Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin

- Klinik für Kardiologie -
Geschäftsführender Direktor: Herr Prof. Dr. med. Bernhard Maisch

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
- Standort Marburg -

BEDEUTUNG LABORCHEMISCHER UND ECHOKARDIOGRAPHISCHER PARAMETER IN DER DIAGNOSTIK DER ZENTRALEN SCHLAFAPNOE BEI PATIENTEN MIT CHRONISCHER HERZINSUFFIZIENZ

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Peer Hendrik Fenske
aus Gifhorn

Marburg, 2010

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg am: 25.10.2010
Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. M. Christ
1. Korreferent: Prof. Dr. U. Koehler

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung und Fragestellung 1

1.1. Chronische Herzinsuffizienz 1

1.2. Bedeutung von BNP-Plasmaspiegeln bei Patienten mit CHF 2

1.3. Schlaf-Apnoe-Syndrom 4

1.4. Chronische Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Respiration 5

1.5. Diagnostik der Zentralen Schlafapnoe 9

1.6. Fragestellung und Zielsetzung 10

2. Material und Methoden 11

2.1. Patienten und Studiendesign 11

2.2. Studienparameter 14

2.2.1. Polygraphie 14

2.2.2. Transthorakale Echokardiographie 15

2.2.3. Bestimmung der Plasmaspiegel von Katecholaminen, Aldosteron, Renin und BNP 19

2.2.3.1. Testprinzip Katecholamine 19

2.2.3.2. Testprinzip Renin 21

2.2.3.3. Testprinzip Aldosteron 21

2.2.3.4. Testprinzip BNP 21

2.2.4. Routine Vital- und Laborparameter 23

2.2.5. Medikamente 23

2.3. Statistische Analyse 24

3. Ergebnisse 25

3.1 Parameter der klinischen, laborchemischen und pulmonologischen Routinediagnostik 25

3.2 Plasma-Spiegel von BNP und Katecholaminen 26

3.3 Parameter zur Vorhersage von CSA bei Patienten mit CHF 36

3.4 Echokardiographische Dimensions- und Funktionsparameter 38

3.5 CSA und RV Funktionsparameter 41

4. Diskussion 45

4.1 Bedeutung von BNP– und Katecholaminplasmaspiegeln in der Diagnostik von Patienten mit CHF und CSA 46

4.2 Bedeutung der BNP- Plasmaspiegel in der Diagnostik von Patienten mit CHF und CSA unter dem Kostenaspekt 48

4.3 Neurohumorale Aktivität und BNP- Spiegel vor dem Hintergrund von CSA bei CHF 49

4.4 Bedeutung der RV Funktion bei Patienten mit CSA und CHF 51
4.5 Einschränkungen des Studiendesigns bezüglich der diagnostischen Bedeutung von BNP-Spiegeln bei Patienten mit CHF und CSA 54
5. Zusammenfassung 58
5.1 Zusammenfassung 58
5.2 Summary 60
6. Literaturverzeichnis 62
7. Anhang 75
7.1. Verzeichnis akademischer Lehrer 75
7.2. Danksagung 76
7.3. Lebenslauf 77

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1 : Einschlußkriterien von Patienten mit CHF 13
Tabelle 2 : Ausschlußkriterien von Patienten mit CHF 13
Tabelle 3 : Klinische Merkmale, EKG und Medikation von Patienten mit CHF ohne und mit CSA 29
Tabelle 4a : Hämodynamische, laborchemische und echokardiographische Merkmale von Patienten mit CHF mit und ohne CSA 30
Tabelle 4b : Pulmonale Merkmale von Patienten mit und ohne CSA 31
Tabelle 5 : Univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen 38
Tabelle 6 : Klinische Parameter von Patienten mit Chronischer Herzinsuffizienz mit und ohne CSA (Subpopulation) 40
Tabelle 7 : Pulmonale Parameter von Patienten mit CHF mit und ohne CSA (Subpopulation) 40
Tabelle 8 : Echokardiographische Ergebnissse bei Patienten mit CHF mit und ohne CSA (Subpopulation) 41
Tabelle 9 : Echokardiographische Ergebnisse der LV Dimensionen und Funktion bei Patienten mit CHF mit und ohne CSA (Subpopulation)..... 43

Abbildung 1 : Biochemie BNP 3
Abbildung 2a : Cheyne-Stokes-Atmung 5
Abbildung 2b : Pathophysiologie CSA 6
Abbildung 3 : Studiendesign 14
Abbildung 4 : Nächtliche Polygraphie 16
Abbildung 5 : Trikuspidale systolische Ringbewegung (TASM) 19
Abbildung 6a : Detektion von Katecholaminen 21
Abbildung 6b : RedOx-Stromfluß der Katecholamine sowie des Internen Standards 21
Abbildung 7 : Antikörper-Epitop-Erkennung 23
Abbildung 8 : Neurohumorale Aktivität bei Patienten mit CHF mit und ohne CSA 32
Abbildung 9 : Assoziation zwischen BNP-Spiegeln und CAHI und LV Funktion 35
Abbildung 10 : Assoziation zwischen CAHI und LV EF 36
Abbildung 11 : RV Funktion und CSA 44
Abbildung 12 : Zusammenhang zwischen TASM-Geschwindigkeit und a.) CAHI und b.) LVEDP bei Patienten mit CHF mit und ohne CSA 45

ABKÜRZUNGEN

ASD – Vorhofseptumdefekt

ACE-H – ACE-Hemmer

ARB – Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonist

AT – Beschleunigungszeit

BD – Blutdruck

BNP – Brain natriuretisches Peptid

BUB – Richtlinie – Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

CHF – Chronische Herzinsuffizienz

CAHI – zentraler Apnoe-/ Hypopnoeindex

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

CSA – Cheyne-Stokes-Atmung

DCM – Dilatative Kardiomyopathie

EF – Ejektionsfraktion

ESS – Epworth Sleepiness Scale

FEV_1 – Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

HCM –Hypertrophe Kardiomyopathie

HF – Herzfrequenz

IOV – Intra-Observer-Variabilität

IVRT – Isovolumetrische Relaxationszeit

KHK – Koronare Herzerkrankung

KI – Konfidenzintervall

LV – linksventrikulär

LV EDP – LV enddiastolischer Druck

MASM – Bewegung des Mitralklappenringes während der Systole

MI – Myokardinfarkt

NA – Noradrenalin

n.s. – nicht signifikant

PA – Pulmonalarterie

PAP – Pulmonalarteriendruck

PCWP – pulmonalkapillärer Wedge Druck

OSAH – Obstruktive Schlafapnoe/ -hypopnoe

OAHI – Obstruktiver Apnoe-/ Hypopnoeindex

PEP – Preejection period

RA – rechtsatrial

ROC – receiver operator characteristics

RV – rechtsventrikulär

RVET – rechtsventrikuläre Auswurfzeit

SAS – Schlafapnoesyndrom

TASM – Bewegung des Trikuspidalklappenringes während der Systole

TVI – Gewebsdoppler Echokardiographie (tissue velocity imaging)

VSD – Ventrikelseptumdefekt

1. Einleitung und Fragestellung

1.1. Chronische Herzinsuffizienz

Chronische Herzinsuffizienz [CHF] bedeutet eine Funktionsstörung des Herzens mit einem herabgesetzten Herzzeitvolumen, in deren Folge nicht genügend Blut durch die Körperperipherie gepumpt wird, um die Durchblutung aller Organe zu gewährleisten und damit ihren metabolischen Bedarf zu decken.

Mit ca. 10 Mio. herzinsuffizienten Patienten in Europa ist CHF eine der häufigsten internistischen Erkrankungen in Europa, deren Prävalenz und Inzidenz altersabhängig sind[84]. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren leidet weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz, zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr bereits 2 – 5 % und bei über 80-Jährigen bereits fast 10%[55]. Männer sind mit einer Geschlechterrelation von 1,5 : 1 häufiger als gleichaltrige Frauen betroffen[84,38,39].

Eine chronische Herzinsuffizienz kann auf verschiedenen Ursachen basieren. Bei 80 – 90 % der herzinsuffizienten Patienten beruhen Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, wobei zum einen zwischen der häufigeren (60% der Fälle) systolische Dysfunktion mit einer EF < 40% und der diastolischen Dysfunktion mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen bei überwiegend uneingeschränkter EF unterschieden werden muss[30,35,73] . Zum anderen unterscheidet man zwischen lokaler und globaler Herzinsuffizienz.

Die häufigste Ursache einer lokalen Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung (54 – 70%), die bei 35 – 52% von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist[15,55].

Ursachen für eine CHF mit globaler systolischer Kontraktilitätsstörung sind entzündliche und nichtentzündliche Erkrankugen des Herzmuskels selbst, wobei der idiopathischen DCM, deren Ätiologie bislang noch nicht vollständig geklärt wurde, als häufigste primäre Kardiomyopahtie in der westlichen Bevölkerung mit einer Prävalenz von ca. 36/ 100000 Erkrankungen eine besondere Bedeutung zukommt[16,19,58,69].

In den frühen Stadien der Herzinsuffizienz versucht der Organismus mit Hilfe von Kompensationsmechanismen, das Herzzeitvolumen trotz der oben beschriebenen Störungen der Kontraktilität des Myokards stabil zu halten. Zu diesen primären Kompensationsmechanismen zählen neben der intravasalen Volumenexpansion mit

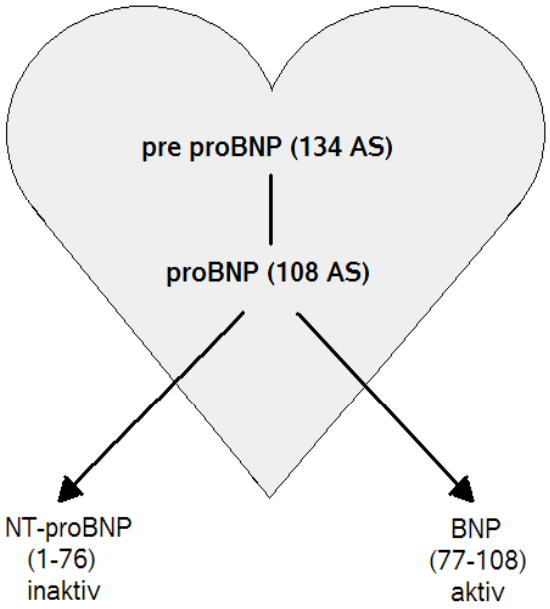
Ausnutzung des Frank-Starling-Mechanismus die Hypertrophie von Myokardzellen und die Mobilisierung der myokardialen Kontraktionsreserve durch eine gesteigerte Katecholaminausschüttung, wobei vor allem Adrenalin über Aktivierung der ß1-Rezeptoren des Myokards zu einer Steigerung der Kontraktilität führt[65].
Mit Fortschreiten der CHF stehen dem Körper sekundäre Kompensationsmechanismen zur Verfügung. Neben peripherer Vasokonstriktion und Zentralisation durch Aktivierung von α-Rezeptoren vor allem durch NA, führt die Aktivierung des RAAS über Retention von Natrium und Wasser zu einer Steigerung des intravasalen Volumens. Zusätzlich bewirkt das RAAS selbst eine weitere Aktivierung des sympathischen Nervensystems und dadurch zu eine gesteigerte Katecholaminsekretion, so dass sich in der Endphase der Herzinsuffizienz ein massiv erhöhter NA-Plasmaspiegel als Ausdruck einer maximalen Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit insgesamt ungünstiger prognostischer Bedeutung nachweisen lässt[18,65].

1.2. Bedeutung von BNP- Plasmaspiegeln bei Patienten mit CHF

Vor diesem Hintergrund ist die Bedeutung von BNP- Plasmaspiegeln bei Patienten mit CHF zu sehen. Zwischen zirkulierenden BNP-Spiegeln und ventrikulären Druck- und Volumenindices besteht eine enge Korrelation[96]. BNP-Spiegel verhalten sich proportional zum Schweregrad einer CHF[61]. Im Falle gesteigerter Volumen- und Druckbelastung des LV Myokards wird von den kardialen Myozyten Pro-BNP produziert, ein Vorläuferpeptid von BNP, das aus 108 Aminosäuren besteht und durch neurohumorale Stimulation pulsatil in die Zirkulation sezerniert wird[12,24,93,95]. Im Plasma wird Pro-BNP enzymatisch in 2 Fragmente gespalten: das physiologisch aktive BNP-32 (AS 77-108) und das inaktive Spaltprodukt NT-proBNP (AS 1-76) [Abbildung 1].
Die Bindung von BNP-32 an Rezeptoren für natriuretische Peptide führt neben verminderter tubulärer Natriumreabsorption und gesteigerter Diurese zu einer peripheren Vasodilataion. Außerdem bewirkt BNP eine Inhibierung der sympathoadrenergen Aktivität sowie einer Reduktion der Renin- und Aldosteronproduktion[22,24]. Die neutrale Endopeptidase (30 %) und Rezeptor-vermittelte Endozytose (70 %) führen zur Inaktivierung des Hormons[24]. Die Halbwertszeit des

aktiven BNP-32 beträgt ca. 20 Minuten, so dass eine Erhöhung des BNP-Plasmaspiegels auf eine aktuell erhöhte LV enddiastolische Wandspannung und somit auf eine akute kardiovaskuläre Dekompensation hinweist. Das inaktive Spaltprodukt NT-proBNP hat eine Halbwertszeit von bis zu einigen Stunden und ist zur Erfassung des augenblicklichen kardialen Status daher nicht so gut geeignet[75,93]. BNP und vor allem NT-proBNP werden renal ausgeschieden.

Abbildung 1: Biochemie BNP



.

1.3. Schlaf-Apnoe-Syndrom

Das Schlaf-Apnoe-Syndrom wurde erstmals 1965 beschrieben[14,70] und wird definiert als mindestes 5 Schlafunterbrechungen pro Stunde in Form von Apnoe- oder Hypopnoephasen oder mehr als 30 Apnoephasen pro Nacht[37].
Eine Hypopnoe bedeutet die Abnahme der Atemfrequenz bzw. der Atemamplitude, gefolgt von einem Arousal oder von einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3 %. Als Apnoe wird eine vollständige Atempause von mindestens 10 Sekunden bezeichnet. Mindestens 2% der weiblichen und 4% der männlichen Bevölkerung zwischen 30 und 60 Jahren leiden an Schlafapnoe-Syndromen, wobei das Erkrankungsrisiko mit zunehmendem Lebensalter ansteigt[37,54].
Schlafapnoe-Syndrome zählen neben primärem Schnarchen und Schlaf-Hypoventilations-Syndromen zu den schlafbezogenen Atemstörungen. Diese werden grundlegend in Atemstörungen mit und ohne pharyngeale Obstruktion unterteilt[37]. Entsprechend unterscheidet man bei Schlafapnoe-Syndromen zwischem dem Obstruktiven Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndrom und dem Zentralen Schlafapnoe-Syndrom.

Das Obstruktive Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndrom [OSAHS] ist gekennzeichnet durch periodisch wiederkehrende Obstruktionen der oberen Atemwege vor dem Hintergrund eines nachlassenden Muskeltonus der Pharynxmuskulatur während des Schlafes, die zu einer alveolären Hypoventilation und damit einhergehend zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung und einem Anstieg der CO2-Konzentration im Blut führen. Die Folge dieser obstruktiven Apnoe- und Hypopnoephasen sind wiederholte Arousals mit verstärkter Atemarbeit, wobei die oberen Atemwege unter lautem Schnarchen wieder geöffnet werden. Die daraus resultierende Fragmentation des Schlafes führt zu einer verstärkten Tagesschläfrigkeit, selten auch zu Insomnien. Das Obstruktive Schlafapnoe-Hypopnoe- Syndrom betrifft mindestens 1% der Bevölkerung, wobei Männer doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen[37,25]

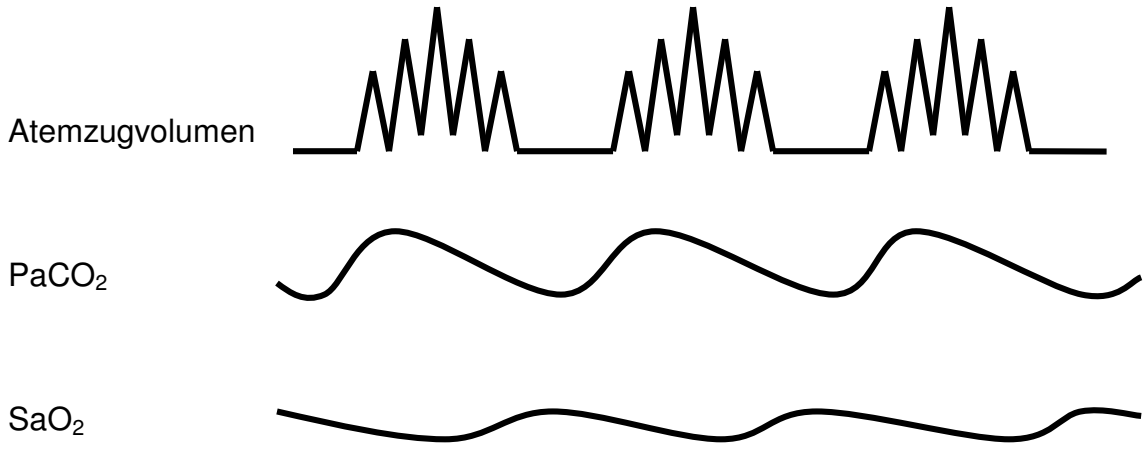
Beim Zentralen Schlafapnoe-Syndrom kommt es vor dem Hintergrund einer verminderten Stimulierbarkeit der Chemorezeptoren des Atemzentrums in der Medulla oblongata zu einer Fehlregulation des zentralen Atemantriebes mit intermittierenden Innervationsstörungen der Atemmuskulatur. Im Gegensatz zum OSAHS, bei dem

während der Apnoe- und Hypopnoephasen Atembemühungen registriert werden[27], kommt es während der zentralen Schlafapnoe aufgrund fehlender Impulse zu einem vollständigen Ausbleiben der thorakalen und abdominellen Atembewegungen, was einen Abfall der Sauerstoffsättigung, gefolgt von zum Teil heftigen Arousals[25] und Erstickungsängsten führt.

Entsprechend geht das Zentrale Schlafapnoe-Syndrom mit Insomnien, teilweise auch mit verstärkter Tagesschläfrigkeit einher[37,6,14,34].

Als Cheyne-Stokes-Atmung [CSA] wird eine spezielle Form der Zentralen Schlafapnoe bezeichnet, die sich aus spindelförmig verlaufenden Atemzyklen, beginnend mit zentralen Apnoephasen, gefolgt von crescendoartigen Anstiegen des Atemvolumens bis hin zur Hyperventilation und anschließendem Abflauen des Atemvolumens bis hin zu einer erneuten Apnoephase, zusammensetzt[46,47] [Abb.2a] .

