Einfluss des „slow breathing“ signifikant.

Joseph et al.(156) untersuchte die Wirkung unterschiedlicher Atemfrequenzen (6/min und 15/min) auf die BRS. Die Studie präsentierte, dass bei „slow breathing“ die BRS ansteigt und bei Hyperventilation sinkt. Dieser Effekt trat bei gesunden Probanden sowie an Patienten mit arterieller Hypertonie auf. Das Ergebnis kann ein möglicher Weg zum Management der arteriellen Hypertonie sein.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch Bernardi et al. bei der Untersuchung von Patienten mit chronischen Herzfehlern(47;48).

Es lässt sich somit zusammenfassend folgern, dass die Erhöhung der Atemfrequenz nur dann signifikante Veränderungen erbringt, wenn der Stimulus der Änderung groß genug ist (von 6/min auf 12 bzw. 15/min). Bei einer Erhöhung von 12/min auf 15/min zeigt sich kein signifikanter Einfluss der Atemfrequenz auf die vagale Reflexkontrolle und die Sensitivität des Barorezeptors.

### **5.3 Einfluss der Messwiederholung auf die Parameter des autonomen Tonus**

Die Daten für die Parameter des autonomen Tonus zeigten während der Messwiederholung in allen Punkten Stabilität. Hier kam es nicht zu signifikanten Veränderungen.

Dies stimmt mit den Ergebnissen von Endres et al.(128) überein, die die Herzfrequenzvariabilität, die Blutdruckvariabilität und die Barorezeptorsensitivität bei

gesunden Probanden untersuchten. Auch Glos et al.(130) kam zu ähnlichen Ergebnissen bei der Untersuchung von Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndrom.

Der Einfluss der Messwiederholung in Hinblick auf die Kurzzeitvariabilität wurde ebenfalls von Bonsignore et. al(32) untersucht. Dabei sollten Veränderungen der Parameter der des autonomen Tonus nach dem Einsatz von CPAP über einen kurzen Zeitraum festgestellt werden. Bei längerfristigem Einsatz von CPAP ist auch die Untersuchung der Langzeitvariabilität der Parameter interessant.

Dieser Messablauf wurde unter anderem gewählt, um ein Ausgangspunkt für erneute Studien darzustellen. So interessiert uns auch der Vergleich zwischen Kurzzeit- und Langzeitvariabilität.

#### **5.4 Parameter des autonomen Tonus im Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen bei einer Atemfrequenz von 12/min und 15/min**

##### Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Herzperiodendauer

Wie bereits im Ergebnisteil beschrieben, kam es bei den Patienten mit Primärem Schnarchen zu einem Abfall der Werte für die Herzperiodendauer im Vergleich zu gesunden Probanden. Signifikant war dieser Abfall nur bei einer Atemfrequenz von 12/min. Jedoch konnte auch bei einer AF von 15/min ein Absinken der Werte für die HPD beobachtet werden, wenn auch dieser Unterschied nicht signifikant ausfiel.

Ein Vergleich von Schnarchern zu Schlafgesunden hat es in dieser Form nicht gegeben.

Jedoch befassten sich viele Studien mit der Veränderung der Herzperiodendauer bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom vor und nach CPAP-Beatmung. So stellten Fietze et al.(157) fest, dass nach Applikation von positiver Überdruckbeatmung bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom es zum Anstieg der HPD kam, das heißt zu einem Sinken der Herzfrequenz. Weiterhin wurden Patienten mit mildem Schlafapnoe-Syndrom mit gesunden Probanden im REM- und NREM-Schlaf verglichen. Dabei zeigte sich ebenfalls ein Abfall der HPD, also ein Anstieg der Herzfrequenz, bei den Patienten mit mildem OSAS. Endres et al.(128) untersuchten gesunde Patienten vor und nach CPAP-Beatmung und stellte dabei einen Anstieg der HPD fest. Dabei wurde der Anstieg der HPD durch erhöhten Vagotonus begründet.

Das Absinken der HPD bei den Patienten mit Primärem Schnarchen gegenüber den gesunden Probanden könnte auf einen verminderten Vagotonus zurückgeführt werden bzw. auf eine gesteigerten sympathische Aktivität. Somit ist bei diesem Vergleich eine negative Veränderung des autonomen Tonus bei Patienten mit Primärem Schnarchen erkennbar.

### Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf den Blutdruck

In der vorliegenden Studie konnten weder beim systolischen, diastolischen noch beim mittleren Blutdruck signifikante Unterschiede zwischen Patienten und gesunden Probanden ermittelt werden. Auch eine Atemfrequenzerhöhung von 12/min auf 15/min hatte keinen Einfluss auf den Blutdruck.

Ein Anstieg des diastolischen Blutdrucks könnte für eine Zunahme des peripheren Widerstands sprechen, eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks eher für einen Anstieg des kardialen Auswurfvolumens. Beide Effekte wurden nicht bei den Patienten mit Primärem Schnarchen beobachtet.

Terry Young et al.(6) untersuchten Patienten mit Schnarchsymptomatik mit einem AHI unter 5/h und Patienten mit einem AHI > 5/h, > 15/h und >30/h während der Nacht und am Tage und stellte sie schlafgesunden Probanden ohne Schnarchsymptomatik gegenüber. Dabei ermittelte sie einen geringen jedoch signifikanten Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks beim Vergleich schlafgesunder Probanden gegen Patienten mit Primärem Schnarchen. Diese Ergebnisse konnten von uns nicht bestätigt werden, was eventuell daran lag, dass Young et al. nur von schlafgesunden Probanden spricht und Patienten mit einem Upper-airway-resistance-Syndrom nicht ausgeschlossen wurden. Andererseits kann auch die geringe Gruppengröße unserer Studie ein Grund dafür sein. Da die aufgeführten Studien ein anderes Design und eine andere Patientenauswahl besitzen, sind sie nur bedingt vergleichbar.

Leroy et al.(71) kam zu ähnlichen Ergebnissen wie wir beim Vergleich Gesunden (AHI < 5/h) gegen Patienten mit Schnarchen ohne Schlafapnoe (AHI < 15/h) und mit Schlafapnoe (AHI > 15/h). Weder beim systolischen noch beim diastolischen Blutdruck kam es zu signifikanten Veränderungen beim Vergleich der Gruppen zueinander. Ausschließlich bei der Blutdruckvariabilität traten Signifikanzen auf.

Li et al. untersuchten Kinder mit primärem Schnarchen, schlafgesunden Kinder, Kinder mit einem AHI von 1-3 und Kinder mit einem AHI >3. Dabei zeigte sich, dass der nächtliche diastolische Blutdruckwert bei Kindern mit primärem Schnarchen signifikant erhöht ist gegenüber den Vergleichsgruppen(158).

