

**Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II
des Universitätsklinikum Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Girndt)
und der Klinik für Innere Medizin II
des Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau
(Chefarzt: PD Dr. med. Wolfgang Schütte)**

**Kardiale Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Cheyne-Stokes-
Atmung infolge Herzinsuffizienz während langfristiger nasaler
Beatmungstherapie mittels AutoSet CS®**

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin**

**vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg**

**von Ingo Günter Königs
geboren am 28.09.75 in Neuss**

**Gutachter: 1. PD Dr. med. W. Schütte
 2. Prof. Dr. med. Th. Seufferlein
 3. PD Dr. med. I. Fietze, Berlin**

**Eröffnungsdatum: 02.11.2010
Datum der Verteidigung: 27.10.2011**

Referat

Mit der adaptierten Servoventilation (ASV) steht eine neue Methode zur Behandlung der Cheyne-Stokes-Atmung von Patienten mit Herzinsuffizienz zur Verfügung.

Diese Arbeit zeigt, dass sich unter der Therapie mit der ASV die Atmung und die Sauerstoffsättigung normalisieren und die Schlafqualität verbessert werden kann. Der Arousal-Index und der Apnoe-Hypopnoe-Index konnten auf ein fast normales Maß gesenkt werden.

Im Langzeitverlauf halten diese Effekte auch nach einem Jahr noch an.

Die ASV ist ebenso in der Lage, die Ausdauer und die kardiale Leistungsfähigkeit langfristig und signifikant zu verbessern, was eine unter Therapie erhöhte Ejektionsfraktion und eine gesteigerte Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest zeigen.

Die nicht nachweisbare Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit in den Fragebögen kann mit den zahlreichen anderen Problemen der Patienten zu tun haben, bei denen die durch die Cheyne-Stokes-Atmung verursachte Ermüdung nur gering ins Gewicht fällt.

Die Lungenfunktionswerte bleiben von der Therapie weitgehend unbeeinflusst und verändern sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes nicht.

Die im Vergleich zu anderen Verfahren geringere Abbrecherquote weist auf die patientenfreundlichere Handhabung des Gerätes hin.

Die Therapie mit ASV führt zu einer Besserung der Gesamtsymptomatik der Patienten, welche sich trotz Fortschreiten der Grunderkrankung auch nach einem Jahr noch nachweisen lässt. Dadurch profitieren die Patienten langfristig von der Behandlung.

Diese Arbeit zeigt eine intraindividuell verbesserte Symptomatik und weist auf die Überlegenheit der von uns unter ASV erreichten Ergebnisse im Vergleich zu denen anderer Studien hin, die alternative Therapieoptionen untersuchten. Der direkte langfristige Vergleich mit anderen Beatmungsformen steht jedoch noch aus und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Königs, Ingo: Kardiale Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung infolge Herzinsuffizienz während langfristiger nasaler Beatmungstherapie mittels AutoSet CS®

Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 44 Seiten, 2010

Inhaltsverzeichnis

	Seiten
1 Einleitung	1
2 Zielstellung	3
3 Methodik	
3.1 Untersuchungsablauf	4
3.2 Patientencharakteristik	7
3.3 Statistische Analyse	9
4 Ergebnisse	10
4.1 Respiratorische Parameter	11
4.2 Schlafparameter	13
4.3 kardiale Leistungsfähigkeit	15
5 Diskussion	17
6 Zusammenfassung	37
7 Literaturverzeichnis	38
8 Thesen	44

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

6 MWD – 6 minute walking distance, 6-Minuten-Gehtest

AHI – Apnoe-Hypopnoe-Index

ASDA – American Sleep Disorders Association

ASV – adaptive Servoventilation

BiPAP – bilevel positive airway pressure

BMI – body mass index

COPD – chronisch obstruktive Atemwegserkrankung

CPAP – continuous positive airway pressure

CRT – cardiac resynchronization therapy

CSA/CSR – Cheyne-Stokes-Atmung

DGK – Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

DGSM – Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin

DI – desaturation index, Entsättigungsindex

EF - Ejektionsfraktion

EMG – Elektromyogramm

EOG – Elektrookulogramm

ESS – Epworth Sleeping Scale

FEV1 – forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde

Hb – Hämoglobin

LV EDP – left ventricular enddiastolic pressure

Hkt – Hämatokrit

NYHA – New York Heart Association

REM – rapid eye movement

RV – Residualvolumen

SWS – slow wave sleep, Tiefschlaf

TST – totale Schlafzeit

VCIN – inspiratorische Vitalkapazität

1. Einleitung

Die Herzinsuffizienz stellt eines der bedeutendsten Probleme in der kardiovaskulären Medizin dar.

Sie ist die häufigste Diagnose hospitalisierter Patienten über 65 Jahren. Weltweit leiden ca. 15 Millionen Menschen an Herzinsuffizienz mit steigender Tendenz [1]. Die Neuerkrankungsrate in den westlichen Ländern wird auf 1-4/1000 pro Jahr beziffert [2; 3]. In der Altersklasse von 45-55 Jahren ist der Anteil der Patienten mit Herzinsuffizienz mit < 1 % noch relativ gering, bei den 65-75-jährigen beträgt er schon 2-5 % und bei den > 80-jährigen liegt der Anteil bei 10 % [2; 4-8]. Somit ist unter Beachtung der demographischen Entwicklung mit einem weiteren Anstieg zu rechnen. Auch die volkswirtschaftliche Bedeutung ist mit schätzungsweise 1-2 % der gesamten Gesundheitsausgaben immens [9].

Die Herzinsuffizienz stellt keine eigenständige Entität dar, sondern bezeichnet eher ein Syndrom, das als Folge einer Erkrankung des Herzmuskels oder als Konsequenz einer Beeinträchtigung der kardialen Pumpfunktion durch extrakardiale Erkrankungen auftritt. Es besteht ein Missverhältnis zwischen der geförderten Menge Blut und dem Bedarf der verschiedenen Körpergewebe zum Ablauf ihrer metabolischen Prozesse. In ihrer Definition spricht die Weltgesundheitsorganisation von Herzinsuffizienz, wenn eine „eingeschränkte körperliche Belastbarkeit aufgrund einer nachweisbaren kardialen Funktionsstörung“ vorliegt.

Die häufigste Grunderkrankung bei Auftreten einer Herzinsuffizienz ist mit 54-70 % die koronare Herzkrankheit, in 35-52 % begleitet von einer arteriellen Hypertonie. 18-28 % aller Patienten mit Herzinsuffizienz sind bedingt durch eine idiopathische Kardiomyopathie, 9-20 % durch einen isoliert auftretende arterielle Hypertonie; seltenere Ursachen sind Herzvitien, alkoholische Kardiomyopathien, Myokarditiden, Endokarditiden und andere Erkrankungen [4-6; 10; 11].

Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz weisen häufig eine zentrale Atemregulationsstörung im Schlaf auf, ein zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom, meist in Form der Cheyne-Stokes-Atmung, die durch periodische Atmung mit

typischem Crescendo und Decrescendo mit intermittierender Apnoe charakterisiert ist.

Abzugrenzen ist diese Form der Apnoe aber von der obstruktiven Schlafapnoe, die durch den kompletten Kollaps des Oropharynx entsteht und auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz eine häufig vorkommende schlafbezogene Atemstörung ist. Vom obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom vorwiegend betroffen sind Männer im 5. und 6. Lebensjahrzehnt, die auch bei der Herzinsuffizienz die größte Gruppe bilden. So treten bei diesen Patienten beide Atemstörungen häufiger auf, eventuell auch in Kombination. Javaheri untersuchte 81 Patienten mit Herzinsuffizienz und konnte bei 51 % eine schlafbezogene Atemstörung feststellen. 40 % der Patienten litten an einer zentralen Schlafapnoe im Sinne einer Cheyne-Stokes-Atmung, 11 % an einer Schlafapnoe obstruktiver Genese [12]. Ein ähnliches Bild zeigte sich bei einer von El-Sohl et al. untersuchten Gruppe (n = 46; 41 % zentrale Schlafapnoe, 13 % obstruktive Schlafapnoe) [13]. Der Anteil der Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ist im Vergleich mit Patienten derselben Altersgruppe nur leicht erhöht. Wohingegen die zentrale Schlafapnoe in vergleichbaren Gruppen sehr selten auftritt. Bei einem größeren Patientenkollektiv von 450 Patienten mit Herzinsuffizienz litten 33 % an einer zentralen Schlafapnoe und sogar 38 % an einer obstruktiven Schlafapnoe, einem signifikant größeren Anteil [14].

In größeren Studien wurde eine Koinzidenz zwischen Linksherzinsuffizienz und zentralem Schlaf-Apnoe-Syndrom von 45-66 % festgestellt. Untersucht wurden Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von maximal 40 % in den NYHA-Klassen II-IV [15-19]. Der Schweregrad der zentralen Schlafapnoe nimmt offensichtlich mit dem Ausmaß des linksventrikulären Funktionsverlustes zu, bei Patienten im NYHA IV-Stadium werden zentrale Apnoen zusätzlich zum typischen Auftreten im Leichtschlaf (Non-REM-Stadien 1 und 2) auch im Wachzustand beobachtet [20].

Patienten mit Herzinsuffizienz haben bei Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung eine deutlich schlechtere Prognose verbunden mit erhöhter Mortalität [21; 22].

2. Zielstellung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Patienten mit Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung mit einer nächtlichen Beatmungsform, der adaptierten Servoventilation (ASV), therapiert. Ziel war es zu erfassen, ob diese zusätzliche Therapie bei diesen Patienten durchführbar (zumutbar) ist und ob sich die Cheyne-Stokes-Atmung wirksam beeinflussen oder gar beseitigen lässt.

Es soll nun die Wirkung der ASV auf die Schlafarchitektur, die Atmung, subjektive Beschwerden und die Tagesschläfrigkeit der Patienten sowie in besonderem Maße auch auf die kardiale Leistung in der kontinuierlichen Langzeittherapie untersucht werden.

In dieser Studie wurde bewusst ein offenes Design ohne Randomisierung und Kontrollgruppe gewählt, da vielmehr der intraindividuelle Vergleich über den vergleichsweise langen Zeitraum von einem 1 Jahr entscheidend sein sollte.

3. Methodik

3.1 Untersuchungsablauf

Die Patienten wurden vor Einschluss in die Untersuchung und zu den Kontrollzeitpunkten klinisch, polysomnographisch, echokardiographisch und bodyplethysmographisch untersucht.

Patienten mit einer stabilen Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-III mit einer Ejektionsfraktion (EF) nach Simpson zwischen 20 und 50% wurden nach optimaler medikamentöser Therapie der Herzinsuffizienz gemäß der aktuellen Lehrmeinungen und der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie [23-25] in stabiler klinischer Situation auf das Vorhandensein einer nächtlichen Cheyne-Stokes-Atmung im Schlaflabor untersucht.

Zeigte sich in der Polysomnographie eine relevante Cheyne-Stokes-Atmung (zentraler Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $> 15/h$), wurde der Einschluss in die Studie geprüft. Von allen Patienten wurde die schriftliche Einwilligung eingeholt. Es wurden ein Blutbild, Blutgasanalyse, Lungenfunktionstests, der 6-Minuten-Gehtest, die Farbdopplerechokardiographie und eine komplette kardiorespiratorische Polysomnographie durchgeführt. Die Farbdopplerechokardiographie und die Auswertung der Polysomnographie wurden stets von ein und demselben Untersucher nach den aktuellen Richtlinien der Fachgesellschaften (DGK, DGSM) durchgeführt. Außerdem kamen Fragebögen zur Erfassung der kardialen Leistungsfähigkeit (Minnesota-Fragebogen, MRC-Skala) und der Vigilanz (Epworth Sleepiness Scale) zum Einsatz.

Nach der stationär erfolgten Einstellung auf eine Beatmung mit adaptierter Servoventilation unter polysomnographischer Kontrolle führten die Patienten die Therapie in häuslicher Umgebung fort.

Kontrolluntersuchungen mit dem gleichen Schema fanden nach 3 und 12 Monaten statt.

Die Aufzeichnung der Polysomnographien erfolgte mittels eines digitalen Polysomnographen (SleepLab pro™; Jaeger) nach den aktuellen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) [26]. Für das Elektroenzephalogramm wurden die bipolaren Standard-Ableitungen C3A2 und C4A1 verwendet. Die Auswertung erfolgte durch einen erfahrenen

ärztlichen Schlaflabor-Mitarbeiter nach den Empfehlungen der DGSM zur Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor [26]. Die Schlafstadien wurden nach Rechtschaffen und Kales [27], das Auftreten von Arousals nach der aktuellen Lehrmeinung unter Berücksichtigung der Richtlinien der American Sleep Disorders Association (ASDA) und der DGSM klassifiziert [28; 29]. Der Atemfluss wurde in der Einschlussuntersuchung mittels eines oronasalen Thermistors und bei den Untersuchungen mit Maske über eine Drucksonde abgeleitet. Den DGSM-Richtlinien folgend wurde eine 90%ige Reduktion des Thermistorssignals bzw. Drucksondensignals über einen Zeitraum von mehr als 10 Sekunden als Apnoe definiert, eine Hypopnoe lag bei einer Reduktion um mehr als 50% ebenfalls länger als 10 Sekunden vor. Konnten bei den jeweiligen Ereignissen über den Thorax- oder Abdomengurt keine Atembewegungen abgeleitet werden, wurden sie als zentrale Apnoe gewertet. Das Elektrokulogramm (EOG) wurde über zwei Ableitungen jeweils vom linken und rechten Epikanthus abgeleitet. Die EMG-Ableitungen erfolgten bipolar vom M. mentalis. Für die Erstellung des EKG über eine einkanalige Ableitung wurde die indifferente Elektrode über dem Manubrium sterni und die differente in Höhe des 5. Interkostalraums links in der vorderen Axillarlinie befestigt. Alle Ableitungen entsprachen den Empfehlungen der DGSM [26]. Die Sauerstoffsättigung wurde mit einem Fingerpulsoximeter gemessen. Die Echokardiographie wurde von demselben erfahrenen Untersucher transthorakal durchgeführt, die Bestimmung der Ejektionsfraktion erfolgte nach SIMPSON [30]. Die Lungenfunktionswerte wurden mittels Bodyplethysmographie von erfahrenen Mitarbeitern mit dem MasterLab™ (Jaeger) ermittelt. Das Blutbild und die Blutgasanalyse wurden im krankenhauseigenen Labor mit Standardverfahren bestimmt. Für den 6-Minuten-Gehtest wurde immer dieselbe Strecke verwendet [31-34]. Die Fragebögen (ESS, MRC, Minnesota) wurden nach einer Erklärung von den Patienten in Eigenregie unbeeinflusst ausgefüllt und nach den vorgeschriebenen Kriterien ausgewertet.

Nicht eingeschlossen wurden Patienten, die eine oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten:

- Alter: <18 oder >80 Jahre
- akute Dekompensation der Herzinsuffizienz

- Zustand nach Reanimation
- Zustand nach Myokardinfarkt in den letzten 3 Monaten
- instabile Angina pectoris
- Nachweis eines relevanten Vitium cordis
- implantierter, automatischer Cardioverter/Defibrillator (AICD)
- chronische Atemwegserkrankungen (definiert als eine relative FEV1/VCIN <75 % des Sollwertes)
- Schwangerschaft
- Drogen- und Alkoholabusus, psychische Erkrankungen
- gravierende med. Beeinträchtigungen, die allgemein als Kontraindikation für die nasale CPAP-Therapie gelten und nicht mit der Durchführung einer häuslichen Studie wie oben beschrieben vereinbar sind
- strömungsdynamisch relevante Nasendeformationen
- Allergische Rhinitis
- Gefahr der Aspiration z.B. bei neurologischen Erkrankungen
- bei Blutdruckabfall im Akutversuch mit 10 mbar CPAP um > 15 mmHg
- Erhöhte Gefahr eines Pneumothorax
- Nachweis anderer Ursachen einer zentralen Schlafapnoe
- überwiegend obstruktive Apnoen (> 20% aller Apnoen/Hypopnoen)

3.2 Patientencharakteristik

In die Studie wurden 16 männliche und 4 weibliche Patienten mit einer stabilen Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II-III und einer relevanten nächtlichen Cheyne-Stokes-Atmung (zentraler Apnoe-Hypopnoe-Index >15/h) über einen Zeitraum von 12 Monaten eingeschlossen.

