

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Universität Würzburg**
Direktor: Professor Dr. med. G. Ertl

**Diagnostische Validierung und prognostische Relevanz
eines ambulanten Schlafapnoescreenings bei Patienten
mit systolischer Herzinsuffizienz**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Pier Paolo Zavaglia
aus Lucca

Würzburg, Juli 2013



Referentin: Prof. Dr. C. E. Angermann

Korreferent: Prof. Dr. Dr. H. Faller

Dekan: Prof. Dr. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 03. Februar 2014

Der Promovend ist Arzt.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Herzinsuffizienz	1
1.1.1	Sozioökonomische Bedeutung	1
1.1.2	Ätiologie und Formen	3
1.1.3	Diagnostik	3
1.1.4	Stadieneinteilung	4
1.1.5	Therapiekonzepte	4
1.1.6	Prognose	5
1.1.7	Bedeutung von Komorbiditäten	7
1.2	Schlafbezogene Atmungsstörungen	7
1.2.1	Ätiologie und Epidemiologie	8
1.2.2	Schlafphysiologie	9
1.2.3	Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe	9
1.2.4	Pathophysiologie der zentralen Schlafapnoe	10
1.2.5	Klinische Symptomatik	10
1.2.6	Diagnostik	11
1.2.7	Klassifikation	12
1.2.8	Therapiekonzepte	12
1.3	SBAS als Komorbidität der Herzinsuffizienz	13
1.3.1	Epidemiologie	13
1.3.2	Zusammenhänge zwischen CSA und Herzinsuffizienz	13
1.3.3	Auswirkungen der SBAS auf die Herzinsuffizienz	14
1.3.4	Therapieeffekte und prognostische Relevanz	16
1.3.5	Herausforderungen der Diagnostik	19
1.4	Begründung des Forschungsvorhabens	20
1.5	Hypothesen, Fragestellungen und Ziel dieser Promotionsarbeit	21
2	Material und Methoden	22
2.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	22
2.1.1	Einschlusskriterien	22
2.1.2	Ausschlusskriterien	22
2.2	Endpunkte	23
2.3	Rekrutierungszeitraum und durchgeführte Untersuchungen	23
2.3.1	Anamnese, körperliche Untersuchung und Erfassung der Medikation	24
2.3.2	Psychologische Diagnostik	24
2.3.3	Funktionsdiagnostik	25
2.3.4	Labormedizinische Diagnostik	25
2.3.5	Definition der Komorbiditäten	26
2.4	Schlafmedizinische Diagnostik	26
2.4.1	Spezifische schlafmedizinische Anamnese	26
2.4.2	Ambulantes SBAS-Screening	27
2.4.3	Polysomnographie	28
2.5	Follow-up zur Erfassung des Überlebensstatus	29
2.6	Studienablauf, Datenerhebung und Studienabbruch	29

2.7	Statistische Datenanalyse	31
2.8	Genehmigung und logistische Unterstützung der Studie	32
3	Ergebnisse	33
3.1	Patientenkollektiv	33
3.2	Das ambulante SBAS-Screening	35
3.3	Patienten mit Polysomnographie.....	36
3.4	Ergebnisse der Polysomnographie	39
3.4.1	Patienten mit therapiepflichtiger SBAS	40
3.4.2	Patienten mit therapiepflichtiger OSA und CSA	42
3.4.3	Einfluss der Polysomnographie-Diagnose auf die Mortalität.....	44
3.5	Diagnostischer Schwellenwert im ambulanten SBAS-Screening.....	45
3.5.1	Einfluss der Latenz zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie.....	47
3.5.2	Patienten mit Verdacht auf therapiepflichtige SBAS	50
3.6	Prognostische Relevanz des ambulanten SBAS-Screenings	52
3.6.1	Assoziation der Screening-Parameter mit der Mortalität.....	52
3.6.2	Identifikation von Risikopatienten.....	54
3.7	SBAS-Screening zur Versorgungsstratifizierung.....	57
4	Diskussion	59
4.1	Das Patientenkollektiv	60
4.1.1	Mortalität im Vergleich mit aktuellen Studien	63
4.2	Fehlende Polysomnographie-Teilnahme.....	64
4.3	Prävalenz der SBAS im Studienkollektiv	66
4.3.1	Klinische Indikatoren der SBAS	67
4.3.2	Klinische Differenzierung zwischen OSA und CSA.....	67
4.4	Prognostische Relevanz der Polysomnographie-Diagnose	69
4.5	Validierung des SBAS-Screeninggeräts – Aussagekraft von AHI, ODI und kombinierten Parametern	70
4.5.1	Übertragbarkeit und Reliabilität bisheriger Untersuchungen zu SBAS und ambulanten SBAS-Screeninggeräten speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz	70
4.5.2	Wertigkeit von AHI und ODI im ambulanten SBAS-Screening	72
4.5.3	Einordnung des hier ermittelten ambulanten Screening-Cut- Off Wertes in den Kontext der Literatur.....	73
4.5.4	Bedeutung der Latenz zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie für die Ergebnisinterpretation	74
4.5.5	Interpretation der Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Verdacht auf eine therapiepflichtige SBAS	75
4.6	Prognostische Aussagekraft des ambulanten SBAS-Screenings	76
4.7	Risikostratifizierung herzinsuffizienter Patienten anhand des SBAS- Screenings	77
4.8	Einschränkungen dieser Studie und Forschungsausblick.....	78
5	Zusammenfassung	81
6	Verzeichnisse	85
6.1	Abkürzungsverzeichnis	85

6.2	Tabellenverzeichnis.....	86
6.3	Abbildungsverzeichnis.....	88
6.4	Literaturverzeichnis	89
7	Anhang	98

1 Einleitung

Die Herzinsuffizienz ist mit einer Prävalenz von 1-2% eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Sie liegt in Deutschland aktuell auf Platz drei der Todesursachenstatistik und ist für Gesundheitskosten von mehr als 2 Milliarden Euro pro Jahr verantwortlich. Ihre Prognose hat sich trotz intensiver Therapiebemühungen in den letzten zwei Jahrzehnten nicht verbessert. Relevante Komorbiditäten tragen maßgeblich zur schlechten Prognose der Herzinsuffizienz bei. Multimodale Therapiekonzepte sollten daher zunehmend die Erforschung und Behandlung häufiger und relevanter Komorbiditäten einbeziehen. Eine Schlafbezogene Atmungsstörung liegt in bis zu 66% als Komorbidität vor, und bedeutet eine erhebliche Beeinträchtigung der Patienten hinsichtlich Lebensqualität, kardialer Funktion und Überleben. Mangelnde Evidenz, sich überschneidende Symptome und eine aufwendige Diagnostik erschweren die Identifikation einer SBAS und machen sie zu einem wichtigen Fokus aktueller Forschungsbemühungen.

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Sozioökonomische Bedeutung

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom unterschiedlicher Ätiologie [1]. Sie gilt als Endstrecke vielfältigster kardialer Erkrankungen und wird definiert als Unfähigkeit des Herzens, das benötigte Herzzeitvolumen bei normalem enddiastolischem Ventrikeldruck zu fördern [1-2]. Klinische Symptome und Zeichen der Herzinsuffizienz wie Dyspnoe, Leistungsminderung, Anämie, Kachexie oder Flüssigkeitsretention sind charakteristisch, jedoch nicht spezifisch für diese Erkrankung [3-4]. Häufig geht eine chronische Herzinsuffizienz mit Begleiterkrankungen einher, deren Symptome sich überschneiden, was die diagnostische Diskriminierung erschwert [5]. Die Herzinsuffizienz stellt eine der häufigsten internistischen Erkrankungen dar [3, 6]. Die Prävalenz in der westlichen Welt wird auf 1-2% und die Inzidenz auf 5-10 Neuerkrankungen pro 1000 Personen pro Jahr geschätzt [7]. Damit liegt die Inzidenz der Herzinsuffizienz mit etwa 0,5-1% über der Inzidenz anderer

häufiger Erkrankungen wie dem ischämischen Schlaganfall (2 Fälle pro 1000 Personen pro Jahr) [8] oder malignen Tumorerkrankungen (3-4 Fälle pro 1000 Personen pro Jahr) [9]. Die Zahl herzinsuffizienter Patienten wird in Europa insgesamt auf mehr als 10 Mio. geschätzt [3]. Das Risiko eines 40-Jährigen, im Laufe seines Lebens an Herzinsuffizienz zu erkranken lag 2002 bei etwa 20% [4, 6, 10-11]. Aktuell ist bei über 65-Jährigen die Herzinsuffizienz die häufigste zur Krankenhauseinweisung führende Diagnose [4, 12-13]. In Deutschland war bei insgesamt 17 Millionen vollstationär behandelten Patienten die Herzinsuffizienz mit 317000 Fällen der häufigste Grund für einen stationären Krankenhausaufenthalt [14]. Gemäß aktuellen Zahlen aus der Gesundheitsberichterstattung des Bundes lagen die Krankheitskosten in Deutschland im Jahr 2002 bei insgesamt 223,6 Milliarden Euro. An erster Stelle rangierte die Gruppe der Herzkreislaufkrankungen mit 35,4 Milliarden Euro. Die Herzinsuffizienz verursachte dabei Kosten in Höhe von 2,1 Milliarden Euro und lag innerhalb dieser Gruppe auf Rang vier, nach dem Bluthochdruckleiden (8,1 Milliarden Euro), den zerebrovaskulären Erkrankungen (7,8 Milliarden Euro) und der ischämischen Herzkrankheit (7 Milliarden Euro) [15]. Prävalenz und Inzidenz sind stark altersabhängig [3]. Im Alter zwischen 45 und 55 Jahren leidet weniger als 1% der Bevölkerung an einer Herzinsuffizienz. Zwischen dem 65. und 75. Lebensjahr sind es bereits 2–5% und bei über 80-Jährigen fast 10% [7, 13, 16]. Das mittlere Alter der Erkrankten liegt in westlichen Ländern bei 75 Jahren [10-11]. Die im Jahr 2002 veröffentlichte Framingham Heart Studie zeigte für die USA zwischen 1979 und 1999 einen Anstieg der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz um 155% auf 962000 Patienten pro Jahr [6]. Für den starken Inzidenzanstieg werden vor allem steigendes Bevölkerungsalter und verbesserte Überlebenschancen nach Myokardinfarkt verantwortlich gemacht [6]. Durch den demographischen Wandel hat die Herzinsuffizienz in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung im öffentlichen Gesundheitswesen gewonnen und stellt vor allem entwickelte und sich entwickelnde Länder und deren Gesundheitssysteme vor beachtliche sozioökonomischen Herausforderungen [3-4, 6, 12-13, 17].

1.1.2 Ätiologie und Formen

„Eine chronische Herzinsuffizienz kann auf verschiedenen Ursachen basieren“ [3]. Das ätiologische Spektrum reicht von koronarer Herzkrankheit und Hypertonie über diverse Formen der Kardiomyopathie und entzündlichen Erkrankungen bis hin zu Stoffwechselstörungen, angeborenen oder erworbenen Vitien sowie dem Einfluss toxischer Substanzen wie z.B. Chemotherapeutika. Führende Ursache einer Herzinsuffizienz in westlichen Ländern ist die koronare Herzerkrankung (54–70%), bei 35–52% dieser Patienten liegt begleitend eine Hypertonie vor. Eine isolierte arterielle Hypertonie gilt bei 9–20% als Hauptursache der Herzinsuffizienz [3, 16, 18]. Insgesamt haben also ungefähr 75% der herzinsuffizienten Patienten eine vorhergehende Hypertonie. Das Lebenszeitrisiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, ist bei einem Blutdruck von >160/90 doppelt so hoch wie bei einem Blutdruck von <140/90 [19].

Bei 80–90% der herzinsuffizienten Patienten beruhen die Symptome auf einer ventrikulären Funktionsstörung, wobei in etwa 60% der Fälle eine mittelgradige systolische Dysfunktion mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $\leq 40\%$ vorliegt [3, 20]. Bei Patienten mit klinischen Herzinsuffizienzzeichen, aber überwiegend erhaltener systolischer Pumpfunktion, geht man von einer diastolischen Herzinsuffizienz aus [3, 21]. Seit Kurzem wird diese Form auch als „nicht-systolische“ Herzinsuffizienz bezeichnet [10-11]. Häufig liegen die beiden Entitäten kombiniert vor und werden heute als unterschiedliche Manifestationen eines Krankheitskontinuums diskutiert [4, 10-11, 22].

1.1.3 Diagnostik

Aufgrund unspezifischer Leitsymptome wie Dyspnoe, verminderter Belastbarkeit oder Flüssigkeitsretention ist es schwierig die Herzinsuffizienz ausschließlich klinisch zu diagnostizieren [23]. Die Leitlinien fordern daher grundsätzlich eine Objektivierung struktureller und funktioneller kardialer Anomalien unter Ruhebedingungen [4, 10-11, 24]. Eine Echokardiographie ist für die Diagnose zwingend erforderlich. Weitere Empfehlungen zur Diagnostik basieren bisher weitgehend auf Expertenmeinung, große Studien hierzu fehlen [4]. Zur gängigen Routinediagnostik gehören jedoch Elektrokardiogramm,

Röntgenthoraxaufnahme und Laboruntersuchungen inklusive natriuretischer Peptide sowie die Abklärung relevanter Komorbiditäten [4].

1.1.4 Stadieneinteilung

Für die Abschätzung der Prognose, aber auch für die meisten Therapieentscheidungen ist eine Klassifikation der Herzinsuffizienz nach Ätiologie, Schweregrad, Ausprägung und Lokalisation essentiell [4]. Die geläufigste und auch in dieser Studie verwendete Einteilung der Herzinsuffizienz ist die klinische, symptomorientierte Schweregrad-Klassifikation nach New York Heart Association (NYHA). Dem gegenüber steht die Klassifikation der American Heart Association (AHA) und des American College of Cardiology (ACC), welche sich an strukturellen Veränderungen und Schädigung des Myokards orientiert (→ Tabelle 1). Selbst eine schwere kardiale Funktionsstörung kann lange Zeit weitgehend symptomfrei bleiben. Ihr Schweregrad wird nach NYHA somit oft unterschätzt oder sie bleibt gänzlich unbemerkt [4, 10-11, 24]. Die AHA/ACC Klassifikation schließt dagegen im Stadium A bereits asymptomatische Risikopatienten mit ein.

Tabelle 1: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach AHA/ACC und nach NYHA, modifiziert nach Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008 [10].

AHA / ACC Stadien der Herzinsuffizienz		NYHA Klassifikation	
Stadium A	Erhöhtes Risiko für Entstehung einer Herzinsuffizienz		
Stadium B	Strukturelle Herzerkrankung, niemals Symptome	NYHA I	Ohne Belastungsdyspnoe
Stadium C	Strukturelle Herzerkrankung, schon mindestens einmal mit Symptomen	NYHA II	Dyspnoe bei starker Belastung
		NYHA III	Dyspnoe bei geringer Belastung
Stadium D	Strukturelle Herzerkrankung mit Ruhesymptomen	NYHA IV	Ruhedyspnoe

AHA: American Heart Association, ACC: American College of Cardiology, NYHA: New York Heart Association.

1.1.5 Therapiekonzepte

Gemäß den aktuellen Therapieleitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der AHA / ACC sind wesentliche Behandlungsziele der chronischen Herzinsuffizienz die hohe Sterblichkeit und Hospitalisierungsrate zu senken,

1. Einleitung

Beschwerden, Lebensqualität und Leistungsfähigkeit zu bessern und die Progression der kardialen Schädigung und der extrakardialen Manifestationen der Herzinsuffizienz zu verhindern [4, 10-11, 24]. Die Therapie beinhaltet Maßnahmen zur Reduktion von Risikofaktoren, ätiologisch orientierte kausale Pharmakotherapie sowie kausale chirurgische oder interventionelle Maßnahmen, die ein Voranschreiten der Herzinsuffizienz verhindern sollen [4]. Gemäß der Klassifikation nach NYHA bzw. AHA/ACC wird in den Leitlinien ein stadienadaptiertes Therapiekonzept empfohlen (→ Abbildung 1).

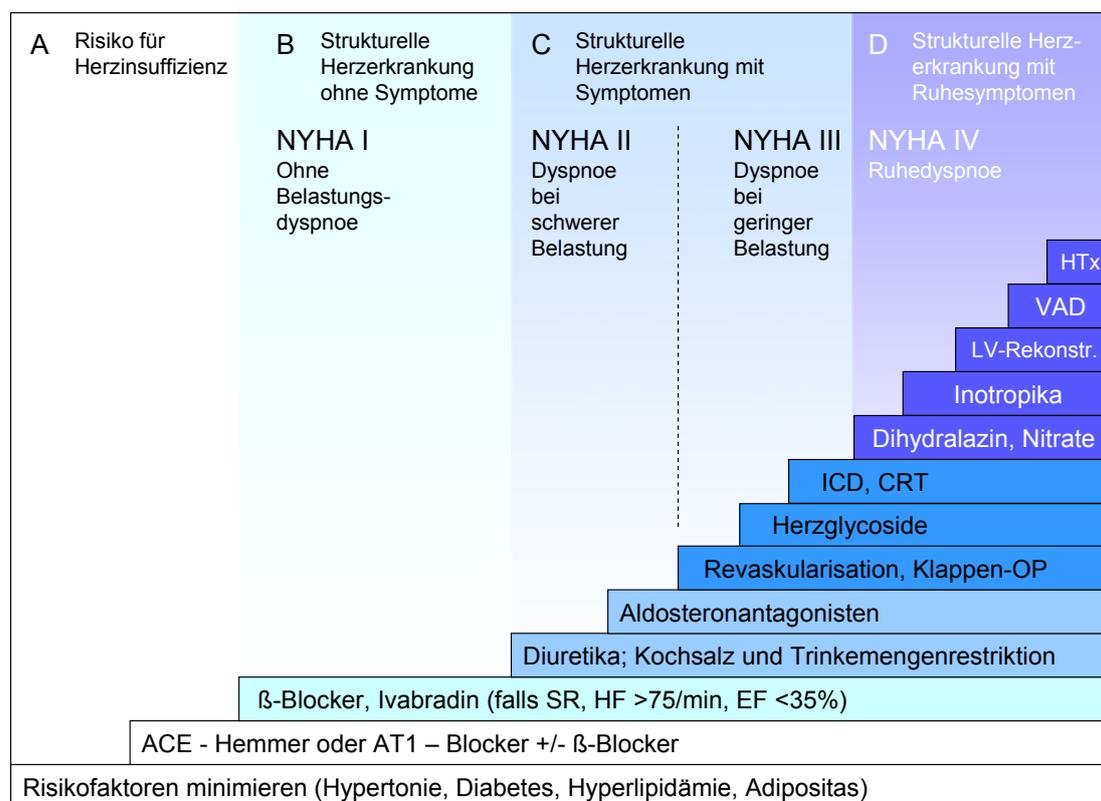


Abbildung 1: Stufentherapie der chronischen Linksherzinsuffizienz. Modifiziert nach Brenner, Störk et al. 2009 [4], aktualisiert nach Mc Murray et al. 2012 [11].

HTx: Herztransplantation, VAD: „ventrikular assist device“, LV-Rekonstr.: linksventrikuläre Rekonstruktion, ICD: implantierter Kardioverter/Defibrillator, CRT: Resynchronisationstherapie, SR: Sinusrhythmus, HF: Herzfrequenz, EF: Ejektionsfraktion.

1.1.6 Prognose

„Standardisierte Diagnoseverfahren und evidenzbasierte Therapiekonzepte führen heute dazu, dass Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz länger leben“ [4]. Abbildung 2 zeigt eine 2006 im „New England Journal of Medicine“

veröffentlichte Übersicht zur Überlebensentwicklung von Patienten mit eingeschränkter Ejektionsfraktion zwischen 1987 und 2001 [25].

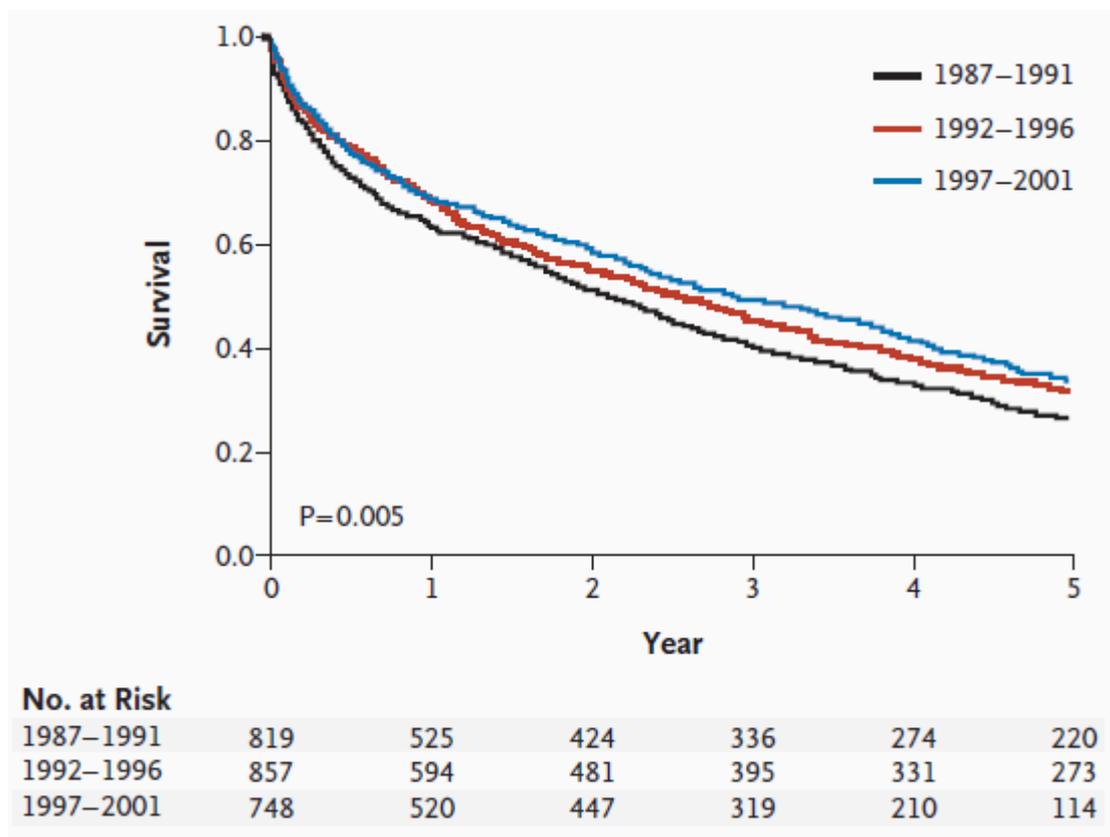


Abbildung 2: Langfristiger Überlebenstrend bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. [25].

Trotz verbesserter Therapien hat die Überlebensrate nach Diagnosestellung einer Herzinsuffizienz nur unzureichend zugenommen und die Ein-Jahresmortalität nach Diagnosestellung liegt auch heute noch bei 20-30% [4, 26]. In neu veröffentlichten Daten aus den USA wurde die Letalität jeweils für 30 Tage, ein Jahr und 5 Jahre nach Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (I50 nach ICD-10) angegeben und betrug entsprechend 10,4%, 22% und 42,3% [19]. Die ungünstige Prognose der Herzinsuffizienz ist in fortgeschrittenen Stadien der malignen Erkrankungen vergleichbar [4, 26]. In Deutschland stand im Jahr 2010 die Herzinsuffizienz (I50 nach ICD-10) mit 48306 Verstorbenen (5,6%) nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit (I25 nach ICD-10) und dem akuten Myokardinfarkt (I21 nach ICD-10), noch vor den malignen Erkrankungen auf Platz drei der Todesursachenstatistik (→ Tabelle 2).

Tabelle 2: Sterbefälle insgesamt in Deutschland 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen. Modifiziert nach Angaben des statistischen Bundesamtes 2010 [27].

Rang	Todesursache	Anzahl Gestorbene
1	Chronisch ischämische Herzkrankheit	72.734 (8,5%)
2	Akuter Mykardinfarkt	55.541 (6,5%)
3	Herzinsuffizienz	48.306 (5,6%)
4	Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge	42.972 (5,0%)
5	Chronische obstruktive Lungenkrankheit	25.675 (3,0%)
6	Schlaganfall	23.675 (2,8%)
7	Hypertensive Herzkrankheit	20.604 (2,4%)
8	Pneumonie	18.391 (2,1%)
9	Bösartige Neubildung der Brustdrüse	17.573 (2,0%)
10	Bösartige Neubildung des Dickdarms	17.161 (2,0%)

1.1.7 Bedeutung von Komorbiditäten

Neuere Studien zeigen mit zunehmender Evidenz, dass vor allem häufige Komorbiditäten herzinsuffizienter Patienten zu großen Teilen zu deren schlechter Prognose beitragen [28]. Nach wie vor ist die pathophysiologische Interaktion multipler Komorbiditäten mit der Herzinsuffizienz nicht hinreichend verstanden. Dies impliziert die Notwendigkeit weiterer Forschungsbemühungen vor allem mit dem Ziel der Entwicklung spezifischer diagnostischer Werkzeuge, die prognostische Aussagen und gezielte Therapien der Komorbiditäten ermöglichen [28]. Eine erhebliche Einschränkung aktueller Therapieleitlinien ist, dass sich prognostische und therapeutische Einschätzungen der Herzinsuffizienz meist auf den wachen Patienten beziehen. Pathophysiologische Mechanismen die zur Krankheitsprogression der Herzinsuffizienz beitragen, können jedoch auch, oder sogar ausschließlich nachts vorliegen, so dass sich relevante Komorbiditäten wie die Schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS) leicht der Routinediagnostik entziehen [29].

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Normaler Schlaf ist ein physiologischer Zustand körperlicher Entspannung und Erholung [29]. Schlafbezogene Atmungsstörungen treten ausschließlich oder

primär im Schlaf auf. Sie wirken störend auf den Schlaf, verändern die normale Schlafarchitektur und beeinträchtigen damit seine Erholungsfunktion [30].

Tabelle 3 zeigt wichtige Begriffe und Definitionen die im Folgenden im Zusammenhang mit schlafbezogenen Atmungsstörungen verwendet werden.

Tabelle 3: Begriffe und Definitionen zur SBAS. Modifiziert nach Bradley et al. 2003 [29].

Apnoe	Aussetzen des Atemflusses für mehr als 10 Sekunden.
Hypopnoe	Reduktion des normalen Atemflusses um mindestens 50%, jedoch ohne komplettes Aussetzen der Atmung.
Sauerstoffentsättigung	Reduktion des Oxyhämoglobin-Anteils im Blut um >4% des Ausgangswertes als Folge einer Apnoe oder Hypopnoe.
Obstruktive Schlafapnoe (OSA)	Apnoe oder Hypopnoe verursacht durch partiellen oder kompletten Kollaps der oberen Atemwege welcher zur Atemwegsobstruktion führt. Genauere Erläuterung der Pathophysiologie in Kapitel 1.2.3.
Zentrale Schlafapnoe (CSA)	Apnoe oder Hypopnoe bedingt durch ein partielles oder komplettes Aussetzen des zentralen Atemantriebs. Genauere Erläuterung der Pathophysiologie in Kapitel 1.2.4.
Cheyne-Stokes-Atmung	Periodisches Crescendo- / Decrescendo Atemmuster. Assoziiert mit Störungen des zentralen Atemantriebs.
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index: Anzahl der Apnoe- und Hypopnoephasen pro Stunde. Indikator für die Schwere der Schlafapnoe.
ODI	Sauerstoffentsättigungsindex: Anzahl oxymetrisch gemessener Sauerstoffentsättigungen pro Stunde. Indikator für die Schwere der Schlafapnoe.
Arousal	Kurzzeitiges, weniger als 10 Sekunden dauerndes, nicht erinnerliches Aufwachen aus dem Schlaf.