Insgesamt kann man sagen, dass das Primäre Schnarchen in unsrer Studie den Blutdruck und das Auswurfvolumen kaum oder nur gering beeinflusst.

### Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Herzfrequenzvariabilität

Die periodischen Änderungen der Herzfrequenz werden durch die Herzfrequenzvariabilität beschrieben. Sie dient außerdem der Charakterisierung des autonomen Tonus. Ihre Bedeutung hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos wurde durch große Studien bei Herzinfarktpatienten belegt.

Im Gegensatz zur Barorezeptorsensitivität, welche vor allem die vagale Reflexaktivität widerspiegelt, gibt die Analyse der Herzfrequenzvariabilität Einblicke in die tonische Aktivität des Parasympathikus. Vor allem die HF-HRV zeigt die efferente vagale Aktivität(159), dagegen gibt die LF-HRV besonders die sympathische Aktivität wieder.

Um die Herzfrequenzvariabilität zu analysieren wurden in der vorliegenden Studie die LF-HRV, die HF-HRV und die HRV-Ratio herangezogen und berechnet. So soll die HRV-Ratio den autonomen Tonus beschreiben. LF-HRV und HF-HRV dienen dabei als genauere Beschreibung des sympathischen bzw. parasympathischen Einflusses auf Änderungen der HRV.

Auch die nachfolgenden zitierten Studien nutzen häufig die HRV-Ratio als Beschreibung der HRV sowie absolute Werte für LF und HF. Außerdem erhält man durch die nicht normierten Werte von LF und HF gute Rückschlüsse auf parasympathische und sympathische Aktivität. Damit ist eine gute Vergleichbarkeit gewährleistet.

In dieser Studie zeigte sich kein signifikanter Unterschied der HRV im Vergleich gesunde Probanden gegen Patienten mit Primärem Schnarchen bei Atemfrequenzen von 12/min bzw. 15/min.

Gates et al.(160) untersuchte die Herzfrequenzvariabilität mit und ohne CPAP-Therapie bei Patienten mit Primärem Schnarchen und verglich diese mit einer gesunden Kontrollgruppe. Es zeigte sich hier eine Zunahme der sympathischen Aktivität und eine

Abnahme der parasympathischen Aktivität bei den Schnarchern im NREM-Schlaf gegenüber der Kontrollgruppe jedoch nur unter CPAP-Therapie. Ohne CPAP-Therapie zeigten sich im Vergleich keine signifikanten Veränderungen.

Malberg et al.(23) hingegen verglich eine gesunde Probandengruppe gegen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. Hier kam es zu einer signifikanten Veränderung der HRV. In Studien, die sich Vergleichen zwischen gesunden Probanden und Patienten mit kardialen Erkrankungen wie z.B. arterielle Hypertonie oder Z.n. Myokardinfarkt, gewidmet haben, kamen ebenfalls zu solchen Ergebnissen wie Malberg (61;161;162).

Andere Studien zeigten, dass obstruktives Schnarchen ein prädisponierender Faktor für arterielle Hypertonie ist und es bei Patienten mit normotensiver obstruktiver Schlafapnoe zu einem Anstieg der sympathischen Aktivität kommt(6;163).

Zu diskutieren ist ebenfalls, ob Primären Schnarchen einen Langzeiteffekt auf die Herzfrequenzvariabilität aufweist.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Primäres Schnarchen keinen Einfluss auf die Herzfrequenzvariabilität in unserer Studie zeigt. Allerdings kann man nicht ausschließen, dass die von uns untersuchten Patienten eine genetische Prädisposition für das Verhalten von Sympathikus und Parasympathikus haben Gates et al(160).

#### Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Blutdruckvariabilität

Durch die Blutdruckvariabilität werden die kurzfristigen periodischen Schwankungen des Blutdrucks infolge von Veränderungen durch Atmung und Vasomotorik beschrieben(75;76).

Der sympathische Anteil des vegetativen Nervensystems wird durch die LF-BDV vermittelt. Die hochfrequenten Schwingungen der HF-BDV werden dagegen über Veränderungen des venösen Rückstroms zum rechten Herzen mechanisch auf den Blutdruck übertragen. Diese treten überwiegend im systolischen und weniger im diastolischen oder mittleren Blutdrucksignal auf(128). Das heißt, dass LF-BDV vorwiegend die sympathische Aktivität widerspiegelt und HF-BDV den mechanischen Einfluss der Atmung auf den systolischen Blutdruck(128;164).

In der vorliegenden Studie wurden keine signifikanten Unterschiede im LF-Bereich festgestellt. Man konnte aber eine, wenn auch nicht signifikante Erhöhung der LF-BDV bei den Patienten erkennen. Im HF-Bereich und bei der BDV-Ratio ermittelten wir

Signifikanzen im Vergleich gesunde Probanden gegen Patienten mit Primärem Schnarchen. Dabei stieg die HF-BDV bei den Patienten deutlich an. Dadurch dass die LF-BDV weniger anstieg als die HF-BDV war die Ratio bei den Patienten niedriger als bei den Probanden. Bei der BDV-Ratio traten diese signifikanten Unterschiede nur bei einer AF von 15/min auf, bei der HF-BDV bei beiden Atemfrequenzen.

Derzeit existieren kaum Studien, die sich mit diesem Vergleich in der Form auseinandergesetzt haben, da bisher galt, dass Patienten mit Primärem Schnarchen, gesund sind. Es gibt jedoch Studien, die Vergleiche mit anderen Kollektiven antraten.

Leroy et al.(71) untersuchte die Blutdruckvariabilität bei Patienten mit und ohne Schlafapnoe. Er stellte bei dieser Studie eine erhöhte Blutdruckvariabilität bei Patienten mit Schlafapnoe fest im Gegensatz zu den Patienten ohne Apnoen.

Lombardi et al.(81) verglichen ebenfalls gesunde Probanden mit Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Dabei stellten sie eine deutliche Erhöhung der BDV bei den Patienten fest. Malberg et al.(23) stellten gesunde Probanden mit Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie gegenüber und ermittelten signifikante Unterschiede im LF- und HF-Bereich der BDV sowie bei der BDV-Ratio fest. Weller et al.(165) untersuchte Kinder mit obstruktiver Schlafapnoe und verglich diese mit einer gesunden Kontrollgruppe. Dabei stellten sie einen deutlich höheren Anteil der sympathischen Aktivität in der Patientengruppe fest. Cottin et al.(88) fanden heraus, dass eine Zunahme der BDV als ein Zeichen für eine erhöhte sympathische Aktivität gilt, wobei eine Erhöhung der Atemfrequenz zu einem Absinken der HF der BDV und ein Lagerungswechsel mit dem Kipptisch zu einem Anstieg der LF der BDV führen(87).