Abbildung 2a: Cheyne-Stokes-Atmung[5]

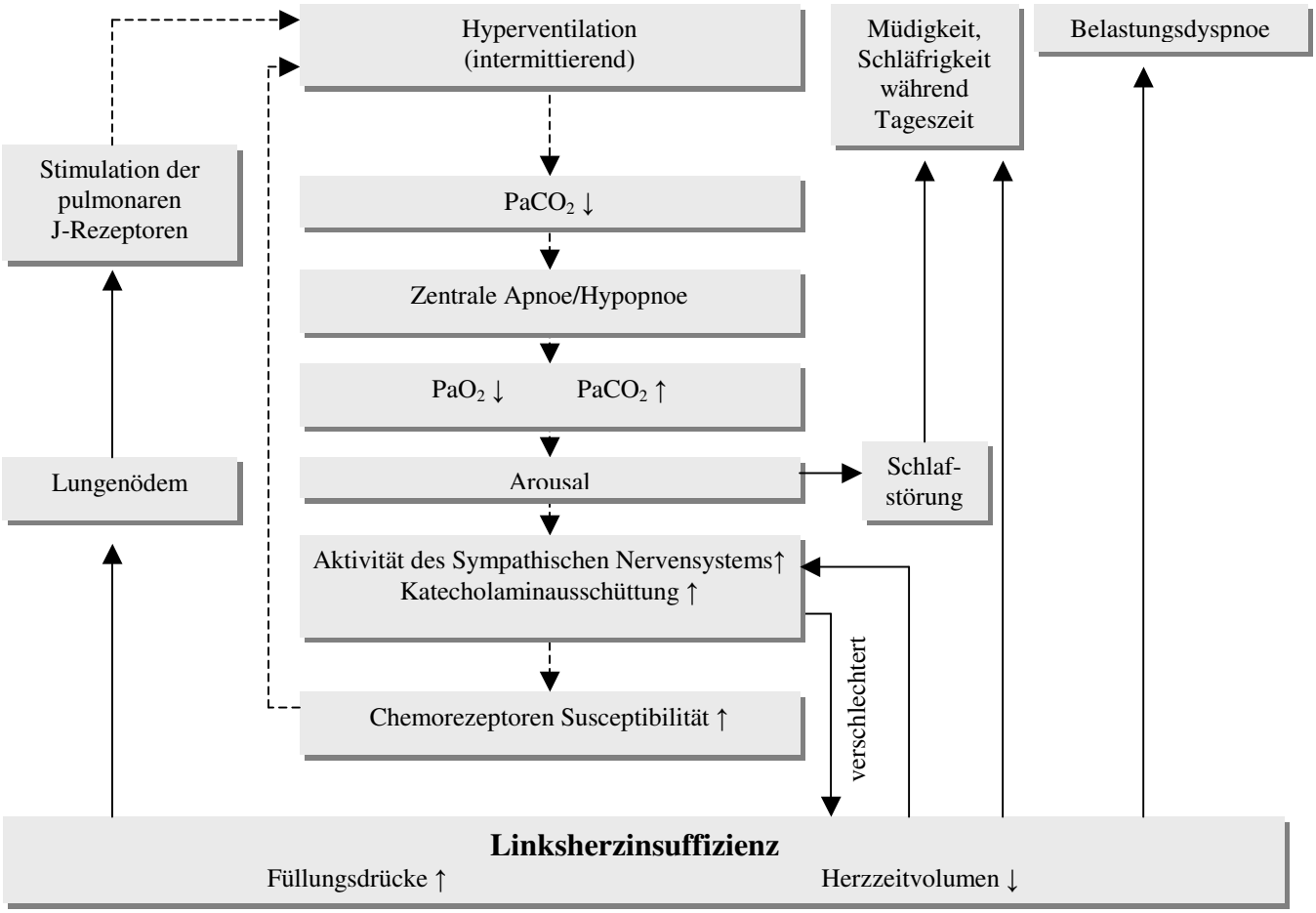


1.4. Chronische Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung

Etwa 50% aller Patienten mit CHF und einer LV EF < 45% leiden unter Cheyne-Stokes-Atmung[28,42,76], wobei das Vorhandensein einer CSA bei Patienten mit CHF einen unabhängigen Risikofaktor für erhöhte Morbidität und Mortalität darstellt[48,77]. Bei Patienten mit CSA lässt sich ein erniedrigter $paCO_2$, nur leichtgradig oberhalb der Apnoegrenze nachweisen. Entsprechend wichtig ist die erhöhte Sensibilität der

Chemorezeptoren des Hirnstammes gegenüber CO_2 zur Aufrechterhaltung des Atemantriebes[41,94]. Mit Schlafbeginn kommt es zu einem physiologischen Anstieg der Apnoegrenze oberhalb des $paCO_2$ der CSA-Patienten. Zusätzlich fällt der bewusste Atemantrieb weg, so dass es zu einem Sistieren der Atmung kommt, bis der $paCO_2$ die Apnoegrenze wieder übersteigt. Sowohl die daraus resultierende relative Hyperkapnie als auch die damit verbundenen Mikro-Arousals am Ende der Apnoephase bewirken im Folgenden die hyperpnoeische Phase der CSA, während der der $paCO_2$ erneut unter die Apnoegrenze sinkt, was einen weiteren Zyklus induziert[8,29,46,94] [Abbildungen 2a und 2b].

Abbildung 2b: Pathophysiologie CSA[5]



Sich wiederholende Apnoephasen und Aufwachzyklen bewirken bei diesen Patienten eine Fragmentation des Schlafes, woraus Übermüdung und verstärkte Tagesschläfrigkeit mit erhöhtem Unfallrisiko resultieren. Außerdem kommt es zu einer gesteigerten Aktivität des autonomen sympathischen Nervensystems[34,62,80], was die Herzfunktion bei Patienten mit CHF zusätzlich schwächt[18,46].

Erhöhte Serum-Katecholaminspiegel sorgen darüber hinaus für eine Zunahme der Chemorezeptorensensibilität gegenüber CO_2, was möglicherweise ein Grund für die ständige latente Hyperventilation der CSA-Patienten auch tagsüber ist[46].

Die Pathophysiologie der CSA ist bislang noch nicht vollständig geklärt und die erhöhte Chemorezeptorensensibilität gegenüber CO_2, die zu einer Instabilität des Feedback-Kontrolle des Atemmechanismus mit Begünstigung von Hyperventilation führt, scheint im Zusammenhang mit erhöhtem pulmonarkapillären Druck und damit einhergehendem Lungenödem sowie einer verlängerten Zirkulationszeit zwischen Lunge und Chemorezeptoren bei Patienten mit CHF zu stehen[8,41,46,94] [Abb. 2b].

Als adäquate Therapie der CSA bei Patienten mit CHF hat sich CPAP- Beatmung etabliert, die bei diesen Patienten nachweislich die Frequenz nächtlicher Apnoephasen reduziert[77], zu einer signifikanten Verbesserung der LV EF[78] und zu einer Verlängerung der herztransplantationsfreien Überlebenszeit führt[63,74,77].

Ein vorübergehend diskutiertes erhöhtes Myokardinfarktrisiko unter CPAP- Therapie hat sich nicht bestätigt[92].

An klinischen Parametern, die sich bezüglich der kardialen Funktion bei CHF-Patienten mit und ohne CSA signifikant unterscheiden, wurden bislang lediglich erhöhte PCWP bei Patienten mit CSA gegenüber Patienten ohne CSA nachgewiesen[53,60,79].

Bezüglich der systolischen LV Funktion ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen[76,85]. Dafür konnten verschiedene Studien zeigen, dass erhöhte LV Füllungsdrücke als Ausdruck diastolischer LV Dysfunktion bei CHF Patienten mit CSA im Vergleich zu Patienten ohne CSA vermehrt vorkommen[81,85]. Ferner ist eine positive Korrelation zwischen erhöhten BNP- Plasmaspiegeln und LV Volumina und LV Druckindices beschrieben worden[12,22,93,95], was die Vermutung nahe legt, dass BNP – Spiegel auch bei Herzinsuffizienzpatienten mit CSA gegenüber Patienten ohne CSA erhöht sind. Die Bedeutung erhöhter BNP- Spiegel bei Patienten mit Herzinsuffizienz und CSA ist bislang allerdings noch nicht untersucht worden.

Der RV Funktion wurde über lange Zeit eine untergeordnete Bedeutung für die Aufrechterhaltung des systemischen Blutkreislaufes beigemessen[81]. Unterschiede zwischen CHF Patienten mit und ohne CSA bzgl. RV Funktion wurden bislang nicht weitergehend untersucht. Dabei ist die RV EF nicht nur ein unabhängiger prognostischer Parameter bei Patienten mit mittelgradiger und schwerer Herzinsuffizienz[23,26,31,32], sondern gilt bei fortgeschrittener CHF auch als wichtigste Determinante zur Beurteilung der kurzfristigen Prognose, die weder anhand der LV Funktion noch der PA Hypertension allein eingeschätzt werden kann[31,40]. So haben Herzinsuffizienzpatienten mit erhöhtem PAP und erhaltener RV Funktion eine bessere Gesamtprognose als Patienten mit erhöhtem PAP und reduzierter RV EF[32].

Mehrere Studien deuten an, dass PAP und der PCWP bei Patienten mit CSA gegenüber Patienten ohne CSA signifikant erhöht sind[79]. Dennoch waren Einfluss von pulmonalarterieller Hypertension und CSA auf die RV Funktion bislang noch nicht ausreichend geklärt.

1.5. Diagnostik der Zentralen Schlafapnoe

Die Diagnostik der zentralen Schlafapnoe ist kosten- und zeitintensiv. Sie verläuft nach einem vierstufigen Verfahren, das in der BUB - Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vorgegeben ist[2].

Stufe 1: Anamnese (mit Fragebogen)
Stufe 2: klinische Untersuchung
Stufe 3: Polygraphie
Stufe 4: Polysomnographie

Bleibt nach Anamnese und klinischer Untersuchung ein begründeter Verdacht auf zentrale Schlafapnoe weiter bestehen, werden bei der Polygraphie während des Schlafes in der häuslichen Umgebung klinisch relevante Parameter (Atmung, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Körperlage, Atembewegungen, Maskendruckmessung) über einen Zeitraum von mindestens sechs Stunden simultan registriert. Die Polygraphie erfolgt in der Regel ambulant.
Bei der Polysomnographie werden beim Patienten während des Schlafes in einem Schlaflabor neben den Parametern der Polygraphie zusätzlich neurophysiologische Kennwerte (u. a. EEG) abgeleitet. Sie erfolgte bis 2005 ausschließlich unter stationären Bedingungen in entsprechenden Schlaflaboren, wird mittlerweile aber auch in ambulanten Schlaflaboren durchgeführt. Gemäß der BUB-Richtlinie ist die Polygraphie auf Stufe 3 der Diagnostik häufig ausreichend. Die Polysomnographie soll demnach nur dann ergänzend auf Stufe 4 der Diagnostik durchgeführt werden, wenn zuvor eine Entscheidung bezüglich CPAP- Therapie nicht sicher getroffen werden konnte.

1.6. Fragestellung und Zielsetzung

Vor dem Hintergrund der Zeit- und Kostenintensivität der Diagnostik von CSA sowie einer nachgewiesen erhöhten Mortalität bei Herzinsuffizienzpatienten mit CSA ist es Ziel dieser Arbeit, Patienten mit CHF und CSA anhand klinischer, laborchemischer und echokardiographischer Untersuchungen zu charakterisieren, um Parameter zu identifizieren, die sich signifikant zwischen Herzinsuffizienzpatienten mit und ohne CSA unterscheiden und mit deren Hilfe die Diagnostik von CSA bei Patienten mit CHF in Zukunft erleichtert werden kann.

1.

Hierzu soll zum einen untersucht werden, ob zwischen Herzinsuffizienzpatienten mit und ohne CSA signifikante Unterschiede bezüglich grundlegender Vitalparamter, laborchemischer und spirometrischer sowie LV echokardiographischer Routineparameter bestehen, die sich eventuell zur Vorhersage einer CSA bei Patienten mit CHF eignen.

2.

a.) Darüber hinaus stellen wir vor dem Hintergrund der bereits beschriebenen diastolischen LV Funktionsstörungen bei Patienten mit CHF und CSA die Behauptung auf, dass bei Herzinsuffizienzpatienten mit CSA auch BNP-Plasmaspiegel gegenüber Patienten ohne CSA erhöht sind.
Ferner gehen wir von einer erhöhten neuroendokrinen Aktivität bei Patienten mit CHF und CSA gegenüber Patienten ohne CSA aus. Exemplarisch untersuchen wir die Plasmaspiegel von Katecholaminen, Aldosteron, Renin und BNP und versuchen zusätzlich zu zeigen, dass BNP-Spiegel mit der Schwere der CSA korrelieren.

b.) In einem weiteren Schritt soll gezeigt werden, inwiefern die Bestimmung von Katecholamin- bzw. BNP-Plasmaspiegeln dabei helfen kann, eine CSA bei Patienten mit CHF zu diagnostizieren bzw. auszuschließen.

3.

Zusätzlich zu den LV echokardiographischen Parametern werden wir anhand RV Funktions- und Dimensionsparameter untersuchen, ob bei Patienten mit CHF und CSA

gegenüber Patienten ohne CSA ein erhöhtes Risiko für eine RV Dysfunktion besteht, welche einen unabhängigen negativen Faktor in der Beurteilung der kurzfristigen Gesamtprognose der CHF darstellt[23,26,31,32] und die es frühzeitig zu erkennen und therapieren gilt.

2. Material und Methoden

2.1. Patienten und Studiendesign

Um die Bedeutung laborchemischer und linkskardialer echokardiographischer Parameter in der Diagnostik einer zentralen Schlafapnoe bei Patienten mit CHF zu untersuchen, führten wir zwischen November 2001 und März 2004 eine prospektive Kohortenstudie mit 118 konsekutiv eingeschlossenen Patienten der kardiologischen und pulmonologischen Stationen des Universitätsklinikums Marburg mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz durch, nachdem die Ethikkommission der Phillips-Universität Marburg dem Studienprotokoll zugestimmt hatte. Die ersten 42 Studienteilnehmer (Subpopulation) wurden zwischen November 2001 und Juni 2002 zusätzlich bezüglich der Bedeutung rechtskardialer echokardiographischer Parameter untersucht [Abbildung 3].

Voraussetzungen für die Studienteilnahme war eine bereits vorangegangene vollständige nicht-invasive und invasive kardiologische Diagnostik, die neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung eine Echokardiogrpahie, ein Ruhe-EKG sowie eine Rechts- und Linksherzkatheteruntersuchung einschließlich Koronarangiographie beinhaltete. Zusätzlich wurden die Patienten vor Aufnahme in die Studie von einem Pulmonologen bezüglich anderer obstruktiver, restriktiver , allergisch entzündlicher, konsumierender oder maligner Atemwegserkrankungen anamnestiziert. Keiner der Patienten bot die Anamnese eines Schlaganfalls, einer neuromuskulären Dysfunktion oder einer Lungenkrankheit (Tab. 2).

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit DCM oder KHK als Ursache für eine stabile CHF mit einer LV-EF unter 45%, nachdem sie im Anschluss an ein ausführliches Aufklärungsgespräch schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie erklärt hatten (Tab. 1).

Bei sämtlichen Studienpatienten wurde eine Polygraphie zur Diagnostik einer zentralen oder obstruktiven, schlafbezogenen Atmungsstörung, eine standardisierte Blutentnahme zur Bestimmung der Katecholamin- und BNP- Plasmaspiegel sowie eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt.

Sieben Patienten verweigerten die Teilnahme an der Studie. Neun polygraphische

Untersuchungen waren entweder wegen Abbruchs der Messungen von Seiten der Patienten (n=3) oder dem Mangel an verlässlichen Signalen in der Datenaufnahmen (n=6) nicht verwertbar.

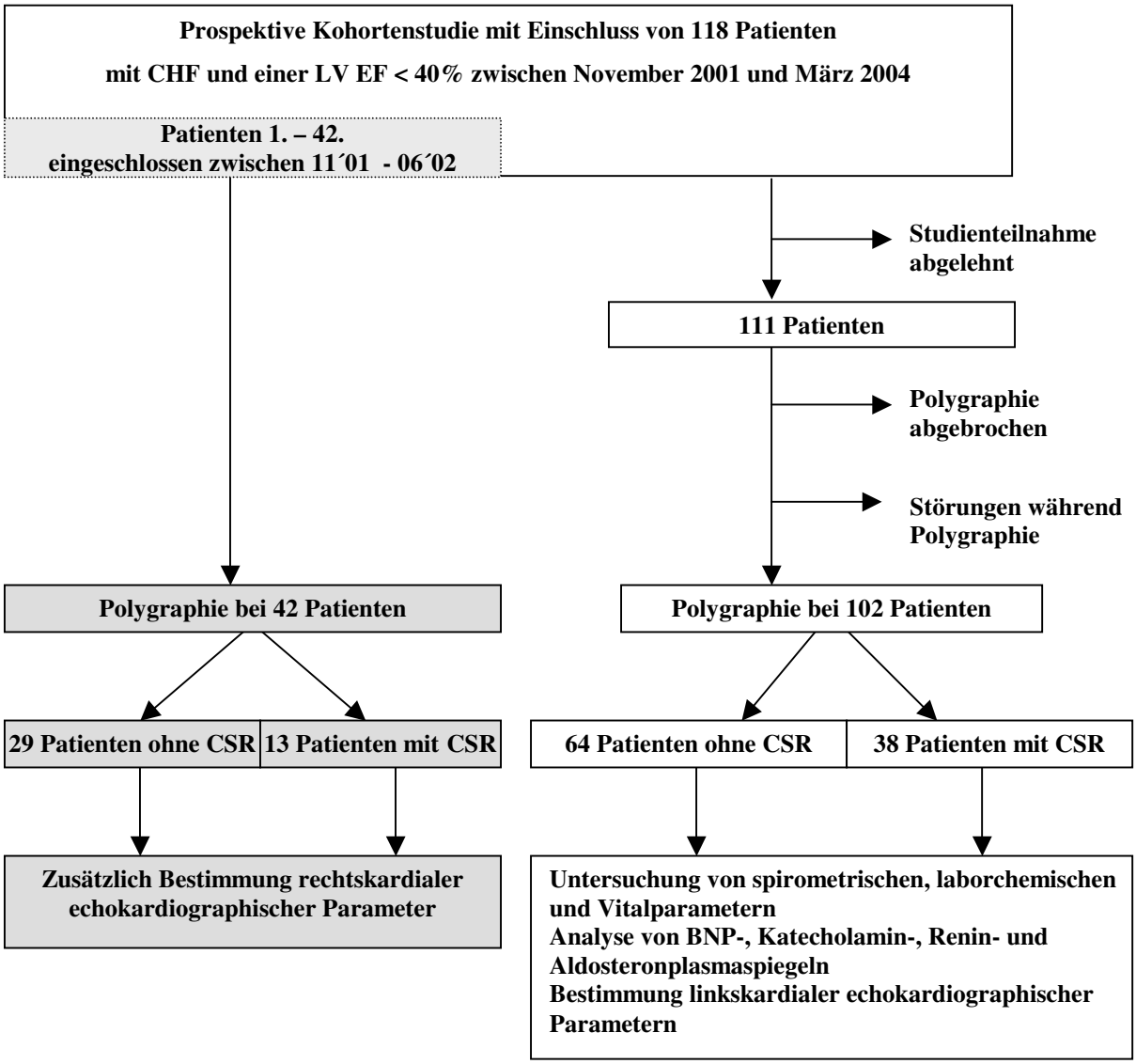
Tabelle 1 Einschlusskriterien von Patienten mit CHF

Alter: 25 – 85 Jahre
Linksventrikuläre EF < 45 %
Diagnose einer DCM oder einer KHK

Tabelle 2 Ausschlusskriterien von Patienten mit CHF

Ablehnung der Teilnahme
Anamnese einer obstruktiven, restriktiven, allergischen, entzündlichen oder malignen Lungenerkrankung sowie Lungenarterienembolien
Anamnese eines cerebralen ischämischen Infarktes oder einer intracerebralen Blutung
Anamnese einer neuromuskulären Erkrankung

Abbildung 3 Studiendesign



2.2. Studienparameter

Folgende Parameter wurden bei den Patienten erhoben und gingen in die Analyse ein:

- Polygraphie zur Diagnose einer zentralen Schlafapnoe und Zuordnung des Patienten in das jeweilige Patientenkollektiv CHF mit oder ohne CSA
- LV-Echokardiographie
- RV-Echokardiographie (Subpopulation)
- Katecholamin-, Renin- und Angiotensin-Plasmaspiegel
- BNP-Plasmaspiegel
- Routine-Vital- und Laborparameter und Ruhe-EKG
- Medikamente

2.2.1. Polygraphie

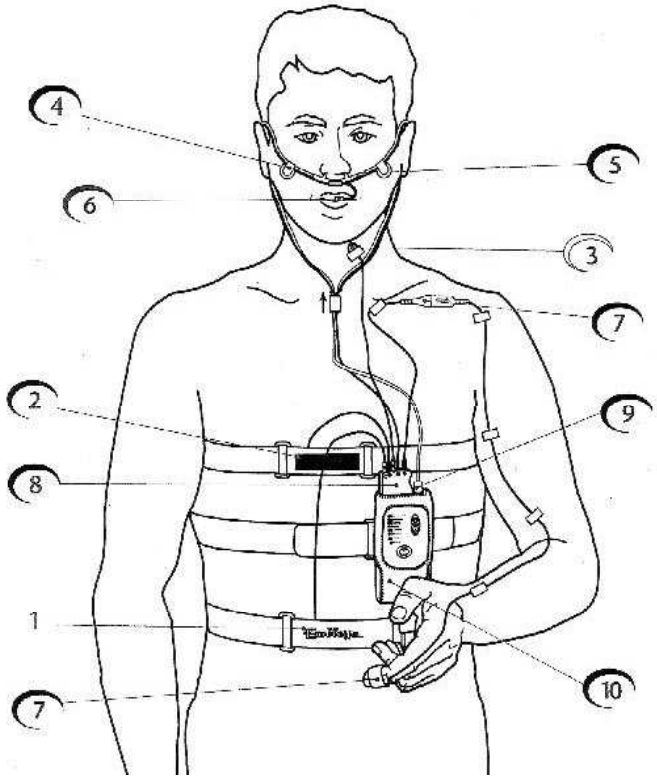
Um unter den Patienten mit CHF eine zentrale Schlafapnoe zu diagnostizieren und sie anschließend dem jeweiligen Patientenkollektiv mit CSA oder ohne CSA zuordnen zu können, führten wir bei sämtlichen eine Polygraphie [Abbildung 4] durch.