1.2.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die International Classification of Sleep Disorders 2005 (ICSD-2) der „American Academy of Sleep Medicine“ unterscheidet drei diagnostische Kategorien der SBAS, deren Bezeichnungen sich an den Mustern der im Schlaf gestörten Atmung bzw. dem zugrunde liegenden Pathomechanismus orientieren. Ätiologisch können obstruktiv oder zentral bedingte SBAS-Formen von unspezifischen Ereignissen unterschieden werden. Mischformen treten häufig auf. Pathophysiologisch spricht man von einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) wenn mehr als die Hälfte der Ereignisse obstruktiv bedingt sind, von einer zentralen Schlafapnoe (CSA) wenn mehr als die Hälfte der Ereignisse zentral bedingt sind.

Die OSA betrifft in leichtgradiger Form circa 20% der Normalbevölkerung. Für mittel- und schwergradige Ausprägungen liegt die Prävalenz bei circa 6% [30]. Die Prävalenz der primären CSA in der Normalbevölkerung ist nicht genau bekannt, scheint jedoch sehr selten zu sein [17, 31-33]. In einem aktuellen Review zu diesem Thema wird sie von Kawash et al. erstmals auf 4% geschätzt [5].

1.2.2 Schlafphysiologie

Während des normalen Schlafs sind Stoffwechselrate, Herzfrequenz, Blutdruck, peripherer Gefäßwiderstand und Sympathikus-Aktivität reduziert, die vagale Aktivität dagegen erhöht [29, 34-35]. Eine fehlende willkürliche Beeinflussung der Atmung während des Schlafs lässt die arteriellen Kohlendioxid-Werte (PaCO_2) zum wichtigsten Faktor für den Atemantrieb werden [5]. Ein sensibles System peripherer Chemorezeptoren nimmt Einfluss auf die Atemfrequenz und hält die PaCO_2 -Werte über einen negativen Feedbackmechanismus innerhalb enger Grenzen stabil [5]. Steigt der PaCO_2 hypoventilationsbedingt über einen individuellen Schwellenwert kommt es zu einer als Arousal bezeichneten adrenergen Weckreaktion. Fällt der PaCO_2 unter eine individuelle Apnoeschwelle, führen temporäre Reduktion oder Aussetzen des Atemantriebs zu Hypopnoe oder Apnoephasen.

1.2.3 Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe

Obstruktive Apnoephasen entstehen durch partiellen oder vollständigen Kollaps des Pharynx [29]. Es resultiert eine mechanische Verengung der oberen Luftwege. Durch die Obstruktion kommt es zu vermehrten thorakoabdominalen Kraftanstrengungen, um den Atemfluss aufrecht zu erhalten [29]. Kann der Atemfluss nicht aufrechterhalten werden, sind apnoebedingte PaCO_2 -Spitzen mit konsekutivem Arousal die Folge. Voraussetzung für den pharyngealen Kollaps sind in der Regel anatomisch bedingte Verengungen sowie eine hohe pharyngeale Compliance. Während des Einschlafens kommt es beim pathologisch veränderten Pharynx durch ein physiologisches Erschlaffen der pharynx-dilatierenden Muskulatur zur Obstruktion [29, 36]. Durch peripharyngeale Fetteinlagerungen führt Adipositas häufig zu dieser Art

Obstruktion [37] und gilt vor allem bei Männern als unabhängiger Risikofaktor einer OSA. Bei Frauen dagegen ist hohes Alter der wichtigste Risikofaktor [38].

1.2.4 Pathophysiologie der zentralen Schlafapnoe

Die CSA entsteht durch einen verminderten zentralen Atemantrieb. Sie ist assoziiert mit einem periodischen Crescendo-Decrescendo-Atemmuster, im Sinne einer Cheyne-Stokes-Atmung (→ Abbildung 3). Die primäre, idiopatische CSA ist dabei sehr selten. Meist liegt die CSA als Komorbidität oder Korrelat anderer Grunderkrankungen vor. Epidemiologisch am bedeutsamsten ist dabei die Herzinsuffizienz. Das typische Atemprofil der CSA findet sich darüber hinaus bei Patienten mit akutem Lungenödem, höhergradiger Aorten- oder Karotisstenose, fortgeschrittener Niereninsuffizienz, zentralnervösen Läsionen oder der Einnahme atemdepressiv wirkender Medikamente und Drogen [30, 39]. Die Cheyne-Stokes-Atmung wird ebenfalls bei gesunden Individuen beobachtet, die schnell in große Höhe aufsteigen [40]. Die pathophysiologischen Mechanismen der jeweiligen Grunderkrankung, die eine CSA auslösen, sind vielfältig und oft nicht ausreichend aufgeklärt. Die gemeinsame Endstrecke sind Formen der periodischen Hypo- und Hyperventilation. Ein hyperventilationsbedingter PaCO_2 -Abfall unter den Schwellenwert für den zentralen Atemantrieb führt zu zentral bedingten Apnoephasen [41]. Durch kontinuierlichen Wiederanstieg des PaCO_2 -Spiegels während der Apnoephase wird eine die Apnoe terminierende Weckreaktion ausgelöst. Diese Weckreaktion selbst bedingt wiederum eine Hyperventilation und leitet damit einen Circulus vitiosus aus Apnoephase, Weckreaktion und konsekutiver Hyperventilation ein [41-43].

1.2.5 Klinische Symptomatik

Das Leitsymptom der SBAS ist die Tagesmüdigkeit. Sie kann bei schweren Formen der OSA bis hin zur Narkolepsie ausgeprägt sein. Tagesmüdigkeit als subjektives Symptom wird jedoch oft von den Betroffenen nicht wahrgenommen oder als solche negiert [30]. Unspezifische, aber häufig berichtete Symptome umfassen paroxysmale nächtliche Dyspnoe, nächtliches Herzrasen oder Nykturie [30]. Fremdanamnestic wird oft über beobachtete Atemstillstände

berichtet [30]. Letztlich führt die Fragmentierung der normalen Schlafarchitektur über die Zeit zu Erschöpfung, Kopfschmerzen, Einschränkung der Gedächtnisleistung, Impotenz, Persönlichkeitsveränderungen oder Depression [30].

1.2.6 Diagnostik

Das leitliniengerechte diagnostische Vorgehen zur Identifikation schlafbezogener Atmungsstörungen beinhaltet aktuell eine spezifische Anamnese möglichst unter Verwendung gezielter schlafmedizinischer Fragebögen. Unerlässlicher Goldstandard der Diagnosesicherung ist jedoch die Polysomnographie [30]. Der diagnostische Hauptbefund ist der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen je Stunde Schlafzeit angibt. Von einer schlafbezogenen Atmungsstörung spricht man beim Vorliegen von mehr als 5 Apnoe-/ Hypopnoephasen pro Stunde [5, 30, 44].

Thorako-abdominale Bewegungen während einer Apnoephase lassen auf eine Obstruktion der oberen Atemwege schließen. Sie können polysomnographisch erfasst werden, und sind der wichtigste diagnostische Indikator einer OSA (→ Abbildung 3). „Entsprechend der ICSD-2 wird eine OSA dann diagnostiziert, wenn die Atmungsstörung durch keine andere Schlafstörung, medizinische Erkrankung, Medikamente oder andere Substanzen erklärbar ist und entweder ein AHI >15 pro Stunde Schlafzeit oder ein AHI \geq 5 pro Stunde Schlafzeit in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik vorliegt“ [30]. Im Gegensatz zur OSA sind bei CSA polysomnographisch keine forcierten thorako-abdominalen Bewegungen sichtbar [17, 45] (→ Abbildung 3). Als Cheyne-Stokes-Atmung werden mindestens drei aufeinander folgende Zyklen mit typischem Atemmuster gewertet. Diese müssen jedoch mit \geq 5 zentralen Apnoe-/Hypopnoephasen einhergehen oder für mehr als 10 Minuten andauern [30].

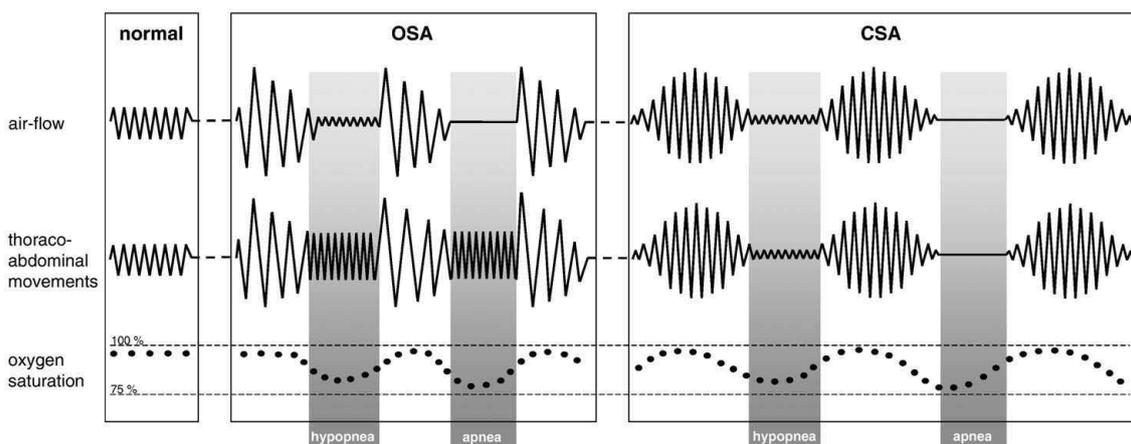


Abbildung 3: Charakteristische Atemmuster bei OSA und CSA. Nach Brenner, Angermann et al. 2008 [17].

„Ventilationsmuster bei obstruktiver (OSA) und zentraler Schlafapnoe (CSA). Gezeigt sind Atemfluss, thorako-abdominale Bewegungen und Sauerstoffsättigungsmuster bei OSA und CSA. Verminderter (Hypopnoe) oder fehlender Atemfluss (Apnoe) sind assoziiert mit Sauerstoffsättigungsabfällen. Bei OSA fallen während einer Apnoe vermehrte thorako-abdominale Bewegungen auf, während sie bei CSA vermindert sind oder fehlen. Zusätzlich ist CSA charakterisiert durch eine Crescendo-Decrescendo-Oszillation der Tidalvolumina“ [17].

1.2.7 Klassifikation

„Der polysomnographisch gemessene AHI objektiviert die Diagnose und bestimmt in Zusammenschau mit der klinischen Symptomatik und den komorbiden Erkrankungen den Schweregrad der OSA. Ab einem AHI ≥ 15 wird die Schlafapnoe als mittelgradig, ab einem AHI > 30 als schwer eingestuft“ [30]. Über die Anzahl zentraler Ereignisse die noch als normal angesehen werden können, besteht in der Literatur derzeit keine Übereinstimmung [30]. Mangels einer klaren Schweregradeinteilung der CSA orientiert man sich im klinischen Alltag an der Klassifikation der OSA.

1.2.8 Therapiekonzepte

Der über den AHI objektivierete Ausprägungsgrad der SBAS ist zwar für die Diagnosestellung von Bedeutung, nicht jedoch für die Therapieentscheidung. Hier sind im Wesentlichen klinische Beschwerden und Komorbiditäten zu berücksichtigen [30]. Die Entscheidung über eine Therapie kann demnach nicht allein anhand messbarer Parameter getroffen werden, sondern bedarf immer der Expertise eines schlafmedizinisch erfahrenen Arztes und wird anhand von Entität, Schweregrad, Anamnese, Klinik und Begleiterkrankungen festgelegt.

Der aktuelle Standard zur Behandlung der OSA ist eine nächtliche kontinuierliche positive Atemwegsdruck-Therapie (CPAP) [5]. Sie kann durch diese Behandlung effektiv verhindert werden. Aufgrund der geringen Prävalenz einer primären CSA in der Normalbevölkerung gibt es für diese Form der SBAS bisher kein klares Therapiekonzept. Liegt die CSA als Komorbidität vor, orientiert sich die Therapie in erster Linie an der Verbesserung der Grunderkrankung. Unter den spezifischen Therapiemöglichkeiten der SBAS scheint dabei die adaptive Servoventilation (ASV) bei der CSA die besten Ergebnisse zu erzielen.

1.3 SBAS als Komorbidität der Herzinsuffizienz

1.3.1 Epidemiologie

Eine SBAS liegt bei 40-60% der Patienten mit Herzinsuffizienz vor, und damit weit über der Prävalenz der Normalbevölkerung [5, 38, 46-50]. Im herzinsuffizienten Kollektiv steigt die Prävalenz der OSA auf ungefähr 35% an [51-53]. Für die CSA werden von verschiedenen Autoren Prävalenzen von 35% bis 66%, angegeben, durchschnittlich liegt sie bei 50% [30, 51-53].

1.3.2 Zusammenhänge zwischen CSA und Herzinsuffizienz

Die deutliche Assoziation der SBAS, vor allem jedoch der CSA mit der Herzinsuffizienz, sowie die Mechanismen die zur Entstehung des charakteristischen Atemmusters führen sind pathophysiologisch bislang nicht vollständig geklärt. Folgender von Bradley et al. 2003 [42] beschriebener Zusammenhang wird derzeit angenommen: Herzinsuffizienz führt durch eine kompromittierte linksventrikuläre Auswurfleistung und durch erhöhte linksventrikuläre Füllungsdrücke zur pulmonalen Stauung. Es kommt zur Aktivierung pulmonaler vagaler Irritationsrezeptoren mit konsekutiver Hyperventilation und Hypokapnie. Dies mündet in den in Kapitel 1.2.4 beschriebenen Circulus vitiosus aus Hyperventilation, Hypokapnie, Apnoe, Hyperkapnie, Arousal und erneuter Hyperventilation (→ Abbildung 4). Patienten die sich durch herzinsuffizienzbedingte chronische Hyperventilation bereits nah an der individuellen Apnoeschwelle befinden, sind dabei besonders anfällig

[42]. Der Mechanismus wird beim schlafenden, flach liegenden Patienten durch zusätzlichen venösen Rückstrom aus den Extremitäten und zentraler Flüssigkeitsansammlung verstärkt [42]. Die Länge einer Hyperventilationsphase ist dabei umgekehrt proportional zur kardialen Auswurfleistung des Patienten. Eine durch Herzinsuffizienz verlängerte Kreislaufzeit führt durch eine längere Latenz bei der Veränderung der Blutgase zu einer verlängerten und stärker graduell an- und abfallenden Cheyne-Stokes-Periodik [30, 54].

1.3.3 Auswirkungen der SBAS auf die Herzinsuffizienz

Neben den pathophysiologischen Faktoren, die zur Entstehung einer SBAS bei herzinsuffizienten Patienten beitragen, hat das Vorliegen einer SBAS selbst bedeutende pathophysiologische Konsequenzen für den Verlauf und die Prognose einer Herzinsuffizienz. Sowohl die obstruktive als auch die zentrale Schlafapnoe rufen eine Reihe mechanischer, hämodynamischer, chemischer, neuronaler und inflammatorischer Reaktionen hervor, die das kardiovaskuläre System negativ beeinflussen [29].

Die vergeblichen thorako-abdominalen Atemanstrengungen gegen die kollabierten oberen Atemwege bei OSA bzw. die durch pulmonale Stauung bedingten Atemanstrengungen bei CSA verursachen Reduktionen der intrathorakalen Drücke. Dies führt zu einer erhöhten kardialen transmuralen Wandspannung, einer Erhöhung der kardialen Nachlast und zu einer erhöhten Volumenbelastung durch vermehrten venösen Rückstrom. Die dabei entstehende rechtsventrikuläre Volumenbelastung und Linksverschiebung des Kammerseptums begünstigen ein erniedrigtes ventrikuläres Füllungsvolumen. Zusammengefasst führen die erniedrigte Vorlast und erhöhte Nachlast zur Reduktion des Schlagvolumens [55-59].

Auf neuronal-chemischer Ebene führt die Hypoxie und Hyperkapnie während der Apnoephasen, sowie die konsekutive Weckreaktion nachts, aber auch tagsüber zu unphysiologischer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Suppression der vagalen Aktivität. Periphere Vasokonstriktion, Tachykardien und Blutdruckspitzen sowie eine Verminderung der Herzfrequenzvariabilität sind die Folge [34, 60-65].

Das Vorliegen einer Schlafapnoe hat darüber hinaus weitreichende Veränderungen oxidativer Stressmediatoren zur Folge. In verschiedenen Studien sind beispielsweise CRP-Erhöhung, die vermehrte Bildung reaktiver Metabolite in Makrophagen und Monozyten, oder die gesteigerte Expression von „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) und Adhäsionsmolekülen wie „Intercellular Adhesion Molecule 1“ (ICAM-1), „Vascular Cell Adhesion Molecule 1“ (VCAM-1) und e-Selectin belegt worden [34, 60-65].

Abbildung 4 illustriert die bisher bekannten pathophysiologischen Zusammenhänge, die zur gegenseitigen Beeinflussung und Krankheitsprogression von Herzinsuffizienz und SBAS beitragen. Vor allem die gegenseitige Abhängigkeit von Herzinsuffizienz und CSA wird deutlich.

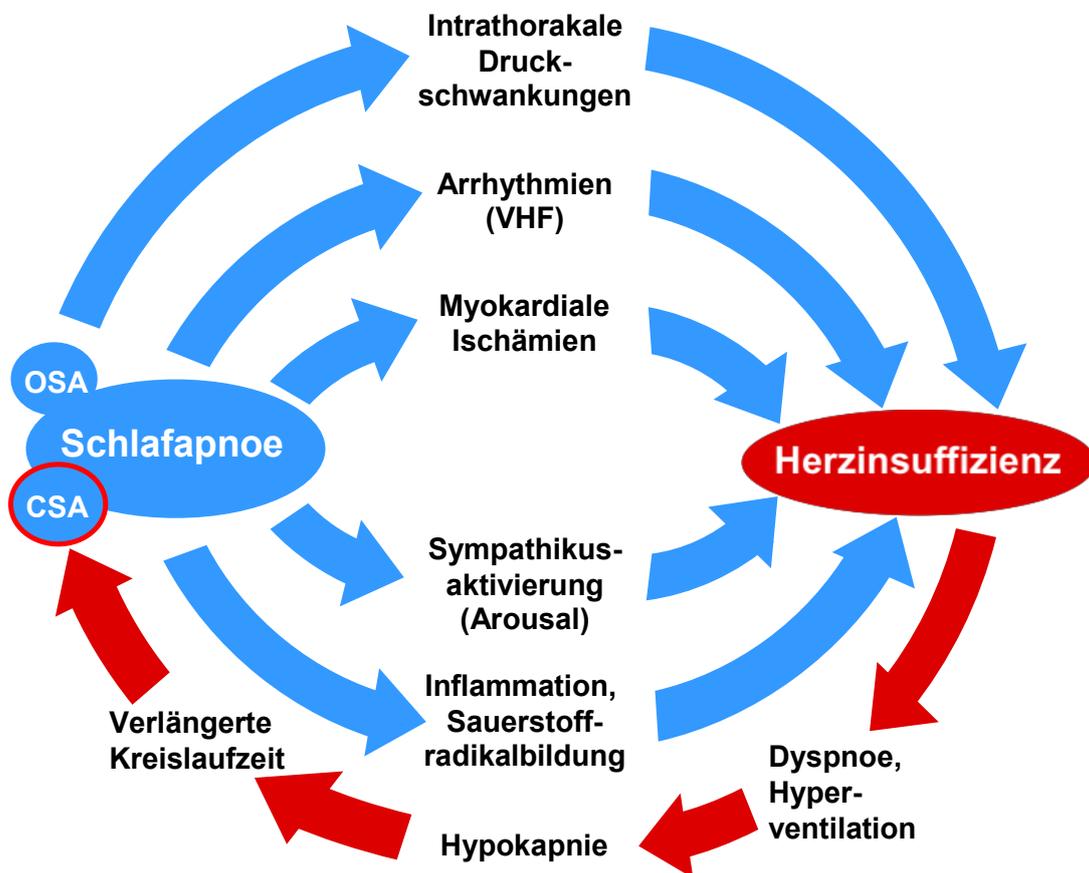


Abbildung 4: Bisher bekannte pathophysiologische Zusammenhänge zu Krankheitsprogression und gegenseitiger Beeinflussung zwischen Herzinsuffizienz und SBAS. Modifiziert nach Brenner, Angermann et al. 2008 [17].

Die dargestellten pathophysiologischen Veränderungen bei SBAS führen vor allem über chronische Hypoxie und sympathische Aktivierung zu einer

fortschreitenden myokardialen Dysfunktion mit Beeinträchtigung der Kontraktilität durch Apoptose und Nekrose von Kardiomyozyten. Dies trägt letztlich wesentlich zu eingeschränkter Leistungsfähigkeit, beeinträchtigter Lebensqualität und vorzeitigem Versterben herzinsuffizienter Patienten bei [5, 29, 42, 47].

1.3.4 Therapieeffekte und prognostische Relevanz

Eine nächtliche CPAP-Therapie greift kausal am Pathomechanismus der OSA an und kann diese effektiv verhindern. Sie ist daher auch bei der Behandlung herzinsuffizienter Patienten mit OSA die Therapie der Wahl. Die Studienlage der letzten Jahre zeigt deutlich, dass diese Patienten von der CPAP-Therapie profitieren und sowohl die linksventrikuläre Ejektionsfraktion, die Lebensqualität als auch die Überlebensrate signifikant zunehmen. Andere verfügbare Optionen wie Rückenlage-Verhinderungskissen, nasale Sauerstofftherapie, Protrusionschienen oder operative Eingriffe spielen therapeutisch eine untergeordnete Rolle [5].

Im Gegensatz zur OSA ist die Studienlage zur Therapie der CSA weniger eindeutig. Es konnte gezeigt werden, dass sich durch die wechselseitigen pathophysiologischen Beziehungen von CSA und Herzinsuffizienz therapeutische Maßnahmen, welche die kardiale Funktion verbessern auch günstig auf die CSA auswirken [5]. Hierzu zählen die Optimierung der medikamentösen Herzinsuffizienztherapie, die chirurgische oder interventionelle Vitienkorrektur sowie eine kardiale Resynchronisationstherapie [5, 30, 66].

Anders als bei der OSA ist der erfolgreiche Einsatz der CPAP-Therapie bei CSA aufgrund des unterschiedlichen Pathomechanismus fragwürdig. Die hierzu bisher größte Untersuchung ist die von Bradley et al. 2005 durchgeführte CANPAP-Studie [67]. Für herzinsuffiziente Patienten mit CSA zeigte sich hinsichtlich Mortalität, Hospitalisierungsrate und Lebensqualität keine signifikante Verbesserung durch eine CPAP-Therapie im Vergleich zur leitliniengerechten pharmakologischen Behandlung [5, 67]. Neuere Studien zeigen vielversprechende Ergebnisse für den Einsatz der ASV bei CSA [68-70]. Oldenburg et al. konnten 2008 erstmals sowohl eine AHI-Normalisierung als auch eine signifikante Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit und der

linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) unter Behandlung mit ASV nachweisen [71].

Tabelle 4 zeigt eine Übersicht der wichtigsten Ergebnisse prospektiver randomisierter Studien zur druckunterstützten nächtlicher Atemtherapie über mindestens drei Monate bei herzinsuffizienten Patienten mit OSA oder CSA. Der Einfluss der ASV-Therapie auf das Überleben herzinsuffizienter Patienten mit CSA ist Gegenstand aktueller Forschungsbemühungen im Rahmen der internationalen multizentrischen SERVE-HF Studie [72].

1. Einleitung

Tabelle 4: Effekte druckunterstützter Atemtherapie bei Herzinsuffizienzpatienten mit SBAS.

Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse prospektiver Studien mit mindestens 3-monatigem Untersuchungszeitraum. Modifiziert nach Brenner, Angermann et al. 2008 [17], aktualisiert nach Kahwash, Kikta et al. 2011 [5].

SBAS Form	Referenz	Studien-design	Dauer (Mo.)	Stichproben-größe	Interventions-form	Endpunkt	Kontroll-gruppe	Inter-ventions-gruppe
OSA	Mansfield et al. 2004 [73]	RCT	3	40	CPAP	AHI	-8/h	-21/h
						LVEF	+2%	+5%
						LQ	Unver-ändert	Verbessert
	Ferrier et al. 2008 [74]	2-Arm-Parallel-gruppe	6	26	CPAP	AHI	±0/h	-17/h
						LVEF	+2%	+5%
	Kasai et al. 2008 [75]	2-Arm-Parallel-gruppe	25	46	CPAP	Ereignis-freies ÜL	22%	68%
CSA	Naughton et al. 1995 [76]	RCT	3	29	CPAP	AHI	-6/h	-29/h
						LVEF	+1%	+8%
						LQ	Unver-ändert	verbessert
	Sin et al. 2000 [77]	RCT	3	29	CPAP	LVEF	-0,5%	+8%
			26			Transplant-freies ÜL	44%	67%
	Arzt et al. 2005 [78]	RCT	3	26	O ₂ vs. CPAP	AHI	-20/h	-24/h
						LVEF	+2%	+4%
						Belast-barkeit	Unver-ändert	Verbessert
	Bradley et al. 2005 [67]	RCT	24	158	CPAP	AHI	-5/h	-20/h
						LVEF	-1%	+2%
						6MGT	-1m	+20m
						LQ	Unver-ändert	Unver-ändert
						Hosp. Rate	56%	61%
Transplant-freies ÜL	75%	75%						
	Phillippe et al. 2006 [79]	RCT	6	25	CPAP vs. ASV	AHI	Gesenkt	Normalisiert
						LVEF	-3%	+7%
						LQ	Verbessert	Verbessert
	Oldenburg et al. 2008 [71]	Single-Arm	6	29	ASV	AHI		Normalisiert
						LVEF		+7%
						Belast-barkeit		Verbessert

OSA: Obstruktive Schlafapnoe, CSA: Zentrale Schlafapnoe, RCT: Randomisierte, kontrollierte Studie. CPAP: kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck, AHI: Apnoe- / Hypopnoe-Index, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LQ: Lebensqualität, ÜL: Überleben, 6MGT: 6-Minuten-Gehtest, Hosp. Rate: Hospitalisierungs-Rate.

1.3.5 Herausforderungen der Diagnostik

Die Identifikation einer SBAS bei herzinsuffizienten Patienten birgt besondere Herausforderungen. Die klassischen Symptome wie Tagesmüdigkeit, Leistungsminderung oder Lethargie aber auch die nächtlichen Symptome wie Herzrasen, nächtliche Angina pectoris oder paroxysmale nächtliche Dyspnoe überlagern sich mit häufigen Symptomen und Zeichen der Herzinsuffizienz [5]. Ebenfalls gibt es symptomatische Überschneidungen des SBAS-Syndroms mit üblichen Nebenwirkungen von Beta-Blockern und anderen in der Herzinsuffizienztherapie häufig verwendeten Substanzen [5]. Auch in Fragebögen getestete fremdanamnestic Angaben über Schnarchen oder vom Partner beobachtete Atempausen bleiben häufig unbeantwortet.