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass bei Patienten mit Primärem Schnarchen ähnliche Veränderungen auftreten in Bezug auf die Blutdruckvariabilität wie bei Patienten mit Schlafapnoe. Dabei scheint der sympathische Einfluss geringer bei den Schnarchern, da die LF-BDV keine signifikanten Veränderungen aufweist. Dagegen ist eine deutliche Veränderung des venösen Rückstroms zum rechten Herzen zu erkennen, da die HF-BDV sich im Vergleich zu den gesunden Probanden signifikant erhöht hat.

## Vergleich Gesunde gegen Patienten mit Primärem Schnarchen in Bezug auf die Barorezeptorsensitivität

Die Barorezeptorsensitivität kennzeichnet im Allgemeinen, die Größe der Rezeptorantwort auf einen Reiz oder auch die Empfindlichkeit der Barorezeptoren auf arterielle Blutdruckschwankungen. Das heißt, unter der BRS versteht man, wie stark sich die HPD (parasympathischer Baroreflex) bzw. die sympathische Nervenaktivität (sympathischer Baroreflex) in Reaktion auf die Blutdruckauslenkung ändert. Unter Ruhebedingungen beschreibt die BRS den Zustand des autonomen Tonus (36;44) Das Ergebnis eines optimal funktionierenden Baroreflexes sollte eine effektive Dämpfung von kurzfristigen Blutdruckschwankungen sein. Durch klinische Studien wurde bekannt, dass die BRS bei Hypertonikern, Patienten mit Herzerkrankungen, Rauchern und OSAS-Patienten vermindert ist(33;85;166). Klinische Studien an Patienten nach akutem Myokardinfarkt und an Patienten mit Diabetes mellitus zeigten, dass eine gestörte Baroreflexfunktion die kardiovaskuläre Mortalität erhöht(36).

In der vorliegenden Studie zeigten sich signifikante Veränderungen beim Vergleich Gesunde gegen Schnarcher im Bereich des  $\alpha$ -HF-Index und der Baro-LFHF bei einer Atemfrequenz von 12/min und 15/min. In beiden Fällen kam es zu einem Absinken der Parameter bei den Patienten mit Primärem Schnarchen. Der  $\alpha$ -LF-Index jedoch zeigte keine signifikanten Veränderungen im Vergleich.

Dennoch ist es sehr interessant, dass diese signifikanten Veränderungen, wenn auch nicht beim  $\alpha$ -LF-Index, bereits am Tage und im wachen Zustand auftreten.

Der Abfall des  $\alpha$ -HF-Index kann für eine verminderte vagale Reflexaktivität sprechen, hervorgerufen durch eine verminderte Stimulation der Lungendehnungsrezeptoren bzw. durch eine Verminderung des endexpiratorischen Lungenvolumens(128). Ein erniedrigter  $\alpha$ -HF-Index, welchen man auch bei Hypertonikern findet, kann eine verminderte Pufferkapazität im System bedeuten. Kommt es dann zu kurzfristigen Veränderungen, ist es möglich, dass das System in einen instabileren Zustand fällt (167). Die Veränderung des  $\alpha$ -HF-Index kann andererseits auch durch periphere oder zentrale Modulation hervorgerufen werden.

Der Abfall des  $\alpha$ -HF-Index ist jedoch nicht unbedingt auf eine vagale Veränderung der Kontrolle des Barorezeptors zurückzuführen, sondern kann auch durch einen verminderten intrathorakalen Druck auf Grund der gleichmäßigen und verlangsamten bzw. beschleunigten Atemfrequenz verursacht werden.

Endres et al.(128) untersuchte bei gesunden Probanden den Einfluss der Überdruckbeatmung auf den autonomen Tonus. Sie ermittelte einen Anstieg des  $\alpha$ -HF-Index und begründete diesen durch einen Anstieg des intrathorakalen Druck unter Überdruckbeatmung bzw. durch eine erhöhte vagale Reflexaktivität. Gates et al.(160) untersuchten ebenfalls Patienten mit Primärem Schnarchen während des Schlafens und stellten sie einer Kontrollgruppe gegenüber, welche mit CPAP behandelt wurden. Sie stellten eine Reduzierung der Barorezeptorsensitivität während der Nacht bei Patienten mit Primärem Schnarchen. Keine verminderte BRS wurde jedoch bei der Kontrollgruppe, welche mit CPAP therapiert wurde, festgestellt. Mateika et al.(95) dagegen verglichen Messungen von Patienten mit Primärem Schnarchen am Tage und im Non-REM Schlaf miteinander. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Messung am Tag und während des Non-REM Schlafes. Ihre Analysen zeigten, dass es eine signifikante Beziehung existiert zwischen der Schnarchfrequenz und der Abnahme der Barorezeptorsensitivität. Auch Fietze et al. kam beim Vergleich Gesunder gegen Patienten mit OSAS im REM- bzw. NREM-Schlaf auf ein Absinken der BRS bei den Patienten. Auch dort zeigte sich eher ein Abfall des  $\alpha$ -HF-Index als des  $\alpha$ -LF-Index.

In dieser Studie zeigte sich keine Veränderung des  $\alpha$ -LF-Index. Auch bei Endres et al. zeigte sich keine Veränderung des  $\alpha$ -LF-Index(128). Pagani et al. erklärt einen Anstieg des  $\alpha$ -LF-Index als eine Veränderung der BRS in der vegetativen Balance(28).

Dennoch scheinen die Verhältnisse im HF-Bereich weniger erklärt. Wie bereits beschrieben, können die Veränderungen durch eine modifizierte Aktivität des Sympathikus als auch über periphere Reflexe (z.B. Lungendehnungsrezeptoren) hervorgerufen werden(168). De Boer et al. stellten fest, dass ab einer Atemfrequenz von  $>0,2\text{Hz}$  (AF 12) die Barorezeptorsensitivität fast ausschließlich vagal vermittelt wird(169). In der vorliegenden Studie wurden Atemfrequenzen von 12/min und 15/min gewählt, so dass von einem fast reinen vagalen Einfluss ausgegangen wurde.

Gates et al. untersuchten die Barorezeptorsensitivität bei Schnarchern sowie einer schlafgesunden Kontrollgruppe vor und nach CPAP. Dabei zeigten sich bei den Schnarchern zuerst bei der Barorezeptorsensitivität nächtliche Alterationen vor anderen kardiovaskulären Veränderungen(170).

Zusätzlich zum  $\alpha$ -HF-Index wurden weitere Parameter der BRS wie der CRI und das kreuzspektralanalytisch berechnete Gain von Pitzalis et al. untersucht. Dabei kam es bei Anstieg der Atemfrequenz zu einem Abfall der BRS(152).

Insgesamt kann auch hier deutlich gemacht werden, dass der autonome Tonus bei den Patienten negativ verändert ist.