Die Übernacht-Polygraphie wurde mit dem Emblettaverfahren (ResMed, Mönchengladbach, Deutschland) unter Berücksichtigung des nasalen Atemflusses, Schnarchens, abdominaler und thorakaler Bewegungen sowie der Sauerstoffsättigung durchgeführt. Eine Reduktion des nasalen Atemflusses um mehr als 50% für mindestens 10 Sekunden, verbunden mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um über 4% (verglichen mit der vorausgehenden stabilen SaO_2) wurde als Hypopnoe gewertet. Apnoe wurde als Unterbrechung des nasalen Atemflusses für mindestens 10 Sekunden definiert. Die Anzahl der Apnoe- und Hypopnoephasen pro Stunde der geschätzten Schlafzeit wurden als Apnoe/Hypopnoe-Index bezeichnet. Die gleichzeitige Abwesenheit sowie Reduktion des nasalen Airflow und der Atembewegungen weisen auf das Vorhandensein einer Zentralen Apnoe oder Hypopnoe hin. CSA wurde als Zentraler AHI mit > 10 Ereignissen pro Stunde und einem Anteil rein zentraler Genese > 50%, gefolgt von Hyperventilationsphasen, definiert. Obstruktive Apnoe wurde als Abwesenheit des Atemflusses bei Anwesenheit von thorakalen und abdominalen Bewegungen definiert, während Flusseinschränkungen im inspiratorischen Flusssignal oder das Auftreten von Schnarchen als obstruktive Hypopnoe bewertet wurde. Obstruktive Schlafapnoe/-hypopnoe wurde definiert als ein AHI mit > 10 Ereignissen

pro Stunde.

Das FEV1 sowie die arteriellen Blutgase wurden bei sämtlichen Patienten anhand von Standardmethoden bestimmt. Das Ausmaß der Tagesschläfrigkeit wurde anhand der Epworth sleepiness scale eingestuft[59].

Abbildung 4: nächtliche Polygraphie[99]



1.	Abdomen-Atemanstrengungsband
2.	Thorax-Atemanstrengungsband
3.	Schnarchsensor
4.	Wangenpflaster
5.	Nasenkanüle
6.	Oralthermistor
7.	Oximeter/ Oximetersensor
8.	Sensoradapter
9.	Luer-Anschluss
10.	Embletta/Polster

2.2.2. Transthorakale Echokardiographie

Sämtliche echokardiographische Untersuchungen wurden mit einem Vingmed Vivid Five Apparat (GE Medical Systems, Solingen, Deutschland) durchgführt.

Die linkskardialen Messungen wurden in M-Mode und 2-D-Technik entlang der parasternalen kurzen und langen Herzachse sowie im Vierkammer-Blick entsprechend den Richtlinien der „American Society of Echocardiography“[72] durchgeführt. Folgende LV Parameter wurden dabei ermittelt:

Linker Vorhof	Durchmesser (mm)
Linker Ventrikel	Septale Wanddicke (mm)
	Hintere Wanddicke (mm)
	Diastolischer interner Durchmesser (mm)
	Systolischer interner Durchmesser (mm)
	Enddiastolisches Volumen (ml)

Die LV-EF (%) wurde anschließend nach der Methode nach Simpson ermittelt[71,72].
In der Subgruppe (n=42) wurden zusätzlich systolische und diastolische RV und RA Dimensionen und Funktionen in der parasternalen Längsachse, der kurzen und langen Herzachse sowie im apikalen Vierkammerblick[36] untersucht:

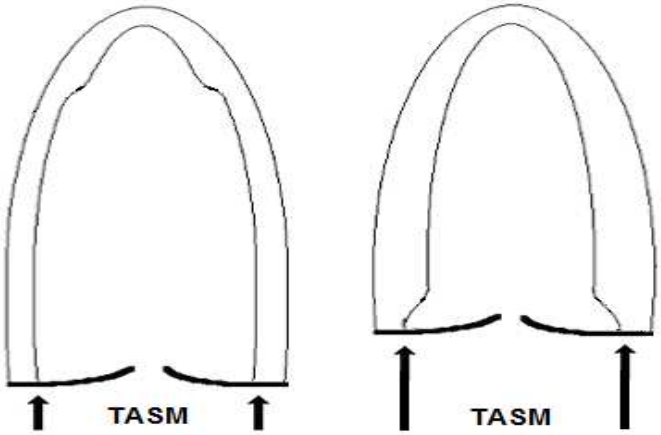
Rechter Vorhof	Endsystolischer Durchmesser superior-inferior (mm)
	Endsystolischer Durchmesser medial-lateral (mm)
Rechter Ventrikel	Enddiastolischer Durchmesser (mm)
	Endsystolischer Durchmesser (mm)
	FreieWanddicke (mm) im subkostalen Blick
	Lange Herzachse (mm) enddiastolisch
	Kurze Herzachse (mm) enddiastolisch
	Diastolische Fläche (cm^2)
	Systolische Fläche (cm^2)
	Fraktionierte Flächenverkürzung (%)

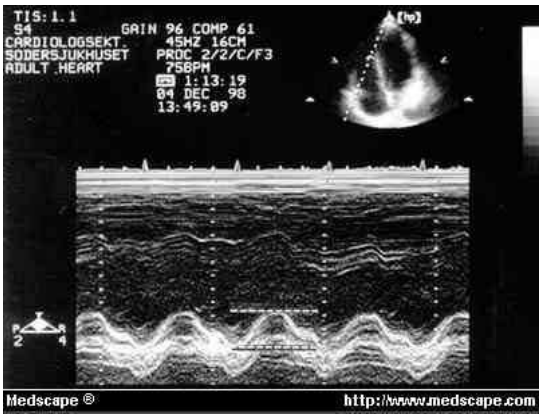
Dopplersonographisch erfogte im links-parasternalen Kurzachsenblick die Bestimmung der anterograden Pulmonalarterien-Flußgeschwindigkeit sowie im Gewebedoppler (TVI) die Geschwindigkeiten von MASM und TASM [Abbildung 5], Parametern, die die systolische LV und RV Funktion widerspiegeln[33,56]:

Pulmonalarterienfluss	Maximalgeschwindigkeit
	PEP (ms)
	RVET (ms)
	AT (ms)
	AT/ RVET (%)
RV Funktion	TASM – Geschwindigkeit
	RV Flächenveränderung
LV Funktion	MASM – Geschwindigkeit

Sämtliche echokardiographischen Untersuchungen wurden von einem geblindeten Kardiologen ohne die Kenntnis des Ergebnisses der Polygraphie durchgeführt. Dabei wurde jeder Parameter mindestens dreimal bestimmt und der jeweilige Durchschnittswert eines Parameters zum Ausgangswert für weitere Berechnungen.
Die IOV der linkskardialen echokardiographischen Befunde lag unter 10% (n=6). Bei den rechtskardialen Befunden lag sie für TASM-Geschwindigkeit bei 7,3%, für die fraktionierte RV Flächenverkürzung bei 6,6% und für die RV freie Wanddicke bei 5,1%. Die IOV betrug 6,9% für systolischen und 6,9% und für die diastolischen RV-Dimensionen (n=6).

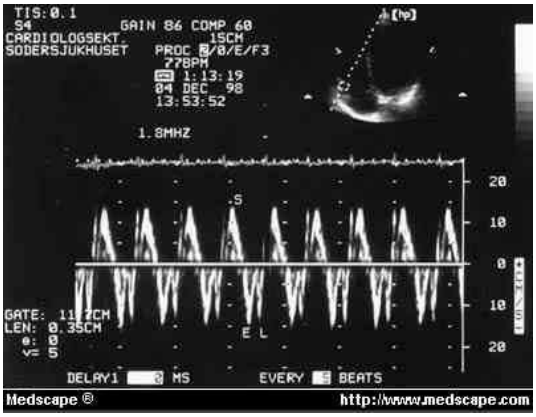
Abbildung 5: Trikuspidale systolische Ringbewegung[82]





Bestimmung der TASM[1]:

Der M-Mode-Kursor ist am Trikuspidalring der RV freien Wand im apikalen Vierkammer-Blick platziert. TASM wird vom tiefsten Punkt zur Spitze der Kontraktion gemessen.



TASM-Geschwindigkeit[1]:

Das Sample Volume der Doppler-Geschwindigkeit wurde an der freien RV Wand im 2-D apikalen Vierkammerblick platziert

2.2.3. Bestimmung der Plasmaspiegel von Katecholaminen, Aldosteron, Renin und BNP

Entnahme und Aufbereitung der Proben

Die Proben wurden bei sämtlichen Studienteilnehmern standardisiert zwischen 6:30 und 7:30 Uhr nach mindestens 30minütiger Bettruhe entnommen. Hierzu wurde jeweils ein intravenöser Zugang (21 gauge) in eine große Ellenbeugenvene (Vena mediana cubiti) gelegt und dort für 15 Minuten belassen. Über diesen Zugang erfolgte anschließend die Entnahme von jeweils 5 ml Blut in zwei in Eis vorgekühlte EDTA-Plasma-Röhrchen und ein Serumröhrchen (Sarstedt, Nuembrecht, Germany), welches bei einer Temperatur von 2 – 8º C im Labor zügig aufbereitet wurde. Hierzu wurden die Proben bei einer Temperatur von 4º C, bei einer Geschwindigkeit von 2800 Umdrehungen/Minute für 3 Minuten zentrifugiert und anschließend in der Work-Bench jeweils 1,5 ml Plasma bzw. Serum abpipettiert. Abschließend wurden die Plasma- und Serumproben mit jeweils 150 µl Proteinase-Inhibitor durchmischt, bevor sie für maximal 3 Monate bis zur Analyse bei -80º C eingefroren werden.

2.2.3.1. Testprinzip Katecholamine:

Die Bestimmung von Katecholaminen im Plasma erfolgt durch HPLC mit Hilfe des CHROMOSYSTEMS Reagenzienkits für HPLC-Analyse der Katecholamine (CHROMOSYSTEMS Instruments & Chemicals GmbH, München, Deutschland). Das elektrochemische Meßprinzip der HPLC beruht auf Amperometrie bei konstantem Arbeitspotential, wobei für den amperometrischen Detektor eine Drei-Elektroden Messzelle, bestehend aus einer Arbeitselektrode, einer Referenzelektrode und einer Gegenelektrode, verwendet wird [Abbildung 6a]. Die für die Oxidations- bzw. Reduktionsreaktion benötigte Polarisationsspannung wird zwischen Referenzelektrode und Arbeitselektrode angelegt. Die Gegenelektrode dient zur Aufrechterhaltung des Potentials und verhindert zusätzlich einen Stromfluß an der Referenzelektrode. Durchströmen Katecholamine die Durchflusszelle, werden sie oxidiert bzw. reduziert, was zur Abgabe bzw. Aufnahme von Elektronen führt. Der dabei fließende Strom wird von einem Messgerät erfasst, elektrisch verstärkt und als chromatographisches Signal dargestellt [Abbildung 6b].

Abbildung 6a Detektion von Katecholaminen[98]

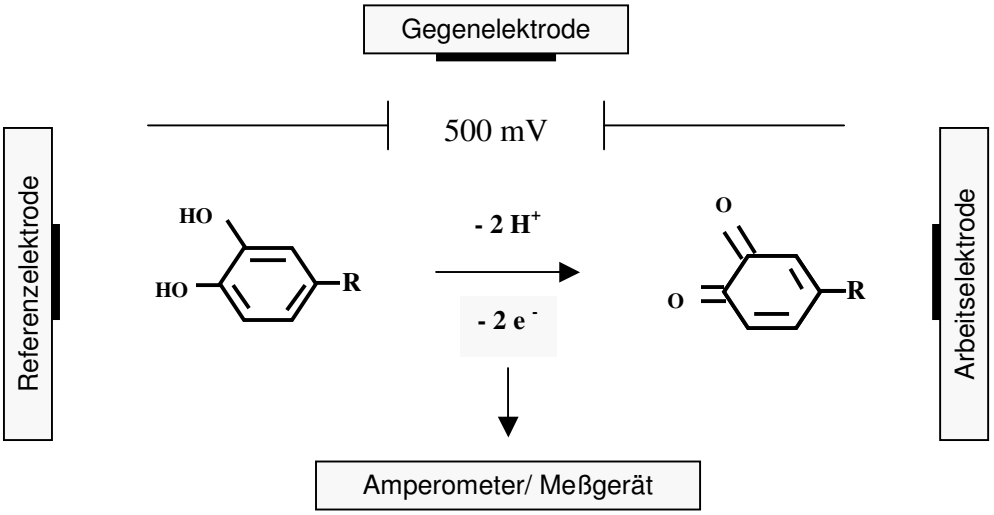
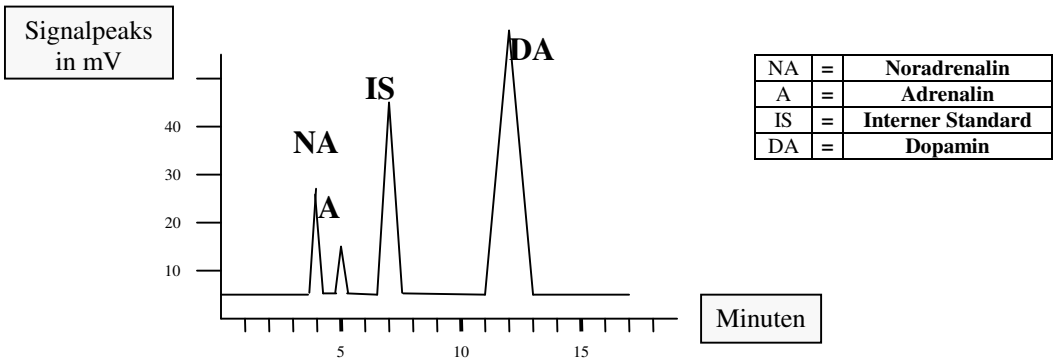


Abbildung 6b RedOx-Stromfluß der Katecholamine sowie des Internen Standards (IS), abhängig von der jeweiligen Retentionszeit, in Form chromatographischer Signalpeaks:



Die Peakhöhen der jeweiligen Katecholamine und des Internen Standards, sowohl der Patientenprobe als auch der Kalibrationsstandardmischung, gehen in die Formel zur Berechnung der jeweiligen Katecholaminkonzentration ein.

$$\frac{KA_{Pr} \times IS_{ST}}{KA_{St} \times IS_{PR}} \quad X \quad \text{Faktor}_{\text{des zu bestimmenden Katecholamins}}$$

2.2.3.2. Testprinzip Renin

Der immunoradiometrische Assay (ACTIVE™ RENIN, Diagnostic Systems Laboratories, Sinsheim, Germany) ist ein nicht-kompetitiver Assay, bei dem der zu messende Analyt durch Bindung an zwei Antikörper einen Sandwich-Komplex bildet. Hierfür ist der erste Antikörper an der Kugelwand immobilisiert und der zweite zur Detektion mit ^{125}Iod markiert. Ungebundene Probenbestandteile werden durch Dekantieren und Waschen der Röhrchen entfernt.

2.2.3.3. Testprinzip Aldosteron

Das Verfahren beruht auf dem Grundprinzip eines Radioimmunoassays (ACTIVE™ ALDOSTERON, Diagnostic Systems Laboratories, Sinsheim, Germany), wobei das Aldosteron aus dem Serum (Standards, Kontrollen) und ^{125}Iod-markiertes Aldosteron um eine begrenzte Zahl von Antikörperbindungsstelln, die auf die Innenwandung von Plastikröhrchen immobilisiert sind, konkurrieren. Das nicht an die Röhrchenwand gebundene Aldosteron wird abgesaugt. Die Radioaktivität der abgesaugten Röhrchen wird im Gammacounter gemessen und hieraus die Aldosteron-Serumkonzentration errechnet.

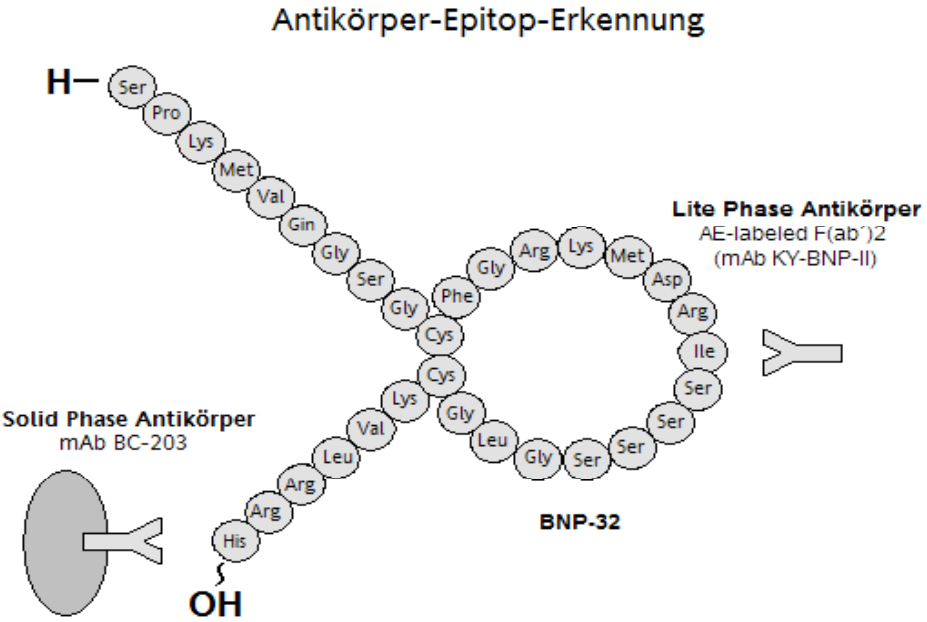
2.2.3.4. Testprinizip BNP[100]

Die Bestimmung des BNP-Plasmaspiegels erfolgte anhand des ADVIA Centaur BNP-Tests (ADVIA Centaur® BNP-Test System, Bayer Health Care LLC, Germany), eines Zweistufen-Sandwich-Immunoassays, der mit konstanten Mengen zweier monoklonaler Antikörper und direkter Chemilumineszenz arbeitet. Der erste Antikörper, im Lite-Reagenz, ist ein mit Acridiniumester markierter monoklonaler Maus-anti-human-BNP F(ab´)2-Fragment-Antikörper, der spezifisch an der Ringstruktur von BNP bindet. Der zweite Antikörper, in der Solid Phase, ist ein biotinylierter monoklonaler Maus-anti-human-Antikörper, der spezifisch am C-terminalen Ende von BNP, das an magnetische Streptavidinpartikel gebunden ist, bindet [Abbildung 7].

Der BNP-Test besteht aus folgenden Schritten:

1. Dispension von 100 Mikroliter Probe in eine Küvette
2. Dispension von 100 Mikroliter Lite-Reagenz und fünfminütige Inkubation bei 37 Grad.
3. Dispension von 200 Mikroliter Solid Phase und zweieinhalbminütige Inkubation bei 37 Grad
4. Separation, Aspiration und Reinigung der Küvetten mit Waschreagenz 1
5. Dispension von jeweils 300 Mikroliter Reagenz A (Säure) und Reagenz B (Base), um die Chemilumineszenz-Reaktion auszulösen.
6. Zwischen BNP-Konzentration in der Patientenprobe und der vom System gemessenen Menge der relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht eine direkt-proportionale Beziehung, anhand derer die BNP-Konzentration im Patienten-Plasma bestimmt wird.