Die klinischen Daten der Patienten zu Studienbeginn sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1a: Basisdaten der Patienten

Nr	Sex	Alter	BMI	Rhytm	Hb	Hkt	pO2	pCO2	EF	VCIN	FEV1	RV	6 MWD
1	W	76,6	29,7	PM	6,8	0,34	4,4	6,8	39	65	63,9	89,7	50
2	M	62	26,9	PM	8,9	0,45	4	6,5	19	95,5	98,6	156,9	96
3	M	64,1	31,1	SR	8,7	0,43	4,4	6,7	19	81	75	151,1	256
4	M	69,1	30	PM	9,8	0,49	5,15	8,41	47	85,1	87,1	75,1	150
5	M	63,2	25,5	SR	10,5	0,51	4,8	7,2	32	80,1	90,3	83,8	224
6	M	56,2	26,1	SR	10,3	0,56	4,51	9,44	43	110,5	119,4	107,8	160
7	M	75,9	34,3	SR	9,6	0,47	4,98	8,15	38	84,2	86,3	88	130
8	M	68,7	24,5	PM	9,1	0,44	6,7	7	41	71,3	56,7	149,6	450
9	M	61,6	31,2	VF	9,6	0,46	6,36	7,49	27	60,7	52,8	44,4	120
10	M	48	23	SR	9,1	0,43	5,64	9,16	30	70,6	60,4	124	250
11	M	68	26,4	SR	8,5	0,42	5,12	9,31	48	108,2	108,8	111,4	220
12	M	59,7	36,1	VF	10,2	0,49	5,89	8,37	34	66	51,7	133,1	400
13	M	74,1	27,7	PM	9,8	0,48	4,73	6,46	22	105,4	88,9	87,7	288
14	M	67,2	25,3	SR	7,9	0,38	5,26	7,65	26	74	70,8	97,9	70
15	W	66	35,6	SR	8,7	0,4	6,1	6,8	42	69	65,9	135,7	330
16	W	77,7	32,4	PM	8,4	0,4	5,32	10,36	49	124	111	162	80
17	M	62	42,7	VF	8,5	0,41	5,95	6,91	49	82	86,6	115	120
18	W	67,9	37,9	SR	6	0,3	4,91	11,73	50	70,7	68,7	233	200
19	M	54,5	47,7	VF	9,9	0,48	5,72	6,45	39	61,9	65,6	63,6	120
20	M	67,8	24,7	PM	8,2	0,41	3,96	10,3	27	67	76,5	135	120
		65,5	30,9		8,9	0,4	5,2	8,1	37,3	81,6	79,3	117,2	196,9
		± 7,6	± 6,5		± 1,1	± 0,1	± 0,8	± 1,5	± 12,5	± 18,1	± 19,7	± 42,4	± 112,9

Sex (Geschlecht): M - männlich, W - weiblich; Alter in Jahren; BMI - Body-mass-Index; Rhytm - Rhythmus: PM - Schrittmacher, SR - Sinusrhythmus, VF - Vorhofflimmern; Hb - Hämoglobingehalt in mmol/l; Hkt - Hämatokrit in Vol. % x 0,01; pO2 - Sauerstoffpartialdruck in kPa; pCO2 - Kohlendioxidpartialdruck in kPa; EF - Ejektionsfraktion des Herzens in %; VCIN - inspiratorische Vitalkapazität in % des individuellen Sollwertes; FEV1 - forciertes expiratorisches Volumen pro Sekunde in % des individuellen Sollwertes; RV - Residualvolumen in % des individuellen Sollwertes; 6 MWD (6 minute walking distance) - Gehstest, in 6-Minuten zurückgelegte Wegstrecke in Metern

Tabelle 1b: Basisdaten der Patienten (Fortsetzung)

Nr	AHI	DI	durch Sätt	t90	t80	min Sätt	ESS	Minnesota	REM-Anteil	SWS-Anteil	Schlaf-effizienz	Arousal-Index
1	27,9	51	92,5	17,9	0,0	72,7	12	58	13,6	0,7	82,2	4,6
2	38,4	35	92,8	33,9	11,5	54,7	8	30	14,3	0,2	86,9	31,3
3	18,1	18	93,2	10,5	0,0	80,9	8	44	16,6	2,9	92,4	5,5
4	43,8	44	92,4	40,2	7,8	53,3	20	77	8,4	1,4	95,8	17,8
5	25,9	58	92	17,8	0,0	81,2	16	41	13,4	2,6	94,6	9,4
6	50,7	38	93	3,8	0,1	73,9	6	31	19	0,4	93,7	18
7	46,3	51	90,2	60,7	0,0	76,2	11	26	21,7	6,6	94,6	8,7
8	40,1	29	92,7	8,4	0,0	83,2	11	30	19,3	17,8	96,9	30,2
9	34,9	30	94,3	3,6	0,0	80,5	14	78	17,5	4	83,8	26,4
10	56,9	55	92,6	13,9	0,0	82,3	8	30	16,5	0,3	95,6	42,1
11	27,6	15	92,6	3,2	0,0	86,9	13	17	12,2	7,2	91,4	13,6
12	72,1	74	87	85,9	6,9	60,7	6	42	11,2	5,2	87,6	59,3
13	52,6	59	92,4	37,9	5,7	54,2	10	33	26,2	4,4	98	52,1
14	57,1	58	92,7	26,6	0,0	77,6	9	65	9,1	8,1	86,5	36,9
15	37,8	85	84	99,7	1,2	66,6	4	20	15,1	10,2	93,1	63
16	41,1	23	94,6	7,2	0,1	63,8	7	17	20,4	10,4	84,8	19,7
17	50	48	91,1	33,9	6,1	52,1	24	72	4,8	10,1	88,1	45,2
18	58,8	44	94,8	17,1	1,5	56,3	7	24	14	1,2	88,8	28,1
19	57,9	53	91,3	34	0,7	76,9	6	17	7,7	2,7	81,7	50
20	47,5	38	93,4	28	0	76	16	80	4	0	99,2	35,2
	44,3	45,3	92	29,2	2,1	70,5	11,1	42,9	14,3	4,8	90,8	28,8
	± 13,4	± 17,8	± 2,5	± 26,5	± 3,5	± 11,6	± 5,1	± 21,8	± 5,7	± 4,7	± 5,4	± 17,7

AHI - zentraler Apnoe-Hypopnoe-Index in Apnoen/Hypopnoen pro Stunde; DI – Entsättigungsindex; t90 - Schlafzeit in % TST mit Sauerstoffsättigungen unter 90%; t80 - Schlafzeit in % TST mit Sauerstoffsättigungen unter 80%; min Sätt - Wert der minimalen Sauerstoffsättigung in %; ESS - Epworth Sleepiness Scale; Minnesota – Minnesota-Fragebogen; REM-Anteil - Anteil des REM-Schlafes in % der TST (totalen Schlafzeit); SWS-Anteil - Anteil des Tiefschlafes (slow wave sleep) in % der TST; Arousalindex - Anzahl der Weckreaktionen pro Stunde der totalen Schlafzeit

3.3 Statistische Analyse

Sofern nicht anders ausgewiesen, entsprechen alle Angaben den Mittelwerten mit Standardfehler bzw. Median mit unterer (Q1) und oberer (Q3) Quartile.

In den Abbildungen und Tabellen stellen die mit „vor“ gekennzeichneten Zahlen die Ausgangswerte dar, die Ergebnisse der Einstellungsnacht werden mit „0“, die der Kontrolluntersuchungen nach 3 und 12 Monaten mit „3“ und „12“ bezeichnet.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index, der Entsättigungsindex sowie der Arousal-Index wurden in Anzahl pro Stunde der Gesamtschlafzeit (TST-total sleep time) angegeben. Die Quantifizierung des Tiefschlafes und des REM-Schlafes erfolgte in Prozent der TST.

Ein p-Wert von $< 0,05$ wurde mit *, < 0.01 mit ** und < 0.001 mit *** gekennzeichnet. Signifikante Veränderungen zum Wert der Einstellungsnacht („0“) wurden analog mit + markiert.

Als Testverfahren wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

4. Ergebnisse

Keine Behandlung musste auf Grund medizinischer Probleme oder technischer Defekte unter- bzw. abgebrochen werden. Ein Patient erschien nicht zur Abschlussuntersuchung nach 12 Monaten, ein anderer brach die Behandlung nach 10 Monaten wegen persönlicher Gründe ab, beide hatten bis dahin durchweg akzeptable Ergebnisse und waren auch mit der Benutzung des Gerätes zufrieden.

Die durchschnittliche Nutzungsdauer lag bei 4,3 (\pm 2,1) Stunden/Tag mit einer Range von 1,5 h/Tag bis 8,5 h/Tag. Die Tolerierung der zusätzlichen Beatmungstherapie war relativ gut und sie wurde bei allen auch nach Abschluss der Untersuchung weiter fortgesetzt.

Bei 7 Patienten musste die initiale Nasenmaske auf Grund von Anpassungs- oder Handhabungsschwierigkeiten, meist wegen einer aufgetretenen Mundleckage, durch eine Vollgesichtsmaske ersetzt werden. Wegen chronischer Reizung der Schleimhäute musste in 9 Fällen ein Warmluftbefeuchter eingesetzt werden, der die aufgetretenen Beschwerden gut linderte.

Alle Patienten waren mit der Handhabung des Gerätes zufrieden und fühlten sich durch die Benutzung in ihrem Alltag nach einer Eingewöhnungsphase nicht wesentlich beeinträchtigt.

Auch das subjektive Empfinden wurde durchweg als gebessert angegeben und auch die eigene Leistungsfähigkeit wurde als höher bewertet.

Die Medikation musste über den gesamten Beobachtungszeitpunkt bei keinem Patienten geändert werden, außerdem traten keine signifikanten Begleiterkrankungen oder kardiovaskulären Ereignisse auf.

Relevante Gewichtsveränderungen konnten über den Zeitraum der Untersuchung nicht festgestellt werden. Der Body-mass-index unterschied sich mit $30,6 \pm 5,2$ nicht signifikant vom Ausgangswert ($30,9 \pm 6,5$).

Das Blutbild blieb nahezu unverändert. So zeigten sich sowohl beim Hämoglobin-Wert als auch beim Hämatokrit keine signifikanten Veränderungen (siehe Tabelle 2).

Tab. 2: Veränderungen der Blutbildes

	vor	3 Monate	12 Monate	Einheit	Signifikanz
Hb	8,9 ± 1,1	8,7 ± 1,4	8,3 ± 1,3	mmol/l	Ns
Hkt	0,44 ± 0,06	0,45 ± 0,07	0,45 ± 0,06		Ns

Hb – Hämoglobingehalt; Hkt – Hämatokrit

4.1 respiratorische Parameter

Alle Patienten wiesen zur Einschlussuntersuchung eine ausgeprägte Cheyne-Stokes-Atmung mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index von $44,3 \pm 13,4$ pro Stunde auf. Schon in der ersten Nacht der Benutzung konnte die Cheyne-Stokes-Atmung deutlich verringert werden. Nach drei Monaten war sie fast nicht mehr nachweisbar. Trotz leichtem Anstieg bleibt der Wert auch nach 12 Monaten auf einem akzeptablen Niveau (siehe Abbildung 1).

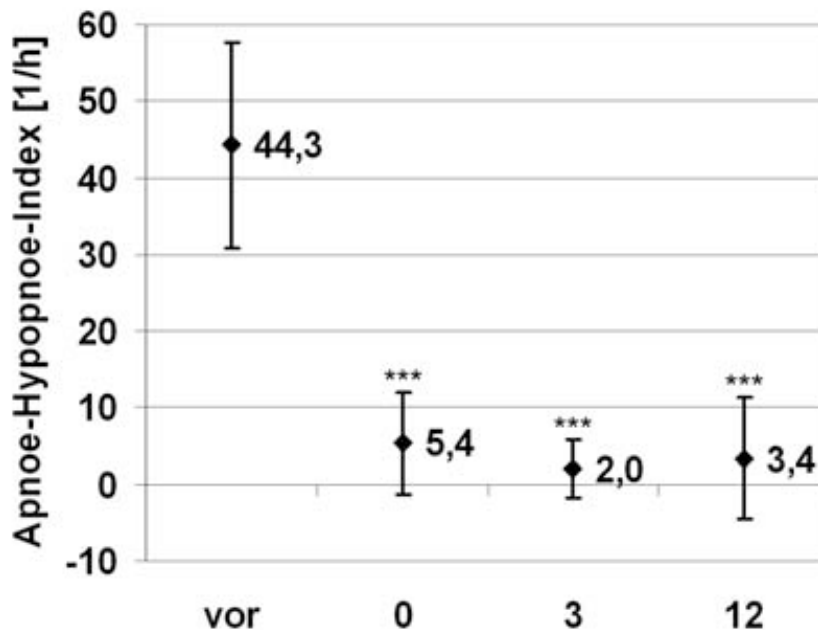


Abb. 1: Entwicklung des Apnoe-Hypopnoe-Index im Verlauf der Untersuchung

Durch die Therapie und über den Untersuchungszeitraum persistierend ließ sich die Grundsättigung steigern. Vor der Untersuchung zeigte sich eine Grundsättigung von $92,0 \% \pm 2,5$, diese konnte in der Einstellungsnacht bereits auf $93,0 \%$ gesteigert werden. Diese Steigerung konnte über den gesamten Mess-

zeitraum nachgewiesen werden (94,1 % bei 3 ($\pm 2,1$) und 94,1 % 12 Monaten ($\pm 1,3$)).

Ebenso gab es eine sofortige Verbesserung des Entsättigungsindex zu Therapiebeginn, der sich langfristig noch weiter absenken ließ. Die minimale Sauerstoffgrundsättigung konnte durch die Therapie signifikant gesteigert werden. Die Verläufe dieser Parameter sind in Abbildung 2 und Abbildung 3 dargestellt.

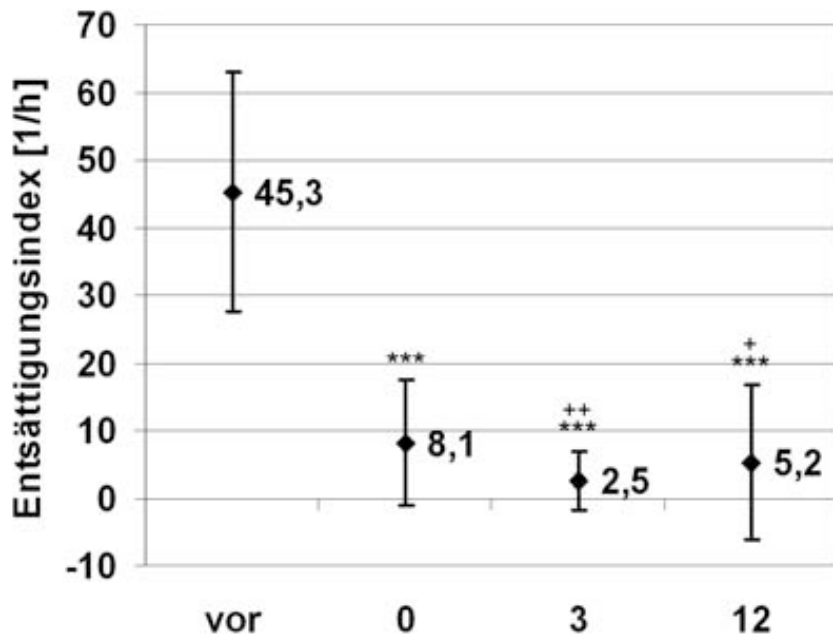


Abb. 2: Entwicklung des Entsättigungsindex im Verlauf der Untersuchung

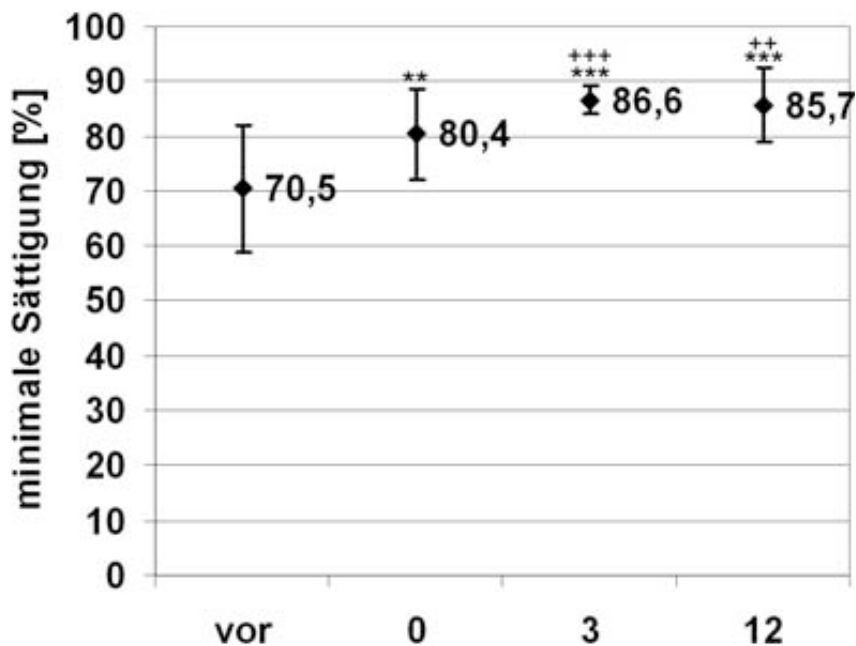


Abb. 3: Entwicklung der minimalen Sättigung im Verlauf der Untersuchung

Die Lungenfunktionsparameter veränderten sich im Studienverlauf nicht signifikant. Bei den Blutgasen blieben sowohl der Sauerstoffpartialdruck (pO_2) als auch der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) nahezu unverändert (siehe Tabelle 3)