Die gerade bei herzinsuffizienten Patienten diagnostisch wichtige Polysomnographie ist eine aufwendige und kostspielige Untersuchung. Die Terminvergabe für einen Schlaflaborplatz ist in der Regel mit monatelangen Wartezeiten verbunden [80]. Darüber hinaus bedeutet die notwendige Übernachtung im Schlaflabor für diese Patienten eine zusätzliche Belastung und wird häufig abgelehnt [5].

Trotz der hohen Prävalenz der SBAS im herzinsuffizienten Patientenkollektiv, dem Vorhandensein adäquater Behandlungsmöglichkeiten und dem Wissen über die nachteiligen Effekte einer komorbiden SBAS, bleibt sie weitgehend unerkannt und unbehandelt [47]. Vor diesem Hintergrund sind in den vergangenen Jahren einfach anzuwendende ambulante SBAS-Screeningwerkzeuge entwickelt worden. Am weitesten verbreitet sind kardiorespiratorische Testgeräte die Atemfluss, Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung aufzeichnen [81]. Es handelt sich hierbei formal um so genannte „Level IV“ Testgeräte, da lediglich zwei unabhängige kardiorespiratorische Bioparameter aufgezeichnet werden [82]. Die Möglichkeit des ambulanten Screenings stellt bei geringem gesundheitsökonomischem Aufwand eine für die Patienten wenig belastende und effiziente diagnostische Methode dar. Sie wird daher von Experten als flächendeckende Screeningmethode in Risikokollektiven, speziell für Patienten mit Herzinsuffizienz, empfohlen [5, 49, 53]. Nach wie vor fehlen jedoch klare

Anwendungsleitlinien. Gerade für Risikokollektive mit relevanten Komorbiditäten einer SBAS wie Herzinsuffizienz oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung gibt es bisher nur unzureichende Evidenz hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Validität der ambulanten Screening-Geräte [82].

1.4 Begründung des Forschungsvorhabens

- Die Herzinsuffizienz ist eine der häufigsten internistischen Erkrankungen. Sie schränkt sowohl die Lebensqualität als auch die Lebenserwartung betroffener Patienten massiv ein. Ihre Prognose hat sich in den letzten zwei Jahrzehnten trotz neuer und komplexer Therapiestrategien nicht verbessert [25, 28]. Die stark ansteigende Inzidenz stellt unser Gesundheitssystem vor beachtliche sozioökonomische Herausforderungen [4, 12-13, 17].
- Die Therapie von Komorbiditäten spielt eine zunehmend wichtige Rolle in der Behandlung der Herzinsuffizienz [28]. Die SBAS ist eine häufige, prognose- und mortalitätsrelevante Komorbidität der Herzinsuffizienz. Ihre Symptome werden durch die der Herzinsuffizienz maskiert und erschweren eine klinische Diagnosestellung [5, 29, 47].
- Der Goldstandard der SBAS-Therapie, die Polysomnographie, ist teuer, aufwendig und für herzinsuffiziente Patienten besonders belastend. Durch zögernde Indikationsstellung, lange Wartezeiten oder Ablehnung durch den Patienten selbst bleibt ohne Durchführung einer Polysomnographie die SBAS weitgehend unentdeckt und damit unbehandelt [5, 47].
- Es gibt die Möglichkeit einfacher ambulanter SBAS-Screeningverfahren. Obwohl sie von Experten für den flächendeckenden Einsatz bei Herzinsuffizienz empfohlen werden, fehlen speziell für Risikokollektive klare Anwendungsleitlinien und verlässliche Daten hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Aussagekraft [5, 49, 53, 82]. Unzureichende Evidenz, und fehlende große Studien in diesem Bereich machen daher weitere Forschungsbemühungen dringend erforderlich [10-11, 30, 82]

1.5 Hypothesen, Fragestellungen und Ziel dieser Promotionsarbeit

Der SchlaHF-Register-Follow-up Studie wurden vor diesem Hintergrund folgende Hypothesen zugrunde gelegt:

- Hypothese 1: Es gibt Symptome, die bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf eine SBAS hinweisen können.
- Hypothese 2: Eine differenzierte Auswertung des ambulanten Screenings (ApneaLink™, Fa. ResMed) kann die therapiepflichtige SBAS sicher diagnostizieren und unnötige Polysomnographien einsparen.
- Hypothese 3: Da eine SBAS die Prognose von Herzinsuffizienzpatienten verschlechtert, können Risikopatienten durch ein SBAS-Screening identifiziert werden.

Aus den Hypothesen ergaben sich die folgenden konkreten Fragenstellungen für die Auswertung der erhobenen Daten:

- Welche Symptome kennzeichnen herzinsuffiziente Patienten mit SBAS?
- Kann ein ambulantes Screening mittels ApneaLink™ (Fa. ResMed) eine therapiepflichtige SBAS sicher diagnostizieren?
- Welche Screening-Parameter oder Parameter-Kombinationen sagen die therapiepflichtige SBAS am sichersten voraus?
- Wo liegt der diagnostische Schwellenwert für ein Screeninginstrument mit numerischer Skala?
- Wie viele Polysomnographien lassen sich durch eine Risiko-Stratifizierung im ambulanten Screening einsparen?
- Kann ein ambulantes Screening mittels ApneaLink™ (Fa. ResMed) eine erhöhte Mortalität abschätzen und damit Risikopatienten identifizieren?
- Welche Screening-Parameter oder Parameter-Kombinationen sagen die erhöhte Mortalität am sichersten voraus?
- Wo liegt der prognostische Schwellenwert für ein Screeninginstrument mit numerischer Skala?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Bei der SchlaHF-Register-Follow-up Studie handelt es sich um eine prospektive, monozentrische Kohortenstudie mit einem Beobachtungszeitraum von 36 Monaten. Die vorliegende Arbeit bezieht sich auf die Baseline-Untersuchung und ein Follow-up zur Erfassung des Überlebensstatus, wie in Kapitel 2.5 ausführlich erläutert.

Das Studienkollektiv ergab sich aus Patienten, die in der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Julius-Maximilians-Universität Würzburg sowie ab Mai 2011 am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) Würzburg betreut wurden und die Ein- und Ausschlusskriterien nicht verletzen.

2.1.1 Einschlusskriterien

- Chronische symptomatische systolische Herzinsuffizienz, entsprechend einem klinischen NYHA-Stadium \geq II, die länger als 12 Wochen besteht.
- Eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion \leq 45%.
- Schriftliche Einverständniserklärung.
- Volljährigkeit.

2.1.2 Ausschlusskriterien

- Instabile Herzinsuffizienz aufgrund von chirurgischen Interventionen (einschließlich kardialer Resynchronisationstherapie), perkutaner Koronarintervention, Myokardinfarkt, instabiler Angina pectoris sowie akuter Peri- oder Myokarditis innerhalb der letzten 6 Monate.
- Transitorische ischämische Attacke oder Schlaganfall innerhalb der letzten 3 Monate.
- Hinsichtlich SBAS diagnostisch und therapeutisch nicht naive Patienten.
- Bestehende CPAP oder Bi-Level-Therapie aus anderer Ursache.

2.2 Endpunkte

Der primäre Studienendpunkt war definiert als:

- Diagnose einer therapiepflichtigen SBAS durch den Schlafmediziner gestützt auf die Ergebnisse der Polysomnographie.

Als sekundäre Endpunkte wurden untersucht:

- Indikatoren für das Vorliegen einer therapiepflichtigen SBAS im herzinsuffizienten Patientenkollektiv (Anamnese, körperliche Untersuchung, psychologische Evaluation (PHQ-9), EKG, Echokardiographie, Lungenfunktionsprüfung, Gehstrecke in 6 Minuten, laborchemische Parameter, spezifische schlafmedizinische Anamnese).
- Latenz zwischen ambulantem SBAS-Screening und Polysomnographie.
- Tod jeder Ursache.

2.3 Rekrutierungszeitraum und durchgeführte Untersuchungen

Der Rekrutierungszeitraum für die vorliegende Arbeit erstreckte sich vom 13.06.2008 bis zum 10.11.2010. Bei der Erstvorstellung waren folgende Untersuchungen vorgesehen:

- Anamnese und Körperliche Untersuchung → 2.3.1
- Erfassung der Medikation → 2.3.1
- Psychologische Evaluation → 2.3.2
- Elektrokardiogramm (EKG) → 2.3.3
- Echokardiographie → 2.3.3
- Lungenfunktionsprüfung → 2.3.3
- Messung der Gehstrecke in sechs Minuten → 2.3.3
- Laborchemische Parameter → 2.3.4
- Spezifische schlafmedizinische Anamnese → 2.4.1
- Ambulantes Schlafapnoescreening → 2.4.2
- Polysomnographie → 2.4.3

Die im einzelnen in der Anamnese gestellten Fragen und Details der apparativen Diagnostik werden in den jeweiligen Kapiteln näher erläutert.

2.3.1 Anamnese, körperliche Untersuchung und Erfassung der Medikation

Soziodemographische Daten wurden anamnestisch erhoben. Es wurde nach Symptomen der Herzinsuffizienz gefragt und diese nach NYHA klassifiziert. Aktuelle Medikation sowie relevante Nebendiagnosen und kardiale Risikofaktoren wurden erfasst. Aus der Anamnese sowie den vorliegenden Arztbriefen und der klinischen Dokumentation wurden kardiale Diagnosen, bisherige kardiovaskuläre Interventionen, die Genese der Herzinsuffizienz und deren Ätiologie zusammengetragen. Die körperliche Untersuchung diente der Ermittlung von Basisparametern wie Körpergröße, Gewicht, Blutdruck und Herzfrequenz, sowie der Erfassung spezifischer Zeichen der Herzinsuffizienz. Die im Einzelnen erhobenen Parameter sind dem Anamnesebogen im Anhang zu entnehmen (→ Kapitel 7).

2.3.2 Psychologische Diagnostik

Die psychologische Evaluation wurde mittels „Patients Health Questionnaire-9“ (PHQ-9) durchgeführt. Der PHQ ist ein psychodiagnostisches Screeninginstrument für die Diagnose und Schweregradmessung psychischer Störungen aus dem Bereich Angst, Depression und Somatisierung. Die Abkürzung PHQ-D steht für die durch Löwe et al. 2002 validierte deutschsprachige Version des PHQ [83].

Der PHQ-9 ist das Depressionsmodul des PHQ-D Fragebogens. Sowohl PHQ-D als auch PHQ-9 sind Selbstevaluationsfragebögen, welche der Patient eigenständig ausfüllt. Sie können jedoch auch vorgelesen [84], oder in Form eines Telefoninterviews durchgeführt werden [85-86]. Der PHQ-9 besteht aus neun Fragen, welche die jeweiligen Diagnosekriterien der Major Depression gemäß DSM IV (American Psychiatric Association's Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition) abbilden [85]. Demnach kann der PHQ-9 sowohl dimensional zur Messung des Schweregrades einer Depression, als auch kategorial zur Diagnosestellung einer Depression ausgewertet werden. Die hohe Sensitivität von 80% und eine hohe Spezifität 92% konnte durch Gilbody et al. 2007 in einer großen Metaanalyse gezeigt werden [87].

Die Fragen des PHQ-9 können jeweils mit „an einzelnen Tagen“ (1 Punkt), „an mehr als der Hälfte der Tage“ (2 Punkte) und „beinahe jeden Tag“ (3 Punkte) beantwortet werden. Es können demnach zwischen 0 und 27 Punkte erreicht, und dimensional wie folgt bewertet werden:

- 1-4 Punkte: minimale Depression
- 5-9 Punkte: milde Depression
- 10-14 Punkte: moderate Depression
- 15-19 Punkte: moderate bis schwere Depression
- 20-27 Punkte: schwere Depression

Kategorial ausgewertet wird für die Diagnose „Major Depression“ ein Cut-off Wert von >11 Punkten empfohlen. Für die Diagnose aller depressiven Störungen ist bereits ein Wert von 9-11 Punkten ausreichend [88].

2.3.3 Funktionsdiagnostik

Die Durchführung und Befundung der Funktionsdiagnostik erfolgte durch qualifiziertes Personal des DZHI Würzburg nach aktuellen Standards. Die im Einzelnen erhobenen Parameter sind dem Untersuchungsdatenblatt im Anhang zu entnehmen (→ Kapitel 7).

Das EKG (Applicard®, Riemer Medtech, Blaustein, Deutschland) wurde unter Ruhebedingungen aufgezeichnet. Für die transthorakale Echokardiographie diente das Gerät Vivid 7 (GE Healthcare, Chalfont St Giles, GB). Die LVEF wurde dabei in Abhängigkeit von den Schallbedingungen nach der Simpson biplan oder monoplan Methode bzw. durch visuelle Schätzung ermittelt. Für die Lungenfunktionsdiagnostik wurde der Bodyplethysmograph Masterlab® (Firma Jaeger®, Würzburg) verwendet. Zur Objektivierung der körperlichen Belastbarkeit wurde die Gehstrecke in sechs Minuten in standardisierter Weise gemessen (6-Minuten-Gehtest) [89].

2.3.4 Labormedizinische Diagnostik

Die labormedizinische Diagnostik umfasste die standardmäßig bei Patienten der Herzinsuffizienz-Ambulanz der Medizinischen Klinik- und Poliklinik I und des DZHI Würzburg erhobenen Werte (→ Erhebungsbögen im Anhang, Kapitel 7). Die Analysen wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg durch

das Institut für klinische Biochemie und Pathobiochemie nach geltenden labormedizinischen Standards durchgeführt.

2.3.5 Definition der Komorbiditäten

Bestimmte diagnostische Kenngrößen wurden zur Charakterisierung der Patienten in Form von Komorbiditäten dargestellt. Dabei wurden folgende Definitionen zugrunde gelegt:

- Anämie: Gemäß den Kriterien der WHO bei einem Hämoglobinwert von <12 g/dl bei Frauen und von <13 g/dl bei Männern [90].
- Chronische Niereninsuffizienz: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) < 60 ml/min/1,73m². Die eGFR wurde bei der labormedizinischen Untersuchung (→ Kapitel 2.3.4) über die MDRD Formel (Modification of Diet in Renal Disease) ermittelt [91].
- Diabetes mellitus: Erwähnung im Arztbrief, antidiabetische Therapie oder ein HbA1c-Wert >6,5 mg/dl.
- Depression: Punktwert im PHQ-9 >11 Punkte (→ Kapitel 2.3.2).

2.4 Schlafmedizinische Diagnostik

2.4.1 Spezifische schlafmedizinische Anamnese

Für die spezifische schlafmedizinische Anamnese wurde eine erweiterte Form der Epworth Sleepiness Scale (ESS) verwendet. Die ESS wurde 1991 durch Murray Johns am Epworth Hospital in Melbourne, Australien entwickelt [92]. Der kurze Fragebogen zur Tagesmüdigkeit ist ein Hilfsmittel zur Diagnoseerleichterung der SBAS. In acht alltäglichen Situationen wird nach der Wahrscheinlichkeit, dabei einzuschlafen gefragt. Die Antwortmöglichkeiten basieren, in jeder der acht Kategorien, auf einer Selbstratingskala von 0-3 Punkten [92]. Die Punktwerte der einzelnen Kategorien werden zu einem Summenwert addiert (Minimum 0 Punkte, Maximum 24 Punkte). Bei gesunden Individuen liegt der ESS-Score im Mittel bei 7,4±4,3 Punkten [93]. Ein Wert von >10 Punkten wurde als hohe Tagesmüdigkeit eingestuft [94-95]. Die ESS wurde initial für Patienten mit OSA entwickelt, zeigte jedoch auch bei narkoleptischen Patienten anderer Genese bei einem Cut-off Wert von 10 Punkten eine hohe

Sensitivität (93,5%) und Spezifität (100%) [95]. Auch im zeitlichen Verlauf erwies sich die ESS als stabil [93]. 1999 wurde die ESS von Bloch et al. in deutscher Sprache validiert, und für den Einsatz als klinisches Forschungsinstrument empfohlen [94]. In der vorliegenden Studie wurde „Tagesmüdigkeit“ als ein ESS-Punktwert von >10 definiert.

Da vor allem bei herzinsuffizienten Patienten die diagnostische Diskriminierung von Schlafapnoe-Symptomen schwierig ist (→ Kapitel 1.3.5), umfasst der in dieser Studie verwendete „ESS+“ Fragebogen zusätzlich zu den ESS-Items speziell Fragen zu nächtlichen Symptomen. Im Einzelnen wurde nach Schnarchen, durch den Partner beobachtete Atempausen, paroxysmaler nächtlicher Dyspnoe, nächtlichem Herzrasen und nächtlicher Angina pectoris gefragt. Als mögliches Korrelat für die Tagesmüdigkeit wurde auch die Dauer des täglichen Mittagsschlafes erfasst. Den genauen Wortlaut der einzelnen Fragen gibt der verwendete „ESS+“ Bogen im Anhang wieder (→ Kapitel 7).

2.4.2 Ambulantes SBAS-Screening

In der vorliegenden Studie wurde das ambulante SBAS-Screeninggerät ApneaLink™ (vor Dezember 2005 unter dem Namen microMESAM® [96]) der Firma ResMed (ResMed Deutschland, Martinsried) verwendet. Das Gerät besteht aus einer Aufzeichnungseinheit, einem Fingerclip zur Pulsoxymetrie sowie einer Nasenkanüle als Atemflusssensor (→ Abbildung 5)



Abbildung 5: Ambulantes SBAS-Screeninggerät ApneaLink™ (ResMed Deutschland, Martinsried).

Die Funktionsweise des ApneaLink™ wurde von Baisch et al. 2007 wie folgt beschrieben:

„Über die standardisierte Nasenkanüle (Adult Nasal Pressure Cannula, Medcare, München) wird der Atemfluss nach dem Staudruckprinzip registriert. Mit Hilfe eines Differenzdrucksensors wird das analoge Drucksignal geräteseitig digitalisiert, linearisiert und gespeichert. Die Daten können dann über eine integrierte Schnittstelle in einen PC mit entsprechender Software übertragen werden. Das verarbeitete Signal wird dann vom Algorithmus der Auswertungssoftware automatisch auf das Vorliegen respiratorischer Ereignisse überprüft, welche die werksseitig eingestellten Definitionen für Apnoe, Hypopnoe, Flusslimitierung und Schnarchen erfüllen. In einem Ereignisprotokoll wird unter anderem die Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen sowie der Apnoe-Index (AI) und Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) pro Stunde Aufzeichnungsdauer ausgedruckt. Diese Messwerte werden automatisch analysiert, doch ist eine visuelle Überprüfung der Güte der Ereigniserkennung sowie eine manuelle Bearbeitung möglich“ [96].

2.4.3 Polysomnographie

Die Polysomnographie erfolgte im Schlaflabor der Missionsärztlichen Klinik Würzburg. Es handelt sich dabei um ein von der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung (DGSM) akkreditiertes Schlaflabor, das die Qualitätsstandards der DGSM gemäß aktueller S3 Leitlinie 2009 erfüllt [30, 97]. Durch einen schlafmedizinisch qualifizierten Facharzt wurden Entität und Schweregrad der SBAS diagnostiziert. Es wurde zwischen leichter, mittelgradiger und schwerer SBAS unterschieden. Mischformen von CSA und OSA wurden dabei der jeweils dominierenden Entität zugeordnet (→ siehe auch Kapitel 1.2). Die Entscheidung über Therapiepflichtigkeit und Therapieempfehlung der jeweils vorliegenden SBAS wurde durch den behandelnden Schlafmediziner der Missionsärztlichen Klinik Würzburg getroffen und konnte den Befundunterlagen eindeutig entnommen werden.

2.5 Follow-up zur Erfassung des Überlebensstatus

Neun bis zwölf Monate nach Abschluss des Rekrutierungszeitraums erfolgte ein Follow-up zur Erfassung des Überlebensstatus. Der Follow-up Zeitraum erstreckte sich vom 27.06.2011 bis 27.10.2011. Alle Patienten wurden entweder telefonisch oder bei Routineterminen am DZHI Würzburg persönlich kontaktiert. Der Überlebensstatus wurde vollständig erfasst.

2.6 Studienablauf, Datenerhebung und Studienabbruch

Die Patientenaufklärung erfolgte durch den betreuenden Arzt am DZHI, der auch die prinzipielle Eignung eines Patienten feststellte. Der Ambulanzzarzt informierte den Patienten mündlich und schriftlich über das geplante Studienvorhaben. Dabei wurde zugesichert, dass die erhobenen Daten dem Bayerischen Datenschutzgesetz unterliegen und streng vertraulich behandelt werden. Des Weiteren wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnahme an der Studie freiwillig ist, und eine Ablehnung der Teilnahme oder ein Studienabbruch zu keinerlei Nachteilen in der Behandlung und Betreuung durch das DZHI führt. Nach ausreichender Bedenkzeit, und wenn von Patientenseite keine Rückfragen mehr bestanden, wurde das schriftliche Einverständnis des Patienten eingeholt. Das Original der Patienteneinverständniserklärung verblieb im Prüfzentrum, eine Kopie beim Patienten. Die Studienteilnahme konnte jederzeit und ohne Angabe von Gründen beendet werden.

Nach Registereinschluss und Terminvereinbarung wurden die in Kapitel 2.3 aufgeführten Untersuchungen durchgeführt. Die Anamnesebögen „PHQ-9“ und „ESS+“ wurden dem Patienten ausgehändigt, und beim nächsten Ambulanzbesuch oder per Post an das DZHI Würzburg zurückgegeben. Für die Handhabung des ambulanten SBAS-Screeninggeräts erhielten die Patienten genaue Instruktionen durch das Personal des DZHI-Würzburg. Das Gerät wurde daraufhin durch den Patienten am Abend selbstständig angelegt und eingeschaltet. Die Rückgabe des Gerätes und das Auslesen der Daten erfolgten am Morgen nach der Diagnostiknacht. Bei geräteseitiger Fehlfunktion oder Fehlbedienung wurde das Screening wiederholt.

Nach erfolgreichem SBAS-Screening wurden die Patientendaten an das Schlaflabor der Missionsärztlichen Klinik Würzburg übermittelt. Dort erfolgte für alle Studienpatienten die Terminvereinbarung zur polysomnographischen Diagnostik. Vor Registerbeginn lag die Wartezeit auf einen Polysomnographieplatz im Schlaflabor der Missionsärztlichen Klinik Würzburg bei durchschnittlich 6 Monaten. Studienpatienten der SchlaHF-Register Follow-up Studie sollten bevorzugt möglichst zeitnahe Termine erhalten. Die Ergebnisse der Polysomnographie wurden in Form eines schriftlichen Befundes an das DZHI-Würzburg übermittelt.

Alle erhobenen Daten wurden sowohl auf Papier als auch in einer eigens erstellten Datenbank erfasst (→ Kapitel 2.7). Eine schematische Darstellung der Einschlussmodalitäten und des Studienablaufs gibt Abbildung 6.

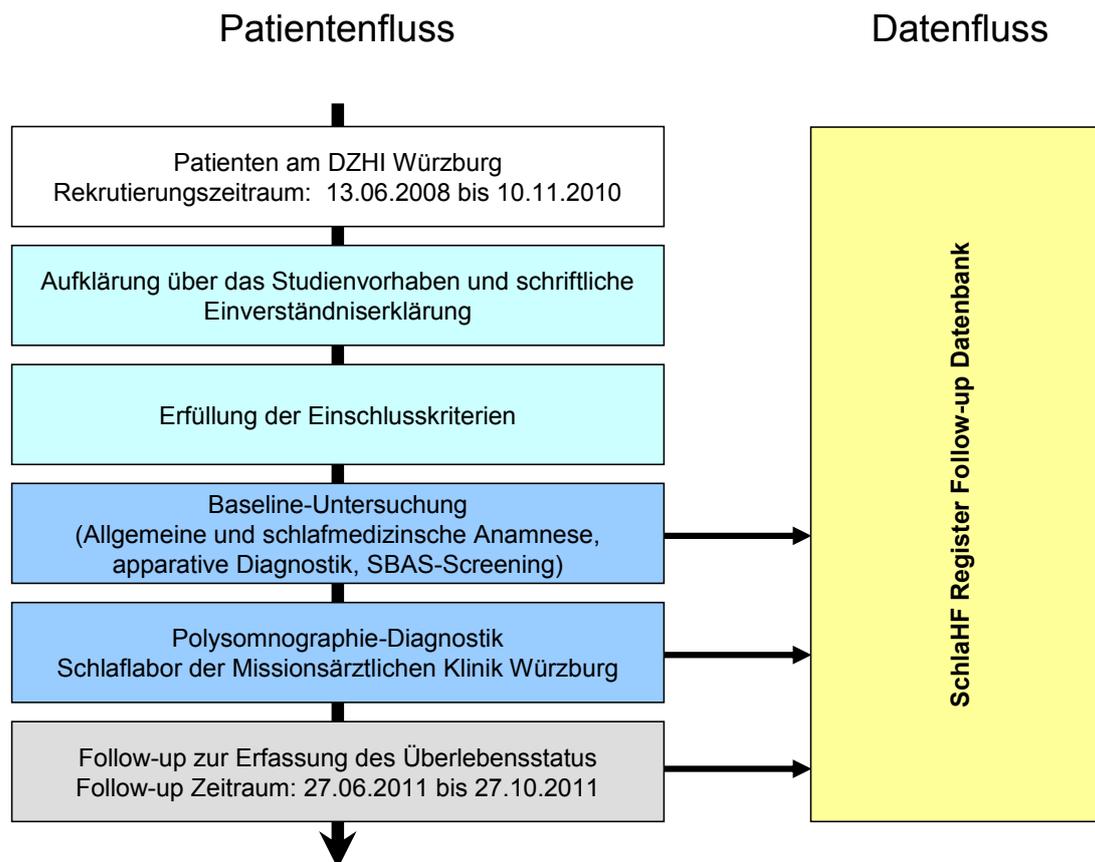


Abbildung 6: Individueller Studienablauf und Datenfluss

AHI: Apnoe-Hypopnoe -Index, DZHI: Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung.

2.7 Statistische Datenanalyse

Die Charakteristika und Daten der Patienten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung oder als Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben. Häufigkeiten sind als Anzahl Patienten sowie als proportionaler Anteil (Prozent) des jeweiligen Kollektivs angegeben. Unterschiede zwischen Patientengruppen wurden für parametrische Variablen mit dem Mann-Whitney-U Test berechnet. Für kategoriale Variablen wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson beziehungsweise der exakte Test nach Fischer verwendet.

Für die Validierung des ambulanten SBAS-Screenings anhand der durch den Schlafmediziner gestellten Diagnose wurden ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristics) berechnet. Der Cut-off Wert für die Diagnose einer therapiepflichtigen SBAS im ambulanten Screening wurde mit der „Least distance-Methode“ (Wert der am nächsten am Punkt 0/1 des Koordinatensystems liegt) ermittelt.

Cox-Regressionen wurden zur Darstellung von Überlebensvor- bzw. -nachteilen zwischen Gruppen verwendet. Das Mortalitätsrisiko wurde durch Hazard-Ratio (HR) und 95% Konfidenzintervall angegeben.