Abbildung 7



2.2.4. Routine Vital- und Laborparameter

Folgende klinischen Daten wurden aus den Patientenunterlagen erhoben und gingen in die Analyse ein:

Klin. Parameter:
- Alter (Jahre)
- Männliches Geschlecht (%)
- Gewicht (kg)
- Body mass index (kg/m^2)
- NYHA-Stadium
- HF (Schl./min) (Subpopulation)
- BD (mmHg) (Subpopulation)
- LVEDP (mmHg) (Subpopulation)

Unter Berücksichtigung der Nierenfunktion, des RAAS sowie der Bewertung des paO_2 und der O_2 Sättigung des Blutes gingen folgende Routine-Laborparameter in die Analyse mit ein:

Laborparameter:
- Hämoglobin (g/l)
- Natrium(mmol/l)
- Kalium (mmol/l)
- Kreatinin (mg/dl)

Ruhe-EKG:
- Sinusrhythmus
- Vorhofflimmern
- Herzschrittmacher

2.2.5. Medikamente

In der Medikamentenanamnese wurden Substanzen berücksichtigt, die bei Einschluss in die Studie bereits eingenommen wurden und eine kardiotrope/ antihypertensive (Betablocker, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten), diuretische (Schleifendiuretika, Thiazide , Aldosteron-Antagonisten) oder lipidsenkende (Statine) Wirkung besitzen.

2.3. Statistische Analyse

Wir untersuchten neben den klinischen Routineparametern und den Routinelaborparametern die Plasmakonzentrationen von Adrenalin, Noradrenalin, Renin und Aldosteron bei Patienten mit und ohne CSA. Sämtliche Ergebnisse wurden als Mittelwerte +/- Standardabweichung ausgedrückt und gingen unverändert in die Auswertung ein. Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen bezüglich der einzelnen Parameter wurden mittels Student´ s t-Test für unabhängige Stichproben und Mann-Whitney U– Test mit Hilfe von SPSS 13® (SPSS Inc., Chicago, IL) berechnet. Ein zweiseitiger Typ-1 Fehler (a) von 0,05 wurde als signifikant angenommen.

Unter Verwendung klinisch gebräuchlicher Cut-Off-Werte für BNP- Plasmaspiegel wurden die Patienten prospektiv in drei BNP- Klassen eingeteilt:

Niedrige BNP- Spiegel (<100pg/ml), mittlere BNP- Spiegel (100-500pg/ml) und hohe BNP-Spiegel (>500pg/ml)[52].

Im Verlauf wurden die Variablen, für die innerhalb der univariaten logistischen Regressionsanalyse der Wahrscheinlichkeitswert $p < 0,05$ betrug, schrittweise in ein multivariates logistisches Regressionsmodell eingeschlossen, um unabhängige prädiktive Faktoren zur Vorhersage von CSA zu finden. Anhand einer ROC- Kurve wurden Sensitivität und Spezifität von BNP und Noradrenalin bezüglich der Vorhersagbarkeit von CSA für sämtliche Plasmakonzentrationen eingeschätzt. Die optimale BNP-Konzentration zur Berechnung der positiven und negativen prädiktiven Wahrscheinlichkeit wurde aus der ROC- Analyse gewonnen.

Bei der Subpopulation (n=42) zur Bestimmung der RV Dimension und Funktion wurden die Ergebnisse ebenfalls als Durchschnittswert +/- Standardabweichung dargestellt und gingen unverändert in die Analyse ein. Die statistische Auswertung erfolgte mittels χ^2 –Unabhängigkeitstest und Student´ s t-Test für unverbundene Stichproben (SPSS 13®, SPSS Inc., Chicago, IL und StatView, Apple MacIntosh). Auch hier wurde ein zweiseitiger Typ 1 Fehler (α) von 0,05 als signifikant angesehen. Korrekturen für multiple Vergleiche wurden nach der Bonferroni Methode durchgeführt.

3. Ergebnisse

Die nächtlichen Poygraphien waren bei 102 Patienten mit CHF und einer LV EF < 45% auswertbar. 38 Patienten (37%) boten nächtliche CSA. Bei 17 Patienten (17%) wurde eine OSAH diagnostiziert, von denen 2 Patienten sowohl das Mischbild einer OSAH und einer CSA boten, während die restlichen 15 Patienten ausschließlich an einer OSAH ohne CSA erkrankt waren. Entsprechend ließ sich unter den Patienten ohne CSA aufgrund des größeren Anteils an Patienten mit OSAH ein erhöhter obstruktiver AHI feststellen (Tab 4b).

3.1. Parameter der klinischen, laborchemischen und pulmonologischen Routinediagnostik

Tabellen 3 und 4 befassen sich mit Frage 1 und spiegeln die demographischen Merkmale der Kohorte wider.

Weder bezüglich des Geschlechts, des Körpergewichts und BMI, noch in Hinblick auf Routine-Vital- oder -Laborparameter bestanden signifikante Unterschiede zwischen Herzinsuffizienzpatienten mit und ohne CSA. Auch bezüglich des Schweregrads und der Ätiologie der CHF sowie des Herzrhythmus im Routine EKG ließen sich keine signifikanten Abweichungen unter den beiden Patientengruppen mit und ohne CSA finden.

Signifikante Unterschiede zwischen CHF-Patienten mit und ohne CSA bestanden bezüglich des Alters sowie einiger pulmonaler Parameter: Patienten mit CSA (MW 64, SA+/-12) waren diskret älter als Patienten ohne CSA (MW 57, SA+/-14, p=0,008).

Der arterielle $paCO_2$ war bei Patienten mit CSA (MW 36 ±3) gegenüber Patienten ohne CSA (MW 38 ±3; p=0,01) signifikant erniedrigt, während der Plasma-pH-Wert in der Patientengruppe mit CSA signifikant höher gemessen wurde.

Bei den Patienten mit CSA zeichnete sich gegenüber den Patienten ohne CSA lediglich eine Tendenz zu reduzierten nächtlichen mittleren Sauerstoffsättigungen ab. Ein signifikanter Unterschied ließ sich nicht nachweisen. (Tab. 4b).

Die Tagesschläfrigkeit, die anhand der ESS bestimmt wurde, war bei Patienten mit CSA (MW 7,1 ±4,7) gegenüber Patienten ohne CSA (MW 5,2 ±3,2; p=0,01) signifikant erhöht.

3.2. Plasma-Spiegel von BNP und Katecholaminen

Zur Beantwortung der 2. Frage wurden zirkulierende BNP- und Katecholaminspiegel bei Patienten mit CHF mit und ohne CSA untersucht[21].

Die zirkulierenden BNP-Spiegel waren bei Patienten mit CHF und CSA (Median 377, Range 50 – 1089 pg/ml,) gegenüber Patienten ohne CSA (Median 142, Range 3 – 1520 pg/ml, $p<0,001$) signifikant erhöht [Abb. 8A].

Zur Bestimmung des prädiktiven Wertes von BNP zur Vorhersage einer CSA wurde eine ROC-Kurve angefertigt und das Integral berechnet. Das Integral unter der ROC-Kurve betrug 0,780 (95% KI 0,688 bis 0,873) [Abb. 8E].

Die optimale BNP-Konzentration zur Berechnung der positiven oder negativen prädiktiven Werte zur Vorhersage von CSA bei Patienten mit CHF, wie aus der ROC-Kurve hervorgeht, betrug 253 pg/mL. Die Sensitivität betrug hierbei 71%, die Spezifität 77%. Der negativ prädiktive Wert lag bei 81%, der positiv prädiktive Wert war 66%.

Unter Verwendung klinisch gebräuchlicher Cut-Off-Werte für BNP- Plasmaspiegel wurden die Patienten prospektiv in drei BNP- Klassen eingeteilt: Niedrige BNP-Spiegel (<100pg/ml), mittlere BNP- Spiegel (100-500pg/ml) und hohe BNP-Spiegel (>500pg/ml)[61].

Das Risiko einer CSA war bei Patienten mit CHF und BNP-Spiegeln > 500 pg/ml gegenüber Herzinsuffizienzpatienten und BNP-Spiegeln <100 pg/ml 13fach erhöht. Unterhalb der im klinischen Alltag gebräuchlichen Cut-Off- BNP- Plasmakonzentration von 100pg/ml, wie sie zur Diagnose einer Herzinsuffizienz bei Dyspnoe herangezogen wird[61], betrug die Sensitivität 95%, die Spezifität 34%. Der negativ prädiktive Wert lag bei 91%, positiv prädiktive Wert war 47%.

Trotz der großen Streubreite innerhalb der BNP-Werte ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen CAHI und erhöhten BNP-Spiegeln nachweisen, so dass von einem Zusammenhang zwischen Höhe der BNP-Spiegel und Schweregrad der CSA auszugehen ist. [Abb. 9A]

Zwischen LV EF und BNP- Plasmaspiegeln bestand eine negative Korrelation ($y = 494 - 7,8 x$; $r = 0,31$; $p = 0,002$). Trotz der Korrelation zwischen BNP-Spiegel und zentralem AHI auf der einen Seite und der negativen Korrelation zwischen BNP-Spiegel und LV EF auf der anderen Seite, ließ sich kein Zusammenhang zwischen LV EF und CAHI nachweisen [Abb. 10]. Eine Korrelation zwischen Schwere der systolischen Herzinsuffizienz und Schwere der CSA besteht somit offenbar nicht.

Die Plasmaspiegel der weiteren laborchemischen Parameter Renin, Aldosteron und Adrenalin unterschieden sich nicht signifikant zwischen herzinsuffizienten Patienten mit und ohne CSA (Tab. 4a), [Abb.8C und D].

Lediglich Noradrenalin- Plasmaspiegel waren bei Patienten mit CHF und CSA (MW 459 pg/ml, 95% KI 176 - 742 pg/ml) gegenüber Patienten mit CHF ohne CSA (MW 346 pg/ml, 95% KI 142 - 550 pg/ml; p= 0,02) signifikant erhöht [Abb. 8B].

Auch für Noradrenalin wurde zur Bestimmung des prädiktiven Wertes zur Vorhersage einer CSA bei Patienten mit CHF eine ROC-Kurve angefertigt. Das Intergral unter der ROC-Kurve, das Noradrenalin zur Vorhersage einer CSA gebraucht, betrug 0,655 (95% Konfidenzintervall zwischen 0,544 und 0,767; [Abb. 8E]).

Zusätzlich ließ sich eine diskrete aber signifikante Korrelation zwischen Noradrenalin-Spiegeln und LV EF (y=533+/-5,0x; r=0,21; p=0,04) darstellen. Zwischen NA-Spiegeln und LV EDP (y=383+/-0,8x; r=0,04; p=0,67) sowie zwischen NA-Spiegeln und CAHI (y=339+/-2,4x; r=0,1; p=0,41) bestand kein signifikanter Zusammenhang. [Abb. 9B].

Zwischen Patienten mit CHF mit und ohne OSAH waren die neurohumoralen Paramter sowie echokardiographischen, einschließlich der LV enddiastolischen Diameter (62+/-7 vs. 65+/-9mm; p=0,33), der LV- EF (30+/-8 vs. 28+/-11%;p=0,31) und des LV EDP (18+/-8 vs. 23+/-10mmHg; p=0,15) nicht signifikant unterschiedlich. Auch die zirkulierenden BNP-Spiegel waren in den Gruppen mit OSAH (Median 186pg/mL; 95% KI zwischen 150 und 309 pg/mL) und ohne OSAH (Median 197pg/mL; 95% KI zwischen 246 und 367 pg/mL; p=0,31) vergleichbar. Für die weiteren Parameter der neurohumoralen Aktivität ließen sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Tabelle 3

Klinische Merkmale, EKG und Medikation bei Patienten mit CHF ohne und mit CSA

Variable	alle Patienten	ohne CSA	mit CSA	p-Wert
Anzahl (%)	102	64 (63)	38 (37)	
Alter, Jahren	60±14	57±14	64±12	0.008
Männlich (%)	82 (80)	51 (80)	31 (82)	0.81
Gewicht, kg	82.9±16.5	83.4±18.8	82.2±12.0	0.73
Body mass index, kg/m^2	27.5±5.3	27.9±6.1	27.0±3.7	0.41
Herzrhythmus (%)				
Sinusrhythmus	72 (70)	47 (73)	25 (66)	0.27
Vorhofflimmern	19 (19)	9 (14)	10 (26)	
Herzschrittmacher	11 (11)	8 (13)	3 (8)	
Dyspnoe, NYHA I/II (%)	32 (31)	24 (38)	8 (21)	0.18
NYHA III (%)	67 (66)	40 (63)	27 (71)	
NYHA IV (%)	5 (5)	2 (3)	3 (8)	
Ursache der CHF,				
KHK (%)	43 (42)	23 (36)	20 (53)	0.10
DCM (%)	59 (58)	41 (64)	18 (47)	
OSAH n (%)	17 (17)	15 (23)	2 (5)	0.02
Medikation				
Diuretika (%)	89 (87)	54 (84)	35 (92)	0.26
Aldactone (%)	49 (48)	35 (55)	14 (37)	0.08
Betablocker (%)	81 (79)	51 (80)	30 (79)	0.93
ACE-H, ARB (%)	84 (82)	53 (83)	31 (82)	0.87
Statine (%)	36 (35)	23 (36)	13 (34)	0.86

Tabelle 4a

Hämodynamische, laborchemische und echokardiographische Merkmale von Patienten mit CHF mit und ohne CSA.

Variable	Alle Patienten	ohne CSA	mit CSA	p-Wert
Herzfrequenz, Schlägen/ Minute	75.1±13.3	75.3±13.4	74.9±13.3	0.89
BD_{syst}, mmHg	129±20	129±20	130±20	0.74
BD_{diast}, mmHg	76±13	75±13	77±12	0.43
LVEDP, mmHg	21.9±10.1	20.5±10.3	24.3±9.3	0.09
Echokardiographie				
LV_{sep} Wanddicke, mm	12±2	12±2	12±2	0.39
LV_{post} Wanddicke, mm	12±2	12±2	11±2	0.16
LV EF, %	28±10	29±10	26±10	0.14
LV enddiastolischer Diameter	65±9	63±9	67±8	0.08
LV enddiastolisches Volumen, mL	234±90	231±90	244±93	0.60
Routinelabor				
Hämoglobin, g/l	142±18	139±16	145±19	0.07
Natium, mmol/l	139±3	138±3	139±4	0.36
Kalium, mmol/l	4.1±0.5	4.0±0.4	4.2±0.5	0.08
Kreatinin, mg/dl	1.1±0.3	1.1±0.4	1.1±0.3	0.25
Neurohormone				
BNP, pg/ml (Median)	199	142	377	<0,001
Streubreite	3-1089	3-1520	50-1089	
Renin, pg/ml	115±172	119±171	109±175	0.79
Aldosteron, ng/dl	10.3±8.6	10.6±7.7	9.8±10.0	0.65
Adrenalin, pg/ml	18.4±24.3	19.0±26.1	17.5±21.3	0.77
Noradrenalin, pg/ml	388±243	346±204	459±283	0,02

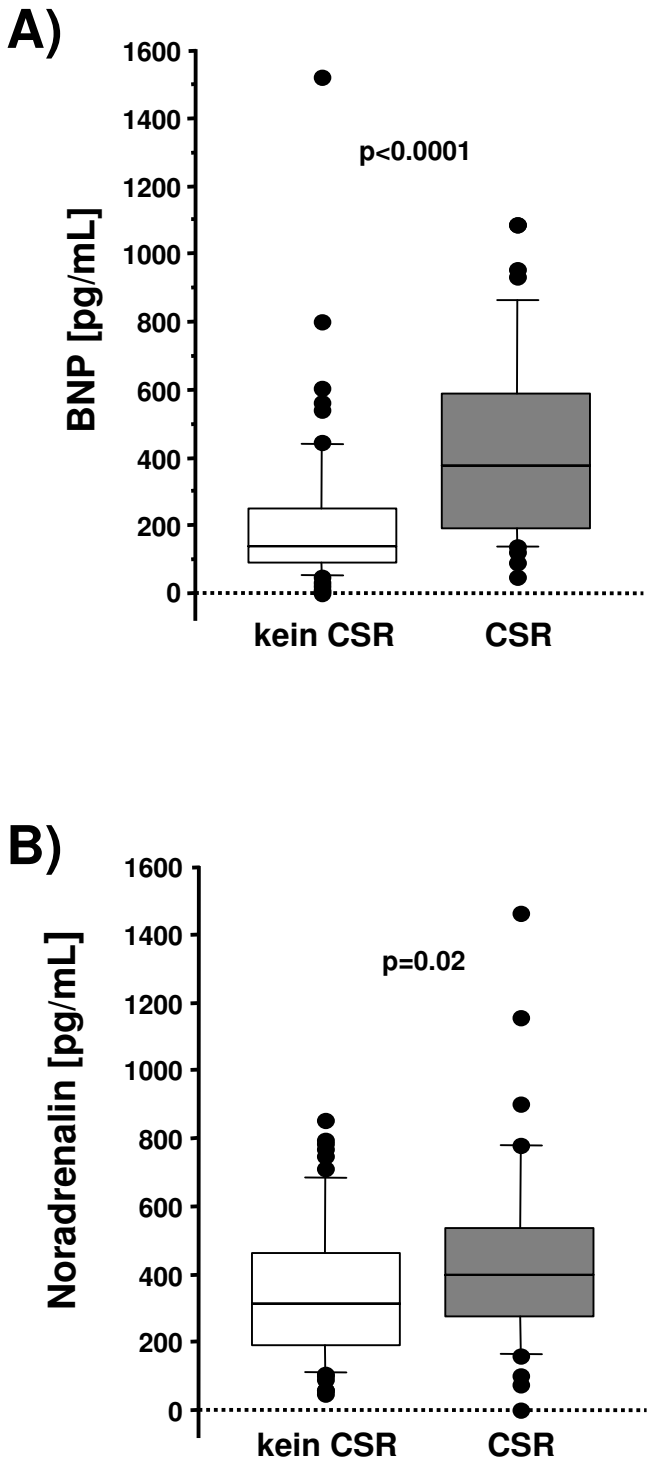
Tabelle 4b

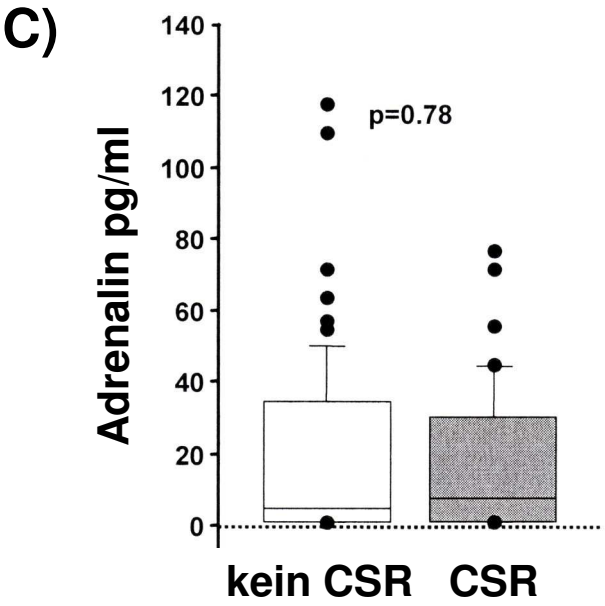
Pulmonale Merkmale von Patienten mit und ohne CSA

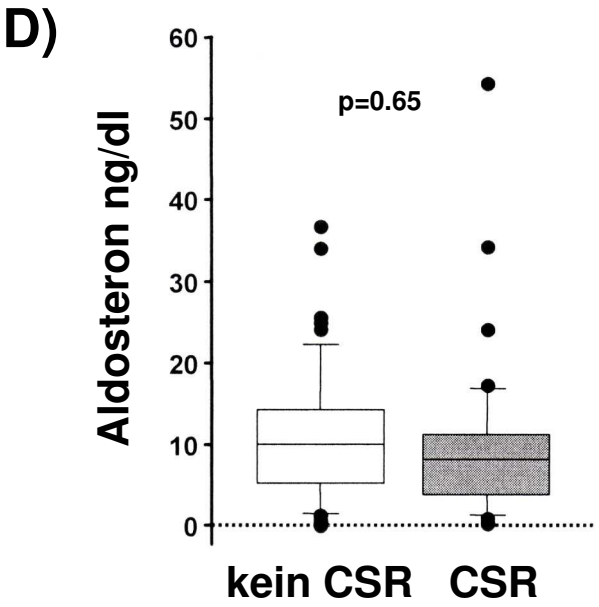
Variable	alle Patienten	ohne CSA	mit CSA	p-Wert
FEV 1, L	2.5±0.9	2.7±0.9	2.3±0.9	0.07
FEV1, in % des Referenzwertes	80±24	81±25	76±20	0.1
Blutgasanalyse				
PH	7.45±0.03	7.44±0.03	7.45±0.03	0.04
P_aO_2, mmHg	68±9	69±9	66±9	0.17
P_aCO_2, mmHg	37±3	38±3	36±3	0.01
Tagesschläfrigkeit				
Epworth Sleepiness Scale	5,9±3,9	5,2±3,2	7,1±4,7	0.01
Polygraphie				
MO_2-sat, %	93±2	93±2	92±2	0.09
CAHI, episodes/h	10.0±13.3	1.3±1.7	22.5±12.9	0.0001
OAHI, episodes/h	4.4±5.6	5.9±6.1	1.9±3.6	0.0007