Tab. 3: Entwicklung der Lungenfunktionswerte und der Blutgase im Verlauf der Untersuchung

	vor	3 Monate	12 Monate	Einheit	Signifikanz
VCIN	81,6 ± 18,1	87,3 ± 15,4	84,5 ± 17,9	% Sollwert	ns
FEV1	79,3 ± 19,7	87,6 ± 19,1	83,7 ± 23,4	% Sollwert	ns
RV	117,2 ± 42,4	119,2 ± 37,0	112,5 ± 24,1	% Sollwert	ns
TLCOc	91,6 ± 23,7	89,7 ± 20,4	94,8 ± 25,2	% Sollwert	ns
pO_2	8,1 ± 1,5	9,1 ± 1,2	8,7 ± 1,1	kPa	ns
pCO_2	5,2 ± 0,8	5,5 ± 0,6	5,2 ± 0,7	kPa	ns

4.2 Schlafparameter

Bei den Eingangspolysomnographien war eine massive Störung der Schlafarchitektur zu verzeichnen. So machte der Tiefschlaf nur $4,5 \pm 4,6$ % der totalen Schlafzeit (TST) aus. Der Anteil konnte schon mit der ersten Nacht gesteigert werden und über den ganzen Versuchszeitraum auf diesem Niveau gehalten werden (siehe Abbildung 4).

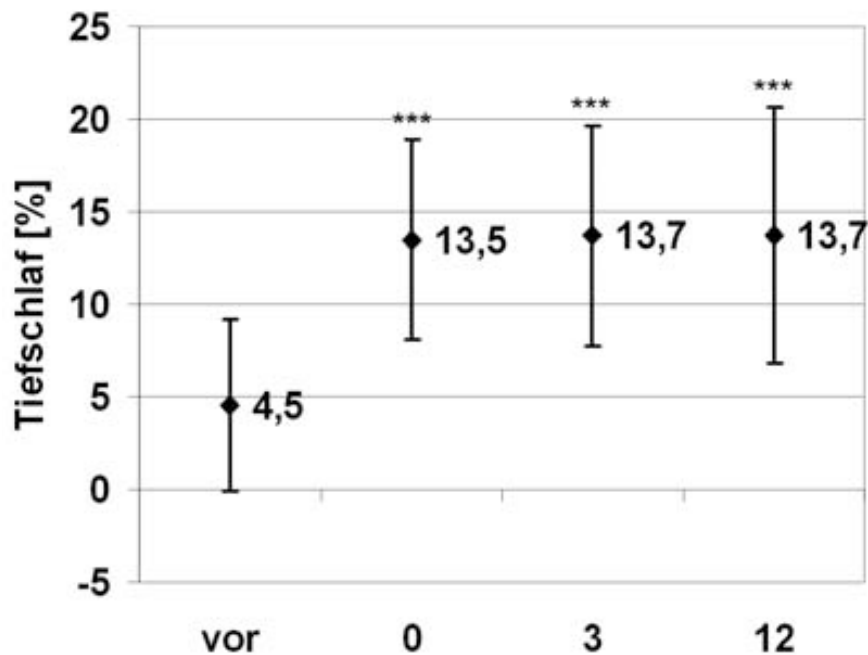


Abb. 4: Entwicklung des Tiefschlafanteils in Prozent des totalen Schlafes im Verlauf der Untersuchung

Die durch die Cheyne-Stokes-Atmung bedingten Apnoeepisoden verursachten häufige zentrale Weckreaktionen, die als Arousals im EEG erfasst wurden. Es konnte der Arousalindex ermittelt werden, der die mittlere Anzahl der Weckreaktionen pro Stunde bezogen auf die gesamte Schlafzeit beschreibt. Schon bei Therapiebeginn konnte der Wert mehr als halbiert werden. Nach 12 Monaten war der Arousalindex weiter signifikant gesenkt worden. Der beste Wert konnte bei 3 Monaten verzeichnet werden. (siehe Abbildung 5)

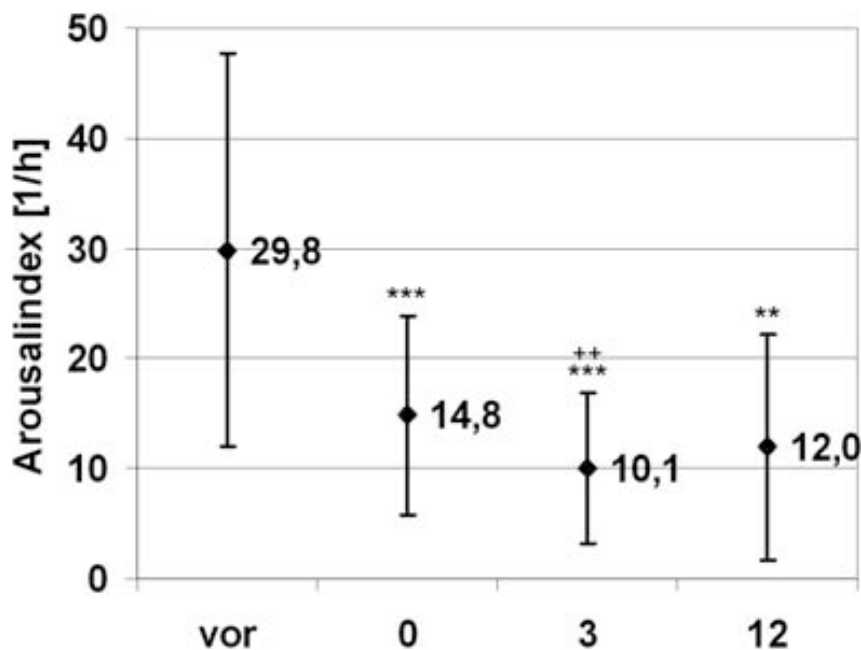


Abb. 5: Entwicklung des Arousalindex im Verlauf der Untersuchung

Der REM-Schlafanteil bei den Patienten in dieser Untersuchung war durchschnittlich, ebenso die Schlaffeffizienz. Bei beiden Parametern ergaben sich im Verlauf keine signifikanten Veränderungen.

Die bei jedem Termin durch die Epworth Sleepiness Scale (ESS) ermittelte Tagesschläfrigkeit änderte sich nicht signifikant (siehe Tabelle 4).

Tab. 4: Entwicklung des REM-Anteils, der Schlaffeffizienz und der Tagesmüdigkeit (ESS) im Verlauf der Untersuchung

	vor	3 Monate	12 Monate	Einheit	Signifikanz
REM-Anteil	14,5 ± 5,8	16,5 ± 4,1	15,8 ± 6,3	%	ns
Schlaffeffizienz	90,7 ± 5,4	88,9 ± 4,6	85,2 ± 7,9	%	ns
ESS	10,8 ± 5,1	9,5 ± 5,5	9,3 ± 6,3	%	ns

ESS – Epworth Sleepiness Scale

4.3 kardiale Leistungsfähigkeit

Die kardiale Pumpfunktion der Patienten war vor Therapiebeginn stark eingeschränkt. Die mittlere Ejektionsfraktion der Patienten dieser Gruppe betrug nur $37,1 \pm 12,5$ %. Das enddiastolische und das endsystolische Volumen waren erhöht.

Im Verlauf zeigte sich ein signifikanter Zuwachs der Ejektionsfraktion; das beste Ergebnis war wiederum nach 3 Monaten zu verzeichnen (siehe Abbildung 6).

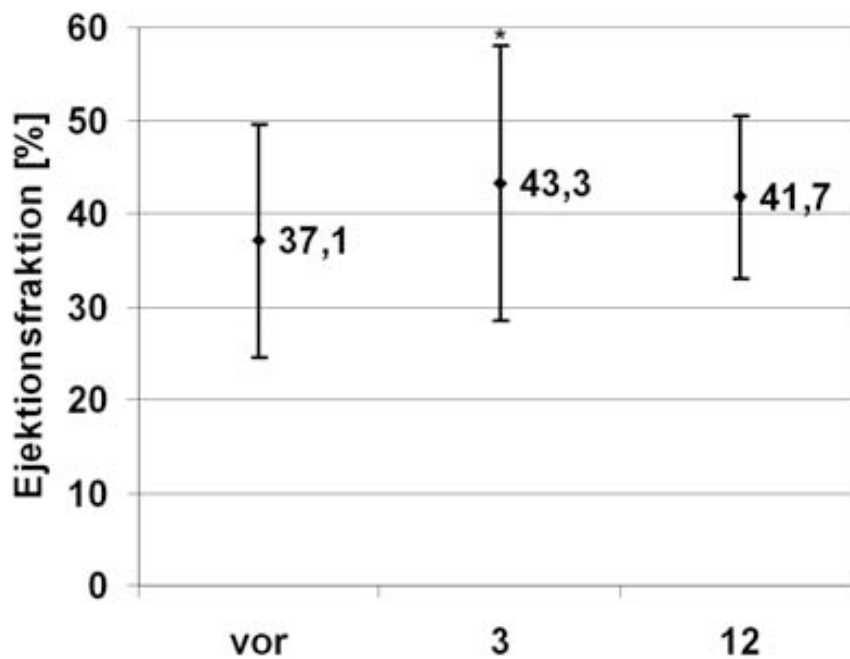


Abb. 6: Entwicklung der Ejektionsfraktion im Verlauf der Untersuchung

Der bei jeder Untersuchung als Zeichen für die kardiale Leistungsfähigkeit durchgeführte 6-Minuten-Gehtest konnte ebenso einen signifikanten Zuwachs verzeichnen (siehe Abbildung 7).

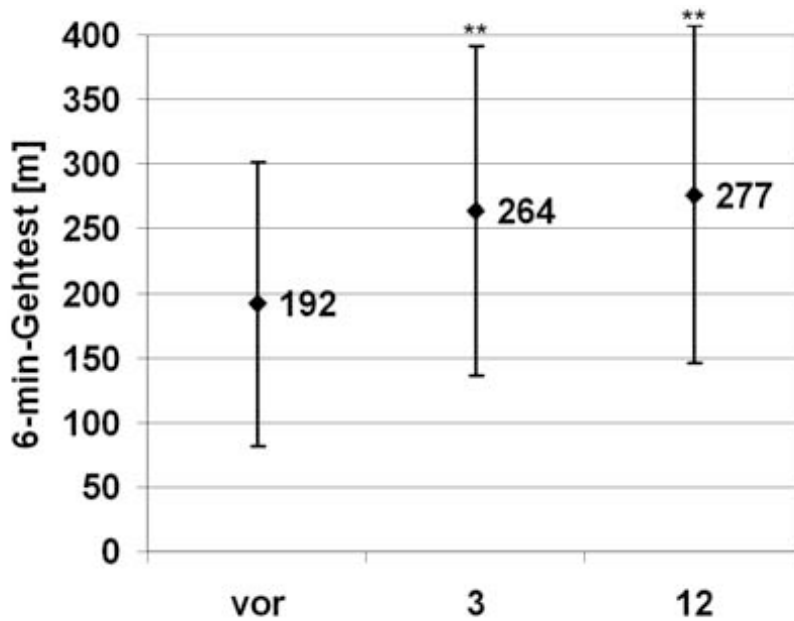


Abb. 7: Entwicklung des 6-min-Gehtests im Verlauf der Untersuchung

Sowohl bei den Ergebnissen des Minnesota Fragebogen als auch beim MRC-Score konnten keine signifikanten Veränderungen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 5).

Tab. 5: Fragebogenscores zur kardialen Leistungsfähigkeit (Minnesota-Fragebogen und MRC-Score) im Verlauf der Untersuchung

	vor	3 Monate	12 Monate	Signifikanz
Minnesota	43 ± 21,8	29 ± 27,8	33 ± 25,8	ns
MRC-Score	2 ± 1,2	2 ± 1,2	10 ± 25,4	ns

5. Diskussion

Das Auftreten von an- und abschwelliger Atmung bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz wurde erstmalig von Dr. J. Cheyne im Jahre 1818 beschrieben [35]. Auch Dr. W. Stokes berichtete 1854 über unregelmäßige Atmung bei Patienten, die an einer „fatty degeneration of the heart“ litten, und bescheinigte diesen eine schlechte Prognose [36].

Klein versuchte 1930 das Phänomen der Cheyne-Stokes-Atmung zu erklären, indem er schrieb, dass „das scheinbare Nachhinken des Atemzentrums...durch...den verzögerten Zufluss des im Momente der größten Atmung maximal oxydierten Blutes von den Lungen zum Atemzentrum hervorgerufen“ werde. Zu diesem Ergebnis war er unter Zuhilfenahme einer „kontinuierlichen Arterienpunktion“ der Arteria radialis gekommen, womit er das verspätete Erscheinen des oxygenierten Blutes in den peripheren Arterien bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz nachwies [37]. Harrison et al. berichteten 1934 von Patienten mit einer regelmäßigen Atmung über Tag, die erst mit Einsetzen des Schlafes eine Cheyne-Stokes-Atmung zeigten. Die Autoren sahen darin einen Hinweis auf die Bedeutung des Schlafes für die Pathogenese [38].

Später ermöglichte die kardiorespiratorische Polysomnographie eine genauere Untersuchung der Cheyne-Stokes-Atmung.

Durch verschiedene Untersuchungen, die die Mechanismen, die zu einer Oszillation der Atmung führen, hinterfragten, konnten im Laufe der Jahre Rückschlüsse auf die Pathogenese der Cheyne-Stokes-Atmung gezogen werden. So führt die verlängerte Zirkulationszeit zwischen der Lunge und den Chemorezeptoren, bedingt durch vergrößerte intrakardiale Dimensionen und durch die Verminderung der Pumpleistung, zu einer Begünstigung der Oszillation der Atmung [39; 40]. Weiterhin kommt es durch die auf Grund der pulmonalen Stauung bei Herzinsuffizienz auftretende Hyperventilation zu einer Hypokapnie, die den Atemantrieb mindert und bis zur Apnoeschwelle fortschreiten kann, womit nachfolgende Oszillationen bewirkt werden können [41-43]. Hierbei bleibt jedoch zu

bedenken, dass unter der Chronifizierung der Veränderungen mit der Verschiebung der Blutgase eine parallele Verschiebung der Apnoeschwelle einhergeht.

Auch der Schlaf selber begünstigt durch Kompression der Lungenvolumina im Liegen mit konsekutiver Verminderung der O_2 – und CO_2 – Speicher sowie durch den Wegfall der Stabilisation der Atmung durch höhere kortikale Strukturen schon bei geringen Veränderungen der Ventilation die Entstehung der Cheyne-Stokes-Atmung [44; 45], am häufigsten in Non-REM-Schlafphasen, in denen die metabolische Kontrolle der Atmung dominiert [46].

Zusätzlich zeigten viele Patienten einen ausgeprägten Atemantrieb mit reaktiver Hyperventilation bei Auftreten von Hyperkapnien, der eine reflektorische Hypokapnie bedingt, die, wie bereits oben erwähnt, zu Oszillationen führen kann [47; 48].