Eine Zufallswahrscheinlichkeit von <5% galt als statistisch signifikant ($p \leq 0.05$). Die Testverfahren wurden zweiseitig durchgeführt.

Als Datenbank diente das Programm AccessTM Version 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Für die statistische Datenanalyse wurde das Programm SPSS 18.0.2 (Statistical Package for Social Sciences; SPSS Inc., Chicago, IL, USA), verwendet.

2.8 Genehmigung und logistische Unterstützung der Studie

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg genehmigt (Aktenzeichen: 204/08).

Für die Durchführung der Studie und die Patientenrekrutierung wurde die Infrastruktur des DZHI Würzburg und des dortigen Kompetenznetzes Herzinsuffizienz (KNHI-Teilprojekt 15) genutzt, die jeweils durch Mittel des Bundesministeriums für Bildung und Forschung gefördert werden. Die für das ambulante SBAS-Screening genutzten Apnea-LinkTM Geräte wurden von der Firma ResMed zur Verfügung gestellt. Ebenfalls wurde von der Firma ResMed die Finanzierung einer „Study-Nurse“ getragen, die unter anderem auch Aufgaben im Rahmen der SchlaHF-Register-Follow-up Studie übernahm.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

In die SchlaHF-Register-Follow-up Studie konnten im Rekrutierungszeitraum insgesamt 131 Patienten eingeschlossen werden. Die Rücklaufquote der PHQ-Bögen betrug 82%, die der „ESS+“-Bögen 74%. Die mediane Follow-up Zeit der Studie lag bei 23 (18; 27) Monaten. Insgesamt starben 21 Patienten (16%) im Beobachtungszeitraum. Das Alter lag bei Studieneinschluss durchschnittlich bei 68 ± 13 Jahren, 84% der Patienten waren männlich. Die mittlere LVEF lag bei $34 \pm 8\%$. 53 Patienten (41%) hatten ein NYHA Stadium \geq III. Alle Patienten erhielten eine leitliniengerechte, stadienadaptierte Herzinsuffizienztherapie. Basisdaten zur Charakterisierung des Studienkollektivs zeigt Tabelle 5.

Beim Vergleich der Subgruppen verstorbener und überlebender Patienten zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich NYHA-Klasse \geq III ($p < 0,001$), Gehstrecke in 6 Minuten ($p=0,008$), sowie in der Häufigkeit von Komorbiditäten wie chronischer Niereninsuffizienz ($p=0,007$) und Diabetes mellitus ($p=0,026$). In der Gruppe der verstorbenen Patienten wurde echokardiographisch ein signifikant höherer systolischer pulmonal-arterieller Druck gemessen ($p=0,001$). Ebenso gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich laborchemischer Parameter.

3. Ergebnisse

Tabelle 5: Charakterisierung des Studienkollektivs

N=131	#	Gesamt n = 131	#	Überlebende n = 110	#	Verstorbene n = 21	p
Demographie							
Alter [Jahre]	0	67,67±13,16	0	66,49±11,35	0	73,90±19,39	0,170
Männer [n, (%)]	0	110 (84,0)	0	92 (83,6)	0	18 (85,7)	0,082
Zeichen / Symptome							
NYHA ≥ III [n, %]		53 (40,5)		37 (33,6)		16 (76,2)	<0,001
p. Ödeme [n, (%)]	0	29 (22,1)	0	22 (20,0)	0	7 (33,3)	0,249
Pulm. Rg's [n, (%)]	0	9 (6,9)	0	6 (5,5)	0	3 (14,3)	0,157
Hämodynamik							
RR sys. [mmHG]	4	119,75±16,96	4	119,37±10,32	0	121,67±17,45	0,594
RR dia. [mmHG]	5	73,30±10,45	5	73,50±10,32	0	72,33±11,27	0,468
Herzfrequenz [min ⁻¹]	1	67,95±11,36	0	67,71±11,92	1	69,30±7,70	0,371
LSB [n, (%)]	0	61 (46,6)	0	51 (46,4)	0	10 (47,6)	0,916
VHF [n, (%)]	0	27 (20,6)	0	19 (17,3)	0	7 (33,3)	0,131
Echokardiographie							
LVEF [%]	0	34,20±8,17	0	34,65±7,96	0	31,86±8,97	0,167
LVDED [mm]	2	65,78±12,96	1	65,95±13,08	1	64,90±12,52	0,815
sPAP [mmHg]	9	33,65±13,21	9	31,80±12,11	0	42,52±14,89	0,001
Funktionsdiagnostik							
SpO ₂ [%]	19	94,41±2,02	18	94,45±2,00	1	94,20±2,12	0,716
pO ₂ [mmHg]	27	71,43±9,51	24	71,43±9,65	3	71,44±9,10	0,767
pCO ₂ [mmHg]	27	37,43±3,99	24	37,65±4,11	3	36,39±3,26	0,152
6MGT [m]	65	363,94±101,08	57	381±93	8	295±107	0,008
AF in Ruhe [min ⁻¹]	71	21,60±4,72	63	21,78±5,21	8	20,92±2,16	0,840
Genese der HI							
KHK [n, (%)]		66 (50,4)		56 (50,9)		10 (47,6)	
DCM [n, (%)]		35 (26,7)		30 (27,3)		5 (23,8)	
Hypertonie [n, (%)]		14 (10,7)		12 (10,9)		2 (9,5)	
Laborwerte							
Leukozyten [1000/μl]	0	7,81±2,34	0	7,65±2,26	0	8,63±2,59	0,033
CRP [mg/dl]	15	0,26 (0,11;0,80)	13	0,22 (0,11;0,64)	2	0,91 (0,36;1,41)	0,007
Albumin [g/dl]	11	4,47±0,51	11	4,52±0,54	0	4,26±0,29	0,003
NTproBNP [pg/ml]	35	1277 (628; 3937)	30	1048 (550;3158)	5	5655 (1074;10715)	0,001
Komorbiditäten							
BMI [kg/m ²]	4	28,34±5,38	4	28,44±5,22	0	27,82±6,21	0,498
Anämie [n, (%)]	0	25 (19,1)	0	20 (18,2)	0	5 (23,8)	0,548
CNI[n, (%)]	0	47 (35,9)	0	34 (30,9)	0	13 (69,9)	0,007
DM[n, (%)]	17	68 (59,6)	14	53 (55,2)	3	15 (83,3)	0,026
Depression [n, (%)]	24	13 (12,1)	19	10 (11,0)	5	3 (18,8)	0,408
Medikation							
Beta-Blocker	0	118 (90,1)	0	100 (90,9)	0	18 (85,7)	0,437
ACE- / AT ₁ -Hemmer	0	126 (96,2)	0	107 (97,3)	0	19 (90,5)	0,181
Aldosteronantagonist	0	72 (55)	0	62 (56,4)	0	10 (47,6)	0,483
Herzglykosid	0	51 (38,9)	0	37 (33,6)	0	14 (66,7)	0,007
Schleifendiuretikum	0	105 (80,2)	0	86 (78,2)	0	19 (90,5)	0,246

N: Anzahl, #: Anzahl fehlender Werte, HI: Herzinsuffizienz, NYHA: New York Heart Association, p. Ödeme: periphere Ödeme, Pulm. Rg's: pulmonale Rasselgeräusche, RR: Blutdruck gemessen nach Riva-Rocci, LSB: Linksschenkelblock, VHF: Vorhofflimmern, LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDED: linksventrikulärer enddiastolischer

Durchmesser, sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck, SpO₂: Sauerstoffsättigung, pO₂ : kapillärer Sauerstoffpartialdruck, pCO₂: kapillärer Kohlendioxidpartialdruck, 6MGT: 6-Minuten-Gehtest, AF: Atemfrequenz, KHK: koronare Herzkrankheit, DCM: dilatative Kardiomyopathie, CRP: C-reaktives Protein, NTproBNP: N-terminales pro B-Typ natriuretisches Peptid; BMI: Body-Mass-Index; CNI: Chronische Niereninsuffizienz; DM: Diabetes mellitus.

3.2 Das ambulante SBAS-Screening

Die möglichen Symptome einer SBAS wurden im Anamnesegespräch und strukturiert mit Hilfe des „ESS+“ Fragebogens erhoben (→ Kapitel 2.4.1).

Der mediane AHI im SBAS-Screening lag bei 15 (7; 26). Bei nur 16 Patienten (12%) war der AHI < 5. Bei 115 Patienten (88%) lag der AHI im Screening bei ≥ 5 womit der Verdacht auf das Vorliegen einer SBAS bestand. Insgesamt 67 Patienten (51%) hatten im Screening einen AHI von ≥ 15 .

Die während des Follow-up Zeitraums verstorbenen Patienten unterschieden sich hinsichtlich der Schlafapnoe-Symptome nicht von den Überlebenden. Die im SBAS-Screening ermittelten Werte AHI, ODI und mittlere O₂-Sättigung zeigten zwar tendenziell höhere Werte in der Gruppe der während des Follow-up Zeitraums verstorbenen Patienten, erreichten jedoch statistisch kein signifikantes Niveau. Tabelle 6 zeigt eine Übersicht der SBAS-Symptome und Screening-Ergebnisse für das Gesamtkollektiv, sowie für die während des Follow-up Zeitraums verstorbenen bzw. überlebenden Patienten im Vergleich.

3. Ergebnisse

Tabelle 6: SBAS-Symptome und Screening-Parameter des Studienkollektivs.

N=131	#	Gesamt		Überlebende		Verstorbene		p
		#	n = 131	#	n = 110	#	n = 21	
Klass. Symptome								
Tagesmüdigkeit* [n, (%)]	18	20 (21,7)	32	17 (21,8)	7	3 (21,4)	0,976	
Punktzahl im ESS	39	7,23±4,24	32	7,36±3,92	7	6,50±5,83	0,228	
Mittagsschlaf [min]	31	30 (0; 60)	22	30 (0; 60)	9	30 (2,5; 60)	0,857	
Schnarchen [n, (%)]	0	49 (37,4)	0	45 (40,9)	0	4 (19,0)	0,084	
Beobachtete Atempausen [n, (%)]	0	18 (13,7)	0	16 (14,5)	0	2 (9,5)	0,736	
Nächtl. Symptome								
Nächtl. HR [n, (%)]	0	11 (8,4)	0	10 (9,1)	0	1 (4,8)	0,512	
Nächtl. AP [n, (%)]	0	14 (10,7)	0	12 (10,9)	0	2 (9,5)	0,851	
PND [n, (%)]	0	18 (13,7)	0	15 (13,6)	0	3 (14,3)	0,937	
Apnea-Link™- Screening								
AHI	0	15 (7; 26)	0	12 (7; 23,5)	0	17 (12,5; 38)	0,083	
ODI	0	10 (4; 22)	0	9 (4; 20)	0	12 (6,5; 39,5)	0,087	
Mittl. O ₂ -Sättigung	0	92,59±2,97	0	92,79±2,84	0	91,52±3,47	0,065	

*Definition: → Kapitel 2.4.1, Klass. Symptome: Klassische SBAS Symptome, ESS = Epworth Sleepiness Scale, Nächtl. HR: Nächtliches Herzrasen, Nächtl. AP: Nächtliche Angina Pectoris, PND: Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI = Ent sättigungsindex, Mittl. O₂-Sättigung: Mittlere Sauerstoffsättigung.

3.3 Patienten mit Polysomnographie

Bezogen auf das Gesamtkollektiv von 131 Patienten konnte bei 69 Patienten (53%) eine Polysomnographie durchgeführt werden. Mögliche Gründe für eine fehlende Polysomnographie-Teilnahme sowie die daraus resultierende Einschätzung der erzielten Ergebnisse werden in Kapitel 4.2 ausführlich diskutiert. Die mediane Zeitspanne zwischen ambulantem SBAS-Screening und Polysomnographie betrug 74 (41; 134) Tage, Minimum 8, Maximum 833 Tage. Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen Charakteristika, schlafspezifische Parameter und SBAS-Screeningergebnisse für Patienten mit und ohne Polysomnographie im Vergleich. Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant hinsichtlich NYHA Klasse (p=0.011) bzw. der Häufigkeit eines NYHA-Stadiums ≥III (p=0,005). Ebenso hinsichtlich der Häufigkeit peripherer Ödeme (p=0,020) und Linksschenkelblock (p=0.030). Sowohl vom Partner beobachtete Atempausen (p=0,024) als auch die im SBAS-Screening gemessenen Parameter AHI (p<0,001), ODI (p<0,001), und mittlere O₂-Sättigung (p=0,002) zeigten im Gruppenvergleich signifikante Unterschiede.

3. Ergebnisse

Tabelle 7: Patienten mit und ohne Polysomnographie

N=131	PSG		Keine PSG		p
	#	n = 69	#	n = 62	
Demographische Daten					
Alter [Jahre]	0	68,19±22,21	0	67,11±15,12	0,138
Männer [n, (%)]	0	61 (88,4)	0	49 (79,0)	0,160
Zeichen und Symptome der HI					
NYHA-Klasse ≥ III [n, %]	0	36 (52,2)	0	17 (27,4)	0,005
Periphere Ödeme [n, (%)]	0	21 (30,4)	0	8 (12,9)	0,020
Pulmonale RG's(%)	0	5 (7,2)	0	4 (6,5)	1,000
Hämodynamik					
Blutdruck systolisch [mmHG]	2	118,01±18,34	2	121,68±15,19	0,189
Blutdruck diastolisch [mmHG]	2	73,31±10,49	3	73,29±10,49	0,947
Herzfrequenz [min ⁻¹]	0	67,64±12,14	1	68,31±10,49	0,500
Linksschenkelblock [n, (%)]	0	41 (59,4)	0	20 (32,3)	0,030
Vorhofflimmern [n, (%)]	0	14 (20,3)	0	12 (19,4)	1,000
Echokardiographie					
LVEF [%]	0	33,06±8,15	0	35,47±8,04	0,072
LVDED [mm]	1	66,26±10,53	0	65,25±15,29	0,280
sPAP [mmHg]	4	34,48±12,53	5	32,70±13,99	0,246
Funktionsdiagnostik					
SpO ₂ [%]	4	94,26±1,90	15	94,62±2,16	0,178
pO ₂ [mmHg]	8	70,78±9,49	19	72,35±9,95	0,331
pCO ₂ [mmHg]	8	37,98±3,92	19	36,65±3,99	0,134
Gehstrecke in 6 Minuten [m]	31	356±102	28	374±101	0,326
Ruheatemfrequenz	34	21,51±3,88	37	21,72±5,78	0,788
Genese der Herzinsuffizienz					
	0		0		0,160
Koronare Herzkrankheit [n, (%)]		35 (50,7)		31 (50,0)	
Dilatative Kardiomyopathie [n, (%)]		15 (21,7)		20 (32,3)	
Hypertonie [n, (%)]		11 (15,9)		3 (4,8)	
Laborwerte					
Leukozyten [1000/μl]	0	7,93±2,62	0	7,67±1,99	0,360
CRP [mg/dl]	7	0,24 (0,11;0,93)	8	0,3 (0,14; 0,78)	0,442
Albumin [g/dl]	6	4,39±0,29	5	4,57±0,67	0,106
NTproBNP [pg/ml]	14	1954 (805,5430)	21	911 (435; 3161)	0,059
Komorbiditäten					
BMI [kg/m ²]	0	28,94±5,57	0	27,63±5,10	0,122
Anämie [n, (%)]	0	15 (21,7)	0	10 (16,1)	0,506
Niereninsuffizienz [n, (%)]	0	25 (36,2)	0	22 (35,5)	1,000
Diabetes mellitus [n, (%)]	6	40 (63,5)	11	28 (54,9)	0,443
Depression (PHQ-9) [n, (%)]	4	8 (12,3)	20	5 (11,9)	1,000

PSG: Polysomnographie, N: Anzahl, #: Anzahl fehlender Werte, HI: Herzinsuffizienz, NYHA: New York Heart Association, Rg's: Rasselgeräusche, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDED: linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck, SpO₂: Sauerstoffsättigung, pO₂: kapillärer Sauerstoffpartialdruck, pCO₂: kapillärer Kohlendioxidpartialdruck, CRP: C-reaktives Protein, NTproBNP: N-terminales pro B-Typ-natriuretisches Peptid, BMI: Body Mass Index.

3. Ergebnisse

Tabelle 8: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten mit und ohne Polysomnographie

N = 131	PSG		Keine PSG		p
	#	n = 69	#	n = 62	
Klassische SBAS-Symptome					
Tagesmüdigkeit* [n, (%)]	12	12 (21,1)	27	8 (22,9)	1,000
Punktzahl im ESS	12	7,23±3,74	27	7,23±5,01	0,663
Dauer des Mittagschlafs [min]	11	30 (0; 60)	20	30 (0; 60)	0,758
Schnarchen [n, (%)]	0	29 (42,0)	0	20 (32,3)	0,281
Beobachtete Atempausen [n, (%)]	0	14 (20,3)	0	4 (6,5)	0,024
Nächtliche Symptome der SBAS					
Nächtliches Herzrasen [n, (%)]	0	7 (10,1)	0	4 (6,5)	0,583
Nächtliche Angina pectoris [n, (%)]	0	7 (11,3)	0	7 (10,1)	1,000
PND [n, (%)]	0	11 (15,9)	0	7 (11,3)	0,461
Apnea-Link™ Screening					
AHI	0	21 (11; 35)	0	9 (5; 18,25)	<0,001
ODI	0	16 (8; 28,5)	0	5 (2; 11,25)	<0,001
Mittlere O ₂ -Sättigung	0	91,99±2,30	0	93,26±2,82	0,002

*Definition: → Kapitel 2.4.1, PSG: Polysomnographie, ESS = Epworth Sleepiness Scale, PND: Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI = Entsättigungsindex.

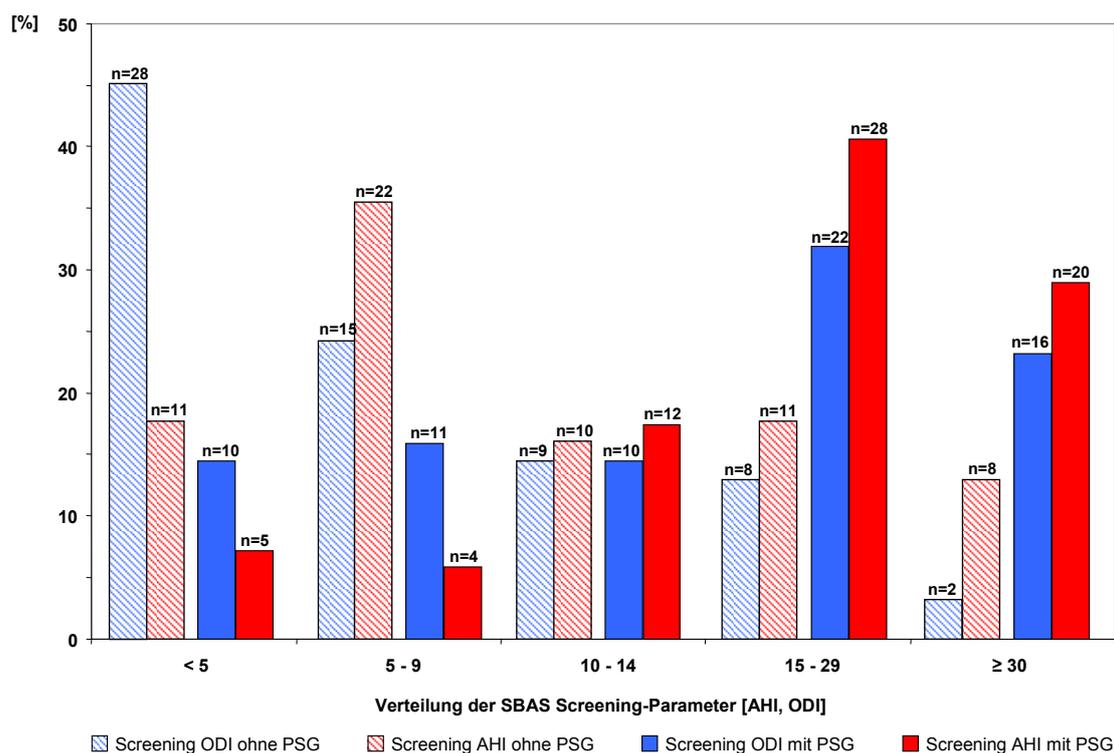


Abbildung 7: AHI- und ODI-Werte im Screening für Patienten mit (n=69) und Patienten ohne PSG (n=62).

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; ODI: Entsättigungsindex; PSG: Polysomnographie.

Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Patienten mit und ohne Polysomnographie anhand ihres ambulant gemessenen AHI- und ODI-Wertes. Die Gruppe der

Patienten mit Polysomnographie zeigt, wie in Tabelle 8 dargestellt, signifikant höhere AHI- und ODI-Werte als die Gruppe der Patienten ohne Polysomnographie. In beiden Patientengruppen (mit und ohne Polysomnographie) ist jedoch das gesamte AHI- und ODI-Ausprägungsspektrum von sehr kleinen bis sehr großen Werten vertreten.

3.4 Ergebnisse der Polysomnographie

Wie in Kapitel 3.3 beschrieben, konnten 69 Patienten (53%) des Gesamtkollektivs polysomnographisch untersucht werden. Die Ergebnisse zeigt Abbildung 8. Bezogen auf das Polysomnographie-Kollektiv (n=69) hatten 48% (33 Patienten) eine vorwiegend zentrale SBAS. Eine vorwiegend obstruktive SBAS lag bei 32% (22 Patienten) vor. Bei nur 20% (14 Patienten) konnte eine SBAS ausgeschlossen werden. Patienten mit CSA hatten im Mittel eine schwerwiegendere SBAS als Patienten mit OSA (p=0,004).

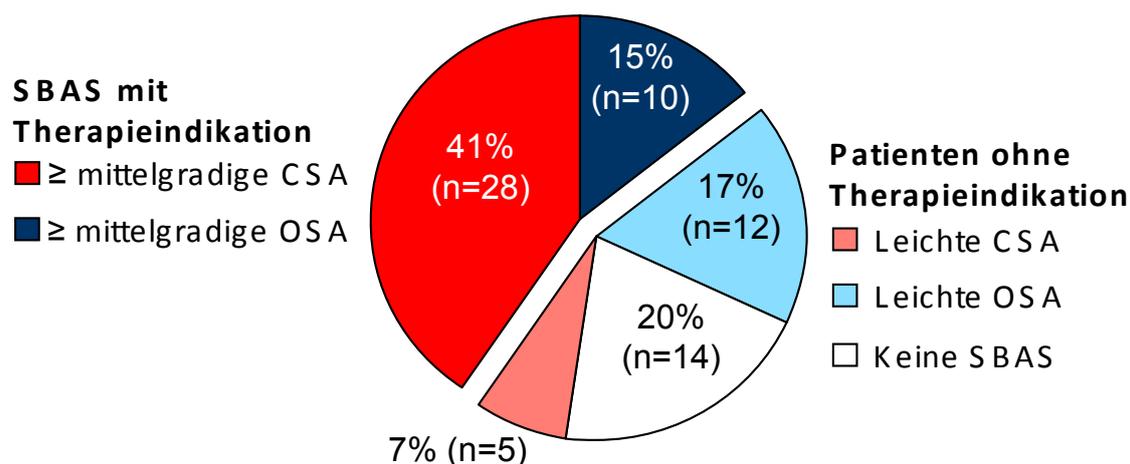


Abbildung 8: Ergebnisse der Polysomnographie.

CSA: Zentrale Schlafapnoe, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung.

Insgesamt litten 20 Patienten (36,4%) an einer mittelgradigen und 18 Patienten (32,7%) an einer schweren SBAS und erfüllten damit laut schlafmedizinischer Einschätzung die Kriterien einer therapiepflichtigen SBAS (→ Abbildung 8). Die 31 verbleibenden Patienten des Polysomnographie-Kollektivs (44%) wiesen in der Polysomnographie keine oder nur leichtgradige Zeichen einer SBAS auf, sodass der Schlafmediziner keine spezifische Therapieindikation abgeleitet hatte.

3.4.1 Patienten mit therapiepflichtiger SBAS

Tabelle 9 und Tabelle 10 charakterisieren die Patienten mit und ohne therapiepflichtige SBAS. Neben den SBAS-Screeningparametern AHI, ODI und mittlerer O₂-Sättigung gab es einen signifikanten Unterschied für das C-reaktive Protein (CRP; $p=0,026$). Die Werte beider Gruppen lagen jedoch im Median innerhalb des Referenzbereichs von $< 0,5$ mg/dl. Tendenziell hatten Patienten mit therapiepflichtiger SBAS niedrigere systolische Blutdruckwerte ($p=0,089$), höhere Leukozytenzahlen ($p=0,066$) und einen höheren BMI ($p=0,060$), ohne dass das Signifikanzniveau erreicht wurde.

Der Vergleich zwischen den 55 Patienten mit und den 14 Patienten ohne SBAS erbrachte keine signifikanten Unterschiede. Es konnte damit ausgeschlossen werden, dass bereits eine geringgradige, nicht therapiepflichtige SBAS vergleichbare Auswirkungen auf die untersuchten Parameter hat wie die therapiepflichtige SBAS.

3. Ergebnisse

Tabelle 9: Patienten mit und ohne therapiepflichtige SBAS.

N=69	#	Therapie- pflichtige SBAS n = 38	#	Keine SBAS / nicht-therapie- pflichtige SBAS n = 31	p
Demographische Daten					
Alter [Jahre]	0	66,18±12,24	0	70,65±9,41	0,227
Männer [n, (%)]	0	36 (94,7)	0	25 (80,6)	0,127
Zeichen und Symptome der HI					
NYHA-Klasse ≥ III [n, %]		17 (44,7)		19(61,3)	0,227
Periphere Ödeme [n, (%)]	0	11(28,9)	0	10 (32,3)	0,798
Pulmonale RG's [n, (%)]	0	3 (7,9)	0	2 (6,5)	1,000
Hämodynamik					
Blutdruck systolisch [mmHG]	0	115,05±17,46	0	121,45±19,02	0,089
Blutdruck diastolisch [mmHG]	0	73,53±11,21	0	73,06±9,76	0,880
Herzfrequenz [min ⁻¹]	0	69, 24±12,76	0	65,68±11,23	0,214
Linksschenkelblock [n, (%)]	0	23 (60,5)	0	18 (58,1)	1,000
Vorhofflimmern [n, (%)]	0	9 (23,7)	0	5 (16,1)	0,552
Echokardiographie					
LVEF [%]	0	32,21±8,83	0	34,10±7,24	0,388
LVDED [mm]	0	67,47±10,83	1	64,73±10,10	0,440
sPAP [mmHg]	3	35,83±13,63	1	32,90±11,12	0,425
Funktionsdiagnostik					
SpO ₂ [%]	2	94,11±1,73	2	94,45±2,11	0,360
pO ₂ [mmHg]	5	69,42±8,15	3	72,39±10,78	0,264
pCO ₂ [mmHg]	5	38,15±4,21	3	37,79±3,62	0,601
Gehstrecke in 6 Minuten [m]	12	345±108	19	380±85	0,404
Ruheatemfrequenz	13	21,88±3,34	21	20,60±5,08	0,210
Genese der Herzinsuffizienz					
	0		0		0,791
Koronare Herzkrankheit [n, (%)]		21 (55,3)		14 (45,3)	
Dilatative Kardiomyopathie [n, (%)]		8 (21,1)		7 (22,6)	
Hypertonie [n, (%)]		3 (7,9)		8 (25,8)	
Laborwerte					
Leukozyten [1000/μl]	0	8,50±2,91	0	7,24±2,05	0,066
CRP [mg/dl]	4	0,40 (0,13;1,14)	3	0,17 (0,1; 0,3)	0,026
Albumin [g/dl]	2	4,35±0,29	4	4,44±0,30	0,685
NTproBNP [pg/ml]	8	1657(904;6961)	6	2115(640;4735)	0,565
Komorbiditäten					
BMI [kg/m ²]	0	30,41±6,24	0	27,13±4,01	0,060
Anämie [n, (%)]	0	7 (18,4)	0	8 (25,8)	0,561
Niereninsuffizienz [n, (%)]	0	16 (42,1)	0	9 (29,0)	0,319
Diabetes mellitus [n, (%)]	1	26 (70,3)	5	14 (53,8)	0,198
Depression (PHQ-9) [n, (%)]	2	5 (13,9)	2	3 (10,3)	0,723

SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, N: Anzahl, #: Anzahl fehlender Werte, HI: Herzinsuffizienz, NYHA: New York Heart Association, Rg's: Rasselgeräusche, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDED = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, sPAP= systolischer pulmonalerarterieller Druck, SpO₂: Sauerstoffsättigung, pO₂: kapillärer Sauerstoffpartialdruck, pCO₂: kapillärer Kohlendioxidpartialdruck, CRP: C-reaktives Protein, NTproBNP: N-terminales pro B-Typ-natriuretisches Peptid, BMI: Body Mass Index.