## 6 Zusammenfassung

Die Statistiken aus den Industrieländern zeigen immer wieder als häufigste Todesursachen die Herz-Kreislaufkrankungen. Viele Studien haben bereits gezeigt, dass das Risiko für Erkrankungen dieser Art, vor allem für die arterielle Hypertonie, mit der obstruktiven Schlafapnoe in Zusammenhang zu bringen ist. Dabei scheint die gesteigerte sympathische Aktivität, Ursache für die Erhöhung des Blutdrucks zu sein. Unsere Frage war bei der vorliegenden Studie, ob es auch bei Patienten mit Primärem Schnarchen zu einer gesteigerten sympathischen Aktivität kommt.

Ein weiteres Ziel dieser Studie lag darin, herauszufinden, in wie fern sich der autonome Tonus bei Patienten mit Primärem Schnarchen ändert bei Vorgabe einer bestimmten Atemfrequenz und gegenüber einer Vergleichsgruppe mit gesunden Probanden. Zusätzlich wurde die Stabilität der beschriebenen Parameter durch Wiederholungsmessungen an drei verschiedenen Tagen untersucht.

Die untersuchten Parameter des autonomen Tonus waren die Herzfrequenzvariabilität (HRV), die Blutdruckvariabilität (BDV) sowie die Barorezeptorsensitivität (BRS). Diese Parameter, welche unabhängige Risikomarker für Herz-Kreislaufkrankungen darstellen, erfahren sowohl bei der obstruktiven Schlafapnoe als auch bei der arteriellen Hypertonie pathologische Veränderungen.

Von 13 untersuchten und rekrutierten Patienten konnten letztlich nur 10 bei der Auswertung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Messungen erfolgten vormittags an drei Tagen (0.Tag, 2. Tag und 28.Tag) mit den definierten Atemfrequenzen (6/min, 12/min und 15/min).

Ein herausragendes Ergebnis dieser Studie ist die Feststellung, dass bei Patienten mit Primärem Schnarchen eine Veränderung der Parameter des autonomen Tonus bereits am Tage und im wachen Zustand zu verzeichnen ist.

Weiterhin ergab sich ein Einfluss der Atmung auf die Blutdruckvariabilität, die Herzfrequenzvariabilität und die Barorezeptorsensitivität, sowie eine deutliche Stabilität der gemessenen Parameter in den Wiederholungsmessungen.

**Einfluss der Atmung auf die Parameter des autonomen Tonus** bei Atemfrequenzen von 6/min, 12/min und 15/min

HPD, Blutdruck: kein Einfluss

HRV: *LF* und *Ratio* signifikante Unterschiede

*HF* keine signifikanten Veränderungen

BDV *LF*, *HF* und *Ratio* signifikante Unterschiede

Baro *LF* und *LF/HF* signifikante Unterschiede

*HF* keine signifikanten Veränderungen

**Stabilität der gemessenen Parameter** bei Patienten mit Primärem Schnarchen an 3 verschiedenen Tagen (Tag 0, Tag 2 und Tag 28)

Es traten keine signifikanten Unterschiede bei der Messung auf. Die Parameter zeigten eine deutliche Stabilität.

**Vergleich der Parameter des autonomen Tonus bei Patienten mit Primärem Schnarchen mit einer gesunden Probandengruppe** bei Atemfrequenzen von 12/min und 15/min

HPD: *RMSSD-HPD* und *STD-HPD* keine signifikanten Veränderungen

*MW-HPD* signifikante Unterschiede

Blutdruck: kein Einfluss

HRV: *LF*, *HF* und *Ratio* keine signifikanten Veränderungen

BDV: *LF* keine signifikanten Veränderungen

*HF* und *Ratio* signifikante Unterschiede

Baro: *LF* keine signifikanten Veränderungen

*HF* und *LF/HF* signifikante Unterschiede

Die in der Studie ermittelten Werte des autonomen Tonus beschreiben zum einen eine Veränderung der Parameter bei Patienten mit Primärem Schnarchen gegenüber schlafgesunden Patienten und zum anderen eine Beeinflussung der Atemfrequenz auf die Parameter des autonomen Tonus.

Die Frage, ob die gemessenen Parameter auch eine Stabilität im Verlauf zeigen, konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden.

Insgesamt konnte in der Studie deutlich gemacht werden, dass das Primäre Schnarchen bei sonst gesunden Patienten und welches eher bedeutungslos scheint, nicht mehr harmlos ist.

Patienten auch mit „nur“ Primärem Schnarchen ohne relevante Atmungsstörung haben bereits ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko, welches hier u.a. anhand der Resultate der Barorezeptorsensitivität beschrieben werden konnte. Daher sind auch Patienten mit Primärem Schnarchen engmaschig zu kontrollieren, insbesondere wenn sie ein schon erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko oder negative Begleiterkrankungen oder eine KHK haben. Bereits Primäres Schnarchen kann somit bestimmte Herz-Kreislauf-Erkrankungen (HK-Erkrankungen) potenzieren oder die Entstehung von HK-Erkrankungen (z.B. arterielle Hypertonie) triggern. Somit können Patienten, bei denen kein Anhalt für eine SBAS besteht, die aber Schnarchen, nicht nur als „annähernd“ gesunde Patienten entlassen werden.

Sie gehören nicht nur in schlafmedizinische, sondern auch kardiologische Überwachung.

Weitere Untersuchungen/Studien mit größeren Fallzahlen sind notwendig, um diesen Zusammenhang zu untermauern.

## 7 Literaturverzeichnis

- (1) Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980;3(3-4):221-4.
- (2) Hoffstein V. Blood pressure, snoring, obesity, and nocturnal hypoxaemia. *Lancet* 1994 Sep 3;344(8923):643-5.
- (3) Hoffstein V. Snoring. *Chest* 1996 Jan;109(1):201-22.
- (4) Hoffstein V. Snoring and nocturnal oxygenation. Is there a relationship? *Chest* 1995 Aug;108(2):370-4.
- (5) Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994 Oct 10;154(19):2219-24.
- (6) Young T, Finn L, Hla KM, Morgan B, Palta M. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep* 1996 Dec;19(10 Suppl):S202-S205.
- (7) Stuck B, Maurer J, Verse T, Hörmann K. Diagnostik und Therapie des primären Schnarchens. *Deutsches Ärzteblatt* 2002 Mar 15;99(11):A 710-A 717.
- (8) American Academy of Sleep Medicine. American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2-International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and coding manual. 2nd ed. ed. Westchester, Illinois: One Westbrook Corporate Center, 2005.
- (9) Patel M, Tran D, Chakrabarti A, Vasquez A, Gilbert P, Davidson T. Prevalence of snoring in college students. *J Am Coll Health* 2008 Aug;57((1)):45-52.
- (10) Berger G, Berger R, Oksenberg A. Progression of snoring and obstructive sleep apnoe: the role of increasing weight and time. *Eur Respir J* 9 A.D. Feb;33(2):338-45.
- (11) Hoffstein V, Chaban R, Cole P, Rubinstein I. Snoring and upper airway properties. *Chest* 1988 Jul;94(1):87-9.
- (12) Hoffstein V. Is snoring dangerous to your health? *Sleep* 1996 Jul;19(6):506-16.
- (13) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991 Dec;14(6):540-5.
- (14) Fietze I, Bolcskei PL, Hormann K, et al. [Complications of nasal CPAP therapy. Consequences for general practice]. *Med Klin* 1996 Dec 15;91(12):758-65.
- (15) Palasiewicz G, Sliwinski P, Koziej M, Zielinski J. Acute effects of CPAP and BiPAP breathing on pulmonary haemodynamics in patients with obstructive sleep apnoea. *Monaldi Arch Chest Dis* 1997 Oct;52(5):440-3.
- (16) Fiz JA, Morera Prat J, Janè R. Treatment of patients with simple snoring. *Arch Bronconeumol* 2009 Oct;45(10):508-15.
- (17) Feng DL, Tofler GH. Diurnal physiologic processes and circadian variation of acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Risk* 1995 Dec;2(6):494-8.