Die Folgen der Cheyne-Stokes-Atmung sind vielseitig. So kommt es durch die kontinuierlich auftretenden Arousal-Reaktionen mit einer Fragmentierung des Schlafes mit Verschiebung der Schlafstadien zuungunsten der tieferen Schlafstadien zu einer erhöhten Tagesmüdigkeit, zum Teil in Kombination mit vermindertem kognitivem Leistungspotential [49; 50]. Yang et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung und geminderter Lebensqualität, nachgewiesen an verschiedenen Kriterien, so zum Beispiel der verminderten körperlichen Leistungsfähigkeit und vermehrten Einschränkungen im Alltag [51].

Hypoxie, Hyperkapnie und auch die Arousal-Reaktionen selbst führen zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit Symptomen wie Tachykardie und Blutdruckanstieg [52; 53]. So kommt es bei einer ständigen Sympathikusaktivierung zu einer Desensibilisierung des adrenergen Systems mit Abnahme der β_1 -Adrenorezeptordichte, verringerter G-Proteinkopplung und vermehrter Expression inhibitorischer G-Proteine. Die abgeschwächte Stimulation der Adenylatzyklase führt trotz erhöhtem Noradrenalin-Spiegels zur Bildung von weniger cAMP mit vermindertem Ca^{2+} -Einstrom und der Folge einer weiteren Abnahme der Kontraktilität. Da die α -Rezeptoren keiner Down-Regulation unterliegen kommt es zur peripheren Vasokonstriktion mit einer Nachlasterhöhung

[54]. Naughton et al. weisen bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung eine Erhöhung des Noradrenalin-Spiegels im Plasma und Urin nach [55].

Die verschiedenen pathophysiologischen Reaktionen des Organismus bei Cheyne-Stokes-Atmung infolge von Herzinsuffizienz und deren negative Auswirkung auf die kardiale Funktion im Sinne eines Circulus vitiosus sind zusammenfassend in einem nach Hall und Bradley [56] modifiziertem Schema in Abbildung 8 dargestellt.

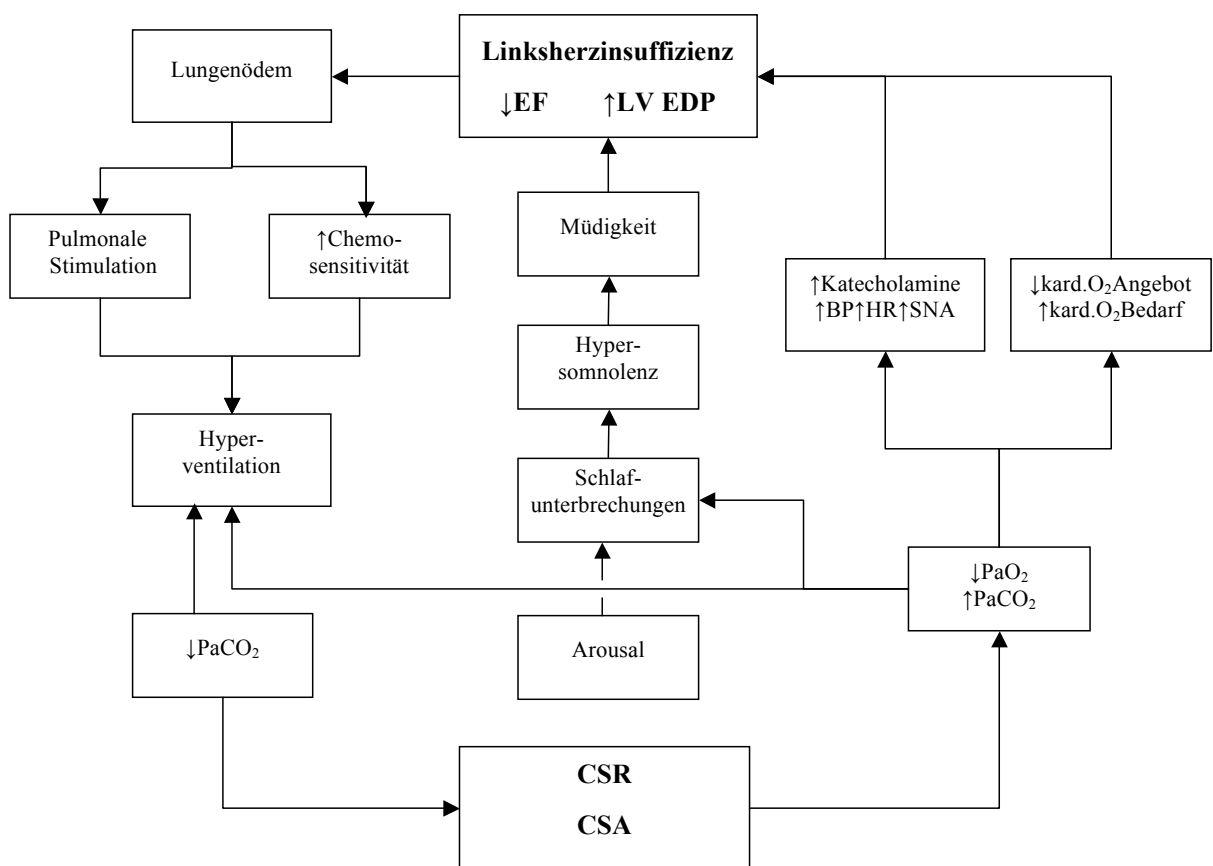


Abb. 8: Pathophysiologische Interaktionen bei Cheyne-Stokes-Atmung infolge von Herzinsuffizienz

Unter Berücksichtigung dieser verschiedenen Folgen lässt sich zusammenfassend folgern, dass das Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz wie bereits erwähnt mit einer schlechteren Prognose und einer erhöhten Mortalität verbunden ist [21; 22].

Hanly et al. beschrieben eine signifikant höhere Morbidität bzw. Notwendigkeit einer Herztransplantation von 16 Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit vergleichbarer Herzinsuffizienz aber ohne Cheyne-Stokes-Atmung [21].

An einer größeren Patientengruppe von 62 Patienten bei einem mittleren Beobachtungszeitraum von 2,5 Jahren im Rahmen einer prospektiven Studie zeigten Lanfranchi et al. 1999 eindrucksvoll den negativen Effekt auf das Überleben [22]. Er konnte sowohl den Apnoe-Hypopnoe-Index als auch die Größe des linken Vorhofes als einzige unabhängige Prädiktoren für den kardialen Tod ausmachen.

Aus diesem Grunde vertreten viele Autoren die Ansicht, dass bei fortbestehender Cheyne-Stokes-Atmung trotz Optimierung der medikamentösen Therapie [23; 24] eine Indikation zur speziellen Behandlung der CSA vorliegt. Verschiedene Autoren stellten im Laufe der Jahre mehrere Therapieoptionen mit unterschiedlichem Erfolg vor. Die Ansätze reichten von nasaler O₂- [57-60] bzw. CO₂-Gabe [57; 59; 61] über eine Theophyllin-Therapie [62] bis hin zur Beatmung über Maskensystem mit unterschiedlichen Modi (CPAP (continuous positive airway pressure); BiPAP (bilevel positive airway pressure)) [58; 63-72]. Die Effektivität dieser zur Zeit gängigen Therapieverfahren bei CSA wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Die Herztransplantation als ultima ratio der Herzinsuffizienztherapie scheint die Cheyne-Stokes-Atmung zu eliminieren [73].

Ein weiteres Beatmungsverfahren stellt die adaptierte Servoventilation (ASV) dar. Das hierfür benutzte Beatmungsgerät (AutoSetCS™, Firma ResMed Mönchengladbach) wurde speziell für die CSA entwickelt. Teschler et al. konnten 1999 feststellen, dass die ASV im Akutversuch sowohl in Bezug auf die Therapie des gestörten Schlafprofils und der Sauerstoff-Entsättigung als auch durch eine größere Akzeptanz sowohl der O₂-Gabe als auch der CPAP- bzw. BiPAP-Beatmung überlegen ist [72].

Das im Rahmen der Studie benutzte Gerät, welches die Besonderheiten der Cheyne-Stokes-Atmung individuell berücksichtigt, ermöglicht eine nicht-invasive Beatmung. Ein Pneumotachograph erfasst den Atemfluss von Atemzug zu

Atemzug. Ein Mikroprozessor wertet diese Daten unter Einsatz einer so genannten fuzzy logic aus und steuert die Turbine des Gerätes mit kürzester Reaktionszeit. Dadurch ist es dem Gerät möglich, die jeweilige Phase der Cheyne-Stokes-Atmung zu detektieren, die periodische Atmung auszugleichen und das Atemmuster in einer beat-to-beat-Reaktion zu normalisieren. Dies geschieht über eine gesteigerte Druckunterstützung der Atmung während der Hypoventilationsphase und einer entsprechenden Reduktion des inspiratorischen Druckniveaus während der Hyperventilation.

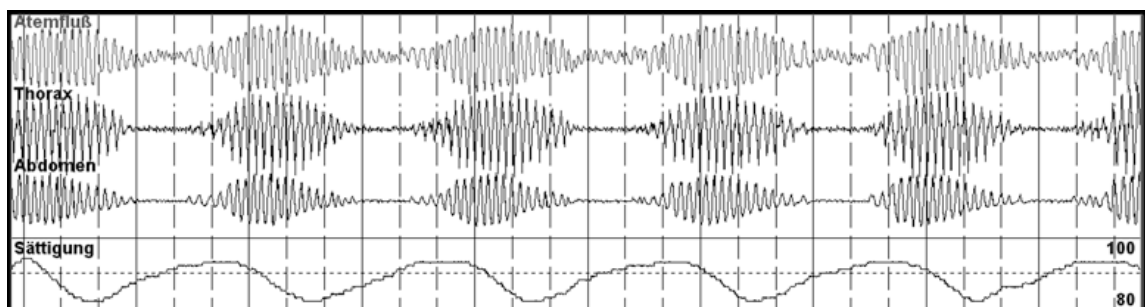


Abb. 9 a: typische Cheyne-Stokes-Atmung

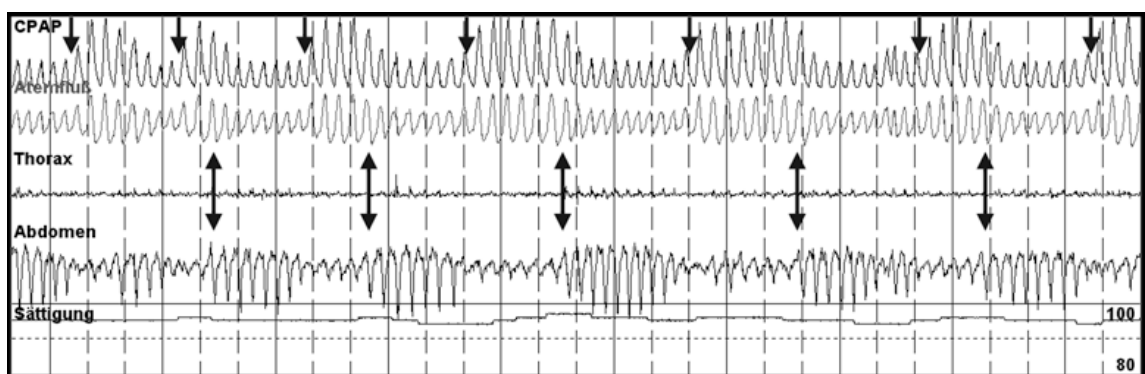


Abb. 9 b: Reaktion der adaptiven Servoventilation auf eine CSA. Die Pfeile markieren die Zunahme (\downarrow) und Abnahme (\uparrow) des inspiratorischen Beatmungsdruckes. In der Phase der Hypoventilation steigert das Beatmungsgerät den inspiratorischen Druck unter Beibehaltung der patienteneigenen Atemfrequenz. Atmet der Patient wieder selbstständig, wird diese Unterstützung auf ein Minimum reduziert und eine Hyperventilation vermieden.

Zusammenfassend zeigt die Abbildung 10 eine modifizierte Version der von Javaheri im Rahmen einer Review 2000 publizierten Behandlungsmöglichkeiten von Schlafapnoe [74].

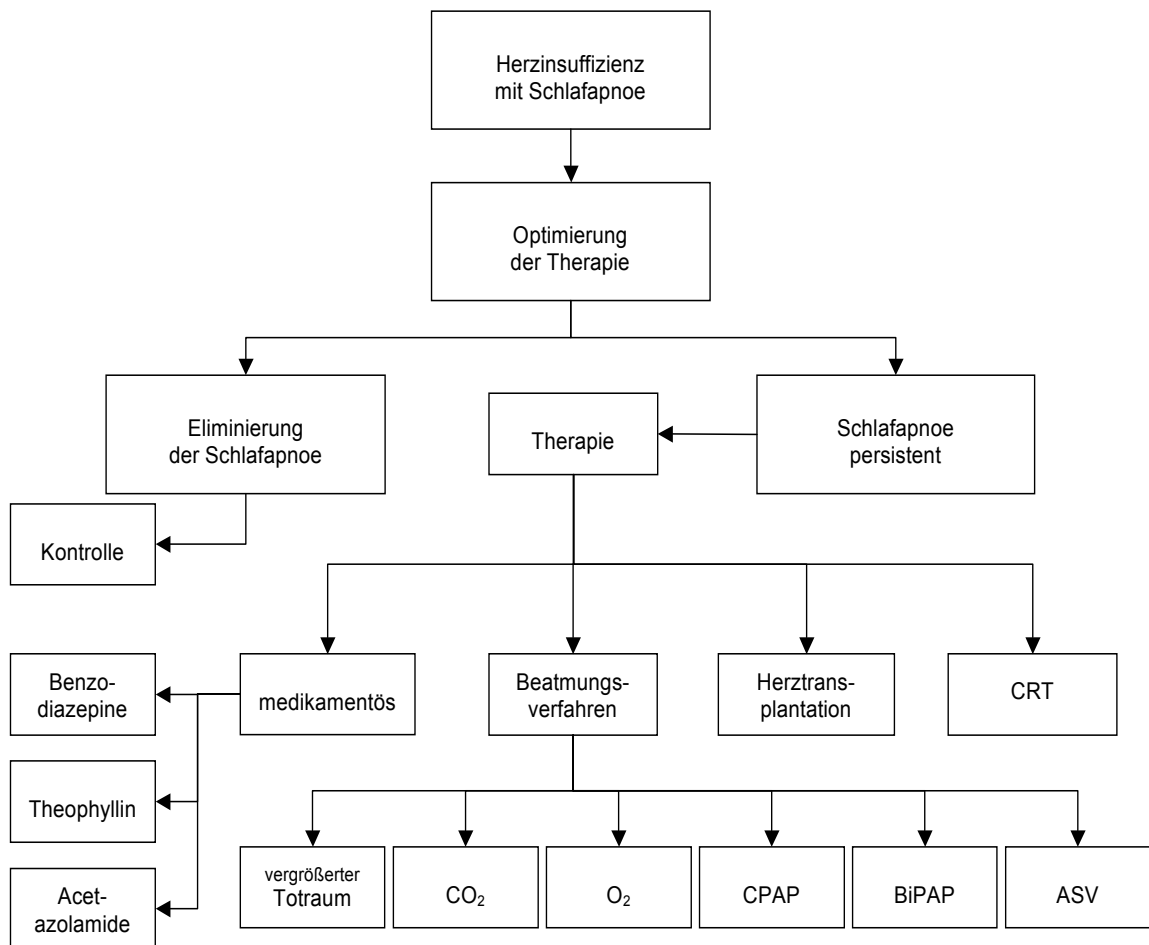


Abb.10: Zusammenfassung der Therapieoptionen der Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz (modifiziert nach Javaheri)

Vorab werde ich auf die bereits publizierten Therapieansätze eingehen und diese anschließend mit den Ergebnissen dieser Arbeit vergleichen.

Darks et al. beschrieben 1987 bei 6 Patienten einen Rückgang der Hypopnoe- und Apnoe-Episoden bei Optimierung der damals verwendeten medikamentösen Therapie auf unter 50 % (153 ± 87 Episoden/Nacht vor Optimierung $\rightarrow 72 \pm 100$ Episoden/Nacht nach Optimierung). Auch die mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung konnte gebessert werden [75].

Mit der ständigen Verbesserung der medikamentösen Therapieoptionen stellt die Optimierung der pharmakologischen Therapie der Herzinsuffizienz immer die erste Stufe der Behandlung der Cheyne-Stokes-Atmung dar. Neuerungen sind dabei ebenso zu berücksichtigen. So bleibt die Rolle weiterer z. T. bereits

in klinischen Studien erprobter Therapeutika wie zum Beispiel der Endothelin-1-Antagonisten [13; 76-80] auch in Bezug auf die Cheyne-Stokes-Atmung mit Spannung zu erwarten.