3. Ergebnisse

Tabelle 10: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten mit und ohne therapiepflichtige SBAS.

N= 69	Therapie- pflichtige SBAS		Keine SBAS / nicht-therapie- pflichtige SBAS		p
	#	n = 38	#	n = 31	
Klassische SBAS Symptome					
Tagesmüdigkeit* [n, (%)]	0	26 (21,2)	0	19 (20,8)	1,000
Punktzahl im ESS	5	7,0±3,82	7	7,54±3,67	0,455
Dauer des Mittagschlafs [min]	5	6,11±4,27	2	7,93±8,60	0,871
Schnarchen [n, (%)]	0	19 (50,0)	0	10 (32,2)	0,151
Beobachtete Atempausen [n, (%)]	0	8 (21,1)	0	6 (19,4)	1,000
Nächtliche Symptome der SBAS					
Nächtliches Herzrasen [n, (%)]	0	4 (10,5)	0	3 (9,7)	1,000
Nächtliche Angina Pectoris[n, (%)]	0	5 (13,2)	0	2 (6,5)	0,446
Nächtliche parox. Dyspnoe [n, (%)]	0	7 (18,4)	0	4 (12,9)	0,743
Apnea-Link™ Screening					
AHI	0	32(16,25;43,25)	0	17 (10; 21)	<0,001
ODI	0	24 (15; 40,25)	0	9 (5; 15)	<0,001
Mittlere O ₂ Sättigung	0	91,47±3,01	0	92,61±2,91	0,031

*Definition: → Kapitel 2.4.1, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, ESS = Epworth Sleepiness Scale, PND: Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI = Entsättigungsindex.

3.4.2 Patienten mit therapiepflichtiger OSA und CSA

In Tabelle 11 und Tabelle 12 sind die Charakteristika der Patienten mit therapiepflichtiger OSA und CSA aus Abbildung 8 gezeigt. Patienten mit CSA wiesen dabei ein signifikant höheres Alter ($p=0,009$) und niedrigere CRP-Werte auf ($p=0,049$). Patienten mit OSA schnarchten anamnestisch häufiger und erzielten im ESS im Mittel höhere Summenscores. Statistisch erreichten diese Unterschiede jedoch kein signifikantes Niveau.

3. Ergebnisse

Tabelle 11: Patienten mit OSA oder CSA.

N = 38	#	Therapie- pflichtige OSA n = 10	#	Therapie- pflichtige CSA n = 28	p
Demographische Daten					
Alter [Jahre]	0	59, 60±9,31	0	68,54	0,009
Männer [n, (%)]	0	9 (90,0)	0	27 (96,4)	0,462
Zeichen und Symptome der HI					
NYHA-Klasse ≥ III	0	4 (40,0)	0	13 (46,4)	1,000
Periphere Ödeme [n, (%)]	0	3 (30,0)	0	8 (28,6)	1,000
Pulmonale RG's [n, (%)]	0	1 (10,0)	0	2 (7,1)	1,000
Hämodynamik					
Blutdruck systolisch [mmHG]	0	115,7±20,42	2	114,81±16,63	0,887
Blutdruck diastolisch [mmHG]	0	75,2±13,86	2	72,88±10,26	0,915
Herzfrequenz [min ⁻¹]	0	68,60±17,27	0	69,46±11,12	0,708
Linksschenkelblock [n, (%)]	0	5 (50)	0	18 (64,3)	0,473
Vorhofflimmern [n, (%)]	0	2 (20,0)	0	7 (25,0)	1,000
Echokardiographie					
LVEF [%]	0	33,90±11,04	0	31,61±8,05	0,361
LVDED [mm]	0	65,60±9,31	0	68,14±11,41	0,630
sPAP [mmHg]	2	39,63±15,38	1	34,70±13,18	0,365
Funktionsdiagnostik					
SpO ₂ [%]	1	94,0±2,0	1	94,15±1,68	0,695
pO ₂ [mmHg]	2	69,25±8,60	3	69,48±8,19	0,674
pCO ₂ [mmHg]	2	38,63±2,92	3	38,0±4,58	0,512
Gehstrecke in 6 Minuten [m]	3	374±56	9	334±121	0,217
Ruheatemfrequenz	4	22,17±2,041	9	21,79±3,71	0,644
Genese der Herzinsuffizienz					
	0		0		0,961
Koronare Herzkrankheit [n, (%)]		5 (50,0)		16 (57,1)	
Dilatative Kardiomyopathie [n, (%)]		2 (20,0)		2 (7,1)	
Hypertonie [n, (%)]		1 (10,0)		6 (21,4)	
Laborwerte					
Leukozyten [1000/μl]	0	10,35±4,28	0	7,84±1,95	0,054
CRP [mg/dl]	1	1,09 (0,26;2,08)	3	0,36 (0,1;0,86)	0,049
Albumin [g/dl]	0	4,32±0,29	0	4,36±0,29	0,845
NTproBNP [pg/ml]	2	2626(577;2526)	6	1819(904;7761)	0,425
Komorbiditäten					
BMI [kg/m ²]	0	31,98±17,27	0	29,85±5,67	0,371
Anämie [n, (%)]	0	2 (20,0)	0	5 (17,9)	1,000
Niereninsuffizienz [n, (%)]	0	4 (40,0)	0	12 (42,9)	1,000
Diabetes mellitus [n, (%)]	0	7 (70,0)	1	19 (70,4)	1,000
Depression (PHQ-9) [n, (%)]	0	2 (20,0)	2	3 (11,5)	0,603

OSA: Obstruktive Schlafapnoe, CSA: Zentrale Schlafapnoe, N: Anzahl, #: Anzahl fehlender Werte, HI: Herzinsuffizienz, NYHA: New York Heart Association, Rg's: Rasselgeräusche, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDED = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, sPAP= systolischer pulmonalarterieller Druck, SpO₂: Sauerstoffsättigung, pO₂: kapillärer Sauerstoffpartialdruck, pCO₂: kapillärer Kohlendioxidpartialdruck, CRP: C-reaktives Protein, NTproBNP: N-terminales pro B-Typ-natriuretisches Peptid, BMI: Body Mass Index.

Tabelle 12: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten mit OSA oder CSA.

N = 38	#	Therapie-	#	Therapie-	P
		pflichtige OSA		n = 10	
Klassische SBAS Symptome					
Tagesmüdigkeit* [n, (%)]	0	2 (20,0)	5	5 (21,7)	1,000
Punktzahl im ESS	0	8,4±3,85	5	6,39±3,74	0,057
Dauer des Mittagschlafs [min]	0	21±32	5	48±45	0,106
Schnarchen [n, (%)]	0	8 (80,0)	0	11 (39,3)	0,062
Beobachtete Atempausen [n, (%)]	0	2 (20,0)	0	6 (21,4)	1,000
Nächtliche Symptome der SBAS					
Nächtliches HR [n, (%)]	0	1 (10,0)	0	3 (10,7)	1,000
Nächtliche AP [n, (%)]	0	2 (20,0)	0	3 (10,7)	0,592
Nächtliche parox. Dyspnoe [n, (%)]	0	1 (10,0)	0	6 (21,4)	0,650
Apnea-Link™ Screening					
AHI	0	24 (15,5; 35)	0	35,5 (15,5;51,5)	0,304
ODI	0	23 (23; 28,25)	0	28,5(15,25;44,75)	0,416
Mittlere O ₂ Sättigung	0	92,0±1,94	0	91,29±3,32	0,650

*Definition: → Kapitel 2.4.1, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, CSA: Zentrale Schlafapnoe, ESS = Epworth Sleepiness Scale, PND: Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI = Entsättigungsindex.

3.4.3 Einfluss der Polysomnographie-Diagnose auf die Mortalität

Mittels Cox-Regression wurde der Einfluss der therapiepflichtigen SBAS auf die Mortalität untersucht. Abbildung 9 zeigt, dass Patienten mit CSA stärker gefährdet zu sein scheinen, wenngleich hier bei relativ kleinen Fallzahlen kein statistisch signifikantes Niveau erreicht wurde (p=0,069).

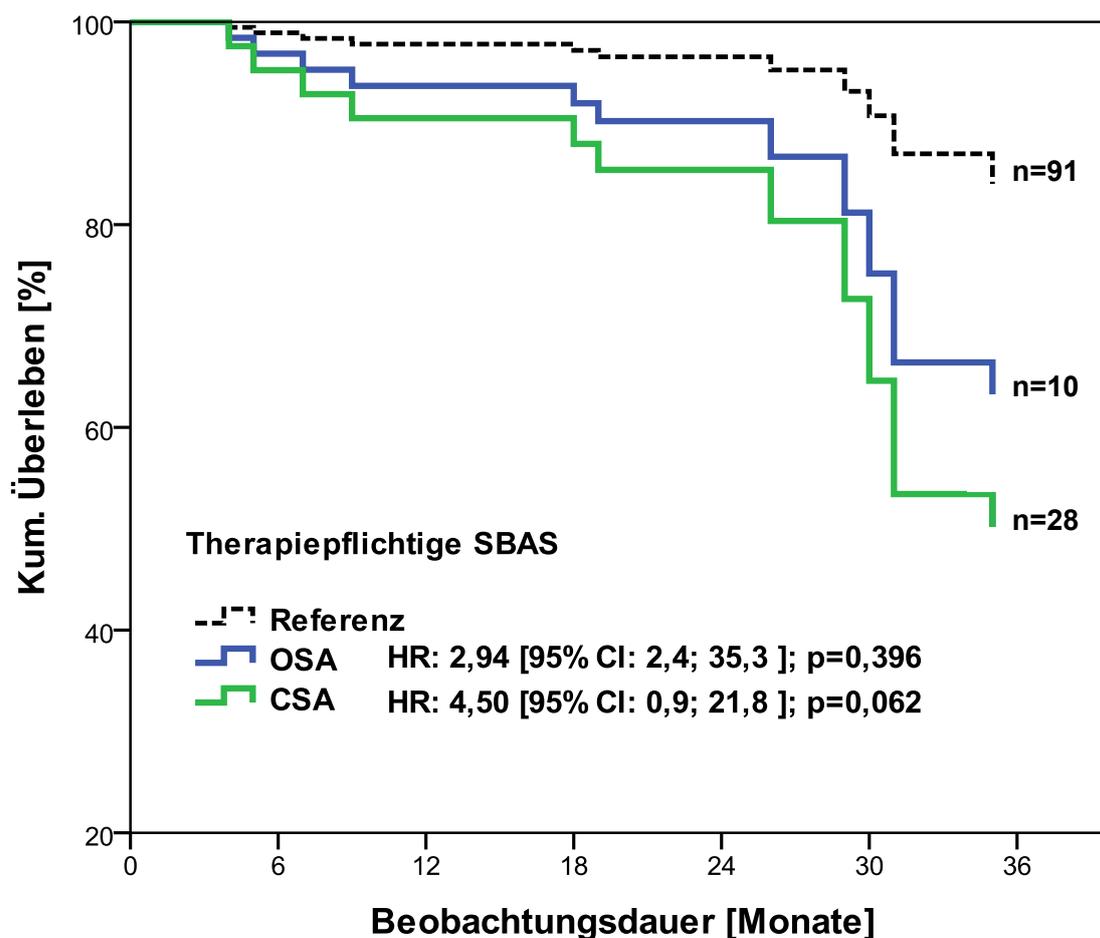


Abbildung 9: Einfluss der therapiepflichtigen SBAS auf die Mortalität (Kaplan-Meier-Kurve).

SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, CSA: Zentrale Schlafapnoe, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall.

3.5 Diagnostischer Schwellenwert im ambulanten SBAS-Screening

Mit Hilfe von ROC Analysen wurde das ambulante SBAS-Screening hinsichtlich seiner diagnostischen Aussagekraft bei herzinsuffizienten Patienten validiert. Die ROC-Analysen beziehen sich zunächst auf alle 69 Patienten, die mittels Polysomnographie durch den Schlafmediziner untersucht wurden (→ Kapitel 3.4). Die folgenden Grafiken zeigen die ROC-Kurven der im SBAS-Screening gemessenen Werte für AHI und ODI bezogen auf die Diagnose einer therapiepflichtigen SBAS durch den Schlafmediziner.

Um zu prüfen, ob die in der schlafmedizinischen Screening-Untersuchung geläufigen Parameter AHI und ODI eine unterschiedliche Wertigkeit aufzeigen

wurden zusätzlich Parameter-Kombinationen mit jeweils unterschiedlicher Wichtung von AHI und ODI in die Analysen mit einbezogen. Die Parameterkombinationen waren:

- $(\text{AHI} + \text{ODI})/2$
- $(2 \cdot \text{AHI} + \text{ODI})/3$
- $(\text{AHI} + 2 \cdot \text{ODI})/3$

Abbildung 10 zeigt die ROC-Analysen für alle 69 Patienten mit gültiger Polysomnographie-Diagnose.

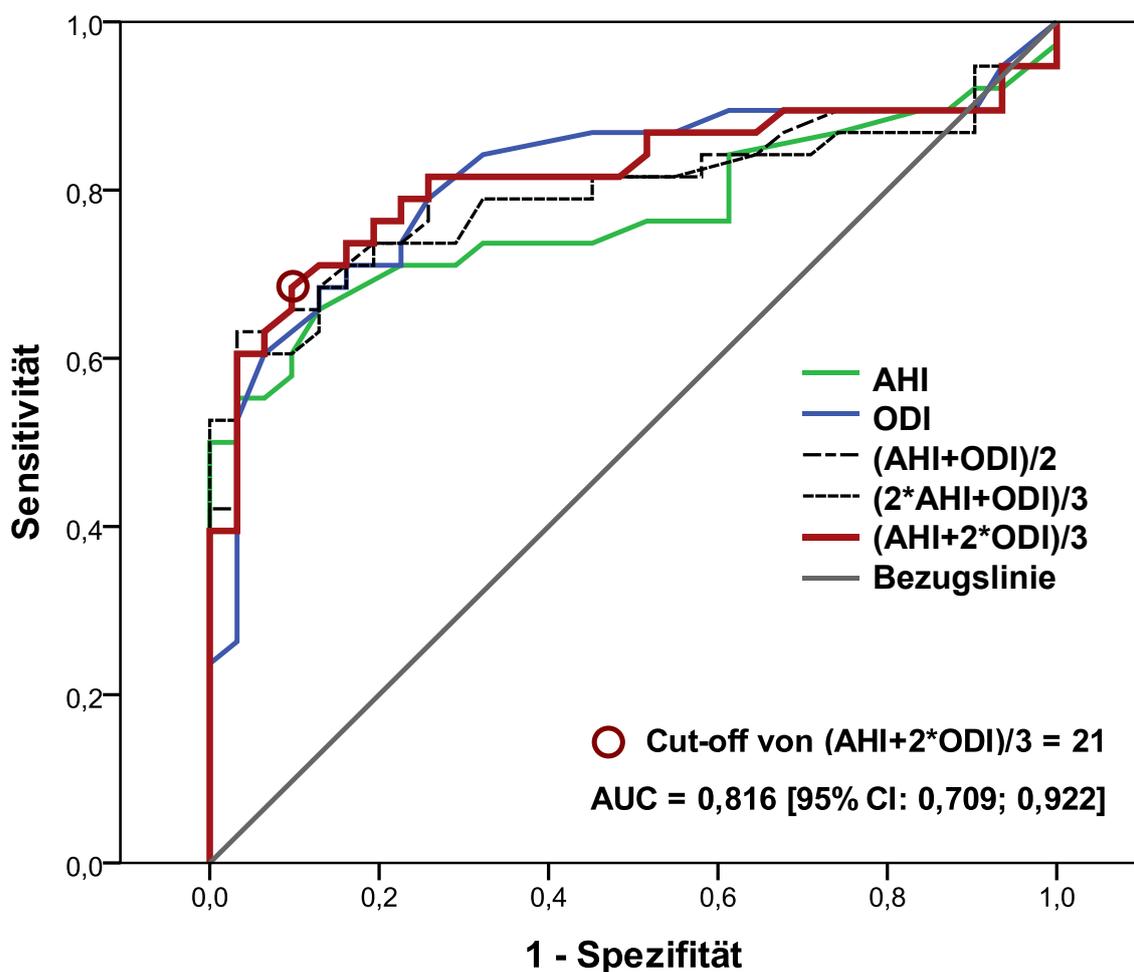


Abbildung 10: Diagnostische Treffsicherheit für eine therapiepflichtige SBAS (ROC-Kurve).

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI: Ent sättigungsindex, AUC: Fläche unter der Kurve, CI: Konfidenzintervall.

Die Berechnung der Fläche unter der Kurve (AUC) ergab für die einzelnen Parameter folgende Werte: 0,770 (AHI), 0,816 (ODI), 0,806 $(\text{AHI} + \text{ODI})/2$, 0,792 $(2 \cdot \text{AHI} + \text{ODI})/3$, 0,816 $(\text{AHI} + 2 \cdot \text{ODI})/3$.

Der ODI zeigte sich sowohl im Kurvenverlauf als auch in der berechneten Fläche unter der Kurve dem AHI überlegen. Den höchste AUC Wert von 0,816 wurde durch die Parameterkombination $(AHI+2*ODI)/3$ erreicht. Die größtmögliche diagnostische Trennschärfe lag hier mit einer Sensitivität von 0,658 und Spezifität von 0,903 bei einem Cut-off Wert von $(AHI+2*ODI)/3 \geq 21/h$. Um eine bessere Vergleichbarkeit mit bereits vorhandenen Forschungsergebnissen herzustellen, wurden auch die Cut-off Werte für den AHI und ODI ermittelt.

Tabelle 13 zeigt die Cut-Off Werte für die Screeningparameter AHI, ODI und $(AHI+2*ODI)/3$ mit größtmöglicher Sensitivität und Spezifität zur Vorhersage einer durch den Schlafmediziner nach Polysomnographie diagnostizierten therapiepflichtigen SBAS. Ebenfalls gezeigt werden positiv und negativ prädiktive Werte.

Tabelle 13: Cut-off Werte mit der jeweils besten diagnostischen Trennschärfe für eine therapiepflichtige SBAS.

	AHI	ODI	$(AHI+2*ODI)/3$
Cut-off	22,5/h	20,5/h	21/h
Sensitivität	0,66	0,68	0,66
Spezifität	0,87	0,87	0,90
PPV	0,862	0,867	0,897
NPV	0,675	0,692	0,700

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI: Entsättigungsindex, PPV: Positiv prädiktiver Wert; NPV: Negativ prädiktiver Wert.

3.5.1 Einfluss der Latenz zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie

Die Zeitspanne zwischen SBAS-Screening und Durchführung der Polysomnographie betrug im Median 74 (41; 134) Tage, unterlag jedoch einer breiten Streuung (Minimum 8, Maximum 833 Tage). Es zeigte sich dabei, dass Patienten mit niedrigerem AHI im Screening eine deutlich längere Latenz zwischen Screening und Polysomnographie erfuhren. Bei einem Screening-AHI < 5 lag die Latenz im Mittel bei 520 ± 271 Tagen, bei einem Screening-AHI von 5-9 im Mittel bei 287 ± 285 Tagen, bei einem Screening-AHI von 10-29 im Mittel bei 103 ± 87 Tagen und bei einem Screening-AHI von ≥ 30 bei 71 ± 68 Tagen. Abbildung 11 zeigt exemplarisch die ROC-Kurvenverläufe für eine jeweilige

3. Ergebnisse

Latenz zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie von maximal 300, 90 beziehungsweise 40 Tagen.

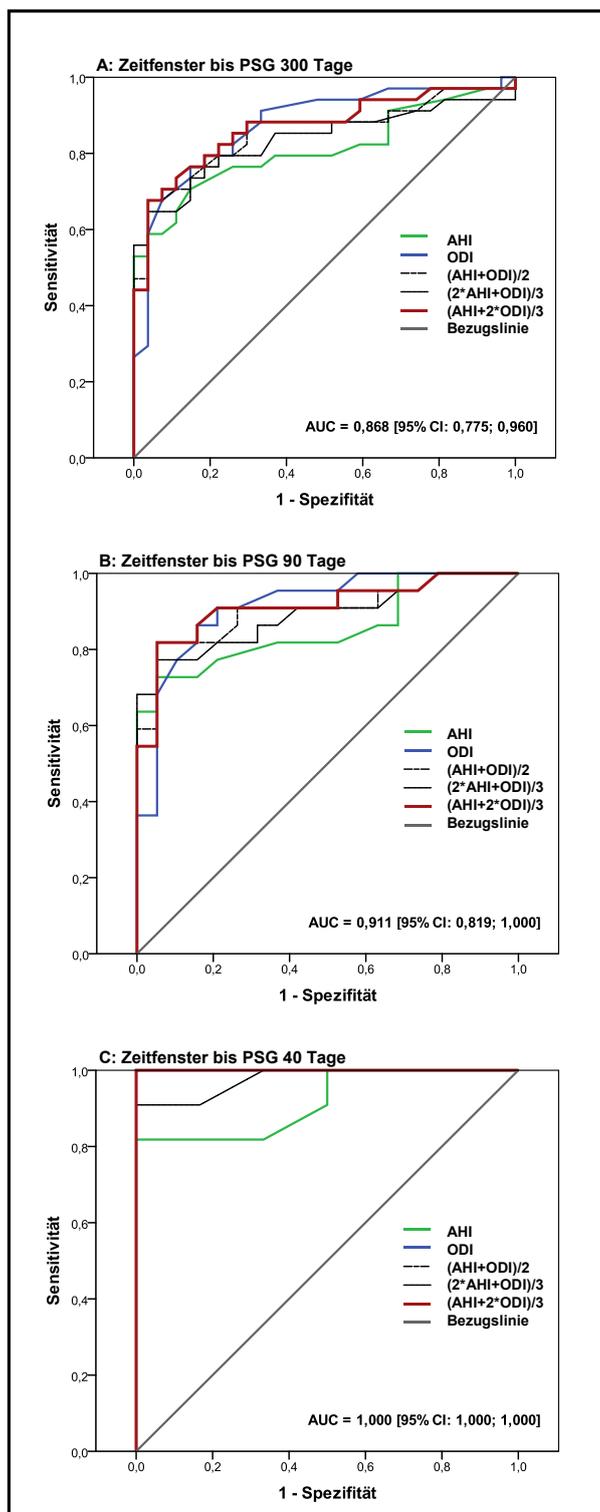


Abbildung 11: ROC-Veränderung nach konsekutivem Ausschluss von Patienten mit großem Abstand zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie.

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI: Enttäigungsindex, AUC: Fläche unter der Kurve, CI: Konfidenzintervall.

3. Ergebnisse

Abbildung 12 zeigt die jeweils in den ROC-Analysen errechneten AUC-Werte in Abhängigkeit des Zeitfensters zwischen ambulantem SBAS-Screening und Polysomnographie.

Durch konsekutiven Ausschluss der Patienten mit deutlicher Verzögerung zwischen ambulantem SBAS-Screening und Polysomnographie konnte eine Zunahme der AUC erreicht werden.

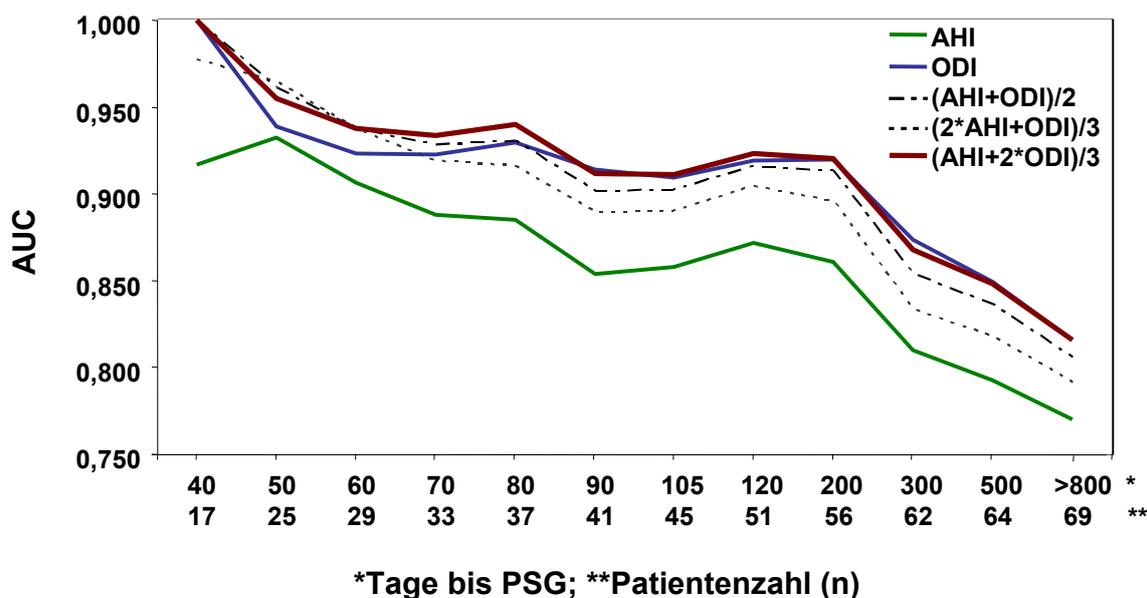


Abbildung 12: Abhängigkeit der diagnostischen Treffsicherheit des ambulanten SBAS-Screenings vom Zeitfenster bis zur Polysomnographie.

AHI:Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI: Enttäigungsindex, AUC: Fläche unter der Kurve, PSG: Polysomnographie.

Auch hier lag die AUC des klassischen Screening-Parameters AHI deutlich unter dem ODI bzw. den Parameterkombinationen. Zwischen 60 und 200 Tagen Latenz bis zur Polysomnographie blieb die Vorhersagekraft der Screening-Parameter nahezu konstant (waagerechter Kurvenverlauf). Bei einer sehr kurzen Latenz von <60 Tagen zwischen Screening und Polysomnographie nahm die Vorhersagekraft zu, bei einer Latenz von > 200 Tagen dagegen stark ab.