- (18) Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Dec 15;164(12):2147-65.
- (19) Malik M, Camm AJ. Heart rate variability and clinical cardiology. *Br Heart J* 1994 Jan;71(1):3-6.
- (20) Palatini P, Penzo M, Racioppa A, et al. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med* 1992 Sep;152(9):1855-60.
- (21) Parati G, Ravogli A, Frattola A, et al. Blood pressure variability: clinical implications and effects of antihypertensive treatment. *J Hypertens Suppl* 1994 Jul;12(5):S35-S40.
- (22) Heindl S, Lehnert M, Criege CP, Hasenfuss G, Andreas S. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 Aug 15;164(4):597-601.
- (23) Malberg H, Bauernschmitt R, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Wessel N. Kurzzeit-Analyse der Herzfrequenz-turbulenz versus Variabilitätsparameter und Barorezeptorsensitivität bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie. *Z Kardiologie* 2003 Mar 6;92(7):547-57.
- (24) Malliani A, Lombardi F, Pagani M, Cerutti S. Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994 Mar;5(3):274-86.
- (25) La RMT, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997 Oct;20(10 Pt 2):2602-13.
- (26) Parati G, Di Rienzo M, Ulian L, et al. Clinical relevance blood pressure variability. *J Hypertens Suppl* 1998 Aug;16(3):S25-S33.
- (27) Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, et al. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol* 1998 Sep;275(3 Pt 2):H946-H950.
- (28) Pagani M, Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. *J Hypertens* 2000;18(12):1709-19.
- (29) Leung JM, Voskarian A, Bellows WH, Pastor D. Automated electrocardiograph ST segment trending monitors: accuracy in detecting myocardial ischemia. *Anesth Analg* 1998 Jul;87(1):4-10.
- (30) Noda A, Okada T, Hayashi H, Yasuma F, Yokota M. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993 May;103(5):1343-7.
- (31) Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 1998 Apr;21(4):271-6.
- (32) Bonsignore MR, Parati G, Insalaco G, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 Aug 1;166(3):279-86.
- (33) Parati G, Di Rienzo M, Mancina G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000 Jan;18(1):7-19.
- (34) Bigger JT, La RM, Steinman RC, et al. Comparison of baroreflex sensitivity and heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989 Nov 15;14(6):1511-8.
- (35) Schwartz PJ, La Rovere MT. ATRAMI: a mark in the quest for the prognostic value of autonomic markers. *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1998 Nov;19(11):1593-5.

- (36) La Rovere MT, Bigger JT, Jr., Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998 Feb 14;351(9101):478-84.
- (37) La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, et al. Baroreflex Sensitivity and Heart Rate Variability in the Identification of Patients at Risk for Life-Threatening Arrhythmias : Implications for Clinical Trials. *Circulation* 2001 Apr 24;103(16):2072-7.
- (38) Schwartz PJ, La RM, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992 Jan;85(1 Suppl):177-91.
- (39) Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998 Aug;32(2):293-7.
- (40) Shan ZZ, Dai SM, Su DF. Relationship between baroreceptor reflex function and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 1999 Sep;277(3 Pt 2):H1200-H1206.
- (41) Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997 Aug 11;157(15):1746-52.
- (42) Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 May 1;165(9):1217-39.
- (43) Hick C. Physiologie. 1.Auflage ed. Jungjohann Verlag, 1995.
- (44) Hilz MJ, Stemper B, Neundorfer B. [Physiology and methods for studying the baroreceptor reflex]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2000;68(1):37-47.
- (45) Lambertz M, Langhorst P. Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration, cardiovascular system and EEG between 0.05 Hz and 0.5 Hz. *J Auton Nerv Syst* 1998 Jan 19;68(1-2):58-77.
- (46) Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, et al. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc Res* 1998 May;38(2):332-9.
- (47) Bernardi L, Gabutti A, Porta C, Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001 Dec;19(12):2221-9.
- (48) Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002 Jan 15;105(2):143-5.
- (49) van-de-Borne P, Mezzetti S, Montano N, Narkiewicz K, Degaute JP, Somers VK. Hyperventilation alters arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000 Aug;279(2):H536-H541.
- (50) Endres S. Einfluß einer Überdruckbeatmung auf die autonome Balance bei Gesunden Med. Fakultät Charité der Humboldt-Universität Berlin; 2002.
- (51) Laitinen T, Hartikainen J, Vanninen E, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E. Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects. *J Appl Physiol* 1998 Feb;84(2):576-83.
- (52) Welch PD. The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms. *IEEE Trans Audio Electroacoust* 1967 Jun;AU-15:70-3.