Die Einschlussdaten der Patienten dieser Arbeit wurden jedoch erst nach Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie nach den gültigen Richtlinien erhoben [23-25].

Über die Eliminierung der Cheyne-Stokes-Atmung wurde in der Literatur mehrfach nach Herztransplantationen berichtet [73; 81-83]. In anderen Untersuchungen wird die Besserung der Cheyne-Stokes-Atmung und eine signifikante Reduzierung des Apnoe-Hypopnoe-Index nach Herzschrittmacherimplantation (atrial-synchronous ventricular pacemakers) mit atrial overdrive pacing beschrieben [84].

Zunehmend wurden im Laufe der Jahre auch verschiedene spezifische medikamentöse Ansätze beschrieben, die gezielt auf die Behandlung der Cheyne-Stokes-Atmung abzielen.

So erreichten DeBacker et al. 1995 durch eine längerfristige Therapie mit 250 mg Acetazolamid eine Stunde vor dem Schlafengehen eine deutliche Reduzierung der zentralen Apnoen [85]. Bei einer größeren Gruppe von 75 Patienten erzielten Inoue et al. mit einer Minderung des Apnoe-Hypopnoe-Index von 50 % und mehr ähnliche Ergebnisse [86]. Eine klare Unterscheidung von obstruktiver Schlafapnoe und zentraler Schlafapnoe wird dabei nicht vorgenommen.

Jedoch ist auf Grund der zu erwartenden Wechselwirkungen der Substanz nicht mit einer breiten Indikation zu rechnen. Dabei sind bei Herzinsuffizienzpatienten besonders die gesteigerte kardiale Toxizität von Glykosiden durch die zu erwartende Hypokaliämie und die gesteigerte Azidosegefahr bei einer Kombination mit Salizylaten zu beachten. Auch das Nebenwirkungsspektrum mit orthostatischen Regulationsstörungen und zerebralen Durchblutungsstörungen schränkt die Möglichkeit des langfristigen therapeutischen Einsatzes weiter ein [87].

Bezug nehmend auf die von Dowell et al. 1965 beschriebenen Effekte von Aminophyllin auf das Atemzentrum und den gesteigerten Atemantrieb (Sanders et al. 1980) wurden verschiedene Studien mit Theophyllin durchgeführt [88; 89].

Dowdell et al. behandelten 4 Patienten mit Theophyllin und konnten Verbesserungen des Schlafes, der Sauerstoffsättigung und auch der Cheyne-Stokes-Atmung feststellen [90].

Eine von Javaheri et al. 1996 durchgeführte placebokontrollierte Crossover-Studie von 15 Patienten mit 5-tägiger Theophyllingabe zeigte eine deutliche Senkung des Apnoe-Hypopnoe-Index von 47 auf 18. Der prozentuale Anteil der Sauerstoffsättigung unter 90 % konnte von 14 % auf 6 % gesenkt und auch die Lungenfunktion signifikant gebessert werden (Vitalkapazität, Einsekundenkapazität), wobei jedoch kein sicherer Ausschluss von Patienten mit COPD vorgenommen wird. Keine signifikanten Veränderungen ergaben sich im Hinblick auf die Schlafarchitektur, Arrhythmien und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion. In den Kontrolluntersuchungen ergaben sich bei allen Parametern durchweg keine signifikanten Veränderungen [91].

Aber auch bei Theophyllin ist das Potential einer Langzeittherapie von Herzinsuffizienzpatienten bei Abwägung der möglichen unerwünschten Nebenwirkungen wie der Entstehung von Tachykardien, Arrhythmien, ventrikulären Rhythmusstörungen und Extrasystolen kritisch zu bewerten [87].

Einen weiteren Therapieansatz stellt die Gabe von Benzodiazepinen dar. Biberdorf et al. erreichten keine signifikante Verringerung des prozentualen Anteils der Cheyne-Stokes-Atmung an der totalen Schlafzeit (TST) und keine Verbesserung der Schlafarchitektur. Es konnte zwar eine signifikante Senkung des Apnoe-Hypopnoe-Index im Schlafstadium 1 nachgewiesen werden (28,1 → 15,6), jedoch ebenso eine Reduktion des Stadium 1-Anteils von 6,7 % auf 4,0 %. Die O₂-Sättigung blieb unverändert [92].

Ähnliche Ergebnisse erzielten Guilleminault et al. Nach einmonatiger Therapie mit Benzodiazepinen konnte zwar der Arousal-Index halbiert (18 → 9) und die totale Schlafzeit (TST) gesteigert werden, jedoch ergaben sich keine signifikanten Veränderungen bei den Apnoe-Hypopnoe-Parametern (respiratory-disturbance-index (RDI): 20,5 → 21,3) [93].

In Anbetracht der unerwünschten Arzneimittelwirkungen aller Benzodiazepine (u. a. Abhängigkeitspotential, zentrale Dämpfung und psychische Beeinträchtigung) ist auch hier keine breite Indikation zu erwarten [87].

Ribeiro berichtete 1987 vom Rückgang unter Belastung aufgetretener periodischer Atmung bei schwerer Herzinsuffizienz unter Milrinon-Therapie [94]. Über den Einfluss von Milrinon auf nächtliche Cheyne-Stokes-Atmung gibt es vermutlich wegen der zweifelhaften Indikation bei stabiler Herzinsuffizienz und des arrhythmogenen Potentials keine Untersuchungen.

Mit Mirtazapin, einem partiellen Serotonin Agonist/Antagonist, konnten im Tierversuch an Ratten zentrale Apnoen in allen Schlafstadien signifikant reduziert werden. Klinische Versuche stehen allerdings noch aus, so dass über das praktische Potential nur gemutmaßt werden könnte [95].

Durch den Wegfall vieler Neben- und Wechselwirkungen gestaltet sich der Einsatz nichtmedikamentöser Therapien wesentlich unproblematischer.

Den ersten diesbezüglichen Ansatz entwickelte Pembrey schon 1908. Er konnte bei Herzinsuffizienzpatienten die Cheyne-Stokes-Atmung durch die nasale Gabe von Sauerstoff deutlich verbessern [96]. Durch die Applikation von Sauerstoff verringert sich die Atemfrequenz und das Atemminutenvolumen, was auch zu einem leichten Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks führt. Dieser Anstieg scheint zu genügen, um ein Unterschreiten der Apnoeschwelle zu verhindern [42].

Hanly et al. konnten 1989 bei den von ihnen untersuchten Patienten den Anteil der Cheyne-Stokes-Atmung an der totalen Schlafzeit (TST) durch die Verwendung von Sauerstoff von 50,7 % auf 24,4 % mehr als halbieren. Der Apnoe-Hypopnoe-Index sank von 30,0 auf 18,9, die Anzahl der Arousals von 30,4 pro Stunde auf 13,8/h. Auch die Sauerstoffsättigung konnte signifikant verbessert werden, der Anteil der Sauerstoffsättigungen unter 90 % sank auf 2,41 %, bei einem Ausgangswert von 22,3 % [97].

Ähnliche Ergebnisse ergaben auch die placebokontrollierten und randomisierten Untersuchungen von Andreas et al. an 22 Patienten. Sie erreichten eine Halbierung der Zeit, in der eine Cheyne-Stokes-Atmung zu beobachten war, und eine Reduzierung der Weckreaktionen. Zusätzlich konnten die kognitiven Funktionen und die maximale Sauerstoffaufnahme signifikant gesteigert werden [49].

Lorenzo-Filho et al. wiesen bei 6 Patienten unter Sauerstoff eine verbesserte O₂-Sättigung und einen verminderten Entsättigungsindex nach. Der Arousal-

Index konnte zwar signifikant (42 → 38,6), aber nicht zufrieden stellend gesenkt werden. Auch zeigten sich keine signifikanten Veränderungen beim Apnoe-Hypopnoe-Index [59].

Bei einer größeren Gruppe von 36 Patienten mit einem mittleren Apnoe-Hypopnoe-Index von 49 konnten Javaheri et al. bei 40 % der Patienten durch eine Sauerstofftherapie die für sie klinische Grenze signifikanter Schlafapnoen von 15 unterschreiten [98].

Die Arbeitsgruppe Krachman konnte 1999 in einer Vergleichsstudie den Apnoe-Hypopnoe-Index unter Sauerstoffapplikation signifikant senken und die Sauerstoffsättigungswerte signifikant erhöhen (AHI 44 → 18; SaO₂ 93 % → 96 %; t90 17 % → 6 %; min. Sätt. 80 % → 88 %) [58].

Ebenfalls im Rahmen einer Vergleichsstudie verschiedener Beatmungssysteme zeigten Teschler et al. unter Sauerstoffgabe eine signifikante Senkung des Apnoe-Hypopnoe-Index und des Arousal-Index, wobei der Tiefschlafanteil und der REM-Schlaf nicht signifikant gebessert werden konnte (AHI 45 → 28,2; AI 66,7 → 31,7) [72].

Alle bisher erwähnten O₂-Therapiestudien wurden jeweils nur über einen Zeitraum von einer Nacht durchgeführt.

Über eine längerfristige placebokontrollierte Untersuchung von durchschnittlich 25 Tagen bei 11 Patienten berichteten Staniforth et al. 1998. Die Ergebnisse der kurzzeitigen Studien ließen sich dabei fast durchweg bestätigen. Der Apnoe-Hypopnoe-Index konnte von 37,8 auf 24,9 und der Entsättigungsindex von 22,4 auf 2,9 gesenkt werden. Die Schlafqualität, die Tagesmüdigkeit (ESS) und die kognitiven Funktionen blieben weitgehend unverändert. Ein Einfluss der Therapie auf neuroendokrine Systeme konnte nicht gezeigt werden, die Serumwerte für Noradrenalin, Adrenalin, atriales natriuretisches Peptid, BNP sowie die BNP-Urinspiegel veränderten sich nicht signifikant [60].

Eine japanische Arbeitsgruppe mit dem Namen CHF-HOT (chronical heart failure – home oxygen therapy) untersuchte randomisiert an einer Gruppe von 65 bzw. 51 Patienten den Benefit einer nächtlichen O₂-Gabe über 12 bzw. 52 Wochen. Die nach der kürzen Anwendung von 12 Wochen signifikanten Verbesserungen des Entsättigungsindex, der AHI und auch der linksventrikulären Ejektionsfraktion konnten auch nach 52 Wochen nachgewiesen werden [99; 100].

Die bereits vorher erwähnte Hypothese des Unterschreitens der Apnoeschwelle durch den $p\text{CO}_2$ -Wert als ursächlichen Faktor für die Entstehung der Cheyne-Stokes-Atmung wurde bei einigen Versuchen mit Gabe von CO_2 aufgegriffen, um durch ein Anheben des Kohlendioxidpartialdrucks ein Absinken des Werts unterhalb der Apnoeschwelle zu verhindern.

Badr berichtete in einem Fallbericht über die Eliminierung von Schlafapnoe durch CO_2 -Gabe [101].

Steens et al. behandelten 6 Patienten über 3 Tage mit 3 %iger CO_2 -Beimischung und konnten die Cheyne-Stokes-Atmung praktisch eradizieren (AHI 33,8 \rightarrow 0; Anteil der CSR an der TST 62 % \rightarrow 2,2 %) [102].

Lorenzo-Filho et al. senkten bei 10 Patienten den Apnoe-Hypnoe-Index von 38,7 auf 2,3 signifikant, den Arousal-Index von 21,9 auf 0,2 und den Anteil der Cheyne-Stokes-Atmung an der gesamten Schlafdauer von 75,9 % auf 6,4 % [59].

Xie et al. verglichen 1997 die CO_2 -Zumischung zur Atemluft mit einer CO_2 -Erhöhung mittels Vergrößerung des Totraums. Durch die Zumischung von CO_2 konnte die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde von ursprünglich 43,7/h auf 5,8/h reduziert werden, die durch Vergrößerung des Totraums bedingte $p\text{CO}_2$ -Erhöhung führte immerhin noch zu einer Senkung auf 11,6/h [43].

Eine weitere Untersuchung an 8 Patienten zeigte, dass durch eine Erhöhung des Totraums um 200 bis 600 ml der $p\text{CO}_2$ soweit angehoben werden kann, dass die Apnoeschwelle nicht mehr erreicht wird. Die Cheyne-Stokes-Atmung konnte praktisch eliminiert und die Sauerstoffsättigung gesteigert werden. Die Anzahl der Weckreaktionen sank von 30/h auf 21/h, was aber weiterhin als zu hoch einzuschätzen ist [103].

Andreas et al. kombinierten die CO_2 -Beimischung mit der Gabe von Sauerstoff. Die Cheyne-Stokes-Atmung konnte zwar signifikant gebessert werden (36,7 \rightarrow 5,4), jedoch blieb der Arousal-Index auf gleichem Niveau (13,4 \rightarrow 13,7), die Schlafqualität konnte nicht gebessert werden. Zusätzlich ließ eine Erhöhung der Plasma-Adrenalin- und -Noradrenalin-Spiegel auf eine gesteigerte sympathische Aktivität schließen. Die Autoren vermuten als Ursache dafür Hyperkapnien [57].

Um eine effizientere Elimination der Cheyne-Stokes-Atmung und einen besseren kardialen Nutzen bemüht, hielten verschiedene Beatmungsformen in die Therapiekonzepte Einzug.

Das aus der Akuttherapie bei kardialen Lungenödem und der Langzeitanwendung bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom bekannte CPAP, einer Beatmungsform mit durch ständig positivem Atemwegsdruck unterstützten Spontanatmung, kam dabei am häufigsten zur Anwendung.

Die Wirkungsweise des CPAP auf die Cheyne-Stokes-Atmung wird mit verschiedenen Ansätzen versucht zu erklären. Die durch den erhöhten intrathorakalen Druck und die Senkung des linksventrikulären transmuralen Drucks erreichten Steigerung der Ejektionsfraktion und Senkung des Afterloads [64; 104] führen zur reduzierten Stimulierung pulmonaler vagaler Afferenzen, welche als Ursache der beobachteten Hyperventilationen und Hypokapnien angesehen werden [20; 105].

Es finden sich zahlreiche Publikationen, von Einzelfallbeschreibungen über kleinere Studien bis hin zu großen Langzeitbeobachtungen.

So berichtet Yasuma über eine 3 Jahre anhaltende Elimination der Cheyne-Stokes-Atmung unter CPAP-Therapie bei einem Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie [106].

Bereits 1989 gelang es Takasaki et al. an einer kleinen Gruppe von 5 Patienten die Anzahl der Apnoen von durchschnittlich 60/h auf 9/h zu reduzieren. Zusätzlich konnte die Sauerstoffsättigung von 88 % auf 92 % und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion von 31 % auf 38 % unter CPAP-Therapie gesteigert werden [107].

Naughton et al. zeigten in einer kontrollierten Studie an 12 Patienten ebenfalls die Senkung der Anzahl der Apnoen/Hypopnoen pro Stunde und eine verbesserte Sauerstoffsättigung (AHI 58,7 → 23,2; SaO₂ 91,6 % → 95 %). Die mögliche Ursache für die Reduktion der Apnoen liegt im gesteigerten Kohlendioxidpartialdruck (34,6 mmHg → 40,8 mmHg) [108].

In der bereits erwähnten mit O₂-vergleichenden Studie von Krachmann et al. gelang eine Verbesserung der Sauerstoffsättigung und des Apnoe-Hypopnoe-Index (SaO₂ 87 % → 91 %; AHI 44 → 15) [58]. Ähnliche Ergebnisse für CPAP erzielten Teschler et al. bei einer Vergleichsstudie [72].

An einer größeren Gruppe von 29 Patienten, einem Mischkollektiv aus Patienten mit obstruktivem und mit zentralem Schlafapnoesyndrom, zeigten Javaheri et al. ebenfalls eine signifikante Reduktion des AHI (36 → 4) und eine signifikante Steigerung der minimalen Sauerstoffsättigung von 76 % auf 90 %. Bemerkenswert war die deutlich gebesserte kardiale Arrhythmie (PVC-premature ventricular contraction 66/h → 18/h; Couplets 3,2/h → 0,2/h; Ventrikuläre Tachykardien 1,1/h → 0,05), einschränkend ist anzuführen, dass die Ansprechrate für die Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung bei nur 42 % lag [66].