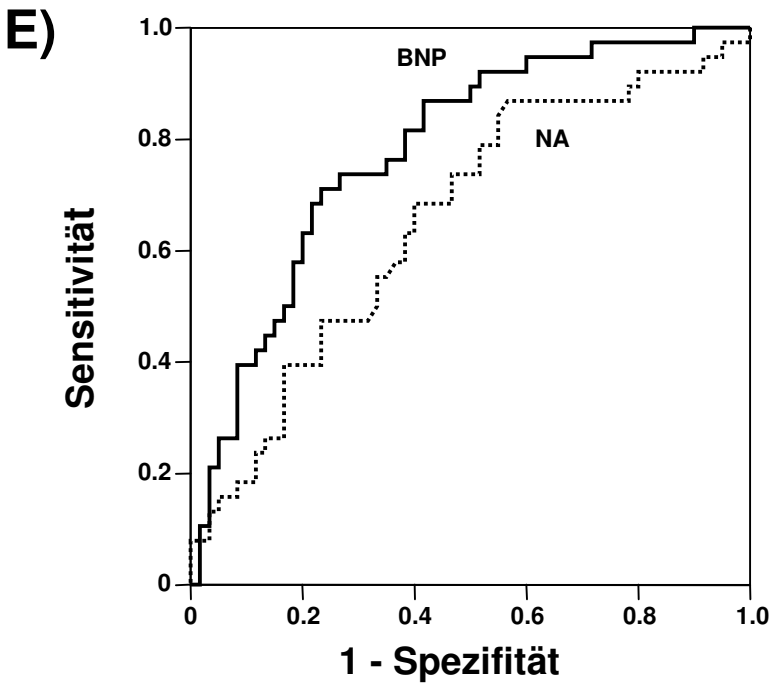
Sämtliche Werte entsprechen Durchschnittswerten +/- Standardabweichung; FEV1 = forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; PaO_2 und $PaCO_2$ = arterieller O_2- und CO_2-Partialdruck; mO_2-sat = mittlere Sauerstoffsättigung; OAHI = obstruktiver Apnoe-/ Hypopnoeindex; CAHI = zentraler Apnoe-/ Hypopnoeindex

Abbildung 8


A)
BNP [pg/mL]
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
p<0.0001
kein CSR
CSR
B)
Noradrenalin [pg/mL]
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
p=0.02
kein CSR
CSR


C)
Adrenalin pg/ml
140
120
100
80
60
40
20
0
p=0.78
kein CSR
CSR

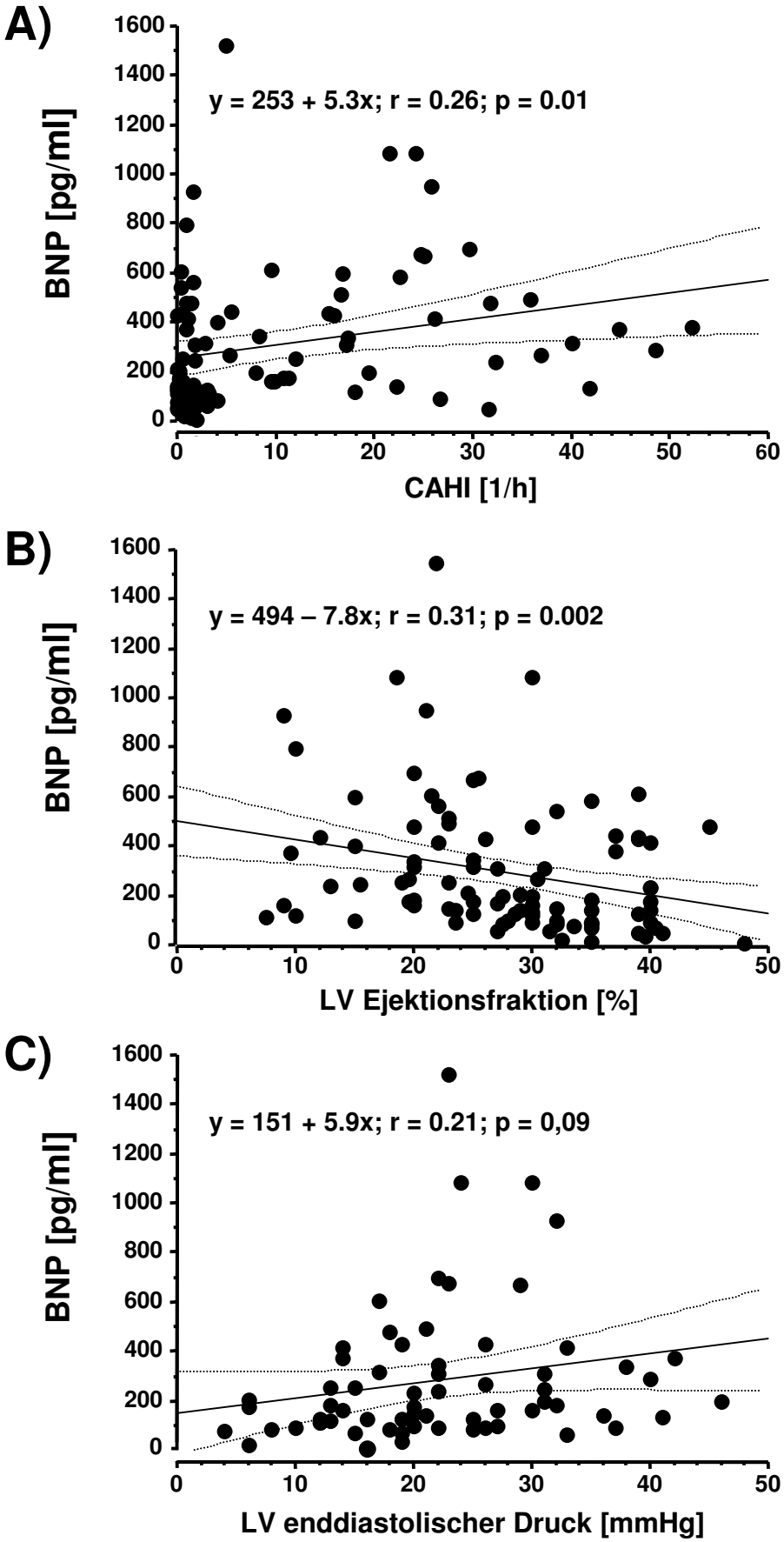

D)
Aldosteron ng/dl
60
50
40
30
20
10
0
p=0.65
kein CSR
CSR



zu Abbildung 8:

Neuroendokrine Aktivität bei Patienten mit CHF (LV EF < 45%) mit und ohne CSA. Abgebildet sind die Plasmaspiegel von zirkulierendem A) BNP, B) Noradrenalin, C) Adrenalin und D) Aldosteron. Die Daten sind in Form von Box-Plots mit Median, 50. und 90. Perzentile dargestellt. E) Das Integral der ROC-Kurve betrug respektiv für BNP =,780 und für Noradrenalin 0,655.

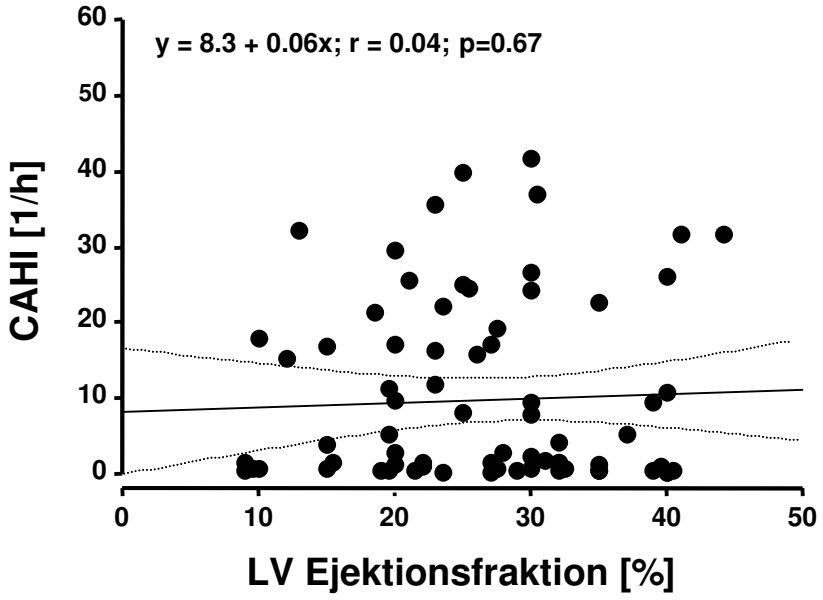
Abbildung 9


A)
BNP [pg/ml]
y = 253 + 5.3x; r = 0.26; p = 0.01
CAHI [1/h]
B)
BNP [pg/ml]
y = 494 – 7.8x; r = 0.31; p = 0.002
LV Ejektionsfraktion [%]
C)
BNP [pg/ml]
y = 151 + 5.9x; r = 0.21; p = 0,09
LV enddiastolischer Druck [mmHg]

zu Abbildung 9:

Zusammenhang zwischen BNP- Plasmaspiegeln und CAHI sowie LV Funktion

Abbildung 10



zu Abbildung 10:

Schlafbezogene Atemstörung bei Patienten mit CHF und eingeschränkter LV Funktion. Dargestellt ist der Zusammenhang zwischen zentralem Apnoe-/ Hypopnoeindex und LV EF.

3.3. Parameter zur Vorhersage von CSA bei Patienten mit CHF

Zur Beantwortung der zweiten Teilabschnitte der 1. und 2. Frage, ob sich einzelne Parameter mit signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne CSA dazu eignen, eine CSA bei Patienten mit CHF vorherzusagen, wurden univariate und multiple logistische Regressionsanalysen mit den gewonnenen Daten durchgeführt.

Univariate logistische Regressionsanalysen zeigten, dass BNP- Klasse, Alter, Einnahme von Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten und arterielle $paCO_2$-Werte signifikant zu Regressionsmodellen beitrugen, die das Vorhandensein einer CSA in unserer Studienkohorte vorhersagten (Tab. 5).

Im Rahmen schrittweiser multipler logistischer Regressionsanalysen waren BNP-Spiegel und $paCO_2$-Werte die Parameter, die unabhängig voneinander zu dem logistischen Regressionsmodel für die Vorhersage einer CSA beitrugen. Wurden BNP-Spiegel aus der Analyse ausgeschlossen, zeigte die logistische Regressionsanalyse, dass Alter und $paCO_2$ signifikant das Auftreten einer CSA in unserer Studienkohorte vorhersagten.

Tabelle 5

Univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen

Variable	Punkt-Schätzer (95 % KI)	p-Wert
Univariate logistische Regressionsanalyen		
BNP-Klasse	3,12 (1,50 – 6,62)	0,002
Alter, Jahre	1,05 (1,01 – 1,08)	0,01
Gebrauch von Aldosteron-Antagonisten	0,36 (0,15 – 0,83)	0,02
P_aCO_2, mmHg	0,83 (0,72 – 0,96)	0,01
Multivariates logistisches Regressionsmodel, BNP miteinschließend		
BNP-Klasse	3,14 (1,38 – 7,144)	0,006
P_aCO_2, mmHg	0,84 (0,72 – 0,98)	0,02
Multivariates logistisches Regressionsmodel, BNP ausschließend		
Alter, Jahre	1,05 (1,01 – 1,09)	0,02
P_aCO_2, mmHg	0,83 (0,72 – 0,96)	0,02

Univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen zur Vorhersage von CSA bei Patienten mit CHF. Multivariate Regressionsanalysen wurden sowohl unter Einschluss als auch unter Ausschluss von BNP-Spiegeln durchgeführt.

3.4. Echokardiographische Dimensions- und Funktionsparameter

Zur Beantwortung der 3. Frage dieser Arbeit wurde bei einer repräsentativen Subpopulation des Patientenkollektivs (n = 42) zusätzlich die RV Dimensionen und Funktion echokardiographisch untersucht[20].

Bei 13 der 42 Patienten der Subpopulation (31%) mit CHF und einer LV- EF unter 40% ließ sich CSA diagnostizieren. Bei 6 der 42 Patienten (14%) wurde eine OSAH festgestellt. 2 dieser Patienten boten hierbei ein Mischbild aus CSA und OSAH. Tabellen 6 und 7 spiegeln die demographischen und pulmonalen Parameter der Subpopulation wider.

Die echokardiographischen Untersuchungen zeigten sowohl bezüglich diastolischer als auch systolischer RV Parameter Unterschiede zwischen Patienten mit CHF und CSA und Patienten mit CHF ohne CSA.

Neben den RV end-diastolischen Durchmessern (MW_{CSA} 35,1 ±6,0; MW_{nonCSA} 30,7 ±5,6; p=0,03) waren auch die RV end-systolischen Durchmessern (MW_{CSA} 27,2 ±8,2; MW_{nonCSA} 21,6 ±5,7; p=0,01) bei Patienten mit CSA gegenüber Patienten ohne CSA signifikant erhöht. Ferner zeigte sich die RV Wand bei Patienten mit CSA (MW 6,5 ±1,1) im Vergleich zu Patienten ohne CSA (MW 5,3 ±1,3; p=0,05) signifikant verdickt, was auf erhöhte PAP bei Patienten mit CSA hinweist.

Die dopplersonographischen Ergebnisse des PA Flusses zeigten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne CSA. So war die AT in der Patientengruppe mit CSA (MW 83ms ±26) gegenüber der Gruppe ohne CSA (MW 114ms ±29; p=0,002) signifikant reduziert und auch der Index AT/RVET war bei Patienten mit CSA (MW 26 ±9) im Vergleich zu Patienten ohne CSA (MW 37 ±8; p=0,0004) signifikant niedriger, was auf erhöhte PAP bei Patenten mit CHF und CSA hinweist (Tab. 8).

Im Gegensatz fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Subpopulationen mit CHF mit und ohne OSAH bezüglich RV Parameter. Die Inzidenz einer OSAH war in der Subpopulation allerdings sehr gering.

Tabelle 6

Klinische Parameter von Patienten mit Chronischer Herzinsuffizienz mit und ohne CSA (Subpopulation)

Variable	ohne CSA	CSA	p -Wert
Anzahl [n %]	29 (69)	13 (31)	
Vorhandensein von obstruktiver Schlafapnoe [n %]	4 (14)	2 (15)	NS
Alter (in Jahren)	53,0 ± 12,4	57,3 ± 14,9	NS
Body-Maß-Index (BMI) [kg/m²]	27,6 ± 4,5	27,9 ± 4,2	NS
Geschlecht (männlich/weiblich)	23/6	11/2	NS
Herzfrequenz (Schläge pro Minute)	78,3 ± 15,9	81,9 ± 13,8	NS
Systolischer Blutdruck (mmHg)	126 ± 20	130 ± 26	NS
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	71 ± 12	71 ± 7	NS
LV end-diastolischer Druck (mmHg)	17,9 ± 9,7	24,3 ± 6,8	0,07
Hämoglobin (g/dL)	14,5 ± 1,7	15,0 ± 1,5	NS
Natrium (mmol/L)	138,3 ± 2,2	138,3 ± 2,7	NS
Kalium (mmol/L)	4,1 ± 0,5	4,3 ± 0,4	NS
Kreatinin (mg/dL)	1,2 ± 0,6	1,0 ± 0,3	NS

Tabelle 7

Pulmonale Parameter von Patienten mit CHF mit und ohne CSA (Subpopulation)

Variable	ohne CSA	CSA	p -Wert
Nächtliche Polygraphie			
- Mittlere Sauerstoffsättigung (%)	93,3 ± 2,1	91,9 ± 1,5	0,04
- CAHI (Episoden/Stunde)	1,2 ± 2,0	23,0 ± 8,5	<0,001
- OAHI (Episoden/Stunde)	5,3 ± 5,3	3,7 ± 5,4	NS

Sämtliche Werte entsprechen Durchschnittswerten +/- Standardabweichung; n.s. = nicht signifikant; mO_2-sat = mittlere Sauerstoffsättigung;

Tabelle 8

Rechtsventrikuläre echokardiographische Ergebnissse bei Patienten mit CHF mit und ohne CSA (Subpopulation)

Variable	Nicht-CSA	CSA	p -Wert
Rechtsatriale Diameter (end-diastolisch)			
- Superior-inferior (mm)	45 ± 1	49 ± 1	NS
- Medial-lateral (mm)	37 ± 1	40 ± 1	NS
RV Funktionen und Dimensionen			
- Längsachse (mm), end-diastolisch	69 ± 11	67 ± 1	NS
- Querachse (mm), end-diastolisch	33 ± 1	38 ± 1	0,8
- Diastolische Fläche (cm²)	16,6 ± 5,7	18,8 ± 8,2	NS
- Systolische Fläche (cm²)	8,7 ± 5,6	12,4 ± 5,6	0,09
- RV fraktionierte Flächenveränderung (%)	48 ± 20	33 ± 17	0,04
- TASM-Geschwindigkeit (cm/s)	15 ± 5,1	10,5 ± 2,3	0,004
RV Dimensionen, parasternaler Längsschnitt			
- RV end-diastolischer Diameter (mm)	30,7 ± 5,6	35,1 ± 6,0	0,03
- RV end-systolischer Diameter (mm)	21,6 ± 5,7	27,2 ± 8,2	0,01
- RV Wanddicke (mm)	5,3 ± 1,3	6,5 ± 1,1	0,05
Doppler - Messungen des PA-Flusses			
- maximale PA-Geschwindigkeit	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	NS
- Preejection-Periode (ms)	132 ± 47	126 ± 23	NS
- RVET (ms)	309 ± 50	330 ± 99	NS
- AT (ms)	114 ± 29	83 ± 26	0,002
- AT/RVET (%)	37 ± 8	26 ± 9	0,0004

3.5. CSA und RV Funktionsparameter

Auffällig war, dass die Geschwindigkeit der TASM bei Patienten mit CHF und CSA (10,5 ± 2,3 cm/s) gegenüber Patienten mit CHF ohne CSA (15,0 ± 5,1 cm/s; p= 0,004) [Abb 11] signifikant verringert war, was auf eine reduzierte RV Funktion bei Patienten mit CSA hinweist[20]. Die TASM- Geschwindigkeit verhielt sich hierbei darüber hinaus sogar umgekehrt proportional zum CAHI [Abb. 12a].

Außerdem war die fraktionierte RV Flächenverkürzung im apikalen Vier-Kammer-Blick als Parameter, der die systolische RV Funktion wiedergibt, bei der Subpopulation mit CHF und CSA gegenüber der Subpopulation mit CHF ohne CSA signifikant reduziert (Tab. 8).

Zwischen der Subpopulation mit OSAH (13,6 ± 3,6 cm/s) und ohne OSAH (13,6 ± 5,1 cm/s; NS) ließen sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich TASM-Geschwindigkeit oder RV Flächenverkürzung nachweisen. Zwischen TASM-Geschwindgkeit und OAHI bei Patienten mit OSA bestand keine Korrelation (r=0,1; n.s.) .

In der Subpopulation bei Patienten mit CHF und CSA fiel gegenüber Patienten ohne CSA ein Trend zu höheren LV Füllungsdrücken auf (Tab. 6). Zwischen LV Füllungsdrücken und TASM-Geschwindigkeit, die die RV Funktion widerspiegelt und die bei Patienten mit CHF und CSA signifikant erniedrigt ist [Abb. 11], fand sich allerdings kein Zusammenhang ($y = 17,1 – 0,2\ x$, $r = 0,31$, $p=0,11$; [Abb. 12b].

Auch bezüglich des LV enddiastolischen Durchmessers, des LV Volumen, der LV EF und der MASM- Geschwindigkeit bestanden keine signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit und ohne CSA (Tab. 9).