- (53) Stauss HM, Stegmann JU, Persson PB, Habler HJ. Frequency response characteristics of sympathetic transmission to skin vascular smooth muscles in rats. *Am J Physiol* 1999 Aug;277(2 Pt 2):R591-R600.
- (54) Bootsma M, Swenne CA, Van BH, Chang PC, Cats VM, Brusckhe AV. Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance. *Am J Physiol* 1994 Apr;266(4 Pt 2):H1565-H1571.
- (55) European Society of Cardiology, North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [see comments]. *Circulation* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
- (56) Hughson RL, Maillet A, Gharib C, et al. Reduced spontaneous baroreflex response slope during lower body negative pressure after 28 days of head-down bed rest. *J Appl Physiol* 1994 Jul;77(1):69-77.
- (57) Esperer HD. Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope. *Herzschr Elektrophys* 1992;3:1-16.
- (58) Patzak A, Mrowka R, Springer S, et al. [Heart rate variability--physiology, methods of registration and application in pediatric sleep laboratory]. *Wien Klin Wochenschr* 2000 Mar 10;112(5):234-50.
- (59) Adelman HG. Design of a PC-based system for time-domain and spectral analysis of heart rate variability. *Comput Biomed Res* 1999 Feb;32(1):77-92.
- (60) Roche F, Gaspoz JM, Court FI, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation* 1999 Sep;100(13):1411-5.
- (61) Mussalo H, Vanninen E, Ikaheimo R, et al. Heart rate variability and its determinants in patients with severe or mild essential hypertension. *Clin Physiol* 2001 Sep;21(5):594-604.
- (62) Löllgen H. Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt* 96[31], B1638-B1641. 9-8-1999. Ref Type: Generic
- (63) Fischer J, Mayer G, Peter JH, Riemann D, Sittler H. Leitlinie "S2" der DGSM. Nicht-erholsamer Schlaf. Berlin-Wien: Blackwell Verlag, 2001.
- (64) Wolf MN, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction: two-year follow-up. *Med J Aust* 1978;2:52-3.
- (65) Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997 Aug 11;157(15):1746-52.
- (66) Parish JM, Shepard JW, Jr. Cardiovascular effects of sleep disorders.
- (67) Zhang J, Quan H, Ng J, Stepanavage ME. Some statistical methods for multiple endpoints in clinical trials. *Control Clin Trials* 1997 Jun;18(3):204-21.
- (68) Vanoli E, Adamson PB, Ba L, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction. *Circulation* 1995 Apr 1;91(7):1918-22.
- (69) Blaber AP, Bondar RL, Freeman R. Coarse graining spectral analysis of HR and BP variability in patients with autonomic failure. *Am J Physiol* 1996 Oct;271(4 Pt 2):H1555-H1564.

- (70) Laitinen T, Hartikainen J, Niskanen L, Geelen G, Lansimies E. Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects. *Am J Physiol* 1999 Apr;276(4 Pt 2):H1245-H1252.
- (71) Leroy M, Van SC, Pilliere R, et al. Short-term variability of blood pressure during sleep in snorers with or without apnea. *Hypertension* 1996 Dec;28(6):937-43.
- (72) Lombardi F, Porta A, Marzegalli M, et al. Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Participating Investigators of ICD-HRV Italian Study Group. *Am J Cardiol* 2000 Nov 1;86(9):959-63.
- (73) Malliani A, Lombardi F, Pagani M, Cerutti S. The neural regulation of circulation explored in the frequency domain. *J Auton Nerv Syst* 1990 Jul;30 Suppl:S103-S108.
- (74) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Furlan R, Guzzetti S, Cerutti S. Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension. *Hypertension* 1991 Apr;17(4 Suppl):III36-III42.
- (75) Parati G, Saul JP, Di Rienzo M, Mancia G. Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal. *Hypertension* 1995 Jun;25(6):1276-86.
- (76) Persson PB, Stauss H, Chung O, Wittmann U, Unger T. Spectrum analysis of sympathetic nerve activity and blood pressure in conscious rats. *Am J Physiol* 1992 Nov;263(5 Pt 2):H1348-H1355.
- (77) Persson PB. Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction. *Physiol Rev* 1996 Jan;76(1):193-244.
- (78) Persson PB. Spectrum analysis of cardiovascular time series. *Am J Physiol* 1997 Oct;273(4 Pt 2):R1201-R1210.
- (79) Taylor JA, Eckberg DL. Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans. *Circulation* 1996 Apr 15;93(8):1527-32.
- (80) Mancia G. Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 6:S1-6.:S1-S6.
- (81) Lombardi F, Parati G. An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res* 2000 Jan 1;45(1):200-11.
- (82) Kwok KL, Ng DK, Chan CH. Cardiovascular changes in children with snoring and obstructive sleep apnoea. *Ann Acad Med Singapore* 2008 Aug;37((8)):715-21.
- (83) Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997 Dec;15(12 Pt 2):1613-9.
- (84) Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998 Sep 15;98(11):1071-7.
- (85) Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998 Mar 17;97(10):943-5.
- (86) Vanninen E, Tuunainen A, Kansanen M, Uusitupa M, Länsimies E. Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes. *Clin Physiol* 1996 May;16(3):209-16.
- (87) Furlan R, Porta A, Costa F, et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation* 2000;101(8):886-92.

- (88) Cottin F, Papelier Y, Escourrou P. Effects of exercise load and breathing frequency on heart rate and blood pressure variability during dynamic exercise. *Int J Sports Med* 1999 May;20(4):232-8.
- (89) Scheffer GJ, TenVoorde BJ, Karemaker JM, Ros HH. Effects of epidural analgesia and atropine on heart rate and blood pressure variability: implications for the interpretation of beat-to-beat fluctuations. *Eur J Anaesthesiol* 1994 Mar;11(2):75-80.
- (90) Eckberg DL, Sleight P. Human baroreflexes in health and disease. 43 ed. Oxford: Oxford University Press, 1992:79-119.
- (91) Persson PB, DiRienzo M, Castiglioni P, et al. Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity. *J Hypertens* 2001 Oct;19(10):1699-705.
- (92) Porta A, Baselli G, Rimoldi O, Malliani A, Pagani M. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(5):H2558-H2567.
- (93) Fietze I, Endres S, Glos M, Romberg D, Baumann G, Witt C. Einfluß von Überdruckbeatmung und Atmungsfrequenz auf die sympathikovagale Balance. *Pneumologie* 2001;55 Suppl 1:76.
- (94) Fietze I, Romberg D, Glos M, et al. Effects of positive-pressure ventilation on the spontaneous baroreflex in healthy subjects. *J Appl Physiol* 2004 Mar;96(3):1155-60.
- (95) Mateika JH, Kavey NB, Mitru G. Spontaneous baroreflex analysis in non-apneic snoring individuals during NREM sleep. *Sleep* 1999 Jun 15;22(4):461-8.
- (96) Sleight P. Non-invasive baroreflex testing should be used to assess prognosis. *Eur Heart J* 2000;21(18):1494-5.
- (97) Pinna GD, La Rovere MT, Maestri R, Mortara A, Bigger JT, Schwartz PJ. Comparison between invasive and non-invasive measurements of baroreflex sensitivity; implications for studies on risk stratification after a myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000 Sep;21(18):1522-9.
- (98) Wichterle D, Melenovsky V, Necasova L, Kautzner J, Malik M. Stability of the noninvasive baroreflex sensitivity assessment using cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variabilities. *Clin Cardiol* 2000;23(3):201-4.
- (99) Fietze I, Glos M. Barorezeptorsensitivität, Schlaf und OSAS. *Somnologie* 7, 140-146. 12-9-2003. Blackwell Verlag, Berlin.  
Ref Type: Magazine Article
- (100) La Rovere MT, Mortara A, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1995 Sep;6(9):761-74.
- (101) Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998 Dec;32(6):1039-43.
- (102) Raczak G, La RM, Pinna GD, Maestri R, Swiatecka G. Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved and impaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test. *Clin Sci* 2001;100(1):33-41.
- (103) Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Douglas BT. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2000 Sep;18(9):1257-62.
- (104) Kardos A, Watterich G, de Menezes R, Csanady M, Casadei B, Rudas L. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population. *Hypertension* 2001 Mar;37(3):911-6.