Zusammenfassend beschreibt Yan im Rahmen einer Review den Nutzen der CPAP-Therapie in der Eliminierung der Schlafapnoe, der verbesserten kardialen Funktion und günstiger hämodynamischer Effekte, der Unterstützung der Atemmuskulatur, in der günstigeren neurohumoralen Lage und nicht zuletzt in der gebesserten Symptomatik der Patienten [109].

Die Ansprechbarkeit der CPAP-Therapie erwies sich jedoch als rhythmusabhängig. Eine signifikante Steigerung des Herzindex ergab sich nur bei zugrunde liegendem Sinus-Rhythmus, wohingegen der Herzindex bei Vorhofflimmern sogar leicht absinkt. Die Ejektionsfraktion verringerte sich bei Patienten mit Vorhofflimmern ebenfalls leicht und es kam zur Steigerung des peripheren Widerstands [67].

Bradley et al. erzielten signifikante Verbesserungen der Ejektionsfraktion und des Herzindex nur bei Patienten mit einem hohen pulmonalen Kapillarverschlussdruck (PCWP), bei niedrigen PCWP-Werten sanken der Herzindex und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion sogar [64]. Diese Ergebnisse bedingen eine gezielte Patientenauswahl für die CPAP-Therapie.

Bei längerfristigen Behandlungen mit CPAP konnten die in den Akutversuchen gewonnenen Erkenntnisse bestätigt werden.

Kohnlein et al. zeigten in einer randomisierten crossover Untersuchung an 16 Patienten über 14 Tage eine Reduzierung des Apnoe-Hypopnoe-Index und des Arousalindex (AHI 26,7 → 7,7; AI 31,1 → 15,7) [110].

Nach einer dreimonatigen Behandlungsperiode durch Granton et al. war bei 9 Patienten die Anzahl der Apnoen von durchschnittlich 49/h auf 17/h gesunken, die durchschnittliche Sauerstoffsättigung und die inspiratorische Muskelkraft (MIP - max. inspir. pressure 79,3 cmH₂O → 90,7 cmH₂O) signifikant gestiegen.

Auch die kardiale Funktion konnte gebessert werden (LVEF 24,0 % → 32,6 %) [111].

Naughton et al. zeigten bei 29 Patienten in einer kontrollierten Studie (14 CPAP- vs. 15 Kontrollgruppe) nach 3 Monaten ebenso eine signifikante Verbesserung der Cheyne-Stokes-Atmung, der kardialen Funktion und ein Lindern der Symptome [68].

Die langwierigste und umfangreichste Untersuchung publizierten Sin et al. 2000. Zwar gelang dort nach 3 Monaten keine signifikante Veränderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, aber durch ein follow-up von durchschnittlich 2,2 Jahren konnte eine 60 %ige Risikoreduktion für Tod bzw. Transplantation nachgewiesen werden [70].

Eine große kanadische Studiengruppe (CANPAP) beleuchtet in verschiedenen Publikationen einzelne Aspekte der CPAP-Therapie bei CSA. 2009 wurde bei insgesamt 205 randomisierten Patienten eine signifikante Reduktion des AHI unter CPAP beschrieben, wobei jedoch die Arousal-Häufigkeit nicht reduziert werden konnte. Die Autoren mutmaßen begründend, dass die Arousals nicht hauptsächlich als Konsequenz des CSA zu werten sind [69]. Andere Beatmungsformen wie z.B. das in dieser Arbeit beschriebene ASV konnten jedoch auch eine Verbesserung der Schlafarchitektur durch Reduktion der Arousals erreichen.

Eine Erhöhung der LVEF nach 3 Monaten unter CPAP konnte nur für die Untergruppe von Patienten gezeigt werden, bei denen bereits in der Einstellungsnacht der AHI unter die Grenze von 15 reduziert werden konnte. Das gleiche galt für die Verlängerung des transplantationsfreien Intervalls. In der Gesamtgruppe ließen sich keine signifikanten Verbesserungen erheben [63].

Ein Problem in der CPAP-Anwendung stellt der fast durchweg beobachtete relativ hohe Anteil an Patienten dar, die die Therapie nicht tolerieren. Als Alternative erwies sich eine Therapie im BiPAP-Modus, wobei durch eine deutliche Reduktion des Überdrucks in der Ausatemphase die Atmung wesentlich erleichtert wird.

Teschler et al. konnten durch eine BiPAP-Therapie die Werte für den AHI, die Sättigung und auch die Schlafarchitektur verbessern, die Ergebnisse waren sogar denen bei O₂- und CPAP-Therapie signifikant überlegen [72].

In einer bereits oben erwähnten zweiwöchigen Studie konnten Kohnlein et al. die Gleichwertigkeit von CPAP und BiPAP in der Behandlung der Cheyne-Stokes-Atmung nachweisen. So konnten der Apnoe-Hypopnoe-Index und der Arousalindex in gleichem Maße gesenkt werden [110].

Willson et al. untersuchten den langfristigen Nutzen von BiPAP bei dreimonatiger Anwendung. Bei 6 Patienten konnte der RDI (54 → 5) signifikant gesenkt und die minimale O₂-Sättigung von 77 % auf 85 % gesteigert werden. Die Schlafparameter änderten sich nicht signifikant, die linksventrikuläre Ejektionsfraktion stieg von 25 % auf 31 %. Bemerkenswert ist der Rückgang der erzielten Besserung auf die Ausgangswerte nach Absetzen der Therapie [112].

Dohi veränderte bei 9 Patienten, bei denen zuvor unter CPAP nur eine leichte Besserung des AHI erreicht worden war, den Beatmungsmodus in eine BiPAP-Beatmung. Darunter konnte nun über 6 Monate der AHI signifikant reduziert werden. BiPAP wird durch die Autoren als Alternative für Therapieversager bei CPAP vorgeschlagen [65].

Als eine Sonderform der BiPAP-Therapie stellten Teschler et al. erstmals die ASV im Akutversuch vor. In einer randomisierten cross-over Studie wurde die Behandlung mit ASV an 14 Patienten mit der Therapie mit O₂, CPAP und BiPAP verglichen [72].

Ähnlich wie in den bereits erwähnten Studien gelang unter Sauerstoff und CPAP fast eine Halbierung der Apnoeereignisse und auch der Arousals. In Kontrast zu den Ergebnissen von Kohnlein et al. gelang unter BiPAP eine nochmalige 50 %ige Reduktion im Vergleich zu O₂ und CPAP, hier jedoch im Akutversuch. Vergleichbare Verbesserungen zeigten sich auch beim Entsättigungsindex [110].

In einer Vergleichsstudie von Teschler wurden allen Verfahren signifikant überlegene Resultate unter ASV beobachtet. Der Apnoe-Hypopnoe-Index und der Arousalindex wurden auf ein fast normales Maß gesenkt. Der Entsättigungsindex konnte im Vergleich zur BiPAP-Nacht erneut mehr als halbiert werden und betrug nur noch 15,8 % der in der Kontrollnacht gemessenen Werte. Eine wichtige Erkenntnis war auch, dass 13 von 14 Patienten in Bezug auf Handhabung, Anwendung und Komfort die ASV als allen anderen Formen überlegen beschrieben, nur ein Patient bewertete ASV und BiPAP als gleichwertig gut [70].

Fietze et al. verglich 2008 bei einer etwas größeren Gruppe von insgesamt 30 Patienten eine Standard-BiPAP-Behandlung mit ASV. Die LVEF konnte in beiden Gruppen signifikant erhöht werden. Die Reduktion der CSA war in beiden Gruppen signifikant, bei den Patienten mit ASV gelang im Vergleich eine ausgeprägtere Reduktion [113].

Diese viel versprechenden Ergebnisse führten zur Initiierung dieser Langzeitbeobachtung der ASV-Therapie, ein besonderes Augenmerk wurde auf die Veränderung der kardialen Leistungsfähigkeit gelegt. Es wurde, da es sich um eine Pilotuntersuchung handelt, bewusst ein offenes Design ohne Randomisierung gewählt. Entscheidend sollte der intraindividuelle Vergleich über einen vergleichsweise langen Zeitraum von einem Jahr sein.

Analog zu den Ergebnissen von Teschler et al. sank der Apnoe-Hypopnoe-Index schon in der ersten Nacht auf 12,2 % des Ausgangswertes. Nach drei Monaten konnte nach einer weiteren Senkung die Cheyne-Stokes-Atmung als eradiziert betrachtet werden. Der 12-Monatswert spiegelt eine geringfügige Verschlechterung wieder, was auch bei den meisten erhobenen Parametern zu beobachten war. Dies könnte mit dem Fortschreiten der Grundkrankheit in Verbindung gebracht werden. Trotzdem liegt der AHI noch weit unter 10 % des Ausgangswertes, eine solche Senkung konnte bei keinem der anderen Verfahren nachgewiesen werden.

Die durchschnittliche Grundsättigung steigt im Verlauf der Untersuchung stetig, wenn auch nur leicht. Mit diesem Ergebnis ist das Verfahren in diesem Punkt als den anderen mindestens gleichwertig zu bewerten. Es zeichnet sich bei der ASV jedoch eine glattere Sättigungskurve mit wesentlich weniger dramatischen Enttächtigungen ab, was die Ergebnisse von Teschler et al. bestätigt. Bei ähnlichen Eingangswerten konnten wir nach 12 Monaten verbesserte Ergebnisse sowohl im Vergleich zu unseren eigenen Erste-Nacht-Werten als auch zu den von Teschler ermittelten nachweisen. Da bei Teschler et al. die Verringerung des Enttächtigungsindex durch ASV im Akutversuch den anderen Verfahren signifikant überlegen war, ist dies auch in der Langzeitbehandlung zu vermuten.

Durch die dauerhafte Anhebung des Tiefschlafanteils und der starken Reduktion der Arousals kann die Schlafarchitektur unter ASV langfristig verbessert werden.

Die nicht signifikanten Veränderungen der Schlafeffizienz und der REM-Phasen lassen sich dadurch erklären, dass durch die verbesserte Schlafqualität und die gesteigerte Schlafzeit die vorher bestandene Abgeschlagenheit als Promotor zur effizienteren Schlafnutzung nicht mehr in dem Maße vorhanden ist. Leider ließ sich diese Vermutung bezüglich der Tagesmüdigkeit nicht objektivieren. Die zur Erfassung erhobene ESS sank in ihren Werten leicht, aber nicht signifikant ab. Ursächlich könnte die für diesen langen Zeitraum nicht konzipierte Fragenanordnung und –formulierung sein. Auch anderen Arbeitsgruppen gelang keine Objektivierung der von den Patienten beschriebenen Besserung der Abgeschlagenheit durch die ESS [60].

Unter der ASV-Therapie zeigte sich auch eine Besserung der kardialen Pumpfunktion. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion konnte signifikant gesteigert werden. Als weiterer Effekt wurde der Preload gesenkt, da im Gegensatz zum gesunden Herzen ein hohes enddiastolisches Volumen auf Grund der bei Herzinsuffizienz verminderten Kontraktilität, nach Überschreitung einer kritischen Herzmuskelfaserlänge durch Überdehnung, keine Steigerung des Schlagvolumens zur Folge hat, sondern die Herzleistung eher noch verschlechtert.

Die im Gegensatz zum 3-Monatswert erneut leicht schlechtere Ejektionsfraktion ist wohl am Besten mit dem Fortschreiten der Grunderkrankung zu erklären.

Eine signifikante LVEF-Steigerung unter ASV-Therapie zeigte auch die Arbeitsgruppe um Oldenburg an 29 Patienten über $5,8 \pm 3,5$ Monate. Ebenso kam es zu einer signifikanten Erhöhung des AHI sowie einer Verbesserung des körperlichen Leistungsfähigkeit. Zusätzlich wurden NT-pro-BNP-Konzentrationen bestimmt. Diese werden weitläufig zur Detektion einer Herzinsuffizienz und zur Therapiekontrolle benutzt. Auch diese Konzentrationen konnten signifikant von 2285 ± 2192 pg/ml auf 1061 ± 1293 pg/ml ($p=0.01$) NT-pro-BNP reduziert werden [54; 114]. Im Rahmen dieser Studie wurden die NT-pro-BNP-Konzentrationen nicht bestimmt.

Bei den anderen Verfahren konnte eine langfristige Verbesserung der Herzarbeit nicht durchgängig nachgewiesen werden.

Konnten Granton et al. zwar eine signifikante Steigerung der LVEF nach dreimonatiger CPAP-Therapie in ihrem Patientenkollektiv nachweisen, so zeigte

sich bei der größeren Gruppe von Sin et al. nach ebenfalls drei Monaten keine signifikante Besserung [70; 111].

Bei der CANPAP-Studie ließ sich wie bereits oben erwähnt unter CPAP eine signifikante Steigerung der LVEF nur für eine Untergruppe nachweisen [63].

In einer Vergleichsuntersuchung zwischen CPAP und ASV über 6 Monate zeigten Philippe et al. nur für die ASV-Gruppe eine signifikante Erhöhung der Ejektionsfraktion [115].

Unter BiPAP-Therapie gelang Willson zwar bei einer kleinen Gruppe eine signifikante Steigerung der Ejektionsfraktion, nach der von Kohnlein et al. postulierten Gleichwertigkeit von BiPAP und CPAP wären weitere Studien an größeren Patientengruppen bezüglich der Veränderung der kardialen Funktion unter BiPAP wünschenswert [110; 112].

Auch unter O₂-Zufuhr konnte nach 14 Tagen eine signifikante Steigerung der LVEF gezeigt werden. Die Steigerungen unter ASV nach 14 Tagen am gleichen Patientenkollektiv waren deutlich höher. Bei einem Ausgangswert von $30,2 \pm 4,6$ % kam es unter O₂-Therapie zu einer Steigerung auf $33,2 \pm 5,1$ %, unter ASV eine Steigerung auf $37,2 \pm 4,1$ % [116].

Bei der Benutzung der ASV zeigte sich außerdem bezüglich der Steigerung der Ejektionsfraktion keine Abhängigkeit vom vorliegenden Grundrhythmus, die Kieley et al. für die CPAP-Therapie bei den Patienten seiner Gruppe nachwies [103]. Unabhängig vom Rhythmus kam es sowohl bei Patienten mit Sinusrhythmus, Schrittmacher oder Vorhofflimmern zu einer signifikanten Erhöhung der mittleren Ejektionsfraktion. Es zeigten sich im Vergleich der Gruppen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,906$).

Ein Indiz für die unter ASV gestiegene Leistungsfähigkeit ist die signifikante Steigerung der Strecken beim 6-Minuten-Gehtest nach 3 Monaten und auf ähnlichem erneut leicht erhöhtem Niveau zum Abschluss der Untersuchung in Monat 12.

Nur 2 der 20 Patienten beendeten die Studie nicht. Der eine Patient benutzte das Gerät sogar über den gesamten Zeitraum von 12 Monaten, war aber leider nicht bereit, an der Abschlussuntersuchung teilzunehmen. Der andere brach die Studie nach 10 Monaten wegen persönlicher Gründe ab. Im Vergleich zu den

anderen offensiven Beatmungsverfahren wie CPAP und BiPAP handelt es sich hier um eine kleine Abbrecherquote. Bei den vergleichbaren langfristigen Studien zu CPAP und BiPAP finden sich nach 3 Monaten Abbrecherzahlen von 14,2 % bis zu 54,5 %. Auch die durch geringeren Druck in der Ausatemungsphase vermeintlich angenehmere BiPAP-Beatmung zeigte wider Erwarten keine Senkung der Abbrecherzahlen [70; 112; 117]. Zum Zeitpunkt von 3 Monaten hatte noch kein Patient die ASV abgebrochen. Zum einen spiegelt dies die Präferenz der ASV durch die Patienten bei Teschler et al. wieder, zum anderen könnte auch die deutlich kürze Anpassungsphase von Bedeutung sein.

Häufig wird eine Anpassungsphase besonders im Gegensatz zu CPAP überhaupt nicht benötigt, da das Gerät sich in der Standardeinstellung den Bedürfnissen der Patienten selbst anpasst und dadurch manuelle Korrekturen gewöhnlich überflüssig macht.