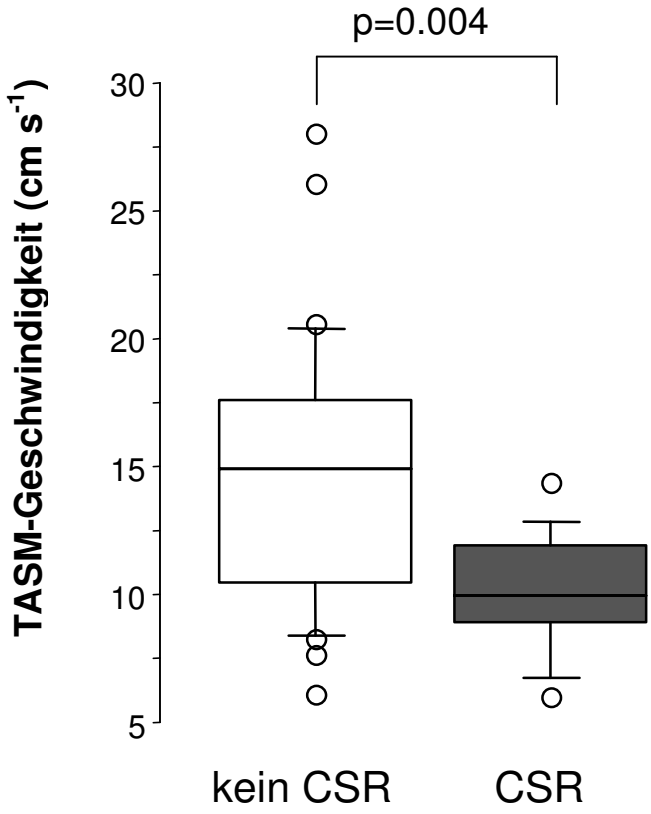
Für keinen dieser Parameter ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Patientengruppen mit und ohne OSAH nachweisen.

Tabelle 9

Echokardiographische Ergebnisse der LV Dimensionen und Funktion bei Patienten mit CHF mit und ohne CSA (Subpopulation)

Variable	Nicht-CSA	CSA	p -Wert
Linksatriale Diameter (mm)	45 ± 6	48 ± 9	NS
LV septale Wanddicke (mm)	12 ± 2	12 ± 2	NS
LV posteriore Wanddicke (mm)	12 ± 2	11 ± 2	NS
LV diastolische interne Diameter (mm)	66 ± 9	68 ± 5	NS
LV systolische interne Diameter (mm)	53 ± 11	56 ± 8	NS
End-diastolisches LV Volumen (mL)	229 ± 96	209 ± 82	NS
LV Ejektionsfraktion (%)	26,1 ± 9,4	25,5 ± 8,0	NS
Geschwindigkeit der MASM (cm/sec)	6,3 ± 1,4	5,8 ± 1,5	NS

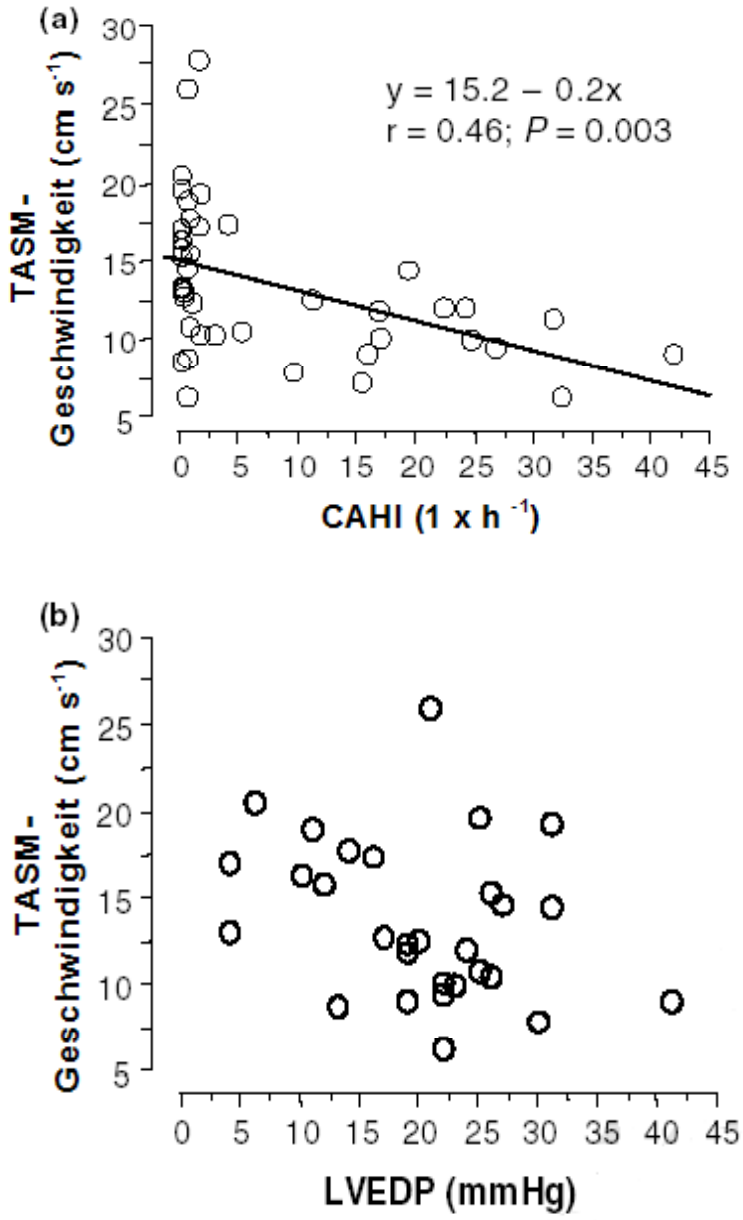
Abbildung 11 RV Funktion und CSA



zu Abbildung 11:

TASM-Geschwindigkeit als Ausdruck der RV Funktion bei Patienten mit CHF mit und ohne CSA. Die Ergebnisse sind in Form von Box-Plots mit Median sowie 50er- und 90er- Perzentile dargestellt.

Abbildung 12



Zu Abbildung 12:

Zusammenhang zwischen TASM-Geschwindigkeit und a.) CAHI und b.) LVEDP bei Patienten mit CHF mit und ohne CSA.

4. Diskussion

In unserer Studie boten 37% der konsekutiv eingeschlossenen Patienten mit CHF und eingeschränkter LV EF < 45% eine zentrale nächtliche Atemstörung, was die Ergebnisse zahlreiche Studien bestätigt, dass Patienten mit CHF und reduzierter LV EF überdurchschnittlich häufig unter CSA leiden, die zugleich einen zusätzlichen unabhängigen Risikofaktor bedeutet und mit einer schlechteren Prognose einhergeht[28,42,48,76,78]. In dieser Arbeit konnte zusätzlich gezeigt werden, dass signifikante Unterschiede in der Routinediagnostik zwischen CHF-Patienten mit und ohne CSA bezüglich des Alters, des p_aCO_2, der Noradrenalin- und BNP-Spiegel sowie der RV Funktion bestehen.

Die Pathophysiologie der CSA ist bislang nach wie vor nicht vollständig geklärt. Als ein möglicher Faktor, der an der Entstehung von CSA beteiligt ist, wurde in der Vergangenheit eine systolische LV Dysfunktion mit reduzierter LV EF < 45% diskutiert. Ein solcher Zusammenhang konnte allerdings in bisherigen Studien nicht belegt werden[63,76,81,85] und auch in dieser Arbeit ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen CHF Patienten mit und ohne CSA bezüglich ihrer LV Durchmesser oder ihrer systolischen LV Funktion nachweisen.

Es ist vielmehr wahrscheinlich, dass eine diastolische LV Dysfunktion über pulmonalvenöse Zirkulationsstörungen die Aktivierung afferenter pulmonaler Rezeptoren bewirkt, welche wiederum zu einer Hyperventilation führt[79]. Im weiteren Verlauf kommt es dann im Rahmen eines $paCO_2$ - Abfalls unterhalb die Apnoe-Schwelle zu nächtliche Apnoephasen. Die Folge sind die bereits beschriebenen Zyklen periodischer Hyperventilation[63].

4.1. Bedeutung von BNP– und Katecholamin- Plasmaspiegeln in der Diagnostik von Patienten mit CHF und CSA

Zur Beantwortung der zweiten Frage untersuchten wir, ob ein signifikanter Zusammenhang zwischen CSA und Katecholamin- beziehungsweise BNP-Spiegeln besteht und inwiefern BNP Spiegel mit der Schwere einer CSA korrelieren.

BNP-Spiegel sind kardiale Biomarker zur Bestimmung des aktuellen Krankheitsstadiums einer CHF sowie der Prognose[49]. Die myokardiale BNP-Bildung und -freisetzung korrelieren signifikant mit der linksventrikulären Drucküberbelstung und Volumenexpansion[50,51,96]. Der Zusammenhang zwischen erhöhtem Plasma-BNP und höheren LV Füllungsdrücken sowie reduzierter LV EF ist gut beschrieben worden[86].

Vor diesem Hintergrund und unter der Vorstellung, dass vor allem eine diastolische LV Dysfunktion an der Genese von CSA beteiligt ist, war zu erwarten, dass Herzinsuffizienzpatienten mit reduzierter LV Funktion und CSA erhöhte BNP- Spiegel zu finden sind[13].

Und in der Tat bestätigen die Ergebnisse dieser Studie eine signifikant erhöhte neurohumorale Aktivität bei Patienten mit CHF und nachgewiesener CSA im Vergleich zu Patienten ohne zentrale Schlafstörung. Insbesondere die zirkulierende BNP-Plasmakonzentration war mit einem Median von 377 pg/ml bei Patienten mit CSA gegenüber 142 pg/ml bei Patienten ohne CSA signifikant erhöht.

Außerdem konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass die Höhe der BNP-Spiegel signifikant mit dem Schweregrad der CSA, gemessen anhand des zentralen AHI, korreliert. Allerdings ist die Beziehung schwach und weist eine hohe Streuung auf, die möglicherweise auf den bereits bekannten, hohen intraindividuellen Schwankungen der BNP-Spiegel basiert[11].

Erwartungsgemäß fand sich auch eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen BNP-Spiegeln und LV EF[86]. Eine Beziehung zwischen LV EF und dem Schweregrad der CSA konnte allerdings nicht nachgewiesen werden, was im Einklang mit diversen Studien steht, die der systolischen LV Dysfunktion nur eine eingeschränkte Bedeutung am Zustandekommen von CSA beimessen[63,76,81,85].

Zur Beantwortung des zweiten Teils von Frage 2, inwiefern die Bestimmung von Katecholamin- bzw. BNP-Plasmaspiegeln dabei helfen kann, eine CSA bei Patienten mit CHF zu diagnostizieren bzw. auszuschließen, wurden anhand der gewonnenen Daten univariate und multivariate logistische Regressionsanalysen durchgeführt. Zirkulierende BNP-Spiegel und $paCO_2$ waren demnach die einzigen Parameter, die unabhängig in einem multivariaten logistischen Regressionsmodell zur Vorhersage einer CSA in unserer Kohorte von Patienten mit CHF beitrugen.

Das ROC-Integral von BNP zu Vorhersage einer CSR betrug 0,780 (95% Konfidenzintervall zwischen 0,688 und 0,873). Die optimale BNP-Konzentration zur Berechnung der positiven oder negativen prädiktiven Werte, wie aus der ROC-Kurve hervorgeht, betrug 253 pg/mL. Unterhalb dieses Wertes konnte eine CSA zu 81% ausgeschlossen werden. Oberhalb dieses Wertes lag die Wahrscheinlichkeit, unter CSA zu leiden, bei 66%.

Trotz der signifikant höheren BNP- Plasmaspiegel bei Patienten mit CHF und CSA gegenüber Patienten ohne CSA ist die Vorhersage einer CSA bei einem Herzinsuffizienzpatienten anhand eines bestimmten BNP- Spiegels also nur eingeschränkt möglich. Ursächlich ist hierbei die Überlappung von BNP-Spiegeln zwischen den Gruppen mit und ohne CSA [Abbildung 8]. Würde man beispielsweise die Zone der sich überlappenden BNP-Spiegel ausklammern, wäre das Risiko einer CSA bei Patienten mit CHF und BNP-Spiegeln > 500 pg/ml gegenüber Patienten mit BNP-Spiegeln <100 pg/ml 13fach erhöht. Die ROC Analyse zur Bestimmung von Sensitivität und Spezifität zeigt, dass durch die Zone sich überlappender BNP-Spiegel der klinische Nutzen von BNP-Spiegeln zur Detektion von Patienten, bei denen der Verdacht einer CSA polysomnographisch weiter abgeklärt werden sollte, eingeschränkt ist. Insbesondere die Spezifität erhöhter BNP- Plasmas- Spiegel bezüglich der Einschätzung der Inzidenz, beziehungsweise des Schweregrades einer CSA ist gering, so dass auch bei Patienten mit CHF und erhöhten BNP- Spiegeln die Vorhersage einer CSA nur eingeschränkt möglich ist.

Dennoch verdeutlichen unsere Ergebnisse, dass sich BNP- Spiegel zur Vereinfachung der Diagnostik von CSA eignen und dass eine CSA mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, wenn der BNP-Spiegel innerhalb der Referenzwerte liegt.

Entsprechend lag der positive prädiktive Wert unter Anwendung eines klinisch gebräuchlichen Cut-Off-Levels von 100pg/mL bei 47%. Der negative prädiktive Wert

betrug 91%. Lediglich 2 von 23 Patienten mit CHF, einer LV EF kleiner 45% und einem BNP- Spiegel unter 100pg/ml boten eine manifeste CSA.
Die Bestimmung von BNP Spiegeln kann also in der klinischen Diagnostik in der Tat von nutzen sein, um eine Subpopulation von Patienten mit CHF und dem Verdacht auf eine CSA zu identifizieren, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer CSA letztlich sehr gering ist.

4.2. Bedeutung der BNP- Plasmaspiegel in der Diagnostik von Patienten mit CHF und CSA unter dem Kostenaspekt

In Anlehnung an die BUB- Richtlinie von 2005 ist für die Diagnostik von CSA ein vierstufiges Verfahren vorgesehen (1.5.), wobei die vierte Stufe die Polysomnographie darstellt. Sie soll nur bei Patienten als ergänzende Untersuchungsmethode angewandt werden, bei denen auch nach Anamnese, klinischer Untersuchung und Polygraphie nicht sicher eine therapiebedürftige Schlafapnoe festgestellt werden kann. Auch, wenn die ehemals dem stationären Sektor vorbehaltene Polysomnographie zunehmend ambulant angeboten wird, bleibt sie weiterhin mit einem hohen Zeit- und Kostenaufwand verbunden.
Für das Jahr 2004 wurden im BKK-System Ausgaben von 13,3 Millionen € für Polysmnographien im Rahmen der Schlafapnoediagnostik ermittelt, wobei die Fallbezogenen Kosten für Fälle mit mindestens 2 „Diagnosenächten“ bei durchschnittlich 816 €, die Kosten für Fälle mit einem „ ambulanten Diagnosetag“ Kosten bei 380 € lagen. Durchschnittlich betrugen die Ausgaben pro Fall mit Polysomnographie 550 € [2].
Dem gegenüber wird die Messung von BNP- Plasmaspiegeln derzeit mit etwa 25 € vergütet (EBM2000plus, Fassung vom 3. Quartal 2007)[22].
Selbst, wenn eine positive Vorhersage von CSA aufgrund erhöhter BNP– Spiegel unseren Ergebnissen nach nur sehr eingeschränkt möglich ist, hat unsere Studie gezeigt, dass unterhalb des klinisch gebräuchlichen Cut-Off-Wertes von 100pg BNP/ml Plasma eine CSA mit einer Wahrscheinlichkeit von 91% ausgeschlossen werden kann.
Im Rahmen der 4-Stufendiagnostik einer Schlafapnoe, wie sie die BUB- Richtlinie empfiehlt, würde also eine Bestimmung des BNP- Plasmaspiegels bereits auf Stufe 2

helfen, Patienten zu detektieren, bei denen eine CSA mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann und die Indikation zur weiterführenden Diagnostik mittels Polygraphie und Polysomnographie, angemessener zu stellen.

Nichtsdestotrotz sind weitere Studien notwendig, um unsere Beobachtungen zu bestätigen, bevor der Nutzen von BNP für ein Screening von Patienten mit Chronischer Herzinsuffizienz mit Verdacht auf CSA abschließend beurteilt werden kann. Vor allem die Bestimmung eines letztlich optimalen BNP Cut-Off-Wertes, unterhalb dessen eine CSA sicher ausgeschlossen werden kann, bedarf weiterer Untersuchung: Aktuelle Studien haben gezeigt, dass Niereninsuffizienz zu einer Erhöhung von BNP-Plasmaspiegeln führt. Erhöhtes Körpergewicht wiederum geht mit einer Senkung der BNP- Spiegel einher. Zur Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit von BNP wird empfohlen, bei Patienten mit Niereninsuffizienz einen höheren Cut-Off-Wert und bei adipösen Patienten (BMI > 35 kg/m^2) einen niedrigeren Cut-Off-Wert als 100 pg/ml zum Ausschluss von CSA bei Patienten mit CHF zu verwenden[91].

Bis dahin wird die definitive Diagnose einer CSA auch weiterhin hochentwickelte Messungen der nächtlichen Schlafmuster erforderlich machen.

4.3. Neurohumorale Aktivität und BNP- Spiegel vor dem Hintergrund von CSA bei CHF

Aufgrund der signifikanten umgekehrt proportionalen Beziehung zwischen BNP-Konzentration und der LV EF auf der einen Seite und der Korrelation zwischen BNP-Spiegeln und CAHI auf der anderen Seite, ist es verführerisch zu spekulieren, dass möglicherweise auch eine Beziehung zwischen der LV EF und CAHI besteht. Dies würde bedeuten, dass eine systolische LV Dysfunktion ursächlich an dem Zustandekommen einer CSA beteiligt wäre. Wie oben beschrieben, konnte ein solcher Zusammenhang allerdings weder im Rahmen dieser Arbeit noch in bisherigen Studien gezeigt werden[63,76,81,85]. In der Literatur wurde postuliert, dass eine diastolische Dysfunktion entscheidend an der Entstehung von CSA beteiligt ist. Dies würde die erhöhten BNP-Spiegel erklären, wie sie bereits in der Vergangenheit für Patienten mit diastolischer Dysfunktion und erhöhten LV Druckindices bewiesen wurden[52]. Im Rahmen dieser Studie wurde entsprechend auch ein Trend zu erhöhten BNP-

Plasmaspiegeln in Abhängigkeit von enddiastolischen LV Drücken festgestellt [Abbildung 9].

Auffällig ist in diesem Zusammenhang, dass der BNP-Spiegel bei diesen Patienten unter Behandlung der schlafbezogenen Atemstörung durch adaptive Servoventilation kontinuierlich absinkt, was eine Verbesserung der Herzfunktion durch erfolgreiche Behandlung der schlafbezogenen Atemstörung nahelegt[68]. Mögliche Ursachen dafür sind, dass entweder die Verbesserung der CSA durch nicht-invasive Ventilation den PA- Druck reduziert, was zu einer Verbesserung der RV Funktion führt, oder aber dass die Veränderung der intrathorakalen Drücke die LV Nachlast reduziert, wodurch die LV Druckbelastung verringert wird und es zu einem Absinken der kardialen BNP-Bildung kommt.

Neben BNP- Plasmaspiegeln waren auch die NA- Plasmakonzentrationen in der Patientengruppe mit CHF und CSA mit einem Mittelwert von 459 pg/ml gegenüber 346 pg/ml in dem Kollektiv ohne CSA signifikant erhöht [Abb. 8B].

Außerdem fand sich eine negative Korrelation zwischen NA– Plasmaspiegeln und systolischer LV kardialer Funktion. Dies bestätigt, dass in der Endphase der CHF nach Versagen der primären und sekundären Kompensationsmechanismen als Ausdruck maximaler Aktivierung des sympathischen Nervensystems deutlich erhöhte NA-Spiegel im Plasma nachweisbar sind. Erhöhte NA- Plasma Spiegel haben auch eine prognostische Bedeutung: Die 2- Jahres-Überlebensrate bei Patienten mit CHF und normalem NA- Spiegel bis 200 pg/ml liegt bei 50%. Bei erhöhten NA-Spiegeln von 700 pg/ml beträgt die 2-Jahres-Überlebensrate ungefähr 40% und bei Patienten mit CHF und NA- Plasmaspiegeln von 1200 pg/ml liegt die 2-Jahres-Überlebensrate bei lediglich 20%[65].

Darüber hinaus lässt sich spekulieren, ob erhöhte NA- Spiegel bei Patienten mit CHF und CSA gegenüber Patienten ohne CSA an der signifikant reduzierten systolischen RV Funktion bei Patienten mit CSA beteiligt sind, worauf im nächsten Abschnitt eingegangen wird.