- (105) Kardos A, Watterich G, Casadei B, Rudas L. Baroreflex sensitivity: population values. *Acta Cardiol* 2002 Feb;57(1):41-2.
- (106) Pitzalis MV, Massari F, Mastropasqua F, et al. Age effect on phase relations between respiratory oscillations of the RR interval and systolic pressure [In Process Citation]. *Pacing Clin Electrophysiol* 2000;23(5):847-53.
- (107) Tank J, Baevski RM, Fender A, et al. Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity. *Am J Hypertens* 2000;13(3):268-75.
- (108) Larsen PD, Trent EL, Galletly DC. Cardioventilatory coupling: effects of IPPV. *Br J Anaesth* 1999 Apr;82(4):546-50.
- (109) Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981 Oct;241(4):H620-H629.
- (110) Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, et al. Beta-blocker effects on respiratory sinus arrhythmia and baroreflex gain in normal subjects. *Chest* 1998 Jul;114(1):185-91.
- (111) Piepoli M, Sleight P, Leuzzi S, et al. Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors. *Circulation* 1997 Apr 1;95(7):1813-21.
- (112) Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-26.
- (113) Duran CJ, Esnaola SS, Rubio AR, Egea SC. [Validity of a portable recording system (MESAM IV) for the diagnosis of sleep apnea syndrome]. *Arch Bronconeumol* 1994 Aug;30(7):331-8.
- (114) Esnaola S, Duran J, Infante-Rivard C, Rubio R, Fernandez A. Diagnostic accuracy of a portable recording device (MESAM IV) in suspected obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1996 Dec;9(12):2597-605.
- (115) Fietze I, Diefenbach K. Healthy sleepers are rare: problems and success rates in establishing a control group for sleep studies. *Neuropsychopharmacology* 2002;<http://www.acnp.org/citations/Npp100802402>.
- (116) Gus M, Silva DN, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Epworth's sleepiness scale in outpatients with different values of arterial blood pressure. *Arq Bras Cardiol* 2002 Jan;78(1):17-24.
- (117) Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 Jul;162(1):81-6.
- (118) Penzel T, Mayer J, Peter JH, Podszus T, Voigt KH, von Wichert P. Continuous non-invasive blood pressure monitoring in patients with sleep disorders. *Physiol Res* 1992;41(1):11-7.
- (119) Penzel T. Blood pressure analysis. *J Sleep Res* 1995 Jun;4(S1):15-20.
- (120) Silke B, McAuley D. Accuracy and precision of blood pressure determination with the Finapres: an overview using re-sampling statistics. *J Hum Hypertens* 1998 Jun;12(6):403-9.
- (121) Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Dresden* 1973 p. p104(72).
- (122) Wesseling KH, Settels JJ, van-der HG, Nijboer JA, Butijn MW, Dorlas JC. Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger. *Cardiovasc Res* 1985 Mar;19(3):139-45.

- (123) Wesseling KH, De Wit B, van der Hoeven GM, van Goudoever J, Settels JJ. Physiological, calibrating finger vascular physiology for FINAPRES. *Homeostasis* 1995;36(2-3):67-82.
- (124) Penaz J, Burianek P, Semrad B. [The oscillatory nature of vascular resistance reactions]. *J Physiol (Paris)* 1965 Sep;57(5):673.
- (125) Omboni S, Parati G, Frattola A, et al. Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings. *Hypertension* 1993 Jul;22(1):26-33.
- (126) Parati G, Casadei R, Groppelli A, Di RM, Mancina G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension* 1989 Jun;13(6 Pt 1):647-55.
- (127) Imholz BP, Wieling W, Langewouters GJ, van Montfrans GA. Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory. *Clin Auton Res* 1991 Mar;1(1):43-53.
- (128) Endres S, Glos M., Romberg D, Donath F, Witt C, Fietze I. Einfluss von Überdruckbeatmung auf die Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität bei Gesunden. *Somnologie* 2000;4(Suppl.1):34.
- (129) Glos M, Romberg D, Fietze I, Röttig J, Knobe M, Witt C. Analysis of Heart rate and Blood Pressure Variability During Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Comput Cardiol Proceedings of the IEEE CinC 99* 1999;603-6.
- (130) Glos M, Romberg D, Leuthold T, Theres H, Witt C, Fietze I. Zeitvariante Spektralanalyse von Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität in Abhängigkeit vom Atmungsmuster. *Biomed Tech* 2000;45(Ergänzungsband 2):209-14.
- (131) Glos M, Endres S, Romberg D, Enke-Melzer K, Witt C, Fietze I. Analyse der Phasenbeziehung zwischen Herzfrequenz und Blutdruck bei Gesunden. *Somnologie* 2001;5(Suppl.2):20.
- (132) Baselli G, Cerutti S, Civardi S, et al. Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals. *Comput Biomed Res* 1986 Dec;19(6):520-34.
- (133) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991 Aug;84(2):482-92.
- (134) Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986 Aug;59(2):178-93.
- (135) Hagerman I, Berglund M, Lorin M, Nowak J, Sylven C. Chaos-related deterministic regulation of heart rate variability in time- and frequency domains: effects of autonomic blockade and exercise. *Cardiovasc Res* 1996 Mar;31(3):410-8.
- (136) deBoer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol* 1987 Sep;253(3 Pt 2):H680-H689.
- (137) Pagani M, Somers V, Furlan R, et al. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension* 1988 Dec;12(6):600-10.
- (138) Robbe HW, Mulder LJ, Ruddel H, Langewitz WA, Veldman JB, Mulder G. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis. *Hypertension* 1987 Nov;10(5):538-43.
- (139) Novak V, Novak P, de CJ, Le BA, Martin R, Nadeau R. Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations. *J Appl Physiol* 1993 Feb;74(2):617-26.
- (140) Fauvel JP, Cerutti C, Quelin P, et al. Mental stress-induced increase in blood pressure is not related to baroreflex sensitivity in middle-aged healthy men. *Hypertension* 2000;35(4):887-91.