Tabelle 14 stellt Patienten mit <60 Tagen, 60-200 Tagen sowie >200 Tagen zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie vergleichend gegenüber.

Tabelle 14: Dynamik der SBAS – Analyse der Aussagekraft des ambulanten SBAS Screenings im zeitlichen Verlauf.

	Tage bis PSG: <60 n=29		Tage bis PSG: 60 - 200 n=26		Tage bis PSG: >200 n=13	
	Ja	Nein	Ja	Nein	Ja	Nein
SBAS durch Schlafmediziner						
(AHI+2*ODI)/3 <21	2	11	3	12	7	4
(AHI+2*ODI)/3 ≥21	14	2	10	1	2	0
Sensitivität	0,88		0,77		0,22	
Spezifität	0,85		0,92		1,00	
PPV	0,88		0,91		1,00	
NPV	0,85		0,80		0,36	

PSG: Polysomnographie, SBAS: Schlafbezogenen Atmungsstörung, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI: Entsättigungsindex, PPV: Positiv prädiktiver Wert, NPV: negativ prädiktiver Wert

Bei zunehmender Latenz zwischen Screening und Polysomnographie ist, einhergehend mit einer gesteigerten Spezifität, eine deutliche Abnahme der Sensitivität des Screenings zu beobachten. Der positive Vorhersagewert nimmt mit der Latenz zwischen Screening und Polysomnographie etwas zu, während der negative Vorhersagewert durch eine erhöhte Rate an „falsch-negativen“ Screening Ergebnissen abnimmt. Die weiterführende Interpretation der Ergebnisse aus Tabelle 14 gibt Kapitel 4.5.

3.5.2 Patienten mit Verdacht auf therapiepflichtige SBAS

Anhand des ermittelten diagnostischen Schwellenwertes von $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3 \geq 21/\text{h}$ wurden alle 131 Patienten in zwei Subgruppen aufgeteilt. Tabelle 15 und Tabelle 16 zeigen Patienten mit und ohne Verdacht auf eine therapiepflichtige SBAS zum Zeitpunkt des SBAS-Screenings. Bei 34 Patienten (26%) bestand mit einem $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3 \geq 21$ der Verdacht auf eine therapiepflichtige SBAS. Sie hatten im Vergleich zu Patienten ohne Verdacht auf eine therapiepflichtige SBAS signifikant häufiger peripherer Ödeme ($p=0.015$). Laborchemisch war das CRP in dieser Gruppe signifikant höher als in der Gruppe ohne Verdacht auf therapiepflichtige SBAS ($p=0,034$). Sowohl die klassischen als auch die nächtlichen Symptome der SBAS zeigten in der Gruppe mit Verdacht auf therapiepflichtige SBAS tendenziell höhere Werte, erreichten jedoch nur bei der Kategorie „beobachtete Atempausen“ und „nächtliche AP“ statistische Signifikanz (jeweils $p<0,05$). Aufgrund der Selektion eines auf AHI und ODI basierenden Indexparameters waren die im SBAS-Screening gemessenen AHI-

3. Ergebnisse

und ODI-Werte als auch die mittlere O₂ Sättigung in diesem Gruppenvergleich hochsignifikant unterschiedlich (jeweils p<0.001).

Tabelle 15: Patienten mit und ohne Verdacht auf therapiepflichtige SBAS im Screening.

N=131	#	Index ≥ 21/h n = 34	#	Index < 21/h n = 97	P
Demographische Daten					
Alter [Jahre]	0	67,18±12,29	0	67,86±13,52	0.697
Männer [n, (%)]	0	32 (94,1)	0	78 (80,4)	0.061
Zeichen und Symptome HF					
NYHA-Klasse ≥ III [n, %]		16 (47,1)		37 (38,1)	0,419
Periphere Ödeme [n, (%)]	0	13 (38,2)	0	16 (16,5)	0,015
Pulmonale Rasselgeräusche [n, (%)]	0	3 (8,8)	0	6(6,2)	0.695
Hämodynamik					
Blutdruck systolisch [mmHG]	1	117,73±15,68	3	120,46±17,411	0.462
Blutdruck diastolisch [mmHG]	1	75,82±11,02	4	72,41±10,15	0.135
Herzfrequenz [min ⁻¹]	0	68,65±12,78	1	67,71±10,87	0.736
Linksschenkelblock [n, (%)]	0	18 (52,9)	0	43 (44,3)	0.428
Vorhofflimmern [n, (%)]	0	8(23,5)	0	18 (18,6)	0.532
Echokardiographie					
LVEF [%]	0	34,21±8,80	0	34,20±7,97	0.846
LVDED [mm]	0	66,76±18,40	2	65,43±12,29	0.828
sPAP [mmHg]	2	36,78±13,90	7	21,97±5,57	0.095
Funktionsdiagnostik					
SpO ₂ [%]	3	94,19±2,17	16	94,49±1,96	0.696
pO ₂ [mmHg]	6	71,64±8,74	21	71,36±9,84	0.590
pCO ₂ [mmHg]	6	37,39±4,65	21	37,45±3,75	0.874
Gehstrecke in 6 Minuten [m]	9	343±110	56	377±95	0.223
Ruheatemfrequenz	10	21,04±3,06	61	21,97±5,57	0.740
Genese der Herzinsuffizienz					
	0		0		0.130
Koronare Herzkrankheit [[n, (%)]		20 (58,8)		46 (47,4)	
Dilatative Kardiomyopathie [n, (%)]		4 (11,8)		31 (32,0)	
Hypertonie [n, (%)]		4 (11,8)		10 (10,3)	
Laborwerte					
Leukozyten [1000/μl]	0	8,49±2,86	0	7,57±2,09	0.076
CRP [mg/dl]	5	0,51(0,16; 1,39)	10	0,22 (0,11;0,63)	0.034
Albumin [g/dl]	3	4,49±0,74	8	4,47±0,41	0.177
NTproBNP [pg/ml]	10	1810(659;8198)	25	1094(628;3566)	0.190
Komorbiditäten					
BMI [kg/m ²]	1	30,05±6,34	3	27,66±4,89	0.096
Anämie [n, (%)]	0	4 (11,8)	0	21 (21,6)	0.310
Niereninsuffizienz [n, (%)]	0	12 (35,3)	0	35 (36,1)	0.934
Diabetes mellitus [n, (%)]	5	18 (62,1)	12	50 (58,8)	0.829
Depression (PHQ-9) [n, (%)]	4	5 (16,7)	20	8 (10,4)	0.510

Index: (AHI+2*ODI)/3, N: Anzahl, #: Anzahl fehlender Werte, HI: Herzinsuffizienz, NYHA: New York Heart Association, Rg's: Rasselgeräusche, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDED = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, sPAP= systolischer pulmonalarterieller Druck, SpO₂: Sauerstoffsättigung, pO₂: kapillärer Sauerstoffpartialdruck, pCO₂: kapillärer Kohlendioxidpartialdruck, CRP: C-reaktives Protein, NTproBNP: N-terminales pro B-Typ-natriuretisches Peptid, BMI: body Mass Index.

3. Ergebnisse

Tabelle 16: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten mit und ohne Verdacht auf therapiepflichtige SBAS im Screening.

N=131	#	Index \geq 21/h		Index $<$ 21/h		p
		#	n = 34	#	n = 97	
Klassische SBAS Symptome						
Tagesmüdigkeit* [n, (%)]	2	5 (15,6)	37	15 (25,0)	0.427	
Punktzahl im ESS	2	6,75 \pm 3,72	37	7,48 \pm 4,50	0.490	
Dauer des Mittagschlafs [min]	6	30 (0; 60)	25	30 (0; 60)	0.617	
Schnarchen [n, (%)]	0	17 (50,0)	0	32 (33,0)	0.100	
Beobachtete Atempausen [n, (%)]	0	9 (26,5)	0	9 (9,3)	0.019	
Nächtliche Symptome der SBAS						
Nächtliches Herzrasen [n, (%)]	0	5 (14,7)	0	6 (6,2)	0.152	
Nächtliche Angina Pectoris [n, (%)]	0	7 (20,6)	0	7 (7,2)	0.049	
Nächtliche parox. Dyspnoe [n, (%)]	0	8 (23,5)	0	10 (10,3)	0.080	
Apnea-Link™ Screening						
AHI	0	41,32 \pm 17,31	0	12,13 \pm 7,99	<0.001	
ODI	0	35,38 \pm 15,26	0	7,72 \pm 5,93	<0.001	
Mittlere O ₂ Sättigung	0	91,32 \pm 3,05	0	93,03 \pm 2,83	<0.001	

*Definition: → Kapitel 2.4.1, Index: (AHI+2*ODI)/3, ESS = Epworth Sleepiness Scale, PND: Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI = Entsättigungsindex.

3.6 Prognostische Relevanz des ambulanten SBAS-Screenings

3.6.1 Assoziation der Screening-Parameter mit der Mortalität

Anhand des vollständig erfassten Überlebensstatus konnten Aussagen über die prognostische Relevanz des SBAS-Screenings getroffen werden. Mittels univariater COX-Regression wurden Vorhersagewerte der SBAS-Screening-Parameter für die Mortalität ermittelt. Die Ergebnisse in Tabelle 17 zeigen die Veränderung des Mortalitätsrisikos (Hazard Ratio, HR) für eine Zunahme des jeweiligen Parameters um 5 Ereignisse pro Stunde. Außer für den AHI konnte für alle Parameter eine signifikante Erhöhung der Hazard Ratio beobachtet werden. Beste Vorhersagewerte für die Mortalität zeigten der ODI mit einer Risikozunahme von 13,5% bei einer ODI Erhöhung um 5 Entsättigungen pro Stunde ($p=0,027$) und der Indexparameter (AHI+2*ODI)/3 mit einer Risikozunahme von 13,4% ebenfalls bei einer Zunahme um 5 Ereignisse pro Stunde.

3. Ergebnisse

Tabelle 17: Univariate COX-Regression.

	Skalierung	HR	[95% CI]	p
AHI	[pro 5 Ereignisse/h]	1,101	[0,999; 1,212]	0,51
ODI	[pro 5 Ereignisse/h]	1,135	[1,015; 1,269]	0,027
(AHI+ODI)/2	[pro 5 Ereignisse/h]	1,129	[1,012; 1,159]	0,030
(2*AHI+ODI)/3	[pro 5 Ereignisse/h]	1,121	[1,008; 1,246]	0,035
(AHI+2*ODI)/3	[pro 5 Ereignisse/h]	1,134	[1,014; 1,268]	0,027

AHI: Apnoe-/ Hypopnoe-Index, ODI: Entsättigungsindex, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall.

Anhand der Charakteristika der verstorbenen Patienten wurde eine Analyse mortalitätsrelevanter Confounder durchgeführt. Alter, Geschlecht, NYHA-Klasse \geq III, systolischer pulmonal-arterieller Druck, Leukozyten, CRP, Diabetes mellitus, chronische Niereninsuffizienz und die Höhe des NTproBNP-Wertes konnten als solche aus den Tabelle 5 und Tabelle 6 (\rightarrow Kapitel 3.1 und 3.2) identifiziert werden. Die Leukozyten und das CRP befanden sich im subklinischen Bereich und wurden deshalb nicht in ein Regressionsmodell aufgenommen. Aufgrund der niedrigen Ereignisrate von nur 21 verstorbenen Patienten im Beobachtungszeitraum wurden für die weiteren Berechnungen bivariate COX-Regressionsmodelle gewählt. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 18. In Analogie zu Tabelle 17 bezieht sich die Hazard Ratio auch hier auf eine Veränderung des jeweiligen Messparameters um 5 Ereignisse pro Stunde.

3. Ergebnisse

Tabelle 18: Bivariate COX-Regressionen.

Pro 5 Ereignisse/h	Alter	Ge- schlecht	NYHA ≥ III	sPAP	DM	CNI	NT- proBNP
	n=20	n=20	n=20	n=20	n=18	n=20	n=16
AHI							
HR	1,10	1,10	1,06	1,12	1,09	1,08	1,01
[95%CI]	[0,99; 1,21]	[1,00; 1,22]	[0,96; 1,17]	[1,01; 1,24]	[0,99; 1,20]	[0,99; 1,19]	[0,88; 1,17]
p	0,074	0,059	0,234	0,029	0,67	0,100	0,868
ODI							
HR	1,13	1,14	1,10	1,11	1,13	1,11	1,21
[95%CI]	[1,01; 1,64]	[1,01; 1,27]	[0,98; 1,23]	[0,99; 1,25]	[1,00; 1,28]	[1,00; 1,24]	[1,02; 1,43]
p	0,038	0,031	0,099	0,067	0,042	0,056	0,031
(AHI+ODI)/2							
HR	1,12	1,13	1,09	1,13	1,12	1,11	1,01
[95%CI]	[1,00; 1,26]	[1,01; 1,27]	[0,97; 1,22]	[1,01; 1,27]	[1,00; 1,26]	[0,99; 1,23]	[0,93; 1,30]
p	0,043	0,035	0,142	0,037	0,044	0,065	0,286
(2*AHI+ODI)/3							
HR	1,12	1,12	1,08	1,13	1,11	1,10	1,06
[95%CI]	[1,00; 1,24]	[1,01; 1,25]	[0,97; 1,20]	[1,01; 1,26]	[1,00; 1,24]	[0,99; 1,21]	[0,90; 1,25]
P	0,05	0,040	0,169	0,032	0,049	0,074	0,469
(AHI+2*ODI)/3							
HR	1,13	1,14	1,10	1,13	1,23	1,11	1,14
[95%CI]	[1,01; 1,27]	[1,01; 1,27]	[0,98; 1,23]	[1,00; 1,26]	[1,01; 1,27]	[1,00; 1,24]	[0,96; 1,35]
p	0,039	0,031	0,122	0,044	0,041	0,059	0,150

N: Anzahl, AHI:Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI: Entsättigungsindex, NYHA: New York Heart Association, sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck, CRP: C-reaktives Protein, DM: Diabetes Mellitus, CNI: Chronisch Niereninsuffizienz, NTproBNP: N-terminales pro B-Typ-natriuretisches Peptid.

Auch in diesen Regressionsmodellen war der AHI als Prädiktor für die Mortalität den übrigen Parametern unterlegen. Signifikant erhöhte Risikorate konnten für den ODI und kombinierte Indexparameter auch nach Adjustierung für Geschlecht, systolischen pulmonal-arteriellen Druck oder Diabetes mellitus erreicht werden. Für den (AHI+2*ODI)/3 bleibt die Risikorate auch nach Adjustierung für das Alter konstant erhöht. Adjustierung für die NYHA-Klasse, chronische Niereninsuffizienz oder NTproBNP neutralisierten den Effekt der erhöhten Hazard Ratio durch die Screening Parameter.

3.6.2 Identifikation von Risikopatienten

Da sowohl ein AHI als auch ein ODI >5/h bereits als pathologisch gelten (→ Kapitel 1.2.6), ist auch ein (AHI+2*ODI)/3 von >5 als pathologisch anzunehmen.

3. Ergebnisse

Zur Ermittlung eines prognostisch relevanten Schwellenwertes wurden Subgruppen anhand steigender pathologischer $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ -Werte gebildet und hinsichtlich ihres Mortalitätsrisikos durch Cox-Regressionen verglichen: $<6/h$ versus $\geq 6/h$, $<7/h$ versus $\geq 7/h$, $<8/h$ versus $\geq 8/h$, $<9/h$ versus $\geq 9/h$.

Die Überlebenskurve in Abbildung 13 zeigt, dass ab einem $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ von ≥ 9 die Mortalität in unserem Kollektiv (N=131) signifikant erhöht war ($p=0,043$).

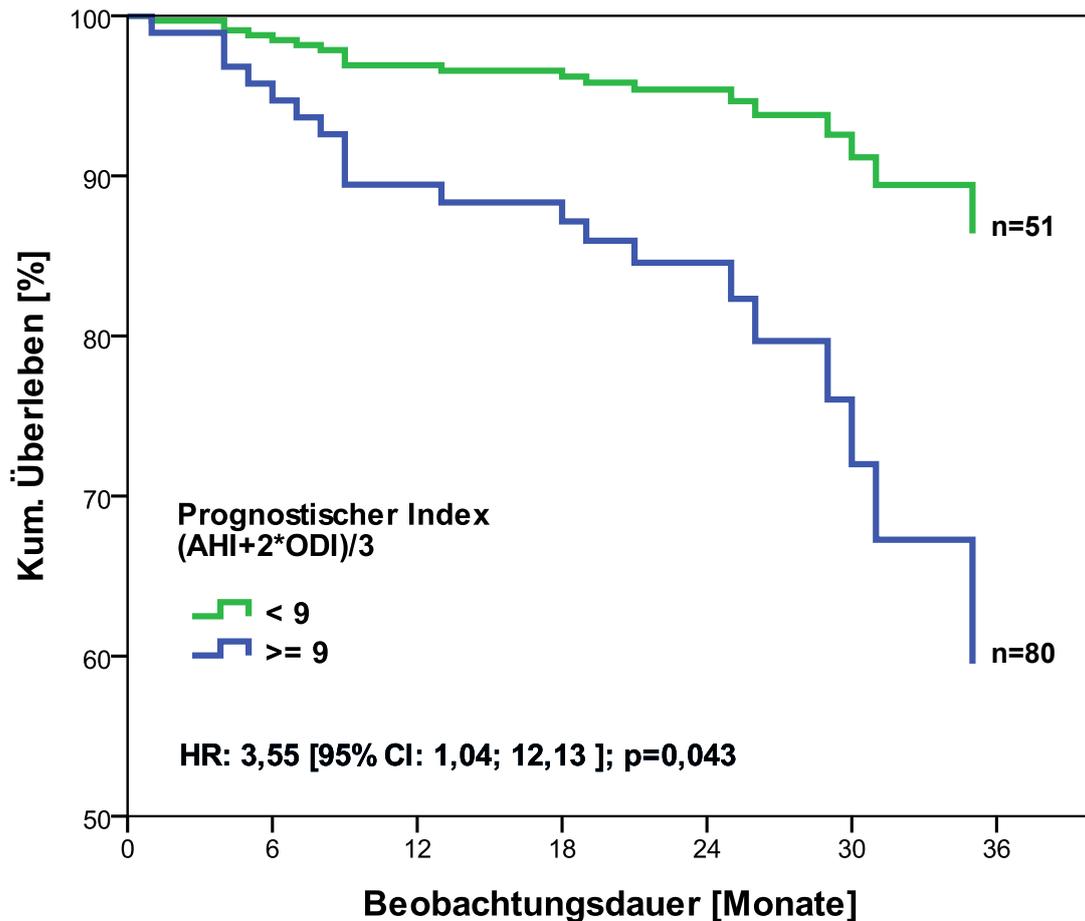


Abbildung 13: Identifikation von Risikopatienten anhand des prognostischen Schwellenwertes.

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI: Entsättigungsindex, HR: Hazard Ratio, CI: Konfidenzintervall

Tabelle 19 und Tabelle 20 vergleichen Patienten ober- und unterhalb dieses prognostischen Schwellenwertes. Statistisch signifikante Unterschiede in beiden Gruppen ergaben sich für die NYHA-Klasse \geq III ($p=0,028$) sowie die Parameter systolischer pulmonal-arterieller Druck ($p=0,009$), Leukozyten ($p=0,024$), NTproBNP ($p=0.05$), BMI (0,036), Diabetes mellitus (0.031) und „beobachtete

3. Ergebnisse

Atempausen“ (p=0,043). Die SBAS-Screening-Parameter erreichten alle ein statistisch hochsignifikantes Niveau (p=<0,001).

Tabelle 19: Patienten ober- / unterhalb der prognostisch relevanten Schwelle im ambulanten Screening.

N=131	#	Index ≥ 9/h n = 81	#	Index < 9/h n = 50	p
Demographische Daten					
Alter [Jahre]	0	68,58±10,65	0	66,22±11,40	0.513
Männer [n, (%)]	0	72 (88,9)	0	38 (76,0)	0.084
Zeichen und Symptome HF					
NYHA-Klasse ≥ III [n, %]		39 (48,1)		14 (28,0)	0.028
Periphere Ödeme [n, (%)]	0	22 (27,2)	0	7 (14,0)	0.087
Pulmonale Rasselgeräusche [n, (%)]	0	8 (9,9)	0	1 (2,0)	0.153
Hämodynamik					
Blutdruck systolisch [mmHG]	1	119,18±17,02	1	120,72±17,00	0.801
Blutdruck diastolisch [mmHG]	2	73,16±10,23	3	73,53±10,23	0.682
Herzfrequenz [min ⁻¹]	1	67,81±10,92	0	68,18±12,13	0.891
Linksschenkelblock [n, (%)]	0	38 (46,9)	0	23 (46,0)	0.919
Vorhofflimmern [n, (%)]	0	19 (23,5)	0	7 (14,0)	0.260
Echokardiographie					
LVEF [%]	0	34,23±8,50	0	34,14±7,66	0.818
LVDED [mm]	0	66,34±14,26	2	64,90±10,65	0.585
sPAP [mmHg]	2	35,59±13,21	7	30,65±12,76	0.009
Funktionsdiagnostik					
SpO ₂ [%]	12	94,26±2,11	7	94,65±1,85	0.472
pO ₂ [mmHg]	19	70,79±9,73	8	72,43±9,22	0.446
P	19	37,53±4,11	8	37,29±3,85	0.868
CO ₂ [mmHg]					
Gehstrecke in 6 Minuten [m]	38	358±108	27	376±89	0.415
Ruheatemfrequenz	42	21,49	29	30,65±6,41	0.824
Genese der Herzinsuffizienz					
	0		0		0.339
Koronare Herzkrankheit [n, (%)]		42 (51,9)		24 (48,0)	
Dilatative Kardiomyopathie [n, (%)]		18 (22,2)		17 (34,0)	
Hypertonie [n, (%)]		11 (13,6)		3 (6,0)	
Laborwerte					
Leukozyten [1000/μl]	0	8,18±2,55	0	7,21±1,80	0.024
CRP [mg/dl]	9	0,27 (0,12;1,07)	6	0,24 (0,11;0,47)	0.214
Albumin [g/dl]	6	4,48±0,62	5	4,47±0,27	0.176
NTproBNP [pg/ml]	23	1838(816;5504)	12	842 (441; 3291)	0.051
Komorbiditäten					
BMI [kg/m ²]	2	29,12±5,64	2	27,05±4,63	0.036
Anämie [n, (%)]	0	15 (18,5)	0	10 (20,0)	0.823
Niereninsuffizienz [n, (%)]	0	29 (25,8)	0	18 (36,0)	0.982
Diabetes mellitus [n, (%)]	10	48 (67,6)	7	20 (46,5)	0.031
Depression (PHQ-9) [n, (%)]	16	10 (15,4)	8	3 (7,1)	0.241

Index: (AHI+2*ODI)/3, N: Anzahl, #: Anzahl fehlender Werte, HI: Herzinsuffizienz, NYHA: New York Heart Association, Rg's: Rasselgeräusche, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, LVDED = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser, sPAP= systolischer pulmonalarterieller Druck, SpO₂: Sauerstoffsättigung, pO₂: kapillärer Sauerstoffpartialdruck, pCO₂: kapillärer Kohlendioxidpartialdruck, CRP: C-reaktives Protein, NTproBNP: N-terminales pro B-Typ-natriuretisches Peptid, BMI: Body Mass Index.

3. Ergebnisse

Tabelle 20: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten ober- / unterhalb der prognostisch relevanten Schwelle im ambulanten Screening.

N=131	#	Index \geq 9/h		Index $<$ 9/h		p
		#	n = 81	#	n = 50	
Klassische SBAS Symptome						
Tagesmüdigkeit* [n, (%)]	21	14 (23,3)	18	6 (18,8)	0.792	
Punktzahl im ESS	21	7,47 \pm 4,15	18	6,78 \pm 4,43	0.342	
Dauer des Mittagschlafs [min]	19	30 (0; 60)	12	30 (0; 60)	0.904	
Schnarchen [n, (%)]	0	33 (40,7)	0	16 (32,0)	0.356	
Beobachtete Atempausen [n, (%)]	0	15 (18,5)	0	3 (6,0)	0.043	
Nächtliche Symptome der SBAS						
Nächtliches Herzrasen [n, (%)]	0	7 (8,6)	0	4 (8,0)	0.898	
Nächtliche Angina Pectoris [n, (%)]	0	9 (11,1)	0	5 (10,0)	0.842	
Nächtliche parox. Dyspnoe [n, (%)]	0	13 (16,0)	0	5 (10,0)	0.436	
Apnea-Link™ Screening						
AHI	0	22 (15,5; 35,5)	0	7 (4; 10)	<0.001	
ODI	0	17 (11; 26,5)	0	3 (2; 5)	<0.001	
Mittlere O ₂ Sättigung	0	91,94 \pm 3,10	0	93,64 \pm 2,44	<0.001	

Definition: \rightarrow Kapitel 2.4.1, Index: $(\text{AHI}+2\text{ODI})/3$, ESS = Epworth Sleepiness Scale, PND: Paroxysmale nächtliche Dyspnoe, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI = Entsättigungsindex.

3.7 SBAS-Screening zur Versorgungsstratifizierung

Tabelle 21: Konventionelle und neue Indexparameter im SBAS-Screening.

		Ambulanter SBAS-Screening-AHI					Gesamt	
		<5	5-10	10-15	15-29	\geq 30		
Indexparameter (AHI+2*ODI)/3	<9	n	13	22	10	5	0	50
		%	81,3%	84,6%	45,5%	12,8%	0,0%	38,2%
	9 - 20	n	3	4	12	24	4	47
		%	18,8%	15,4%	54,5%	61,5%	14,3%	35,9%
	\geq 21	n	0	0	0	10	24	34
		%	0,0%	0,0%	0,0%	25,6%	85,7%	26,0%
	Gesamt	n	16	26	22	39	28	131
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, ODI: Entsättigungsindex, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung.

Für eine Risikostratifizierung von Herzinsuffizienzpatienten anhand des ambulanten Screenings wurden in Tabelle 21 die AHI Werte, wie sie in der klinischen Routine häufig Verwendung finden, gegen den neu ermittelten Indexparameter $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ aufgetragen. 13 Patienten hatten einen AHI $<$ 5 und einen $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3 <$ 9. Damit ist sowohl durch die klassische Wertung einer SBAS als auch durch den neuen Indexparameter ein erhöhtes Mortalitätsrisiko unwahrscheinlich. Als Risikopatienten für das Vorliegen einer leichtgradigen SBAS wurden durch den AHI 48 Patienten identifiziert, durch den

3. Ergebnisse

(AHI+2*ODI)/3 47. Als Patienten mit Verdacht auf eine therapiepflichtige SBAS wurden durch den AHI 67, durch den (AHI+2*ODI)/3 34 Patienten charakterisiert.

Aufgrund der bisher fehlenden Validierung des ApneaLink™ bei herzinsuffizienten Patienten und fehlenden Standards zur Interpretation des AHI in diesem Kollektiv (→ Kapitel 1.3.5), wurden in Tabelle 22 verschiedene aus der klinischen Routine und Literatur bekannte AHI Cut-off Werte (→ Kapitel 1.2.6) mit dem in dieser Arbeit identifizierten Indexparameter (AHI+2*ODI)/3 und den hier validierten Cut-off Werten verglichen.