Auf jeden Fall stehen erhöhte NA- Plasmaspiegel bei Patienten mit CHF und CSA im Einklang mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, wie es für Patienten mit CHF und CSA gegenüber Patienten ohne CSA beschrieben wurde[48,77]. Interessant wäre es, in weiteren Studien zu prüfen, ob die Therapie von CSA auch zu einer

Reduktion der NA- Plasmaspiegel führt und somit die Überlebenszeit der Patienten mit CHF und CSA verlängert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Ergebnisse darauf hinweisen, dass die neurohumorale Aktivität einschließlich der BNP- Plasmaspiegel, die Schwere der Herzinsuffizienz widerspiegelt und zudem mit dem Vorhandensein einer CSA korreliert.

Auch wenn sich im Rahmen unserer Studie lediglich ein Trend und kein signifikanter Zusammenhang zwischen zirkulierenden BNP- Plasmaspiegeln und LVEDP nachweisen ließ, stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit vorangegangenen Studien, in denen bereits beschrieben wurde, dass erhöhte LV Füllungsdrücke mit dem Vorhandensein einer CSA zusammenhängen[85] und in denen BNP-Spiegel mit LV Volumina und LV Druckindices, assoziiert waren[44,96].

4.4. Bedeutung der RV Funktion bei Patienten mit CSA und CHF

Zusätzlich konnte an einer Subpopulation (n=42) der Studienkohorte im Rahmen dieser Arbeit zum ersten Mal gezeigt werden, dass CSA bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz signifikant mit einer Reduktion der RV systolischen Funktion, vergrößerten RV-Diametern, einer erhöhten freien RV-Wanddicke und einer PA Hypertension assoziiert ist. Für keinen dieser Parameter ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne OSA nachweisen. Die echokardiographischen Parameter der LV systolischen Funktion wiesen im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien[63,76,81,85] keine Unterschiede zwischen den untersuchten Patientengruppen mit und ohne CSA auf (Tab. 9).

CSA ist ein unabhängiger Risikofaktor für erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit CHF[48]. Eine reduzierte systolische RV Funktion wurde ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für eine schlechte Prognose bei Patienten mit CHF beschrieben[17,32,33,57].

Nachdem in unserer Studie ein signifikanter Zusammenhang zwischen CSA und reduzierter RV Funktion nachgewiesen werden konnte, ist es interessant, darüber zu spekulieren, ob beiden Erkenntnissen, zum einen der erhöhten Mortalität bei Patienten mit CHF und CSA[48,77], zum anderen der erhöhten Mortalität bei Patienten mit CHF und

eingeschränkter RV Funktion sowie pulmonaler Hypertension[32,33,57,] die selbe Pathophysiologie zugrunde liegt.

Diese Hypothese wird durch die Erkenntnis gestützt, dass Patienten mit Herzinsuffizienz und PA Hypertension bei uneingeschränkter systolischer RV Funktion offenbar eine signifikant bessere Gesamtprognose haben[32]. Zusätzlich weisen mehrere Studien darauf hin, dass die Behandlung von CSA auch die kardialen Symptome verbessert und wahrscheinlich das Überleben bei Patienten mit CSA verlängert[43,62,64,77]. Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, dass Patienten mit CHF routinemäßig auf RV Dysfunktion[56] und in Abhängigkeit davon gegebenenfalls einem weiteren Schritt auf CSA untersucht werden sollten, um die betroffenen Patienten schneller zu detektieren und besser behandeln zu können.

Eine mögliche Ursache der reduzierten RV-Funktion sowie des Anstieges der systolischen und diastolischen RV-Diameter bei Patienten mit CHF und CSA ist eine Drucküberlastung des Lungenkreislaufes. Hierzu passend wiesen die dopplersonographischen Messungen in der Subpopulation unserer Studienkohorte bei Patienten mit CHF und CSA auf erhöhte PA- Drücke hin. Solin et al. beschrieben 1999 ebenfalls signifikant erhöhte PA-Drücken bei Patienten mit CHF und CSA verglichen mit Herzinsuffizienzpatienten ohne CSA.

Eine mögliche Erklärung für die erhöhte RV Druckbelastung wäre ein Rückwärtsversagen als Folge einer eingeschränkten LV Funktion. Dies ist allerdings sehr unwahrscheinlich, da, wie bereits erwähnt, weder in unserer Studienkohorte noch in der Literatur signifikante Unterschiede bezüglich der systolischen LV Funktion zwischen CHF Patienten mit und ohne CSA festgestellt wurden[40,76,85].

Eine ausgeprägte PA Hypertension mit rechtskardialer Dysfunktion aufgrund eines LV Rückwärtsversagens, allerdings ohne Einschränkungen der systolischen LV-Funktion, erscheint auf den ersten Blick ungewöhnlich. Allerdings muss eine Herzinsuffizienz nicht unbedingt mit einer reduzierten LV systolischen Funktion einhergehen, sondern kann auch das Ergebnis einer diastolischen Dysfunktion, also einer Störung der ventrikulären Relaxation, auftreten[35,45,67,89,90,97]. Hierzu würde die Tendenz zu erhöhten LV EDP bei Patienten mit CSA im Vergleich zu Patienten ohne CSA in unserer Subpopulation passen. Allerdings fand sich in unserem Patientenkollektiv kein signifikanter Zusammenhang zwischen LV EDP und TASM- Geschwindigkeit, einem Parameter, der die RV Funktion widerspiegelt. Somit ist es unwahrscheinlich, dass die eingeschränkte RV Funktion bei Patienten mit CHF und CSA ausschließlich von einer

diastolischen LV Dysfunktion bzw. einer Volumenbelastung als Folge von Flüssigkeitsretention im Rahmen der Herzinsuffizienz abhängt.

Unsere Ergebnisse weisen eher auf einen Mechanismus hin, der durch CSA verursacht oder vermittelt wird und der zu einer zusätzlichen Verschlechterung der RV-Funktion führt: Hypoxämien während Apnoephasen könnten beispielsweise die PA Drücke bei Patienten mit CHF und CSA erhöhen. Hierzu würde passen, dass die durchschnittliche nächtliche Sauerstoffsättigung in der Patientengruppe mit CSA, verglichen mit der Patientengruppe ohne CSA, erniedrigt war. Allerdings ließen sich in unseren Patientengruppen nur leichtgradige nächtliche Hypoxämien nachweisen und bezüglich des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes fanden sich tagsüber gar keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne CSA, was auch von anderen Autoren beschrieben wurde[76,85]. Dennoch besteht die Möglichkeit, dass Hypoxämien aufgrund im Rahmen nächtlicher CSA zumindest teilweise an einer Verschlechterung der RV-Funktion beteiligt sind. Zusätzlich hat die erhöhte neurohumorale Aktivität bei Patienten mit CHF und CSA einen negativen Einfluss auf die RV Funktion, wie im vorhergehenden Abschnitt angedeutet wurde[7,62,65].

Bei länger andauernder hoher Plasmakonzentration von NA wird eine Down-Regulation der ß1- Rezeptordichte im Herzmuskelgewebe beobachtet, die als Schutzmechanismus für das gesunde Myokard zu verstehen ist, beim insuffizienten Myokard allerdings zu einer weiteren Abnahme der Herzleistung führt. Auch die Funktion der G-Proteine, die kardiale ß- Rezeptoren mit der cAMP- produzierenden Adenylatzyklase koppeln, ist unter erhöhten NA- Spiegeln gestört[65]. Auffällig war in diesem Zusammenhang, dass die systolische LV Funktion sich zwischen Patienten mit und ohne CSA trotz siginifikant erhöhter NA- Plasmaspiegel in der CSA- Gruppe nicht wesentlich unterschied. Eine Mögliche Erklärung wäre eine RV Betonung der Down-Regulation von ß1-Rezeptoren, wie sie bei insuffizienten RV hypertrophierten Rattenherzen beobachtet wurde[10]. Hierzu würde unter anderem die signifikante RV Wandverbreiterung bei Patienten mit CHF und CSA gegenüber Patienten ohne CSA in unserer Studienkohorte passen. Allerdings sind dies bloß Spekulationen und es bedarf weiterer Untersuchungen, um die Pathophysiologie der systolischen RV Dysfunktion erklären zu können.

Dennoch vermuten wir, dass neben einer diastolischen LV Dysfunktion das Vorhandensein einer CSA einen negativen Einfluss auf den pulmonalen Kreislauf und

die RV-Funktion hat und die Symptome und die Prognose der Patienten mit CHF verschlechtert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei Patienten mit CHF ein signifikanter Zusammenhang zwischen CSA und reduzierter systolischer RV Funktion besteht. Die Ergebnisse machen es weiterhin unwahrscheinlich, dass sich die RV Dysfunktion bei Patienten mit CHF und CSA ausschließlich durch hämodynamische Faktoren erklären lässt. Sie legen vielmehr nahe, dass sich das Vorhandensein einer CSA zusätzlich negativ auf die RV-Funktion auswirkt.

In diesem Zusammenhang wäre es in weiteren Studien interessant zu prüfen, ob die Therapie der CSA auch die RV-Funktion bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz verbessert und damit die Überlebenszeit verlängert. Diesbezüglich zeigen aktuelle Studien bei noch fehlenden Langzeitergebnissen zum Teil kontroverse Resultate.

Während Sin et al. 2000 bei Patienten mit CHF und CSR unter CPAP- Therapie eine Verbesserung der systolischen kardialen Funktion beschrieben[77], konnten Bradley et al. 2005 keinen positiven Einfluss CPAP- Therapie auf das Überleben von Herzinsuffizienzpatienten mit CSR feststellen[9]. Dieses Ergebnis wurde aber von Arzt et al. 2007 in einer Subgruppenanalyse für Patienten mit signifikanter Reduktion des CAHI unter regelmäßiger CPAP- Anwendung relativiert[4].

4.5. Einschränkungen des Studiendesigns bezüglich der diagnostischen Bedeutung von BNP-Spiegeln bei Patienten mit CHF und CSA

Wie erwähnt, sind BNP-Spiegel bei Patienten mit CHF und CSA gegenüber Patienten ohne CSA signifikant erhöht und korrelieren sogar mit der Schwere der CSA. Allerdings ist für eine adäquate Beurteilung eines BNP-Spiegels zu berücksichtigen, dass multiple Faktoren, einschließlich Alter, Gewicht, Geschlecht, Nierenfunktion, arteriellem Hypertonus und myokardialer Ischämie die Bildung und Sezernierung und Eliminierung von BNP beeinflussen[22,88,91]. So führt, wie bereits erwähnt, ein erhöhtes Körpergewicht zu einer Senkung von BNP- Plasmaspiegel, während bei Patienten mit

Niereninsuffizienz die Plasmakonzentration an BNP, was vornehmlich renal ausgeschieden wird, höher gemessen wird. Auch andere Erkrankungen wie Lungenarterienembolien oder Pneumonien führen zu erhöhten BNP- Plasmaspiegeln, allerdings lag in unserem Patientenkollektiv zum Untersuchungszeitpunkt keine dieser Krankheiten vor. Ein Unterschied bezüglich KHK, Nierenfunktion, Adipositas und arterieller Hypertonie zwischen den Patientengruppen mit und ohne CSA bestand ebenfalls nicht.

Ein weiterer Punkt, der unsere Ergebnisse beeinträchtigen könnte, ist die relative Instabilität des aktiven BNP-32 ex vivo. Zur besseren Beurteilung des augenblicklichen kardialen Dekompensationsgrades haben wir uns für die Bestimmung von BNP-32 aufgrund seiner wesentlich kürzeren Halbwertzeit als NT-proBNP entschieden. Auf der anderen Seite weist NT-proBNP eine deutliche bessere Stabilität von mehreren Tagen ex vivo auf[75], weswegen einige neuere Studien zur Diagnostik einer dekompensierten Herzinsuffizienz eher NT-proBNP- Spiegel heranziehen[22]. Da NT-proBNP allerdings vor allem renal eliminiert wird, sind die NT-proBNP- Spiegel noch stärker als BNP-32 von der glomerulären Filtrationsrate abhängig.

Im Rahmen dieser Studie konnten wir einen Trend zu erhöhten BNP- Plasmaspiegeln in Abhängigkeit von enddiastolischen LV Drücken nachweisen [Abbildung 9], was auch mit Ergebnissen anderer Studien im Einklang steht[52]. Allerdings war die Korrelation schwach. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen zirkulierenden BNP-Spiegeln und invasiv gemessenen enddiastolischen LV Drücken ließ sich nicht nachweisen.

Dieses Ergebnis ist dennoch nicht verwunderlich, da die exakte Diagnose einer diastolische Dysfunktion trotz der Richtlinien für invasive und nicht-invasive Diagnostik nach wie vor ein Problem in der klinischen Praxis darstellt[3,66]. Neuere Daten legen sogar nahe, dass erhöhte BNP-Spiegel in der Diagnostik diastolischer LV Dysfunktion verlässlicher als echokardiographische Ergebnisse sind[87]. Andererseits muss erwähnt werden, dass im Rahmen dieser Studie die Messungen der LV EDP im Gegensatz zu der nächtlichen Polygraphien, den Bestimmungen der Katecholamin- und BNP-Spiegel sowie den echokardiographischen Untersuchungen nicht in direktem zeitlichem Zusammenhang erfolgten. Zusätzlich wird die statistische Aussagekraft unserer Ergebnissen durch die relativ geringe Anzahl von Studienpatienten eingeschränkt.

Darüber hinaus muss man bei der Bewertung unserer Ergebnisse berücksichtigen, dass mehrere Fachabteilungen am Studiendesign beteiligt waren. Hierdurch ist unter

anderem zu erklären, dass die RV Funktionsparameter lediglich bei einer Subpopulation der Studienkohorte zu untersuchen war.

Durch Einschränkungen bezüglich der Anzahl und Auswahl von Studienpatienten, was nicht adäquat in die statistische Analyse einzubringen war, lassen sich fehlerhafte Ergebnisse nicht mit letzter Sicherheit ausschließen. Zudem erfolgte die Diagnostik der schlafbezogenen Atemstörungen zum Teil durch Polysomnographie, zum Teil durch Polygraphie bei unbeaufsichtigten Patienten. Obwohl polygraphische Untersuchungen in der Literatur bereits zu wichtigen Ergebnissen beigetragen haben, die die Erkenntnisse polysomnographischer Daten bestätigen und sogar erweiterten[79,85], können polygraphische Schlafmessungen die Genauigkeit der AHI- Messungen reduzieren und folglich auch die Validität unserer Ergebnisse einschränken. Dennoch sind wir zuversichtlich, dass die Haupterkenntnisse dieser Studie, dass das Auftreten von CSA bei Patienten mit CHF mit einer erhöhten neurohumoralen Aktivität assoziiert ist und vor allem, dass BNP-Konzentrationen mit der Schwere der Herzinsuffizienz und der CSA korrelieren, das bisherige Wissen über Patienten mit CHF, die unter CSA leiden, vertiefen und als zusätzliches Hilfsmittel in der Diagnostik von CSA, insbesondere bezüglich der angemesseneren Anwendung einer Polygraphie bzw. Polysomnographie bei Patienten mit CHF dienen.

5. Zusammenfassung

5.1. Zusammenfassung

Cheyne-Stokes-Atmung ist ein unabhängiger Parameter, der bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz mit einer ungünstigen Prognose assoziiert ist. In dieser Arbeit wurde der Nutzen von BNP- Plasmaspiegeln untersucht, CSA bei Patienten mit CHF vorherzusagen. Hierzu wurde bei 102 aufeinanderfolgenden Patienten mit CHF eine nächtliche Polygraphie/Polysomnogrpahie durchgeführt sowie die Herzfunktion und die neuroendokrine Aktivität bestimmt.

Da die RV Funktion einen erheblichen Einfluss auf die Prognose von Patienten mit CHF hat, wurde zusätzlich bei einer Subpopulation (n=42) mittels 2D-Echokardiographie und TVI untersucht, ob CSA mit einer kardialen RV Dysfunktion einhergeht.

Während sich die demographischen Parameter zwischen Patienten mit (n=38) und ohne CSA (n=64) nicht unterschieden, waren BNP- und Noradrenalinspiegel signifikant in der Patientengruppe mit CSA erhöht. Zusätzlich zeigte sich, dass die BNP-Konzentration signifikant dem CAHI als Parameter für die Schwere einer CSA assoziiert ist. Die Fläche unter der ROC- Kurve, die BNP zur Vorhersage von CSA heranzog, betrug 0,780. Unter Verwendung klinisch gebräuchlicher Cut-Off-Grenzen für BNP- Plasmaspiegel, hatten Patienten mit CHF und BNP-Spiegeln >500 pg/ml ein 13fach erhöhtes Risiko einer CSA gegenüber Patienten mit CHF, deren BNP-Spiegel <100 pg/ml war. Im Rahmen einer multivariaten Regressionsanalyse stellten sich $paCO_2$ (Punktschätzer 0,84; 95% KI 0,72 – 0,98, p=0,02) und erhöhte BNP-Spiegel (Punktschätzer 3,14; 95% KI 1,38 – 7,144; p=0,006) heraus, die unabhängig das Vorhandensein einer CSA vorhersagten.

Echokardiographisch fiel in der Patientengruppe mit CSA (10,5 +/- 2,3 cm/s) gegenüber der Gruppe ohne CSA (15,0 +/- 5,1cm/s; p=0,004) eine signifikant reduzierte Geschwindigkeit der Bewegung des Trikuspidalklappenringes während der Systole [TASM] auf, einem Parameter, der die systolische RV Funktion widerspiegelt. Außerdem verhielt sich die RV Funktion umgekehrt proportional zur Schwere der CSA (y=15,2-0,2x; r=0,46, p=0,003). RV Maße zeigten sich bei Patienten mit CSA signifikant vergrößert, die fraktionierte RV Flächenverkürzung war signifikant reduziert

(33+/-17 vs. 48+/-20%; p=0,04). Dopplersonographisch Messungen des Pulmonararterienflusses deuten in der Patientengruppe mit CSA auf einen erhöhten Pulmonarateriendruck hin, was sich auch in einer größeren RV freien Wandbreite bei Patienten mit CSA widerspiegelt (6.5 ± 1.1 vs. 5.3 ± 1.3 mm; p =0.05).

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass CSA signifikant mit der neuroendokrinen Aktivität bei Patienten mit CHF assoziiert ist. Insbesondere BNP-Spiegel sind signifikant mit der Schwere der Herzinsuffizienz sowie der zentralen, schlafbezogenen Atemstörung verbunden, bieten sich als zusätzliche diagnostische Parameter in der Detektion von Patienten mit CSA an und können eventuell dabei helfen, die Indikation zur Durchführung einer Polysomnographie angemessener zu stellen.

Darüberhinaus geht CSA mit einer eingeschränkten systolischen RV Funktion und vergrößerten RV Maßen einher. Zukünftig sollte untersucht werden, ob eine adäquate Therapie der CSA auch zu einer Verbesserung der RV Funktion und somit zu einer besseren Prognose der CHF führt. Diesbezüglich zeigen aktuelle Studien bei noch fehlenden Langzeitergebnissen zum Teil kontroverse Ergebnisse.

5.2. Summary

Cheyne-Stokes respiration is present in up to 40% of patients with chronic heart failure [CHF] and is considered to be an independent risk factor for increased overall mortality. In this study we examined the use of brain natriuretic peptide plasma levels to predict CSR in patients with chronic heart failure. In order to do this, overnight polygraphy and cardiac work-up were performed and neurohumoral activation was determined in 102 consecutive patients with CHF.

Since RV function has considerable influence on the prognosis of patients with CFH, additional 2D echocardiography and tissue velocity imaging were performed in a subpopulation of 42 consecutive patients with CHF to examine whether CSR is associated with right ventricular dysfunction.

While demographic characteristics did not significantly differ among patients with (n=38) or without CSR (n=64), BNP- and norepinephrine levels were significantly increased in patients with CSR. Moreover, BNP concentrations were significantly associated with the central apnea-hypopnea index.

The area under the ROC curve that used BNP to predict CSR was 0,780. Using clinically esablished cut-off limits of BNP plasma levels, heart failure patients with BNP levels > 500 pg/ ml displayed a 13 fold increased risk of CSR compared to patients with BNP levels < 100 pg/ml.

In multiple logistic regression analysis $paCO_2$ (point estimate 0.84, 95% CI: 0.72 to 0.98; p = 0.02) and higher BNP class (point estimate 3.14, 95% CI: 1.38 to 7.144; p = 0.006) emerged as parameters independently predicting the presence of CSR in our cohort of CHF patients.