Unsere Erfahrung bestätigt eine Studie von Philippe et al. In der randomisierten Studie zum Vergleich von ASV und CPAP bei 25 Patienten zeigte sich in beiden Gruppen eine vergleichbare Compliance nach 3 Monaten, nach 6 Monaten jedoch war die Compliance in der CPAP-Gruppe signifikant niedriger. Ebenso wird eine höhere Lebensqualität unter ASV beschrieben [115]

Als Weiterführung der ASV-Therapie stellten Randerath et al. 2009 im Rahmen einer Pilotstudie (12 Pat., 14 Tage) die Kombination von ASV und APAP (automatic continuous positive airway pressure) bei Patienten mit CSA und coexistierender obstruktiver Schlafapnoe (OSA) vor. Es gelang sowohl die CSA als auch die OSA zu normalisieren. Langfristige Beobachtungen an größeren Gruppen stehen aus [118]. Patienten mit ausgeprägter OSA waren im Rahmen dieser Arbeit ausgeschlossen worden.

Methodisch diskutabel ist die unterschiedliche Art der Detektion des Atemflusses bei der Einschlussuntersuchung und den Folgeuntersuchungen. Wurde bei der ersten mittels eines oronasalen Thermistors abgeleitet, so geschah die Messung später über eine Drucksonde in der Maske. Die unterschiedliche Positionierung könnte zu einer Veränderung in der Beziehung zwischen nasalem Atemstrom und Thermistorsignal bzw. Drucksonde führen. Es besteht die Ge-

fahr, dass durch die Verschiebung der linearen Beziehung zwischen Atemfluss und Signal fälschlich Hypopnoen vorgetäuscht oder die Dauer von Apnoen als zu lang bewertet werden. Jedoch bleibt die Anzahl der Apnoen davon relativ unbeeinflusst, so dass eine Beeinträchtigung der Ergebnisauswertung praktisch ausgeschlossen werden kann.

Die Ermittlung der Ejektionsfraktion erfolgte nach SIMPSON mittels transthorakaler Echokardiographie. Jedoch zeigten Otterstad et al., dass sich dadurch repräsentative Ergebnisse erzielen lassen [30]. Somit konnte diese Methodik im Rahmen dieser Studie wegen der relativ einfachen Handhabung und des nicht invasiven Charakters als guter Maßstab der kardialen Leistungsfähigkeit fungieren.

Der direkte Vergleich zu anderen Beatmungsformen über solch einen langen Zeitraum steht aus und sollte Gegenstand einer randomisierten Studie werden. Wünschenswert wäre ein zusätzliches Monitoring der neurohumoralen Aktivierung des kardiovaskulären Systems in Form von ANP (besser N-terminales atriales natriuretisches Peptid – NT-proANP) oder BNP. Beide Parameter korrelieren mit der Schwere der Herzinsuffizienz und eignen sich dadurch sehr gut als Verlaufs- und Therapiekontrolle, ergänzbar auch noch durch die Bestimmung der Katecholamine [51; 54; 119; 120].

6. Zusammenfassung

Mit der adaptierten Servoventilation (ASV) steht eine neue Methode zur Behandlung der Cheyne-Stokes-Atmung von Patienten mit Herzinsuffizienz zur Verfügung.

Diese Arbeit zeigt, dass sich unter der Therapie mit der ASV die Atmung und die Sauerstoffsättigung normalisieren und die Schlafqualität verbessert werden kann. Der Arousal-Index und der Apnoe-Hypopnoe-Index konnten auf ein fast normales Maß gesenkt werden.

Im Langzeitverlauf halten diese Effekte auch nach einem Jahr noch an.

Die ASV ist ebenso in der Lage, die Ausdauer und die kardiale Leistungsfähigkeit langfristig und signifikant zu verbessern, was eine unter Therapie erhöhte Ejektionsfraktion und eine gesteigerte Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest zeigen.

Die nicht nachweisbare Verbesserung der kardialen Leistungsfähigkeit in den Fragebögen kann mit den zahlreichen anderen Problemen der Patienten zu tun haben, bei denen die durch die Cheyne-Stokes-Atmung verursachte Ermüdung nur gering ins Gewicht fällt.

Die Lungenfunktionswerte bleiben von der Therapie weitgehend unbeeinflusst und verändern sich im Laufe des Beobachtungszeitraumes nicht.

Die im Vergleich zu anderen Verfahren geringere Abbrecherquote weist auf die patientenfreundlichere Handhabung des Gerätes hin.

Die Therapie mit ASV führt zu einer Besserung der Gesamtsymptomatik der Patienten, welche sich trotz Fortschreiten der Grunderkrankung auch nach einem Jahr noch nachweisen lässt. Dadurch profitieren die Patienten langfristig von der Behandlung.

Diese Arbeit zeigt eine intraindividuell verbesserte Symptomatik und weist auf die Überlegenheit der von uns unter ASV erreichten Ergebnisse im Vergleich zu denen anderer Studien hin, die andere Therapieoptionen untersuchten. Der direkte langfristige Vergleich mit anderen Beatmungsformen steht jedoch noch aus und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

7. Literaturverzeichnis

- 1 Eriksson, H: Heart failure: a growing public health problem
J Intern Med 1995;237:135-141
- 2 Massie, B M; Shah, N B: The heart failure epidemic: magnitude of the problem and potential mitigating approaches
Current Opinion Cardiol 1996;11:221-226
- 3 McMurray, J J; Stewart S: Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure
Heart 2000;83:596-602
- 4 Cowie, M R; Mosterd, A; Wood, D A; Deckers, J W; Poole-Wilson, P A; Sutton, G C; Grobbee, D E: The epidemiology of heart failure
Eur Heart J 1997;18:208-225
- 5 Ho, K K L; Anderson, K M; Kannel, W B; Grossman, W; Levy, D: Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham heart study subjects
Circulation 1993;93:210-214
- 6 Kannel, W B; Belanger, A J: Epidemiology of heart failure
Am Heart J 1991;121:951-957
- 7 McKee, P A; Castelli, W P; McNamara, P M; Kannel, W B: The natural history of congestive heart failure: the Framingham study
N Engl J Med 1971;285:1141-1146
- 8 Schochen, D D; Arietta M I; Leaverton, P E; Ross, E A: Prevalence and mortality rate of CHF in US
J Am Coll Cardiol 1992;20:301-306
- 9 Szucs, T D; Sokolovic, E: Ökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz. Eine Übersicht der Kosten und der Wirtschaftlichkeit der Therapie
Herz 2000 Aug;25(5):538-546
- 10 Cowie, M R; Wood, D A; Coats, A J; Thompson, S G; Poole-Wilson, P A; Sutton, G C; Suresh, V: Incidence and aetiology of heart failure; a population-based Study
Eur Heart J 1999;20:421-428
- 11 Felker, G M; Thompson, R E; Hare J M; Hruby, R H; Clemetson, D E; Howard, D L; Baughman, K L; Kasper, E K: Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy
N Engl J Med 2000;342:1077-1084
- 12 Javaheri, S: Sleep Apnea in 81 Ambulatory Male Patients With Stable Heart Failure
Circulation 1998;97:2154-2159
- 13 El-Solh, A A: Association between plasma endothelin-1 levels and CSR in patients with CHF
Chest 2002;121(6):1928-1934
- 14 Sin, D S: Risk Factors for Central and Obstructive Sleep Apnea in 450 Men And Women with CHF
Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1101-1106
- 15 Javaheri, S: Central sleep apnea syndrome in heart failure: Prevalence, impact and treatment
Sleep 1996;19(Suppl.10):229-231
- 16 Javaheri, S: Occult Sleep-Disordered Breathing in Stable Congestive Heart Failure
Annals of Internal Medicine, 1 April 1995;122:487-492
- 17 Kohnlein, T; Hoffmann, B; Klein, H; Welter, T: Cheyne-Stokes respiration during sleep in patients with low cardiac output due to chronic coronary artery disease or dilated cardiomyopathy
Eur Respir J 1998;12(Suppl.28):124
- 18 Lafaso, F; Verschueren, P; Rande, J L; Harf, A; Goldenberg, F: Prevalence of sleep-disordered breathing in patients on a heart transplant waiting list
Chest 1994;106:1689-1694
- 19 Rasche, K; Hoffrath, H P; Marek, M; Reier, W; v Dryander, St: Nächtliche Sauerstoffsättigung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit- Abhängigkeit vom Grad der linksventrikulären Funktionsstörung
Pneumologie 1991;45:261-264
- 20 Hanly, P J; Zuberi, N; Gray, R: Pathogenesis of Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Congestive Heart Failure. Relationship to Arterial PaCO₂
Chest 1993;104(4):1079-1084

- 21 Hanly, P J: Increased Mortality Associated with CSR in Patients with CHF
Am J Respir Crit Care Med 1996;153:272-276
- 22 Lanfranchi, P A: Prognostic Value of Nocturnal CSR in CHF
Circulation 1999;99:1435-1440
- 23 Hennesdorf, M: Arzneimitteltherapie der Herzinsuffizienz
Internist 2000;(Suppl1)41:2-12
- 24 Hoppe, U C: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz
Z Kardiologie 2001;90:218-237
- 25 Osterziel, K J: Aktueller Stand der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz
Internist 2000;41:137-144
- 26 Pentzel, T et al.: Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor
Z. EEG-EMG 1993;24:65-70
- 27 Rechtschaffen, A; Kales, A: A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects
Brain Information Service/Brain Research Institute UCLA 1968
- 28 American Sleep Disorders Association: EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the ASDA
Sleep 1992;15(2):173-184
- 29 Rühle, K H et al.: Arousals: Aktueller Stand, klinische Bedeutung und offene Fragen
Somnologie 2001;5:24-45
- 30 Otterstad, J E: Measuring left ventricular volume and ejection fraction with the biplane Simpson's method
Heart 2002;88:559-560
- 31 Cahalin, L P; Mathier, M A; Semigran, M J; Dec, G W; DiSalvo, T G: The six-minute walk test predicts peak oxygen uptake and survival in patients with advanced heart failure
Chest 1996;110:325-332
- 32 Haas, M: Der 6-Minuten-Gehtest: Eine kostengünstige Alternative zur Spiroergometrie bei Pat. mit chron. Herzinsuffizienz?
Z Kardiologie 2000;89:72-80
- 33 Hien, P; Morr, H: 6-Minuten-Gehtest in der pneumologischen und kardiologischen Diagnostik - Methodik, Bedeutung und Grenzen
Pneumologie 2002;56:558-566
- 34 Reybrouck, T: Clinical Usefulness of the 6-Minute Walk Test in Patients With Cardiovascular or Pulmonary Disease
Chest 2003;123:325-327
- 35 Cheyne, J: A case of apoplexy, in which the fleshy part of the heart was converted into fat
Dublin Hosp Rep 1818;2:216-223
- 36 Stokes, W: The disease of the heart and the aorta
Hodges and Smith 1854, Dublin, 323-326
- 37 Klein, O: Untersuchungen über das Cheyne-Stokesche Atmungsphänomen
Verh Dtsch Ges Inn Med 1930;42:217-222
- 38 Harrison, T R CJA; Harrison, W G: Congestive heart failure: Cheyne-Stokes respiration as the cause of paroxysmal dyspnea at the onset of sleep
Arch Int Med 1934;53:891-910
- 39 Andreas, S: C-S Respiration and Prognosis in CHF
Am J Cardiol 1996;78:1260-1264
- 40 Pryor, W W: Cheyne-Stokes respiration in patients with cardiac enlargement and prolonged circulation time
Circulation 1961;4:233-238
- 41 Dotta, A K; Shea, S A; Horner, R L; Guz, A: The influence of induced hypocapnia and sleep on the endogenous respiratory rhythm in humans
J Physiol Lond 1991;440:17-33
- 42 Xie, A; Wong, B; Phillipson, E A; Slutsky, A S; Bradley, T D: Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea
Am J Respir Crit Care Med 1994;150:489-495
- 43 Xie, A: Apnea-hypopnea threshold for CO₂ in patients with congestive heart failure.
Am J Respir Crit Care Med 2002;165(9):1245-1250

- 44 Cherniack, N S; Longobardo, G S: Cheyne-Stokes breathing. An instability in physiologic control
N Engl J Med 1973;288:952-957
- 45 Khoo, M C; Gottschalk, A; Pack, A I: Sleep-induced periodic breathing and apnea: a theoretical study
J Appl Physiol 1991;70:2014-2024
- 46 Leung, R S T; Bradley, T D: Sleep apnea and cardiovascular disease
Am J Respir Crit Care Med 2001;164:2147-2165
- 47 Chapman, K R; Bruce, E N; Gothe, B; Cherniack, N S: Possible mechanism of periodic breathing during sleep
J Appl Physiol 1988;64:1000-1008
- 48 Xie, A; Wong, B; Bradley, T D: Hypocapnia and increased ventilatory responsiveness in patients with idiopathic central sleep apnea
Am J Respir Crit Care Med 1995;152:1950-1955
- 49 Andreas, S; Clemens, C; Sandholzer, H; Figulla, H R; Kreuzer, H: Improvement of exercise with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with CHF
J Am Coll Cardiol 1996;27:1486-1490
- 50 Hanly, P J: Daytime Sleepiness in Patients With Congestive Heart Failure and Cheyne-Stokes Respiration
Chest 1995;107:952-958
- 51 Yang, E H: Sleep apnea and quality of life
Sleep 2000;23(4):535-541
- 52 Trinder, J; Merson, R; Rosenberg J I; Fitzgerald, F; Kleiman, J; Bradley, T D: Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during CSR in patients with HF
Am J Respir Crit Care Med 2000;162(3Pt1):808-813
- 53 van den Aardweg, J G; Karencher, J M: Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia
J Appl Physiol 1992;72:821-827
- 54 Thomas, L: B-Typ-natriuretisches Peptid (BNP) und aminoterminals pro BNP (NT-proBNP).
In: Thomas, L (Hrsg): Labor und Diagnose, 7. Auflage, TH-Books-Verlags-Gesellschaft, Frankfurt/Main, 2008:150-158
- 55 Naughton, M T; Benard, D C; Liu, P P; Rutherford, R; Rankin, F; Bradley, T D: Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with HF and central sleep apnea
Am J Respir Crit Care Med 1995;152:473-479
- 56 Hall, M J; Bradley, T D: Cardiovascular disease and sleep apnea
Curr Opin Pulmon Med 1995;1:512-518
- 57 Andreas, S: Treatment of C-S respiration with nasal oxygen and carbon dioxide
Eur Respir J 1998;12:414-419
- 58 Krachman, S L: Comparison of Oxygen Therapy With Nasal CPAP on CSR During Sleep in CHF
Chest 1999;116:1550-1557
- 59 Lorenzi-Filho, G: Effects of Inhaled Carbon Dioxide and Oxygen on CSR in Patients with Heart Failure
Am J Respir Crit Care Med 1996;159:1490-1498
- 60 Staniforth, A D: Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with CHF and CSR
Eur Heart J 1998;19:922-928
- 61 Javaheri, S: Association of Low PaCO₂ with Central Sleep Apnea and Ventricular Arrhythmias in Ambulatory Patients with Stable Heart Failure
Annals of Internal Medicine, 1Feb1998;128:204-207
- 62 Pesek, C A: Theophylline therapy for near-fatal CSR. A case report
An Intern Med 1999;130(5):427-430
- 63 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; CANPAP Investigators: 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).