Tabelle 22: Polysomnographie-Optimierungspotential durch den neuen Indexparameter im SBAS-Screening.

	AHI	(AHI+2*ODI)/3	Einzusparende PSG-Untersuchungen [n; %]
Cut-off	>5	≥9	
PSG Indikationen[n]	115	81	34 (30%)
Cut-off	≥10	≥21	
PSG Indikationen [n]	89	34	55 (62%)
Cut-off	≥15	≥21	
PSG Indikationen [n]	67	34	33 (49%)

AHI: Apnoe- Hypopnoe-Index; ODI: Entsättigungsindex; PSG: Polysomnographie; n: Anzahl.

Bei verbesserter Sensitivität und Spezifität (→ Kapitel 3.5) können, wie in Tabelle 22 gezeigt durch den (AHI+2*ODI)/3 je nach zugrunde gelegtem Risikostratifizierungsmodell 34-55 Polysomnographien eingespart werden. Dies entspricht einem Optimierungspotential von 30-62%.

4 Diskussion

Wie eingangs beleuchtet, wird die Prognose der Herzinsuffizienz maßgeblich durch ihre Komorbiditäten bestimmt (→ Kapitel 1.1.7). Insbesondere die SBAS ist dabei mit einer deutlich reduzierten Lebenserwartung und Lebensqualität der Patienten assoziiert (→ Kapitel 1, Kapitel 1.3.3). Sowohl obstruktive, vor allem aber zentrale Formen der SBAS treten hierbei im herzinsuffizienten Kollektiv deutlich häufiger auf als in der Normalbevölkerung (→ Kapitel 1.3.1).

Goldstandard für die Behandlung der OSA ist eine nächtliche CPAP-Therapie. Damit gibt es für die OSA ein kausal ansetzendes Therapiekonzept, dass diese effektiv verhindern kann [5] (→ Kapitel 1.2.8).

Die CSA ist dagegen aktuell weder pathophysiologisch vollständig erklärt, noch gibt es für sie ein greifendes kausales Therapiekonzept. Die Validierung und Entwicklung effektiver Therapieoptionen ist daher Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen. Die in der Literatur als vielversprechend angesehene „adaptive Servoventilation“ wird derzeit weltweit an herzinsuffizienten Patienten durch die multizentrische, randomisiert kontrollierte ServoHF Studie untersucht, sodass auch hier eine spezifische Therapie in Aussicht steht. [68-70, 72, 79].

Unabhängig davon sind wechselseitige pathophysiologische Zusammenhänge zwischen SBAS und Herzinsuffizienz bekannt. Hierbei werden besonders das Vorhandensein einer CSA und die Schwere einer CSA als Korrelat für die Schwere und das Fortschreiten einer Herzinsuffizienz gewertet (→ Kapitel 1.3.2, Kapitel 1.3.3). Dies schlägt sich in den Empfehlungen zum multimodalen Management der Herzinsuffizienz nieder [5, 10-11, 30], wobei der Verlauf einer CSA zum Therapiemonitoring der Herzinsuffizienz genutzt werden kann.

Um eine SBAS sowohl als Therapieüberwachung als auch als spezifisches Therapieziel bei Herzinsuffizienz zu etablieren, müssen den Patienten zumutbare, gesundheitsökonomisch vertretbare und in diesem Kollektiv validierte diagnostische Werkzeuge zur Verfügung stehen [5, 47].

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass sich eine therapiepflichtige SBAS durch ein ambulantes Screening zuverlässig diagnostizieren lässt. Dabei war der ODI dem AHI überlegen. Für die bestmögliche diagnostische Trennschärfe

sollte anhand der hier vorgelegten Studie eine Parameterkombination aus AHI und ODI im Sinne des Indexparameters $(AHI+2*ODI)/3$ verwendet werden. Eine spezifische Therapieindikation ist hier ab einem Wert von ≥ 21 wahrscheinlich, wogegen bereits niedrige Screening-Werte ab einem Wert von ≥ 9 als prognostisch relevant anzusehen sind. Demzufolge kann bei Patienten mit Werten zwischen 9/h und 20/h zwar auf eine schlafmedizinische Untersuchung verzichtet werden, eine engmaschige kardiologische Kontrolle inklusive wiederholten SBAS-Screenings bleibt jedoch unabdingbar.

Nach eingehender Literaturrecherche liegen aktuell keine vergleichbaren Studien vor, die die Validierung eines ambulanten SBAS-Screeninggerätes speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie leisten damit einen Beitrag zu der bisher fehlenden Validierung ambulanter SBAS-Screeninggeräte [5, 49, 53, 82]. Dies gilt insbesondere für die unzureichende Evidenz in Kollektiven mit hohem Anteil an CSA oder relevanten Komorbiditäten wie der Herzinsuffizienz [82]. Die in dieser Studie ermittelten diagnostischen und Cut-off Werte wurden anhand von Polysomnographieergebnissen und den daraus resultierenden Empfehlungen eines Schlafmediziners ermittelt. Die vorliegende Studie trägt damit nicht nur der dem Forschungsbedarf der „European Society of Cardiology“, der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und der „American Thoracic Society“ Rechnung, sondern erfüllt darüber hinaus zu großen Teilen die Anforderungen zur Qualitätssicherung von Studien im Bereich der ambulanten SBAS-Screeninggeräte der „American Thoracic Society“ [10-11, 30, 82, 98].

4.1 Das Patientenkollektiv

Zunächst soll das vorliegende Patientenkollektiv anhand vergleichbarer Studien, die die SBAS als Komorbidität der Herzinsuffizienz untersuchen, betrachtet werden. Die CANPAP Studie war 2005 mit 258 Patienten die erste große Studie, die den Effekt einer CPAP Therapie bei Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz unter optimaler Herzinsuffizienztherapie in einem NYHA Stadium $\geq II$ mit einer LVEF $< 40\%$ bei diagnostisch gesicherter CSA untersuchte [67]. Oldenburg et al. untersuchten 2007 700 Patienten unter Verwendung der CANPAP Kriterien (NYHA Stadium

≥II, LVEF <40%) [52]. Das in der hier vorliegenden SchlaHF-Register-Follow-up Studie untersuchte Kollektiv wurde unter vergleichbaren Einschlusskriterien rekrutiert (NYHA Stadium ≥II, LVEF ≤45%).

Die von Bradley et al. beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen SBAS und Herzinsuffizienz (→ Kapitel 1.2.4) verdeutlichen, dass bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz und eingeschränkter Pumpfunktion die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer SBAS hoch ist. Bei der Interpretation der Studienergebnisse muss daher berücksichtigt werden, dass es sich hier anhand der gewählten Einschlusskriterien um ein SBAS-Risikokollektiv handelt, wie es auch für große Therapiestudien (CANPAP-Studie [67], ServeHF-Studie [72]) in diesem Forschungssegment gewählt wurde.

Die Baselinecharakteristika der von uns untersuchten Patienten sind, wie in Tabelle 23 gezeigt, sowohl mit dem Kollektiv der CANPAP Studie als auch mit dem von Oldenburg et al. [52] vergleichbar. Die hier untersuchten Patienten sind im Mittel etwas älter als bei Bradley et al. und Oldenburg et al. (→ Tabelle 23) und liegen damit noch näher im Altersbereich typischer Herzinsuffizienzkollektive. Geringe Unterschiede in der Verteilung der Medikation können bei der Interpretation der Ergebnisse vernachlässigt werden, da die prognostisch relevanten Substanzen wie ACE-Hemmer, AT₁-Blocker und Beta-Blocker in hohem Maß mit den Vergleichsstudien übereinstimmen. Es kann deshalb davon ausgegangen werden, dass das hier untersuchte Patientenkollektiv anhand der Ein- und Ausschlusskriterien richtig gewählt wurde und die hier gewonnenen Studienergebnisse für vergleichbare Patientenkollektive repräsentativ sind.

4. Diskussion

Tabelle 23: Charakteristika des Studienkollektivs im Vergleich.

Studie	Eigene Daten N = 131	CANPAP Bradley et al. 2005 [67] N=258		Oldenburg et al. 2007 [52] N=700		
		Kontrolle n=130	CPAP n=128	Keine SBAS n=169	OSA n= 253	CSA n=278
Einschlusskriterien	NYHA ≥ II, LVEF < 45%	NYHA ≥ II, LVEF < 40%		NYHA ≥ II, LVEF < 40%		
Subgruppe	Gesamt N=131	Kontrolle n=130	CPAP n=128	Keine SBAS n=169	OSA n= 253	CSA n=278
Demographie						
Alter [Jahre]	67,7±13,2	63,5±9,8	63,2±9,1	61,5±11	65,0±9,5	65,9±10,5
Männer [n, (%)]	110(84)	123 (95)	121 (95)	102 (52)	217 (86)	242 (87)
Zeichen / Symptome						
NYHA Klasse				2,57±0,51	2,57±0,50	2,90±0,50
II [n, (%)]	78 (59,6)	86 (66)	86 (67)	n.a.	n.a.	n.a.
≥ III [n, (%)]	53(40,5)	44 (34)	42 (33)	n.a.	n.a.	n.a.
Hämodynamik						
RR sys. [mmHG]	119,8±17	n.a.	n.a.	119±18	121±19	115±21
RR dia. [mmHG]	73,3±10,5	n.a.	n.a.	72±11	74±10	72±11
Herzfrequenz [min ⁻¹]	68±11,4	n.a.	n.a.	71±13	73±14	72±14
VHF [n, (%)]	27 (20,6)	n.a.	n.a.	23 (14)	53 (21)	97 (35)
Echokardiographie						
LVEF [%]	34,2±8,2	24,2±7,6	24,8±7,9	n.a.	n.a.	n.a.
Funktionsdiagnostik						
6MGT [m]	364±101	418±130	399±121	n.a.	n.a.	n.a.
Genese der HI						
KHK [n, (%)]	66 (50,4)	88 (68)	83 (67)	57 (34)	115 (46)	151 (54)
DCM [n, (%)]	35 (26,7)	38 (29)	42 (33)	97 (57)	112 (44)	104 (37)
Hypertonie [n, (%)]	14 (10,7)	4 (3)	3 (2)	n.a.	n.an	n.a.
Komorbiditäten						
BMI [kg/m ²]	28,3±5,4	29,3±6,5	28,8±5,5	25,8±3,7	27,8±4,7	26,3±4,1
DM [n, (%)]	68 (59,6)			22%	37%	29%
Medikation						
ACE-Hemmer [n, (%)]		106 (82)	99 (77)			
AT ₁ -Blocker [n, (%)]	126 (96)	23 (18)	24 (19)	97%	94%	94%
Beta-Blocker [n, (%)]	118 (90)	99 (76)	98 (77)	87%	93%	89%
S-Diuretikum [n, (%)]	105 (80)	116 (89)	110 (86)	86%	85%	85%
Aldo-Antag. [n, (%)]	72 (55)	46 (35)	43 (34)	71%	62%	62%
Digitalis [n, (%)]	51 (38,9)	74 (57)	66 (52)	64%	63%	61%

N: Anzahl, n.a.: nicht angegeben, HI: Herzinsuffizienz, NYHA: New York Heart Association, RR: Blutdruck, VHF: Vorhofflimmern, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, 6MGT: 6-Minuten-Gehtest, KHK: Koronare Herzkrankheit, DCM: Dilatative Kardiomyopathie, BMI: Body-Mass-Index, DM: Diabetes mellitus, ACE: Angiotensine-Converting-Enzyme, AT₁: Angiotensin-1-Rezeptor, S-Diuretikum: Schleifendiuretikum, Aldo-Antag.: Aldosteron Antagonist.

Unser Patientenkollektiv weist mit 110 (84%) männlichen Patienten wie auch die CANPAP Studie und das Kollektiv von Oldenburg et al. eine ungleiche Geschlechterverteilung auf. Der Männeranteil bei Patienten mit Herzinsuffizienz

im Alter zwischen 60 und 79 Jahren liegt durchschnittlich bei 62,5% [19]. Männer haben häufiger eine ischämisch bedingte Herzinsuffizienz mit symptomatischer Beeinträchtigung der linksventrikulären Ejektionsfraktion [99]. Dadurch und durch eine ätiologisch bedingte bessere Anbindung dieser Patienten an kardiologische Zentren könnte die ungleiche Geschlechterverteilung erklärt werden [99-100]. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist daher einschränkend zu beachten, dass sie nicht ohne weiteres auf ein Kollektiv mit hohem Frauenanteil übertragbar sind. Gleiches gilt für Herzinsuffizienzpatienten mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion, da hier ausschließlich Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion untersucht wurden.

4.1.1 Mortalität im Vergleich mit aktuellen Studien

Eine prognostische Abschätzung der Herzinsuffizienz ist schwierig und steht in Abhängigkeit multipler Faktoren. In der vorliegenden Studie lag die Mortalitätsrate mit 21 verstorbenen Patienten innerhalb eines medianen Beobachtungszeitraum von 23 (18; 27) Monaten bei 16%. Dies stimmt mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien wie der von Jilek et al. aus dem Jahr 2011 überein [101].

Die Symptome der Herzinsuffizienz, wie sie über die Klassifikation nach NYHA erfasst werden, korrelieren oft schlecht mit dem Ausmaß der Einschränkung der Pumpfunktion. Gemäß den aktuellen Leitlinien der „European Society of Cardiology“ gelten jedoch die Symptome als bessere Prognosemarker der Herzinsuffizienz verglichen mit der objektivierten kardialen Funktion [10-11]. In der vorliegenden Studie zeigten die 21 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten eine signifikant höhere NYHA Klasse und eine kürzere Gehstrecke im 6-Minuten Gehstest als Korrelat einer verminderten körperlichen Belastbarkeit. Echokardiographisch zeigten sich in der Gruppe der Verstorbenen signifikant höhere systolische pulmonal-arterielle Drücke. Hinsichtlich der LVEF konnten dagegen keine signifikanten Unterschiede verifiziert werden. Die Prognose der Herzinsuffizienz wird darüber hinaus maßgeblich durch die Anzahl und Schwere der Komorbiditäten sowie durch das Alter der Patienten mitbestimmt [10-11, 28]. Die chronische Niereninsuffizienz ist hier eine häufige Komorbidität deren

Prävalenz mit dem Alter und der Schwere der Herzinsuffizienz zunimmt. Vor allem das gleichzeitige Vorliegen einer Niereninsuffizienz und eines Diabetes mellitus oder einer Hypertonie ist mit einem starken Anstieg der Mortalität assoziiert [10-11, 102]. Ein Diabetes mellitus findet sich normalerweise bei 20-30% der Patienten mit Herzinsuffizienz und verschlechtert vornehmlich die Prognose einer ischämisch bedingten Herzinsuffizienz drastisch [10-11, 103-104].

Bei den verstorbenen Patienten des untersuchten Kollektivs lag sowohl eine chronische Niereninsuffizienz mit 69,9% als auch ein Diabetes mellitus mit 83,3% signifikant häufiger vor als bei den Überlebenden. Zusammenfassend waren also die verstorbenen Patienten deutlich symptomatischer, kardial kränker und durch multiple Komorbiditäten belastet. Hinsichtlich des Alters, als auch hinsichtlich der im SBAS-Screening gemessenen Parameter als mögliche mortalitätsrelevante Risikofaktoren wurde dagegen kein statistisch signifikanter Unterschied gefunden. Sowohl mittleres Alter als auch die im Median ermittelten Werte für AHI, ODI und mittlere O₂-Sättigung lagen allerdings in der Gruppe der Verstorbenen höher als in der Vergleichsgruppe der Überlebenden Patienten. Möglicherweise würde ein größeres Studienkollektiv mit einer größeren Anzahl verstorbener Patienten hier jedoch signifikante Unterschiede aufzeigen. In der Literatur ist ausreichend belegt, dass neben hohem Alter auch das Vorliegen einer SBAS prognostisch ungünstig ist [5, 29, 47]. Es war nicht Ziel der vorliegenden Studie, Ursachen für die Mortalität aufzuklären. Bei 21 verstorbenen Patienten und 110 überlebenden fehlt den hier gezeigten Ergebnissen statistisch die Power um repräsentative Aussagen treffen zu können.

4.2 Fehlende Polysomnographie-Teilnahme

Die Teilnahme an der Polysomnographie lag mit 69 Patienten bei 53%. Im Studienprotokoll war eine Evaluierung der Gründe für eine fehlende Polysomnographie-Teilnahme nicht vorgesehen. Es lagen demnach keine Angaben hierzu vor. Vermutungen über mögliche Ursachen für die geringe Polysomnographie-Teilnahme können daher nur anhand der Patientencharakteristika mit und ohne Polysomnographie, als auch anhand

klinischer Erfahrungswerte angestellt werden. Verschiedene Einflussfaktoren für die geringe Polysomnographie-Teilnahme sind denkbar und auch aus vorangegangenen Publikationen bekannt. SBAS-Symptome werden häufig durch die der Herzinsuffizienz maskiert [5]. Der subjektiv empfundene Leidensdruck bezüglich der Schlafapnoe ist folglich gering. Eine Polysomnographie ist gerade für Herzinsuffiziente belastend und wird häufig abgelehnt [5]. Lange Wartezeiten auf einen Polysomnographie-Termin in Kombination mit unbequemen oder unklaren therapeutischen Konsequenzen kommen erschwerend hinzu [80]. Gerade SBAS-Screening Ergebnisse, die den Verdacht auf das Vorliegen einer SBAS nicht nahe legen, können auf Patientenseite zu einer verminderten Polysomnographie-Teilnahmebereitschaft und auf Arztseite zu einer verminderten Überzeugungsbereitschaft geführt haben. Zudem mag seitens der behandelnden Ärzte ein hochpathologisches Ergebnis dazu verleitet haben, sowohl Polysomnographie-Termine schneller zu vergeben, als auch den betroffenen Patienten die resultierende Notwendigkeit einer Polysomnographie-Untersuchung stärker zu verdeutlichen.

Als Limitation des vorliegenden Studiendesigns muss daher vor allem die fehlende Verblindung der SBAS Screening-Ergebnisse sowohl für den behandelnden Kardiologen als auch für den behandelnden Schlafmediziner und den Patienten selbst gewertet werden. Dies hat rückblickend zu einem Selektions-Bias der Patienten mit Polysomnographie-Diagnostik geführt. Tabelle 8 verdeutlicht, dass in der Gruppe der Patienten mit Polysomnographie bereits im SBAS-Screening signifikant höhere Werte für AHI, ODI und mittlere O₂-Sättigung erzielt wurden.

Trotz des vorliegenden Selektionsbias konnte, wie in Abbildung 7 dargestellt, in dieser Studie gezeigt werden, dass in der Gruppe der Polysomnographie-Patienten ein breites Spektrum an AHI- und ODI-Werten, von sehr niedrigen bis hin zu sehr hohen Werten aus dem Screening vertreten war. Damit bestand eine solide Basis für die Validierung des ApneaLink™-Screenings im hier untersuchten Studienkollektiv. Andererseits ist selbst bei Patienten mit hochpathologischen Screening-Ergebnissen in mehreren Fällen eine Polysomnographie-Untersuchung ausgeblieben. Dieses durchaus der

klinischen und diagnostischen Realität entsprechende Phänomen verdeutlicht noch einmal die auch von anderen Autoren vielfach betonte Notwendigkeit und Relevanz von einfachen und bei Patienten mit Herzinsuffizienz gleichwohl zuverlässigen Screeningmethoden [5, 47, 49, 53].

4.3 Prävalenz der SBAS im Studienkollektiv

Die genaue Einordnung der eigenen Ergebnisse zur Prävalenz der SBAS in den Kontext der Literatur ist schwierig. Studien zur Prävalenzbestimmung der SBAS bei Herzinsuffizienz zeigen nach wie vor sehr heterogene Ergebnisse. Dies liegt vor allem an der starken Variabilität der Einschlusskriterien mit unterschiedlich definierten Grenzwerten für die Diagnosestellung einer SBAS [53]. Von der Arbeitsgruppe „Kreislauf und Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin wurde 2007 eine der größten Studien zur Prävalenzbestimmung der SBAS bei Herzinsuffizienz in Europa durchgeführt [53]. Zugrunde gelegt wurde für die Diagnosestellung einer SBAS ein AHI-Cut-off von 10/h. Schultz et al. fanden in dieser Untersuchung eine SBAS-Prävalenz von 70% (mittlerer AHI 34 ± 3 , mittlere O_2 -Sättigung 93,1%). Die Prävalenz der OSA lag bei 43%, die der CSA bei 28%. Unsere eigenen Daten zeigen bei einem im Vergleich niedrigeren AHI-Cut-off von 5/h eine SBAS-Prävalenz von 80%, bei 48% CSA und 32% OSA. Wählt man das Kriterium der Therapiepflichtigkeit durch den Schlafmediziner, liegt die Prävalenz der SBAS bei 56%, die der CSA bei 41% und die der OSA bei 15%. Mit Therapiepflichtigkeit ist in diesem Zusammenhang die aufgrund der Schwere der SBAS durch die in dieser Studie involvierten Schlafmediziner gesehene Notwendigkeit zur therapeutischen Intervention gemeint, auch wenn bisher für Patienten mit CSA keine klaren Behandlungsleitlinien definiert sind. Die von uns erzielten Ergebnisse zur Prävalenz sind aufgrund des vorhandenen Selektionsbias vermutlich etwas zu hoch. Trotzdem zeigt sich durchaus eine gute Übereinstimmung der Prävalenzen mit den Ergebnissen von Schultz et al. [53]. Die niedrige Prävalenz für die CSA in der Untersuchung von Schultz et al. wird von den Autoren selbst kritisch diskutiert. Die CSA-Prävalenz in der hier vorliegenden Untersuchung stimmt dabei gut mit vorangegangenen Studien

überein, die zwischen 35% und 66%, im Mittel aber bei 50% angesiedelt ist [30, 51-52].

4.3.1 Klinische Indikatoren der SBAS

Mit den vorliegenden Daten sollte nach klinischen Indikatoren einer SBAS bei Herzinsuffizienz gesucht werden. Insgesamt 69 Patienten erhielten eine diagnostische Abklärung mittels Polysomnographie durch den Schlafmediziner. Wie in den Ergebnissen dargestellt, fanden sich weder für die klassischen Symptome der SBAS, noch für die nächtlichen Symptome signifikante Unterschiede (→Kapitel 3.4.1, Tabelle 10). Die fehlende Diskriminierung der Patienten mit und ohne SBAS anhand des ESS-Ergebnisses wurde bereits von Jilek et al. [101] gezeigt, und konnte hier bestätigt werden. Obwohl die SBAS in der Literatur als Korrelat der Schwere einer Herzinsuffizienz beschrieben wird [5, 17], geht aus den hier präsentierten Daten hervor, dass Patienten mit therapiepflichtiger SBAS nicht anhand ihrer Herzinsuffizienz-Symptome und Messparameter diskriminiert werden konnten (→ Kapitel 3.4.2, Tabelle 9). Die Screening-Parameter AHI, ODI und mittlere O₂-Sättigung waren dagegen erwartungsgemäß bei Patienten mit SBAS signifikant erhöht.

Zusammenfassend gibt es im vorliegenden Kollektiv trotz spezifischer und aufwendiger Anamnese und der diagnostischen Expertise eines Schlafmediziners keine sicheren Indikatoren, die es erlauben, herzinsuffiziente Patienten mit SBAS von denen ohne SBAS anhand klinischer Kriterien zu unterscheiden. Unsere Ergebnisse sind konsistent mit der pathophysiologisch plausiblen und in der Literatur beschriebenen Überschneidung der SBAS-Symptome mit denen der Herzinsuffizienz [5]. Dies unterstreicht einmal mehr die Notwendigkeit einer einfachen und zuverlässigen Screeningmethode.

4.3.2 Klinische Differenzierung zwischen OSA und CSA

Yumino et al. [105] untersuchten von 1997 bis 2004 218 herzinsuffiziente Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion (LVEF ≤45%) und definierten physiologische Prädiktoren für das Vorliegen einer mindestens mittelgradigen SBAS (AHI ≥ 15) in ihrem Patientenkollektiv. Prädiktoren des OSA waren hohes Alter, männliches Geschlecht und ein erhöhter BMI.

Prädiktoren der CSA waren hohes Alter, männliches Geschlecht, Vorhofflimmern, Hypokapnie und Diuretikatherapie. Schon in vorangehenden Untersuchungen hatten Javaheri et al. [48] und Sin et al. [38] ein häufigeres Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz feststellen können. Risikofaktoren hierfür waren Alter >60 Jahre, $p\text{CO}_2 < 38$ mmHG und das Vorliegen von Vorhofflimmern [38, 48]. Beim Blick in die Auswertung unserer eigenen Daten findet man zunächst lediglich hinsichtlich des Alters und des CRP-Werts signifikante Unterschiede (→ Kapitel 3.4.2, Tabelle 11 und Tabelle 12). Die CRP-Werte sind dabei ohne Relevanz, da sie im Median im subklinischen Bereich lagen. Patienten mit CSA waren signifikant älter als Patienten mit OSA. Während die OSA einen eher anatomisch bedingten pathophysiologischen Hintergrund hat, tritt die CSA häufig als Korrelat fortgeschrittener Herzinsuffizienz auf. Patienten mit OSA erzielten tendenziell eine höhere Gesamtpunktzahl im ESS ($p=0,057$). Ebenfalls waren Tendenzen in der Häufigkeit des Schnarchens und ein erhöhter BMI zulasten der Patienten mit OSA zu erkennen ($p=0,062$). Während die Symptome der CSA als Korrelat der Herzinsuffizienz bislang nicht eindeutig identifizierbar waren, ist das Leitsymptom der OSA die Tagesmüdigkeit [30, 42, 106-107]. In Übereinstimmung mit Schulz et al. [53] überrascht es daher nicht, dass auch in unserem herzinsuffizienten Kollektiv bei Patienten mit OSA tendenziell häufiger klassische SBAS-Symptome wie Tagesmüdigkeit, erhoben über die Punktzahl im ESS, oder Schnarchen als Korrelat der oberen Atemwegobstruktion gefunden werden konnten. Diese Beobachtung stimmt auch mit der 2007 von der Arbeitsgruppe „Kreislauf und Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin durchgeführten Studie überein [53].

Aufgrund der Gruppengröße von 10 Patienten mit schlafmedizinisch gesicherter OSA und 28 Patienten mit schlafmedizinisch gesicherter CSA in unserer relativ kleinen Studie, bleibt es Aufgabe zukünftiger Studien anhand größerer Patientenkollektive zu klären, ob die hier gezeigten Tendenzen verifizierbar sind und Herzinsuffizienzpatienten mit OSA anhand ihrer Symptome identifizierbar werden. Für den klinischen Alltag scheint sich jedoch kein augenscheinliches Engramm für eine SBAS bei Herzinsuffizienz ableiten zu lassen, weshalb

erneut ein einfaches und zuverlässiges Screening unabdingbar ist, um Herzinsuffizienzpatienten mit SBAS frühzeitig zu identifizieren.