Echocardiographic evaluation revealed a significantly reduced velocity of the tricuspid annular systolic motion [TASM], a parameter reflecting systolic RV function, in CHF patients with CSR (10.5 +/- 2.3 cm/s) compared to those without CSR (15.0 +/- 5.1cm/s; p=0.004). In addition, TASM was inversely associated with the CAHI (y = 15.2 - 0.2x; r = 0.46, p = 0.003).

RV dimensions were significantly increased and the fractional RV area changes were significantly reduced in CHF patients with CSR (33+/-17 vs. 48+/-20%; p=0,04). Doppler parameters of pulmonary artery flow indicate higher pulmonary artery pressures in CSR patients compared to patients without CSR, which is also reflected by

an increased RV free-wall thickness in CSR patients (6,5+/- 1,1 vs. 5,3+/- 1,3 mm; p = 0,05).

In conclusion, CSR is significantly associated with neurohumoral activation in CHF patients. Specifically, BNP levels are associated with the severity of cardiac and sleep related desease and may be of additional help in the detection of CSR and more appropriate use of polysomnography in patients with chronic heart failure.

Furthermore, CSR is associated with depressed systolic RV function and increased RV dimensions in CHF patients. In future it should be examined whether optimized treatment of CSR will also improve RV function and lead to a better prognosis of CHF. Concerning this matter, current studies show partly controversial results.

6. Literaturverzeichnis

1. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Right Ventricular Function in Patients With First Inferior Myocardial Infarction: Assessment by Tricuspid Annular Motion and Tricuspid Annular Velocity. *Am Heart J*, 2000; 139(4): 710-715.

2. Anonym. Schlaf-Apnoe – Vom Diagnoseverfahren bis hin zur Hilfsmittelversorgung. *Schlafapnoe Aktuell,* 2005; 21: 12 –19.

3. Anonymous. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*, 1998; 19: 990-1003.

4. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K,Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD. Suppression of Central Sleep Apnea by Continuous Positive Airway Pressure and Transplant-Free Survival in Heart Failure: A Post Hoc Analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation*, 2007; 115: 3173 - 3180.

5. modifiziert nach Brack T. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Swiss Med Wkly*, 2003;133: 605-610.

6. Berger M. Handbuch des normalen und ungestörten Schlafes. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1992.

7. Bradley TD. Hemodynamic and sympathoinhibitory of nasal cpap in congestive heart failure. *Sleep*, 1996; 19: 232-235.

8. Bradley TD, Floras JS, Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*, 2003; 107: 1822-1826.

9. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanley P, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2025-2033.

10. Brandt K. Zeitliche und ventrikelspezifische Veränderungen kardiovaskulärer Parameter im sympathoadrenergen System im Monocrotalin-Ratten-Modell der Rechtsherzhypertrophie und –insuffizienz. *Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Doktor der Medizin an der Medizinischen Fakultät der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg,* September 2007: 41-60.

11. Bruins S, Fokkema MR, Romer JW, Dejongste MJ, van der Dijs FP, van den Ouweland JM, Muskiet FA. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin. Chem.* 2004; 50:2052-8.

12. Bruneau BG, Piazza LA, de Bold AJ. BNP gene expression is specifically modulated by stretch of an ET-1 in a new model of isolated rat atria. *Am J Physiol*, 1997; 273: 2678-86.

13. Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, et al. Brain, natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. *Chest*, 2005; 127:1667-73.

14. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. *Innere Medizin*, 1994; 3 Auflage. Urban und Schwarzenberg, München: S. 1289-1291.

15. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, Dietz R, Gavazzi A, Hobbs R, Korewicki J, Madeira HC, Moiseyev VS, Preda I, van Gilst WH, Widimsky J, Freemantle N, Eastaugh J, Mason J. The Euro Heart Failure survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*, 2003; 24: 442-463.

16. Codd MB, Sugrue DD, Gersh BJ, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of idiopathicdilated and hypertrophic cardiomyopathy. A population-based study in Olmsted County, Minnesota, 1975-1984. *Circulation*, 1989; 80: 564-72.

17. Cohn J N, Guiha N H, Broder M I, Limas C J. Right ventricular infarction. Clinical and hemodynamic features. *Am J Cardiol*, 1974; 33: 209-214.

18. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling – concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 35: 569-582.

19. Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*, 1997; 18: 208-25.

20. Christ M, Grimm W, Rostig S, Klima T, Fenske H, Becker HF, Vogelmeier C, Maisch B. Association of right ventricular dysfunction and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Sleep Res*, 2003; 12(2):161-167.

21. Christ M, Sharkova Y, Fenske H, Rostig S, Herzum I, Becker HF, Mueller C, Grimm W. Brain natriuretic peptide for prediction of Cheyne-Stokes respiration in heart failure patients. *Int J Cardiol*, 2007; 116 (1): 62-69.

22. Christ M, Mueller C. The Use of Natriuretic Peptide Assay in Dyspnea. *Dtsch Arztebl*, 2008; 105(6): 95-100.

23. De Groote P, Millaire A, Foucher-Hossein C, Nugue O, Marchandise X, Ducloux G and Lablanche JM. Right ventricular ejection fraction is an idependant predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J. Am. Coll Cardiol.*, 1998; 32: 948-952.

24. De Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet*, 2003; 362: 316–22.

25. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S2-Leitlinie: Der nicht-erholsame Schlaf. *Somnologie*, 2001; Suppl 3. 258: 53-55.

26. Di Salvo T G, Mathier M, Semigran M J, Dec G W. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacitiy and survival in advanced heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1995; 25: 1143-1153.

27. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central Sleep Apnea: Pathophysiology and Treatment. *Chest*, 2007;131:595-607.

28. Findley LJ, Zwillich CW, Ancoli-Israel S, Kripke D, Tisi G, Moser KM. Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J*, 1985; 78:11-5.

29. Franklin KA, Sandstrom E, Johansson G, Balfors EM. Hemodynamics, cerebral circulation and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. *J Appl Physiol,* 1997; 83: 1184-91.

30. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, Little WC. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med*, 2001; 344: 17-22.

31. Gavazzi A, Berzuini C, Campana C, Inserra C, Ponzetta M, Sebastiani R, Ghio S and Recusani F. Value of right ventricular ejection fraction in predicting short-term prognosis of patients with severe chronic heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 1997; 60: 774-785.

32. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F and Tavazzi L. Independant and addative prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J. Am. Coll Cardiol.*, 2001; 37: 183-188.

33. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, Gavazzi A and Tavazzi L. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic exursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J. Cardiol.*, 2000; 85: 837-842.

34. Goeckenjan G. Erkrankungen der Atmungsorgane – Schlafbezogene Atmungsstörungen. *Duale Reihe - Innere Medizin*, 1999: 538 – 541.

35. Grossman W, Diastolic dysfunktion in congestive heart failure. *N Engl. J. Med.*, 1991; 325: 1557-1564.

36. Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, Levy D, O´Connor GT, Larson MG, Gottlieb DJ and Benjamin EJ. Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: The Framingham Heart Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2001; 164: 933-938.

37. Hein H, Raschke F, Köhler D, Mayer G, Peter JH, Rühle KH. Leitlinien zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atemstörungen beim Erwachsenen. *Pneumonologie*, 2001; 55: 339-342.

38. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology clinical characteristics, and prognosis.
J Am Coll Cardiol, 2004; 43: 317-327.

39. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Zeitschrift für Kardiologie*, 2005; Band 94: 488-509.

40. Isner JM and Roberts WC. Right ventricular infaction complicating left ventricular infarction secondary to coronary heart disease. Frequency, location, associated findings and significance from analysis of 236 necropsy patients with acute or healed myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 1978; 42: 885-894.

41. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:949-54.

42. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation,* 1998; 97: 2154-9.

43. Jahaveri, S., Parker, T.J., Wexler, L., Liming, J.D., Lindower, P. and Roselle, G.A. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med*, 1996; 335:562-567.

44. Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail*, 2001;7:21-9.

45. Kessler KM. Heaet failure with normal systolic function. Update of prevalence, differential diagnosis, prognosis and therapy. *Arch. Intern. Med.*, 1988; 148: 2109-2111.

46. Kohnlein T, Klante T, Elliot MW, Welte T. Heart failure and central respiratory dysregulation. Cheyne-Stokes respiration during sleep in advanced left heart failure. *Pneumologie*, 2001 Jan; 55(1):13-20.

47. Kohnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. *Thorax,* 2002; 57:547-54.

48. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation*, 1999; 99:1435-40.

49. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Mabuchi N, Hayashi M, Tsutsui T, Ohnishi M, Sawaki M, Fuji M, Matsumoto T, Kinoshito M. High levels of plasma brain nariuretic peptide and interleukin-6 after optimizied treatment for heart failure are independant risk factors for morbidity and mortalitiy in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2000; 36: 1587-93.

50. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, Hisanaga T, Kinoshita M. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J,* 1998; 135: 825-32.

51. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Gardetto N, Morrisey R, Garcia A, Chiu A, DeMaria A. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventriuclar dysfunction. *Am Heart J*, 2001; 141: 367-74.

52. Mak GS, DeMaria A, Clopton P, Maisel AS. Utility of B-natriuretic peptide in the evaluation of the left ventricular diastolic function: comparison with tissue Doppler imaging recordings. *Am Heart J*, 2004; 148: 895-902.

53. Mansfield D, Kaye DM, Brunner LR, Solin P, Esler MD, Naughton MT. Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central is due to heart failure severity. *Circulation*, 2003; 107: 1396-400.

54. Maurer JT, Hörmann K. Diagnostik und Therapie von Schlafbezogenen Atmungsstörungen. HNO, 46, Springer-Verlag 1998, 958-968.

55. McMurray JJ, Stewart S. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart,* 2000, 83: 596-602.

56. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, Toman J, Krejci J, Hude P, Kara T and Soucek M. Pulsed doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion: a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur. Heart J.*, 2001; 22: 340-348.

57. Mendes; L.A., Dec, G.W., Picard, M.H., Palacios, I.F., Newell, J. and Davidoff, R. Right ventricular dysfuntion: an independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J*, 1994; 128: 301-307.

58. Mestroni L, Rocco C, Gregori D, Sinagra G, Di Lenarda A, Miocic S, Vatta M, Pinamonti B, Muntoni F, Caforio AL, McKenna WJ, Falaschi A, Giacca M, Camerini. Familial dilated cardiomyopathy: evidence for genetic and phenotypic heterogeneity. Heart Muscle Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol*, 1999; 34: 181-90.

59. Miletin MS, Hanly PJ. Measurement properties of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Med Rev*, 2003; 4:195-199.

60. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Febo O, et al. Association of hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 1999; 99: 1574-9.

61. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med*, 2004; 350:647-54.

62. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995a; 152: 473-9.

63. Naughton MT, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med, 1*998; 19:99-113.

64. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS and Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*., 1995b; 151: 92-97.

65. Nienaber C. Herzinsuffizienz. *Duale Reihe - Innere Medizin*, 1999: 96-115.

66. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*, 2000; 102:1788-94.

67. Paulus WJ and Shah AM. No and cardiac diastolic function. *Cardiovasc. Res*., 1999; 43: 595-606.

68. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;168:1109-14.

69. Rakar S, Sinagra G, Di Lenarda A, Poletti A, Bussani R, Silvestri F, Camerini F. Epidemiology of dilated cardiomyopathy. A prospective post-mortem study of. *Eur Heart J*, 1997; 18: 117-23.

70. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects (NIH publ NO.204), US Government Printing Office, Washington D.C. 1968.

71. Schiller NB, Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography. *Circulation*, 1991; 84: 280-287.

72. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommandations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiography*,1989; 2:328-67.

73. Senni M, Redfield MM. Heart failure with preserved systolic function. A different natural history? *J Am Coll Cardiol*, 2001; 38: 1277-1282.

74. Series F, Kimoff RJ, Morrison D, et al. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest*, 2005; 127: 1507-14.

75. Silver MA, Maisel A, Yancy CW et al.: BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail*, 2004; 10: 1–30.

76. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 1101-6.

77. Sin DD, Logan AJ, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*, 2000;102:61-66.

78. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation*, 2001; 103:121.

79. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation*, 1999; 99:1574-1579.

80. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep qualitiy, cognitive function and sympathetic activity in patients with chrnic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J*, 1998; 19: 922-8.

81. Starr I, Jeffers WA and Meade RH. The absence of conspicious increments of venous pressure after sever demage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive heart failure and heart disease. *Am. Heart J.,* 1946; 26: 191-301.

82. Støylen A. Introduction to Strain and Strain rate imaging of the heart for the novice researcher and curious clinician. Website updated in March 2006 of the Norwegian University of Science and Technology

83. Swynghedauw B. Molecular mechanisms of myocardial remodelling. *Physiol. Rev.*, 1999; 79: 215-262.

84. The Taskforce for the diagnsosis and treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure (update 2005) *Eur Heart J,* 2005 Jun; 26 (11): 1115-40.

85. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*, 1997;156:1549-55.

86. Troughton RW, Prior DL, Pereira JJ, Martin M, Fogarty A, Morehead A, Yandle TG, Richards AM, Starling RC, Young JB, Thomas JD, Klein AL. Plasma B-type natriuretic peptide levels in systolic heart failure: importance of left ventricular diastolic function and right ventricular systolic function. J *Am Coll Cardiol*, 2004;43:416-22.

87. Tschope C, Kasner M, Westermann D, et al. Elevated NT-ProBNP levels in patients with increased left ventricular filling pressure during exercise despite preserved systolic function. *J Card Fail*, 2005;11:28-33.

88. Vasan RS. Expanding indications for natriuretic peptides: importance of better new (research) protocols. *Am Heart J*, 2004;148:743-6.

89. Vasan RS and Benjamin EJ. Diastolic heart failure – no time to relax. *N. Engl. J. Med.*, 2001; 344: 56-59.

90. Warren SE and Grossman W. Prognosis in heart failure: Is systolic or diastolic dysfunction more important? *Herz,* 1991;, 16 (Special no. 1): 324-329.

91. Wang TJ, Larson MG, Levy D et al.: Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*, 2004; 109: 594–600.

92. Winck JC, Azevedo LF, Costa-Pereira A, Antonelli M, Wyatt JC. Efficacy and safety of non-invasive ventilation in the treatment of acute cardiogenic pulmonary edema - a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2006; 10: 69.

93. Wu AH, Packer M, Smith A, Bijou R, Fink D, Mair J, Wallentin L, Johnston N, Feldcamp CS, Haverstick DM, Ahnadi CE, Grant A, Despres N, Bluestein B, Ghani F. Analytical and clinical evaluation of the Bayer ADVIA Centaur automated B-type natriuretic peptide assay in patients with heart failure: a multisite study. *Clin Chem*, 2004; 50:867-73.

94. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, Dempsey JA. Apnea-hypopnea threshold for CO2 in patients with congestive heart failure. *Am J Respir. Crit Care Med*, 2002;165:1245-50.

95. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nakao K. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation*, 1994; 90: 195-203.

96. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Jougasaki M, Mukoyama M, Nakao K, Imura H. Different secretion patterns of atrial natruretic petide and brain natriuretic peptidein patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1993; 87:464-9.

97. Zolk O, Flesch M, Nickenig G, Schnabel P and Bohm M. Alteration of intracellular Ca++-handling and receptor regulation in hypertensive cardiac hypertrophy: In-sights from ren2-transgenic rats. *Cardiovasc. Res*., 1998; 39: 242-256.

98. modifiziert nach Chromosystems Reagenzienkit für die HPLC-Analyse der Katecholamine im Serum und Plasma, DS CP, 28.April 1994: 5-22.

99. modifiziert nach dem Embletta Handbuch für den Klinikbetrieb, Version 1.0. © 2000 Flaga hf. Medical Devices: 1-5.

100. modifiziert nach ADVIA Centaur Testanleitung BNP 131074 Rev. F, 2003-12: 1-20.

7. ANHANG

7.1. Verzeichnis akademischer Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:
Arnold, Aumüller, Bach, Basler, Baum, Barth, Becker, Christ, Christiansen, Czubayko, Daut, Eilers, Feuser, Geus, Görg, Gotzen, Grimm, Griss, Gudermann, Happle, Hellinger, Hesse, Hinrichs, Hofmann, Jungclas, Katschinski, Kern, Klaus, Klenk, Klose, Koolman, Köhler, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lang, Lammel, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schneider, Seitz, Seyberth, Simon, Suske, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wilke, Wulf, Zielke

Meine akademischen Lehrer in Lüneburg/ Göttingen waren die Herren:
Henningsen, Lankisch, Schafmayer

7.2. Danksagung

Ganz besonders möchte ich meinem wissenschaftlichen Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Michael Christ, der mir das Thema der Arbeit zur Verfügung gestellt hat und mir mit zahlreichen konstruktiven und hilfreichen Ideen, den größten Beitrag zum Gelingen dieser Arbeit geleistet hat. Stets unterstützte er meine Tätigkeiten mit viel Menschlichkeit und Geduld, verstand es durch spannende analytische Denkansätze immer wieder zu motivieren und stand mir trotz zeitlicher Limitierungen im Rahmen des klinischen Alltags immer wieder mit hilfreichen Ratschlägen zur Seite. Durch seine Bereitschaft zu engagierten, fachlichen Diskussionen half er mir, mich mit Planen wissenschaftlichem Studien auseinander zu setzen und mich für klinische Forschung zu interessieren. Darüber hinaus hat er die echokardiographischen Messungen dieser Arbeit durchgeführt.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. B. Maisch, der es mir ermöglicht hat, die Promotion in der Abteilung für Kardiologie durchzuführen.

Ein herzlicher Dank gilt auch Dr. med. Sven Rostig, der mich detailliert mit der Pathophysiologie der Cheyne Stokes Atmung vertraut gemacht und die polysomnographischen Messungen an unseren Studienpatienten durchgeführt hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Vater Peter und meiner Schwester Wiebke Fenske. Beide haben mich voller Zuspruch und ehrlichem Rat durch die Zeit dieser Arbeit begleitet. Außerdem danke ich meinen engsten Freunden, die mir mit einem offenen Ohr und hilfreichen kritischen Anmerkungen zur Seite standen.

7.3 Lebenslauf

PERSÖNLICHE DATEN

NAME, VORNAME:	Fenske, Peer Hendrik
GEBURTSDATUM:	06.10.1978
GEBURTSORT:	Gifhorn
STAATSANGEHÖRIGKEIT:	Deutsch
FAMILIENSTAND:	Ledig
MUTTER:	Dorothea Charlotte Fenske, geborene Spiering
	* 25.10.1944, †23.06.1993
VATER:	Peter Wolfgang Fenske
	*21.04.1943

AUSBILDUNG

1984 - 1988	Besuch der Grundschule Müden/ Aller
1988 - 1990	Besuch der Orientierungsstufe Meinersen
1990 - 1998	Besuch des Humboldt-Gymnasiums in Gifhorn mit Abitur
1998 - 2003	Besuch der Philipps-Universität Marburg im Studiengang Humanmedizin
2000	Ärztliche Vorprüfung
2001	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2003– 2004	Besuch der Universität Göttingen im Studiengang Humanmedizin zum Praktischen Jahr
26.10.2004	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
01.11.2004 – 30.06.2006	Weiterbildungsassistent in der Klinik für Neurologie, Städtisches Klinikum Lüneburg, Prof. H. Henningsen
01.07.2006 – 30.09.2009	Weiterbildungsassistent in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie am Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme), Prof. Dr. med. Th. Vestring

seit 01.10.2009	als Oberarzt in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie und Neuroradiologie am Diakoniekrankenhaus Rotenburg (Wümme), Prof. Dr. med. Th. Vestring, tätig

Famulaturen:
- Innere Medizin/ Kardiologie, AVK Berlin
- Radiologie, Westmead Hospital, Sydney, Australien
- Innere Medizin/ klinische Pharmakologie, UBC Vancouver, Kanada
- Praxis für Allgemeinmedizin und Sportmedizin, Marburg
- Praxis für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde, Marburg

Wissenschaftliche Publikationen

- Christ M, Grimm W, Rostig S, Klima T, Fenske H, Becker HF, Vogelmeier C, Maisch B. Association of right ventricular dysfunction and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronich heart failure. J Sleep Res. 2003 Jun; 12 (2): 161-7.

- Christ M, Sharkova Y, Fenske H, Rostig S, Herzum I, Becker HF, Mueller C, Grimm W. Brain natriuretic peptide for prediction of Cheyne-Stokes respiration in heart failure patients. Int J Cardiol. 2007 Mar 2;116(1):62-9.