- (141) Bettermann H, Cysarz D, Kummell HC. Heart rate variability: how to assess effects of mild therapies on autonomic control in small groups of mild and borderline hypertensives? *Hypertension* 2000;35(2):E6-E7.
- (142) Bernardi L, Passino C, Wilmerding V, et al. Breathing patterns and cardiovascular autonomic modulation during hypoxia induced by simulated altitude. *J Hypertens* 2001 Jan 15;19(12):947-58.
- (143) Brown TE, Beightol LA, Koh J, Eckberg DL. Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored. *J Appl Physiol* 1993 Nov;75(5):2310-7.
- (144) Patwardhan AR, Vallurupalli S, Evans JM, Bruce EN, Knapp CF. Override of spontaneous respiratory pattern generator reduces cardiovascular parasympathetic influence. *J Appl Physiol* 1995 Sep;79(3):1048-54.
- (145) Bernardi L, Wdowczyk-Szulc J, Valenti C, et al. Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability. *J Am Coll Cardiol* 2000;35(6):1462-9.
- (146) de Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach. *Med Biol Eng Comput* 1985 Jul;23(4):352-8.
- (147) Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol* 1999 Apr;276(4 Pt 2):H1273-H1280.
- (148) Kuo TB, Lin T, Yang CC, Li CL, Chen CF, Chou P. Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate. *Am J Physiol* 1999 Dec;277(6 Pt 2):H2233-H2239.
- (149) Schachinger H, Oelke M, Curio I, Langewitz W, Ruddel H, Schulte W. Impact of respiratory frequency on short-term blood pressure and heart rate variability. *J Hypertens Suppl* 1991 Dec;9(6):S330-S331.
- (150) Torok T, Rudas L, Kardos A, Paprika D. The effects of patterned breathing and continuous positive airway pressure on cardiovascular regulation in healthy volunteers. *Acta Physiol Hung* 1997 Sep;85(1):1-10.
- (151) Zamaklar-Trifunovic D, Seferovic PM, Petrovic M. The influence of respiratory pattern on heart rate variability analysis in heart failure. *SrpArhCelokLek* 2007 Apr 1;135.
- (152) Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, et al. Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon. *Cardiovasc Res* 1998 May;38(2):332-9.
- (153) Laude D, Weise F, Girard A, Elghozi JL. Spectral analysis of systolic blood pressure and heart rate oscillations related to respiration. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1995 May;22(5):352-7.
- (154) Schafer C, Rosenblum MG, Kurths J, Abel HH. Heartbeat synchronized with ventilation. *Nature* 1998 Mar 19;392(6673):239-40.
- (155) Saul JP, Berger RD, Chen MH, Cohen RJ. Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia. *Am J Physiol* 1989 Jan;256(1 Pt 2):H153-H161.
- (156) Joseph CN, Porta C, Casucci G, et al. Slow breathing improves arterial baroreflex sensitivity and decrease blood pressure in essential hypertension. *Hypertension -Journal of the American Heart Association* 2005 Aug 29;46(5):714-8.
- (157) Fietze I, Romberg D, Knobe M, et al. Heart rate and blood pressure variability in OSAS patients before and after nCPAP therapy. *Eur Respir J* 1999;14(Suppl. 30):356s.

- (158) Li AM, Au CT, Ho C, Fok TF, Wing YK. Blood pressure is elevated in children with primary snoring. *J Pediatr* 2009 Sep;155(3):362-8.
- (159) Pagani M, Montano N, Porta A, et al. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation* 1997 Mar 18;95(6):1441-8.
- (160) Gates GJ, Mateika S, Mateika JH. Heart rate variability in non-apneic snorers and controls before and after continuous positive airway pressure. *BMC Pulmonary Medicine* 2005 Jul 27;5(9).
- (161) Lombardi F, Sandrone G, Pernpruner S, et al. Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987 Dec 1;60(16):1239-45.
- (162) Yi G, Goldman JH, Keeling PJ, Reardon M, McKenna WJ, Malik M. Heart rate variability in idiopathic dilated cardiomyopathy: relation to disease severity and prognosis. *Heart* 1997 Feb;77(2):108-14.
- (163) Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999 Mar 9;99(9):1183-9.
- (164) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981 Jul 10;213(4504):220-2.
- (165) Weller D, Paditz E, Rüdiger H, Hoyer A, Schütze P, Scheuch K. Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität, der Blutdruckvariabilität und der Barorezeptorsensitivität tagsüber und im Schlaf bei Kindern mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom. *Somnologie* 2006 May 16;10(8):130-7.
- (166) Romero E, Krakow B., Ulibarri V. Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2009 Oct 29.
- (167) Conway J, Boon N, Jones JV, Sleight P. Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal. *Hypertension* 1983 Sep;5(5):746-8.
- (168) Parati G, Di RM, Mancia G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life. *J Hypertens* 2000;18(1):7-19.
- (169) de Boer RW, Karemaker JM, Strackee J. Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model. *Am J Physiol* 1987 Sep;253(3 Pt 2):H680-H689.
- (170) Gates GJ, Mateika SE, Basner RC, Mateika JH. Baroreflex sensitivity in nonapneic snorers and control subjects before and after nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 2004 Sep;126(3):801-7.

# **CURRICULUM VITAE**

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

## Publikationsliste

1. Schary, I., M. Glos, A. Blau, I. Fietze; Autonomer Tonus bei Patienten mit Primärem Schnarchen. Pneumologie 2006; 60: S59
2. Peter, G., Inett Schary, Martin Glos, Alexander Blau, Ingo Fietze Daytime baroreceptor sensitivity in primary snoring individuals compared to non-snoring controls. Sleep med 2006; 7 (suppl.2), Page S61
3. Glos, M., J.G. Peter, I. Schary, A. Hajo, T. Penzel, I. Fietze Untersuchung der kardiovaskulären Variabilität am Tage bei verschiedenen Schlafstörungen. Somnologie 2007; 11(1): 30.

## Erklärung

„Ich, Inett Schary, erkläre, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:

„Barorezeptorsensitivität, Herzfrequenzvariabilität und Blutdruckvariabilität bei Patienten mit Primärem Schnarchen“

selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Berlin, 28. März 2010

Unterschrift

## Danksagung

Die vorliegende Studie wurde am Universitätsklinikum der Charité im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum in der Klinik für Innere Medizin für Kardiologie und Angiologie angefertigt.

Mein herzlichster Dank richtet sich an PD Dr. med. Ingo Fietze als Leiter des Schlafmedizinischen Zentrums für die Erstellung des Arbeitsthemas und die ausdauernde Unterstützung.

Ich bedanke mich auch bei Dipl.-Ing. (FH) Martin Glos für das Computerprogramm zur Auswertung der Daten sowie für das logistische und technische Feedback. Ebenfalls danke ich Dr. med. Giso Peter für das Lesen dieser Arbeit.

Auch allen anderen Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité spreche ich meinen Dank aus.

Zuletzt sage ich meiner Familie Danke für das Verständnis, die mahnenden Worte und die Ausdauer bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Berlin, 28. März 2010