- Sleep 2007Jun26;115(25):3173-3180
- 64 Bradley, T D: Cardiac Output Response to CPAP in CHF
Am Rev Respir Dis 1992;145:377-382
- 65 Dohi, T; Kasai, T; Narui, K; Ishiwata, S; Ohno, M; Yamaguchi, T; Momomura, S: Bi-level
positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea
that is unresponsive to continuous positive airway pressure
Circ J 2008Jul;72(7):1100-1105
- 66 Javaheri, S: Effects of CPAP on Sleep Apnea and Ventricular Irritability in Patients with
Heart Failure
Circulation 2000;101:392-397
- 67 Kiely, J L: Efficacy of nasal CPAP therapy in chronic heart failure: importance of under-
lying cardiac rhythm
Thorax 1998;53:957-962
- 68 Naughton, M T: Treatment of CHF and CSR During Sleep by CPAP
Am J Respir Crit Care Med 1995;151:92-97
- 69 Rattanaumpavan, P; Logan, AG; Floras, JS; Bradley, TD; CANPAP-Investigators: Effect
of continuous positive airway pressure on sleep structure in heart failure patients with
central sleep apnea.
Sleep 2009Jan1;32(1):91-98
- 70 Sin, D S: Effects of CPAP on Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With
and Without CSR
Circulation 2000;102:61-66
- 71 Teschler, H: AutoSet nasal CPAP titration: constancy of pressure, compliance and ef-
fectiveness at 8 month follow-up
Eur Respir J 1997;10:2073-2078
- 72 Teschler, H; Doring, J; Wang, Y M; Berthon-Jones, M: Adaptive pressure support servo-
ventilation: a novel treatment for CSR in HF
Am J Respir Crit Care Med 2001;164(4):614-619
- 73 Andreas, S: Elimination der periodischen Atmung bei Herzinsuffizienz durch Herztrans-
plantation
Pneumologie 1995;49:428-430
- 74 Javaheri, S: Treatment of Central Sleep Apnea in Heart Failure
Sleep 2000;23(Suppl4)
- 75 Darks, D S: Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during
sleep in CHF syndrome. Improvement following medical therapy.
Chest 1987;91(6):833-836
- 76 Clozel, M: Endothelin Receptor Antagonists: Current Status and Perspectives
J Cardiovasc Pharmacol 2000;35(Suppl.2):65-68
- 77 McMurray, J J: Plasma endothelin in chronic heart failure
Circulation 1992;85:1374-1379
- 78 Morganti, A: Plasma endothelin-1: clinical significance in cardiovascular diseases
J of Hypertension 1998;16(Suppl.8):89-91
- 79 Mulder, P: Role of Endogenous Endothelin in CHF
Circulation 1997;96:1976-1982
- 80 Miyauchi, T: Heart failure and endothelin receptor antagonists
TiPS-May 1999;20:210-217
- 81 Collop, N A: Cheyne-Stokes ventilation converting to obstructive sleep apnea following
heart transplantation
Chest 1993;104(4):1288-1289
- 82 Murdock, D K: The effect of heart transplantation on CSR associated with CHF
J Heart Transplant 1986;5(4):336-337
- 83 Skobel, E: Sistieren nächtlicher pathologischer Atmungsmuster nach orthotoper Herz-
transplantation
Med Klin (Munich) 2000Dec15;95(12):706-711
- 84 Garrigue, S: Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome
N Engl J Med 2002;346(6):404-412
- 85 DeBacher, W A: Central apnea index decreases after prolonged treatment with aceta-
zolamid
Am J Respir Crit Care Med 1995;151(1):87-91

- 86 Inoue, Y: Clinical efficacy and indication of acetazolamide treatment on sleep apnea syndrome
Psychiatry Clin Neurosci 1999;53(2):321-322
- 87 Ammon, H P T: Arzneimittelneben- und -wechselwirkungen: ein Handbuch und Tabellenwerk für Ärzte und Apotheker
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 3.Auflage 1991
- 88 Dowell, A R: Effect of aminophylline on respiratory-center sensitivity in CSR and in pulmonary emphysema
N Engl J Med 1965;273:1447-1453
- 89 Sanders, J S: Increased hypoxic ventilatory drive due to administration of aminophylline in normal men
Chest 1980;78(2):279-282
- 90 Dowdell, W T: CSR presenting as sleep apnea syndrome
Am Rev Respir Dis 1990;141:871-879
- 91 Javaheri, S: Effects of theophylline on sleep disordered breathing in heart failure
N Engl J Med 1996;335(8):562-567
- 92 Biberdorf, D J: Benzodiazepines in CHF: effects of temazepam on arousability and CSR
Sleep 1993;16(6):529-538
- 93 Guilleminault, C: Cardiac failure and benzodiazepines
Sleep 1993;16(6):524-528
- 94 Ribeiro, J P: Periodic breathing during exercise in severe heart failure. Reversal with milrinone or cardiac transplantation
Chest 1987;92(3):555-556
- 95 Carley, D W: Mirtazepine, a mixed-profile serotonin agonist/antagonist, suppresses sleep apnea in the rat
Am J Respir Crit Care Med 1999;160(6):1824-1829
- 96 Pembrey, M S: Observation on CSR
J Pathol Bacteriol 1908;12:259-266
- 97 Hanly, P J: The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with CHF
Ann Intern Med 1989;111(10):777-782
- 98 Javaheri, S: Pembrey's Dream: The Time Has Come for a Long-term Trial of Nocturnal Supplemental Nasal Oxygen to Treat Central Sleep Apnea in CHF
Chest 2003;123:322-325
- 99 Sasayama, S; Izumi, T; Seino, Y; Ueshima, K; Asanoi H: Effects of Nocturnal Oxygen Therapy on Outcome Measures in Patients With Chronic Heart Failure and Cheyne-Stokes Respiration
Circ J. 2006;70:1-7
- 100 Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, Matsumori A, Asanoi H, Momomura SI, Seino Y, Ueshima K; The CHF-HOT Study Group: Improvement of Quality of Life With Nocturnal Oxygen Therapy in Heart Failure Patients With Central Sleep Apnea.
Circ J. 2009Jun25;73(7):1255-1262
- 101 Badr, M S: Treatment of refractory sleep apnea with supplemental CO2
Am J Respir Crit Care Med 1994;150(2):561-564
- 102 Steens, R D: Effect of inhaled 3% CO2 on CSR in CHF
Sleep 1994;17(1):61-68
- 103 Khayat, RN; Xie, A; Patel, AK; Kaminski, A; Skatrud, JB: Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea.
Chest 2003 May;123(5):1551-1560
- 104 Pinsky, M R: Augmentation of cardiac function by elevation of intrathoracic pressure
J Appl Physiol 1983;54:950-955
- 105 Naughton, M T: Role of hyperventilation in the pathogenesis of CSA in patients with CHF
Am Rev Respir Dis 1993;148:330-338
- 106 Yasuma, F: Long-term treatment of ischemic dilated cardiomyopathy with CPAP
J Intern Med 2001;40(11):1121-1127
- 107 Takasaki, Y: Effect of nCPAP on sleep apnea in CHF
Am Rev Respir Dis 1989;140(6):1578-1584
- 108 Naughton, M T: Effect of CPAP on CSA and nocturnal pCO2 in heart failure
Am J Respir Crit Care Med 1994;150(6Pt1):1598-1604

- 109 Yan, A T: The role of CPAP in the treatment of CHF
Chest 2001;120(5):1675-1685
- 110 Kohnlein, T: Assisted ventilation for heart failure patients with CSR
Eur Respir J 2002;20(4):934-941
- 111 Granton, J T: CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and CSA
Am J Respir Crit Care Med 1996;153(1):277-282
- 112 Willson, G N: Treatment of central sleep apnoea in CHF with nasal ventilation
Thorax 1998;53(Suppl3):41-46
- 113 Fietze, I; Blau, A; Glos, M; Theres, H; Baumann, G; Penzel, T: Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration
Sleep Med. 2008Aug;9(6):652-659
- 114 Oldenburg, O; Schmidt, A; Lamp, B; Bitter, T; Muntean, BG; Langer, C; Horstkotte, C: Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration.
Eur J Heart Fail 2008Jun;10(6):581-586
- 115 Philippe, C; Stoica-Herman, M; Drouot, X; Raffestin, B; Escourrou, P; Hittinger, L; Michel, PL; Rouault, S; d'Ortho, MP: Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period.
Heart 2006Mar;92(3):337-342
- 116 Zhang, XL; Yin, KS; Li, XL; Jia, EZ; Su, M: Efficacy of adaptive servoventilation in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration.
Chin Med J (Engl) 2006Apr20;119(8):619-621
- 117 Schonhofer, B: Positive pressure ventilation in Cheyne-Stokes respiration
Pneumologie 2002;56(5):282-287
- 118 Randerath, WJ; Galetke, W; Kenter, M; Richter, K; Schäfer, T: Combined adaptive servo-ventilation and automatic positive airway pressure (anticyclic modulated ventilation) in co-existing obstructive and central sleep apnea syndrome and periodic breathing.
Sleep Med 2009Mar19(Epub)
- 119 Wie, C M: Natriuretic peptide system in human heart failure
Circulation 1993;88:1004-1009
- 120 Williams, J F: ACC/AHA Task Force Report. Guidelines for the evaluation and management of heart failure
Circulation 1995;92:2764-2784

7. Thesen

- I. Die ASV stellt eine gute und sichere Methode zur Therapie der CSA bei Herzinsuffizienzpatienten dar.
- II. Die ASV hat eine anderen Verfahren gleichwertige bzw. überlegene Compliance.
- III. Die Schlafqualität wird gebessert, Arousal- und Apnoe-Hypopnoe-Index werden auf ein normales Maß gesenkt.
- IV. Die Atmung und die Sauerstoffsättigung werden unter der Therapie nahezu normalisiert.
- V. Unter ASV-Therapie steigen kardiale Leistungsfähigkeit und Ausdauer signifikant.
- VI. Die positiven Veränderungen sind langfristig und über den gesamten Untersuchungszeitraum nachweisbar.
- VII. Das subjektive Leistungsempfinden und die Lungenfunktionswerte ändern sich über den Beobachtungszeitraum nicht.
- VIII. Im Literaturvergleich scheint das angewendete Verfahren anderen Standardtherapien überlegen.
- IX. Der direkte und langfristige Vergleich mit den anderen Verfahren sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Tabellarischer Lebenslauf

Name	Königs
Vorname	Ingo
Anschrift	Wiesliacher 45 8053 Zürich Schweiz
Geburtsdatum	28. September 1975
Geburtsort	Neuss
Familienstand	verheiratet, 2 Kinder
Schulbildung	
1982 - 1986	Städtische Gemeinschaftsgrundschule Grevenbroich-Kapellen
1986 - 1995	Quirinus-Gymnasium, Neuss Abschluss Abitur
Ausbildung	
10/1996 - 05/2003	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle Wittenberg
03/1999	Ärztliche Vorprüfung (Physikum)
03/2000	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (1. Staatsexamen)
03/2002	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (2. Staatsexamen)
04/2002 - 07/2002	Erstes PJ-Tertial – Klinik für Innere Medizin, Bergmannstrost, Halle
07/2002 - 11/2002	Zweites PJ-Tertial – Department of Paediatric Surgery, Our Lady's Hospital for Sick Children, Dublin, Ireland
11/2002 - 03/2003	Drittes PJ-Tertial – Klinik für Unfallchirurgie, Bergmannstrost, Halle
05/2003	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (3. Staatsexamen)
Ärztliche Weiterbildung	
11/2003 – 05/2010	kinderchirurgische Facharztausbildung an der Universitätsklinik für Kinderchirurgie Mannheim bei Prof. Dr. med. K.-L. Waag und Prof. Dr. med. L. Wessel
07/2008 - 06/2009	Pädiatrie und pädiatrische Intensivmedizin, Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Mannheim bei Prof. Dr. med. H. Schroten
09/2009 - 05/2010	endoskopische Weiterbildung bei Kindern und Erwachsenen an der Sektion für chirurgische Endoskopie/Zentrum für interdisziplinäre Endoskopie, PD Dr. med. G. Kähler, der Universitätsklinik für Chirurgie Mannheim, Prof. Dr. med. S. Post
29.04.2010	Anerkennung Facharzt für Kinderchirurgie
seit 06/2010	Klinik für Kinderchirurgie des Universitätskinderspital Zürich bei Prof. Dr. med. M. Meuli
Kurse und Zusatzqualifikationen, Mitgliedschaften	
2005 - 2010	Principle investigator bei der Teilnahme an einer internationalen GCP Phase III-Studie zur Untersuchung eines neuen Verfahrens des enzymatischen Wunddebridements bei thermischen Verletzungen (Debrase Gel Dressing)
11/2009	Koloskopie-Basiskurs Endoakademie, Frankfurt
05/2008	Sonographie-Kurs für Pädiatrie und Kinderchirurgie, DEGUM-Abschlusskurs, Klinik für Kinderchirurgie, Dritter Orden München
05/2007	Sonographie-Kurs für Pädiatrie und Kinderchirurgie, DEGUM-Aufbaukurs, Klinik für Kinderchirurgie, Dritter Orden München
2004 - 2008	Unterricht an der Kinderkrankenpflegeschule Mannheim, kinderchirurgischer Krankheitskunde
Seit 2004	Mitglied in der europäischen Gesellschaft für Kinderchirurgie
Seit 2007	aktives Mitglied der Arbeitskreises „Das schwer brandverletzte Kind“ der Deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Verbrennungsmedizin
Seit 2010	Mitglied im European Club for Pediatric Burns

Promotion

2003 - vor. 2010 Kardiale Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung infolge Herzinsuffizienz während langfristiger nasaler Beatmungstherapie mittels AutoSet CS®
Klinik für Innere Medizin 2 der Martin-Luther Universität Halle/Saale
Leiter: Prof. Dr. med. M. Girndt (ehem. Prof. Dr. med. B. Osten)

Publikationen, Abstracts und Vorträge (Auszug)

2004 Kardiale Leistungsfähigkeit bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung infolge Herzinsuffizienz während langfristiger nasaler Beatmungstherapie mittels AutoSet CS®
Schädlich S, Königs I, Schütte W
Z Kardiol 93:454-462(2004)

2009 Autor der Kapitel Birth Trauma, Skull, Spinal Column mit Prof. Dr. R. J. Fitzgerald in Pediatric Surgery Digest, Ed. Zachariou, Springer-Verlag, Heidelberg Berlin: 179-201

2010 Elternratgeber für Eltern brandverletzter Kinder, Paulinchen

2006 1. Impact of ECMO on the survival of Congenital Diaphragmatic Hernia in Mannheim, Germany (1991-2005)
2. Imperforate anus with multiple jejunal and ileal atresias – A case report
33rd International Symposium of Pediatric Surgery, Obergurgl, Austria, 27.-29.03.06

2006 Is hypospadias associated with posterior urethral valves?
7th European congress of Pediatric Surgery, Maastricht, Netherlands, 10.-13.05.06

2006 1. Congenital diaphragmatic hernia and ECMO in Mannheim, Germany (1991-2005) A centre experience and results
2. Operative bowel-sparing therapy of necrotizing enterocolitis – results and experience
7th congress of the Mediterranean association of Pediatric Surgeons, Barcelona Spain, 19.-21.10.06

2007 Two centres results and experience of operative bowel-sparing therapy in necrotizing enterocolitis STEPS 2007, 28.-30.06.07 Riga, Latvia

2008 1. Basisdaten brandverletzter Kinder 2007
2. Erste Ergebnisse einer prospektiven Studie mit DGD zum enzymatischen Wunddebridement bei kindlichen Verbrennungen
DAV Jahrestagung 2008, Engelberg, Schweiz 06.-09.01.2008

2008 Preliminary results of a prospective study of a new enzymatic debridement in paediatric burns, 9th European Congress of Paediatric Surgery, Istanbul, 18.-21.06.2008

2008 Chirurgisches Management bei thermischen Verletzungen im Kindesalter, Mannheimer Kinderanästhesie Symposium 2008, 28.06.2008

2008 A new enzymatic debridement in paediatric burns, 5th World congress of ECPB, Gdansk, Poland, 08-11.10.2008

2009 Basisdaten brandverletzter Kinder 2008, DAV Jahrestagung 2009, Leogang, Österreich, 14.-17.01.2009

2010 Basisdaten brandverletzter Kinder 2009, DAVJahrestagung 2010 Schladming, Österreich, 13.-16.01.2010

2010 Einsatz eines Dermisersatzes (Matriderm®) bei thermischen Verletzungen der kindlichen Hand, 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin, 20.-23.04.2010

Sonstiges

08/1995 - 07/1996 Auslandsaufenthalt in Tansania zur Mitarbeit in einem Entwicklungshilfeprojekt in der Ruvuma Region

1996 - 2003 studentische Aushilfskraft im Pflegedienst auf der neurologischen Station des Johanna-Etienne-Krankenhauses, Neuss, und im Brandverletztenzentrum der berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannstrost, Halle

Seit 1990

ehrenamtliche Tätigkeit in der Pfarrgemeinde St. Martinus Neuss
Holzheim in der Jugendarbeit und in einem Partnerschaftsprojekt mit
einer tansanischen Pfarrgemeinde

Fremdsprachen

Englisch (gute Kenntnisse in Wort und Schrift)

Kiswahili (gute Kenntnisse in Wort und Schrift)

Ingo Königs

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ingo Königs

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich erkläre hiermit, dass ich in der Vergangenheit keine Versuche unternommen habe, eine Promotion zu verfassen oder einzureichen.

Ingo Königs

Danksagung

Ich möchte mich insbesondere bei meinen Eltern, meinem Bruder und meiner Familie für die stete Unterstützung bedanken.

Und last but not least geht ein großes Dankeschön an Dr. med. Steffen Schädlich, der mir unentwegt geholfen hat und mich über die ganze Zeit durch diese Arbeit begleitet hat, bis sie nun letztendlich mit diesem Satz beendet werden konnte.