4.4 Prognostische Relevanz der Polysomnographie-Diagnose

Die Erhöhung der Mortalität ist möglicherweise der weitreichendste negative Effekt einer komorbiden SBAS bei Herzinsuffizienz [101, 108]. Bisherige Studien konnten den negativen Effekt einer SBAS auf die Prognose und das Überleben von Patienten mit Herzinsuffizienz gut belegen [5, 29, 47]. Auch pathophysiologische Modelle zur gegenseitigen Beeinflussung von Herzinsuffizienz und SBAS machen dies plausibel [17, 29, 42]. Aktuelle Publikationen diskutieren jedoch kontrovers, auf welche Weise und in welchem Ausmaß die SBAS die Mortalität Herzinsuffizienter beeinflusst [101]. Während einige Autoren die SBAS als unabhängigen Prädiktor der Mortalität einstufen [77, 109-113], scheinen andere Autoren keine unabhängige Mortalitätserhöhung durch die SBAS bei Herzinsuffizienz zu finden [114-115]. In ihrer 2011 veröffentlichten Publikation sehen Jilek et al. [101] die Hauptursachen dieser kontroversen Daten in der schlechten Vergleichbarkeit der Studien. Teilweise wurden nur sehr kleine Studienpopulationen untersucht, wobei die SBAS über ambulante Screening-Geräte ermittelt wurde, die nicht zuverlässig zwischen OSA und CSA unterscheiden konnten [109, 112], oder es wurden keine [110, 112, 116], oder unzureichende Angaben über eine leitliniengerechte Pharmakotherapie gemacht. Gerade Basissubstanzen wie Beta-Blocker sind für den herzinsuffizienten Patienten klar prognoserelevant und sollten leitliniengerecht eingesetzt sein [10-11, 117-118]. In vorangegangenen Studien wurden Beta-Blocker dagegen nur bei 10-53% der Patienten eingesetzt [77, 109, 111, 119]. Die vorliegende Studie wird vielen dieser geforderten Aspekte gerecht. Die Patienten waren, wie in Kapitel 3.1 dargestellt, leitliniengerecht pharmakotherapiert und die SBAS-Diagnose wurde bei 69 Patienten polysomnographisch verifiziert.

Hinsichtlich der vorliegenden Daten für das Patientenkollektiv mit gesicherter Polysomnographie-Diagnose zeigte sich in Kapitel 3.4.3 (→ Abbildung 9) mit $p=0,69$ für CSA gegen Referenz und $p=0,396$ für OSA gegen Referenz kein signifikant erhöhtes Mortalitätsrisiko. Limitierend für die prognostische

Aussagekraft der vorliegenden Studie war die, mit 69 Polysomnographie-Patienten und einer Ereignisrate von nur 11 Verstorbenen in diesem Kollektiv, nach wie vor sehr geringe Patientenzahl.

4.5 Validierung des SBAS-Screeninggeräts – Aussagekraft von AHI, ODI und kombinierten Parametern

Zentraler Bestandteil der vorliegenden Arbeit war die Validierung des ambulanten SBAS-Screenings ApneaLink™ (Fa. ResMed) hinsichtlich diagnostischer und prognostischer Aussagekraft. Im Folgenden sollen hierzu die Teilergebnisse unsere Studie im Kontext der aktuellen Literatur diskutiert werden. Der Beitrag der vorliegenden Studie zum aktuellen Stand der Forschung wird jeweils am Ende eines jeden Kapitels dargestellt. Die vorhandenen Einschränkungen und Limitationen dieser Studie werden ausführlich in Kapitel 4.8 erörtert.

4.5.1 Übertragbarkeit und Reliabilität bisheriger Untersuchungen zu SBAS und ambulanten SBAS-Screeninggeräten speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Nach eingehender Literaturrecherche liegen aktuell keine vergleichbaren Studien vor, die die Validierung eines ambulanten Schlafapnoescreening-Gerätes speziell bei Patienten mit Herzinsuffizienz untersuchen.

Eine Vielzahl von Studien beschäftigt sich dagegen mit der Prävalenz, Pathophysiologie, Prognose und Therapie der SBAS bei Herzinsuffizienz. Andere Arbeiten validieren zwar ambulante Schlafapnoe-Screening-Geräte, untersuchen jedoch ausschließlich aus Polysomnographie-Kollektiven rekrutierte, symptomatische OSA-Patienten mit bereits gesicherter SBAS-Diagnose [120-124]. Die dabei untersuchten Patienten sind mit einem Altersdurchschnitt von 50 – 57 Jahren deutlich jünger als das vorliegende Studienkollektiv und haben meist keine Herzinsuffizienz.

Allein schon das durchschnittlich höhere Patientenalter im Herzinsuffizienz-Kollektiv stellt andere Ansprüche an die Bedienfreundlichkeit ambulanter SBAS-Screening-Geräte. Falsche Bedienung des Screening-Gerätes, eine kurze Gesamtschlafdauer oder multiple Komorbiditäten können das Messergebnis

stark beeinflussen. Neben Patientenalter und Komorbiditäten stellt vor allem die signifikant erhöhte Prävalenz der CSA bei Herzinsuffizienz neue, bisher unzureichend untersuchte Herausforderungen an eine zuverlässige Validierung ambulanter SBAS-Screeninggeräte in diesem Kollektiv.

Die Studie von Oldenburg et al. untersuchte 2007 die Prävalenz der SBAS in einem herzinsuffizienten Kollektiv unter Verwendung des ambulanten Screening-Geräts Embletta™ (Medcare, Island) [52]. Die Ergebnisse waren im Kontext anderer Studien plausibel und bestätigten die bekannten Daten zur Prävalenz der SBAS bei Herzinsuffizienz. Die SBAS-Diagnose wurde hier allerdings nicht mittels Polysomnographie verifiziert.

Die hohe Wertigkeit des ApneaLink™ als Screeninginstrument für eine SBAS ist in verschiedenen Studien hinreichend belegt worden [123, 125-127]. Allerdings bestand auch hier das Kollektiv aus Patienten mit vorwiegend obstruktiver SBAS ohne relevante Komorbiditäten. Eine dieser Studien betrachtete zwar komorbide Patienten, schloss jedoch symptomatische kardiorespiratorische Erkrankungen aus [125]. Weinreich et al. validierten 2009 in einem Patientenkollektiv die automatische CSA-Erkennungssoftware des ApneaLink™ im Vergleich zur Diagnose durch einen Schlafmediziner. Dabei hatten 58% dieses Kollektivs eine nicht näher definierte Herzinsuffizienz. Auch hier zeigten sich sehr gute Übereinstimmungen des Screenings mit der Schlafmedizinerdiagnose [128].

Fazit:

- Zusammenfassend demonstrieren bisherige Untersuchungen mit ambulanten SBAS-Screeninggeräten im Allgemeinen und dem Apnea-Link™ im Speziellen, gute Übereinstimmungen zwischen Screeningergebnis und Polysomnographie. Allerdings wurden diese wichtigen Untersuchungen bisher nicht konsequent in typischen Herzinsuffizienz-Kollektiven durchgeführt.
- In unserer Studie wurde erstmals ein ambulantes SBAS-Screeningverfahren in einem klassischen Kollektiv symptomatisch herzinsuffizienter Patienten validiert.

- Das gewählte Kollektiv entspricht den Forderungen der führenden Fachgesellschaften zum Forschungsbedarf zur Diagnostik der SBAS bei Herzinsuffizienz [10-11, 30, 82].
- Diskrepanzen in den Untersuchungsergebnissen sind häufig auf die unterschiedlichen Kollektive zurückzuführen. Die hier vorgelegten Ergebnisse sind daher nur auf vergleichbare Patientenkollektive übertragbar.

4.5.2 Wertigkeit von AHI und ODI im ambulanten SBAS-Screening

In bisherigen Studien wurde in der Regel der AHI als diagnostischer Hauptbefund gewertet [30]. In unseren ROC-Analysen zeigte sich der ODI (AUC=0,816) dem AHI (AUC=0,770) überlegen. Die Rolle des ODI in der SBAS-Diagnostik wird bisher kontrovers diskutiert [126]. Vergleiche von nächtlicher Pulsoxymetrie und Polysomnographie ergaben für den ODI eine breite Streuung der Sensitivität zwischen 40% und 100% [126]. Vor allem die Abhängigkeit des ODI von der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung, der Schlafposition, der funktionellen Residualkapazität, der Atemfrequenz oder der Dauer und Frequenz vorausgegangener respiratorischer Ereignisse sind hierbei als problematisch zu sehen [126]. Andererseits sind für die negativen pathophysiologischen Konsequenzen einer SBAS, gerade bei der CSA, weniger die Apnoen und Hypopnoen sondern vielmehr die daraus resultierenden Sauerstoffentsättigungen verantwortlich. Ein Parameter wie der ODI sollte daher in der SBAS-Diagnostik ebenfalls berücksichtigt werden. Gerade bei Herzinsuffizienten, die häufiger eine niedrige durchschnittliche Sauerstoffsättigung aufweisen, scheint der ODI ein sehr sensibler Indikator zu sein. Der Indexparameter $(AHI+2*ODI)/3$ mit zweifacher Wichtung des ODI zeigte in unseren Untersuchungen bei Patienten mit relativ fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz die besten AUC-Werte zur Vorhersage einer therapiepflichtigen SBAS. Darüber hinaus lässt die Verwendung von zwei diagnostischen Parametern, dem AHI und dem ODI, mehr diagnostische Stabilität und Zuverlässigkeit erwarten. Insgesamt wurde, wie in Abbildung 7 (→Kapitel 3.5) gezeigt, ein breites, und damit repräsentatives Spektrum an AHI- und ODI-Werten in die Validierung einbezogen.

Wir konnten zusammenfassend zeigen, dass:

- eine therapiepflichtige SBAS mittels ambulantem ApneaLink™-Screening bei Patienten mit Herzinsuffizienz zuverlässig diagnostizierbar ist;
- der ODI dem AHI bei Herzinsuffizienten überlegen ist und der AHI, allein betrachtet, die schlechteste Übereinstimmung zwischen SBAS-Screening und tatsächlicher Diagnose einer therapiepflichtigen SBAS bringt;
- die Kombination aus AHI und ODI im Sinne des Indexparameters $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ die diagnostische Validität des SBAS-Screenings bei Patienten mit Herzinsuffizienz weiter verbessern kann.

4.5.3 Einordnung des hier ermittelten ambulanten Screening-Cut-Off Wertes in den Kontext der Literatur

Nach wie vor liegen keine klar definierten Cut-off Werte der ambulanten Screening-Geräte zur Identifizierung einer therapiepflichtigen SBAS vor. Dies gilt insbesondere für die geringe bisherige Evidenz in Kollektiven mit hohem Anteil an CSA oder relevanten Komorbiditäten wie der Herzinsuffizienz [82]. Unsere Daten zeigten dass ein $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3 \geq 21$ der beste diagnostische Prädiktor für das Vorliegen einer therapiepflichtigen SBAS in diesem Kollektiv war.

Um die eigenen Studienergebnisse besser in den Kontext anderer Studien einordnen zu können, reicht es nicht, den hier vorgestellten Indexparameter $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ zu interpretieren. In Tabelle 13 (→ Kapitel 3.5) wurden daher neben dem $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ auch die diagnostischen Cut-off Werte für die in der Literatur häufig verwendeten Parameter AHI und ODI berechnet. Wang et al. zeigten 2003 in einem OSA-Kollektiv, dass die besten Ergebnisse des ApneaLink™ als Screeninggerät für das Vorliegen einer nicht näher bezeichneten SBAS bei einem AHI Cut-off von 10/h erreicht wurden (Sensitivität 100%, Spezifität 87,5%) [126]. Die beste Aussagekraft für das Vorliegen einer therapiepflichtigen OSA dagegen lag in dieser Studie mit bei einem AHI Cut-off von 20/h (Sensitivität 62,2%, Spezifität 100%). Diese Ergebnisse konnten von verschiedenen Autoren auch für Kollektive mit hoher

SBAS-Prätestwahrscheinlichkeit bestätigt werden [123, 125, 127]. Unsere Daten ergaben für die Diagnose einer therapiepflichtigen SBAS einen vergleichbaren AHI-Cut-off von 22,5/h (Sensitivität 66%, Spezifität 87%) bei herzinsuffizienten Patienten. Eine therapiepflichtige SBAS konnte in unserem herzinsuffizienten Patientenkollektiv mit hoher SBAS-Prätestwahrscheinlichkeit und hohem zu erwartendem Anteil an CSA mit dem ambulant eingesetzten Screeninggerät sicher diagnostiziert werden. Darüber hinaus zeigten wir, dass der hier vorgestellte Indexparameter $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ dem in bisherigen Studien verwendeten AHI hinsichtlich diagnostischer Treffsicherheit überlegen war.

Fazit:

- Anhand der vorliegenden Daten konnte erstmals ein Cut-Off Wert identifiziert werden, der für die ambulante Diagnostik einer SBAS im herzinsuffizienten Kollektiv herangezogen werden kann.

4.5.4 Bedeutung der Latenz zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie für die Ergebnisinterpretation

Durch sukzessiven Ausschluss der Patienten mit deutlicher Verzögerung zwischen ambulantem Screening und Polysomnographie konnte in den ROC-Kurven eine kontinuierliche Zunahme der AUC bis zu 1,0 erreicht werden (→ Kapitel 3.5, Abbildung 11 und Abbildung 12). Auch hier erzielte der Kombinationsparameter $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ jeweils am häufigsten den besten AUC-Wert und konnte damit als Parameter mit der besten Übereinstimmung vom SBAS-Screening und tatsächlicher Diagnose identifiziert werden.

Die beste Übereinstimmung der Screeningergebnisse mit der Polysomnographie bestand bei einer Latenz von <60 Tagen zwischen Screening und Polysomnographie. Es konnte aber gezeigt werden, dass die AUC und damit die Vorhersagekraft des ambulanten SBAS-Screenings für das Vorliegen einer therapiepflichtigen SBAS im Bereich zwischen 60 und 200 Tagen Latenz zur Polysomnographie nahezu konstant blieb und erst bei einer Latenz von >200 Tagen stark abfiel (→ Kapitel 3.5.1, Abbildung 12).

Dies legt eine relevante Varianz der SBAS nach >200 Tagen nahe. Darüber hinaus zeigen unsere Daten, dass mit einer Latenz von >200 Tagen zwischen

Screening und Polysomnographie, die Polysomnographie oft deutlich pathologischer ausfällt als das Screening zuvor. Tabelle 14 verdeutlicht, dass bei einer Latenz von >200 Tagen die Rate an falsch negativer Ergebnisse im Screening deutlich höher ist als zuvor. Demzufolge variiert die SBAS nach >200 Tagen nicht nur stark, sondern kann relevant progredient sein, was in der klinischen Praxis, die halbjährliche Wiederholung des ambulanten SBAS-Screenings unabhängig vom Vorergebnis rechtfertigt.

Zusammenfassend belegen unsere Daten erstmals, dass:

- durch die mögliche Veränderung der SBAS ein zeitlicher Abstand zwischen Screening und Polysomnographie diskrepante Befunde liefert, da sowohl Screening als auch Polysomnographie nur Momentaufnahmen der SBAS abbilden, die unter anderem stark abhängig vom klinischen Zustand des Patienten und dessen aktueller Schwere der Herzinsuffizienz sind;
- regelmäßige, nach unseren Daten bestenfalls halbjährliche Wiederholungsmessungen aufgrund der Dynamik der SBAS auch bei blandem Vorbefund in der klinischen Praxis sinnvoll sind.

4.5.5 Interpretation der Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Verdacht auf eine therapiepflichtige SBAS

Bei der Charakterisierung der Patienten mit Verdacht auf eine therapiepflichtige SBAS im Screening ist zu beachten, dass mit 34 versus 97 Patienten eine starke Asymmetrie der Gruppengröße besteht (→ Kapitel 3.5.2). In diesem Kontext erreichte Signifikanzen sprechen daher für einen sehr starken Unterschied des jeweiligen Merkmals. Die medianen CRP-Werte lagen in beiden Gruppen trotz signifikantem Unterschied im Referenzbereich und bleiben damit ohne klinische Relevanz. Die Gruppe der Patienten mit Indexwert $\geq 21/h$ unterschied sich signifikant hinsichtlich der Manifestation peripherer Ödeme was für eine stärker entgleiste Herzinsuffizienz spricht. Tendenziell sind in den Daten auch Unterschiede hinsichtlich dem systolischen pulmonal-arteriellen Druck und der NYHA-Klasse erkennbar. Obwohl ein statistisch signifikantes Niveau hier nicht erreicht werden konnte, ist diese Konstellation in

Einklang zu bringen mit der in der Literatur belegten Korrelation zwischen Schwere der Herzinsuffizienz und Schwere der SBAS [29, 42]. Auch die in den eigenen Daten gefundenen Unterschiede hinsichtlich klassischer und nächtlicher Symptome der SBAS sowie die hochsignifikanten Unterschiede in den SBAS Screening-Ergebnissen unterstützen diese Aussage.

4.6 Prognostische Aussagekraft des ambulanten SBAS-Screenings

Die univariaten Cox-Regressions-Analysen zeigten für unsere Patienten, dass in Analogie zu den Analysen für den diagnostischen Cut-off der AHI dem ODI und den Kombinationsparametern unterlegen war. Beste Prädiktoren für die Mortalität in unserem Kollektiv waren der ODI und der $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$.

Durch die Messung der Sauerstoffsättigung spiegelt der ODI, wie in Kapitel 4.5 schon erwähnt, aus pathophysiologischer Sicht am ehesten die prognostisch relevanten, negativen Konsequenzen einer SBAS wieder. Dies könnte auch an dieser Stelle eine mögliche Begründung für die guten prädiktiven Werte des ODI und des $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ sein. Die in der Literatur kontrovers geführte Diskussion dahingehend, ob die SBAS ein unabhängiger Risikofaktor für die Mortalität bei Herzinsuffizienz ist, wird durch die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht unterstützt [77, 101, 109-115]. Wie in Tabelle 18 gezeigt, war nach Adjustierung für die NYHA-Klasse, chronische Niereninsuffizienz oder NTproBNP kein erhöhtes Mortalitätsrisiko mehr abzuleiten. Die SBAS scheint hier eher ein Korrelat der Schwere der Herzinsuffizienz zu sein und zeigt sich dadurch als Prädiktor der Mortalität dieser Patienten.

Die Untersuchung des $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ als Prädiktor der Mortalität zeigte, dass in unserem Kollektiv bereits ab einem $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3 \geq 9$ Risikopatienten identifiziert werden konnten, obwohl eine therapiepflichtige SBAS erst ab einem $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3 \geq 21$ im ambulanten Screening zu vermuten ist (\rightarrow Kapitel 3.6.2, Abbildung 13).

Einschränkend bleibt für die Analyse der vorliegenden Daten zu berücksichtigen, dass die Ereignisrate mit nur 21 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten sehr niedrig war. Die hier ergänzend zu den primären Studienzielen dargestellten Ergebnisse zur prognostischen Aussagekraft des

ambulanten SBAS-Screenings sollten daher in größeren Kollektiven verifiziert werden.

4.7 Risikostratifizierung herzinsuffizienter Patienten anhand des SBAS-Screenings

Aufgrund fehlender konkreter Richtwerte wird in der bisherigen klinischen Routine bei Patienten mit einem AHI von 10-15/h der Verdacht einer relevanten SBAS geäußert [30]. Im vorliegenden Kollektiv hätten demnach 89 Patienten polysomnographisch untersucht werden müssen. Durch den neu ermittelten Indexparameter besteht im Gesamtkollektiv von 131 nur bei 34 Patienten im Screening der Verdacht auf eine therapiepflichtige SBAS. Die aktuell geringe Kapazität an Polysomnographie-Plätzen, die damit verbundene sehr lange Wartezeit auf eine Untersuchung und nicht zuletzt die hohe Belastung für den Patienten selbst eine Polysomnographie durchführen zu lassen, fordert gerade im ambulanten Bereich eine Optimierung der Zuweisungsstrategie zur Polysomnographie. Der neue Indexparameter $(AHI+2*ODI)/3$, und die hier validierten Cut-Off Werte bieten die Möglichkeit, die aktuell begrenzten Ressourcen besser für diejenigen Patienten zu nutzen, die aufgrund ihres ambulanten Screenings am ehesten von einer erweiterten Diagnostik mittels Polysomnographie profitieren könnten. Der neue Indexparameter bietet vor diesem Hintergrund bei einer Sensitivität von 0,60 und Spezifität von 0,90 in unserem Kollektiv ein Optimierungspotential von bis zu 55 Polysomnographien (62%) (→ Tabelle 22, Kapitel 3.7). Dabei muss allerdings beachtet werden, dass aufgrund der geringen Sensitivität von 0,60 eine hohe Rate an falsch negativen Ergebnissen im Screening in Kauf genommen wird.

Gemäß der aktuellen 2009 veröffentlichten S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin besteht eine SBAS ab einem AHI von 5/h [30]. Um all diese Patienten schlafmedizinisch zu charakterisieren, wären 115 Polysomnographien nötig gewesen. Dem können die 81 anhand des Indexparameters ≥ 9 identifizierten Risikopatienten gegenübergestellt werden. Auch in diesem Risikomodell besteht demnach die Möglichkeit, bei geringerer Rate falsch

negativer Ergebnisse, zunächst 34 Polysomnographien zurückzustellen. Dies würde immer noch einer Effizienzsteigerung von 30% entsprechen.

Zusammenfassend bietet der Indexparameter, unter Berücksichtigung der geringen Sensitivität, durch die vorliegenden Berechnungen ein Optimierungspotential der Polysomnographie-Indikationsstellung von 30-62%.

Die hier gezeigten Ergebnisse erheben dabei nicht den Anspruch, eine durch die Expertise und Erfahrung eines Schlafmediziners gestellte Polysomnographie-Indikation in Frage zu stellen. Vielmehr soll hier einem behandelnden Hausarzt oder Kardiologen, der keine oder wenig schlafmedizinische Erfahrung besitzt, ein Instrument an die Hand gegeben werden, um herzinsuffiziente Patienten mit Verdacht auf SBAS leichter und zuverlässiger zu identifizieren und damit die vorhandenen Schlaflabor-Ressourcen, sowohl aus therapeutischen als auch aus gesundheitsökonomischen Gesichtspunkten effizienter zu nutzen.

Zusammenfassend empfehlen wir für die bestmögliche diagnostische Trennschärfe einen $(\text{AHI}+2 \cdot \text{ODI})/3 \geq 21/\text{h}$ heranzuziehen, wobei bereits ein Wert von $\geq 9/\text{h}$ prognostisch relevant ist. Bei herzinsuffizienten Patienten mit einem $(\text{AHI}+2 \cdot \text{ODI})/3$ von 9-20/h kann nach unseren Ergebnissen zunächst auf eine schlafmedizinische Untersuchung verzichtet werden, eine engmaschige kardiologische Kontrolle inklusive wiederholten SBAS-Screenings bleibt jedoch unabdingbar.

4.8 Einschränkungen dieser Studie und Forschungsausblick

Folgende Punkte sehen wir als Limitationen der vorliegenden Studie:

- Das vorliegende Kollektiv war zu 84% männlich.
- Für die Durchführung des SBAS-Screenings wurde nur das Gerät Apnea-Link[™] (ResMed) verwendet.
- Die Teilnahme an der Polysomnographie war unerwartet gering und das SBAS-Screeningergebnis wurde nicht verblindet. Dadurch entstand ein Selektionsbias. Patienten mit hochpathologischem Screeningergebnis wurden möglicherweise eher einer Polysomnographie zugeführt, bzw. waren eher motiviert, daran teilzunehmen.

- Die Ursachen für die geringe Polysomnographie-Teilnahme wurden im vorliegenden Studiendesign nicht berücksichtigt.
- Die Latenz zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie variierte stark und war teilweise sehr ausgedehnt.
- Die Power der Studie für die Auswertung mortalitätsrelevanter Daten war bei nur 21 im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten gering.

Die Geschlechterverteilung unserer Studie war charakteristisch für ein ambulant rekrutiertes Herzinsuffizienz-Kollektiv und mit den Kollektiven ähnlicher Studien vergleichbar. Trotzdem sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden, dass die Ergebnisse zum Beispiel auf Kollektive mit hohem Frauenanteil nicht ohne weiteres übertragbar sind. Ebenfalls sollte bei der Interpretation der SBAS-Screeningparameter berücksichtigt werden, dass die mittels Apnea-Link™ ermittelten Ergebnisse aufgrund technischer Unterschiede nicht mit Sicherheit auf Screening-Geräte anderer Hersteller übertragbar sind.

Durch zuverlässige Verblindung des SBAS-Screening-Ergebnisses wäre der entstandene Selektionsbias, wie in Kapitel 4.2 diskutiert, möglicherweise vermeidbar gewesen. Wir erachten es daher für sinnvoll, in zukünftigen Untersuchungen das Risiko einer geringen Polysomnographie-Teilnahme zu berücksichtigen und mögliche Ursachen hierfür mit aufzuklären. Trotz des entstandenen Bias konnte in Abbildung 7 (→ Kapitel 3.3) gezeigt werden, dass trotzdem ein breites Spektrum an Screeningergebnissen im Polysomnographie-Kollektiv vertreten war. Zwar blieb bei Patienten mit hochpathologischen Screeningresultaten eine Polysomnographie-Untersuchung aus, gleichermaßen wurde bei Patienten mit weitgehend unauffälligen Screeningresultaten eine Polysomnographie durchgeführt. Es bestand demnach im Polysomnographie-Kollektiv ein ausreichend breites Spektrum unterschiedlicher Screeningergebnisse für eine reliable Validierung des SBAS-Screenings.

In der vorliegenden Studie kam es teilweise zu langen Latenzen zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie. Dies entspricht zwar der aktuellen diagnostischen Realität, jedoch wäre es in einem Forschungsvorhaben zur

Validierung eines SBAS-Screening-Geräts hilfreich diese Wartezeit durch Anpassung des Screening-Termins an den Polysomnographie-Termin besser zu standardisieren. Die in der vorliegenden Studie identifizierten Cut-off Werte und der Indexparameter sollten in größeren Studien, wenn möglich unter Einbeziehung von Wiederholungs-Variabilitätsanalysen verifiziert werden. Nicht zuletzt sollte auch die Übertragbarkeit der hier gezeigten Ergebnisse auf andere SBAS-Screening-Geräte geprüft werden.

Insgesamt starben im Beobachtungszeitraum 21 Patienten. Die Studie hatte daher für die Auswertung mortalitätsrelevanter Daten eine geringe Power. Für nachfolgende Forschungsvorhaben wären größere Patientenzahlen mit längeren Beobachtungszeiträumen zur Reproduktion der hier gezeigten Ergebnisse wünschenswert.

5 Zusammenfassung

Hintergrund: Die schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS) ist eine häufige, die Lebensqualität und Lebenserwartung einschränkende Komorbidität der systolischen Herzinsuffizienz. Als Goldstandard der SBAS-Diagnostik wird nach wie vor eine Polysomnographie gefordert. Sie ist jedoch mit hohem organisatorischem und gesundheitsökonomischem Aufwand verbunden und stellt gerade für herzinsuffiziente Patienten eine große Belastung dar. Zudem überschreitet die durchschnittliche Wartezeit auf eine Polysomnographie-Nacht nicht selten die Lebenserwartung herzinsuffizienter Patienten.

Fragestellung: Die vorliegende Untersuchung diene der Prüfung eines einfachen ambulanten SBAS-Screenings hinsichtlich diagnostischer Trennschärfe und prognostischer Relevanz für Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz.

Methoden: Bei Patienten mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz (LVEF $\leq 45\%$, NYHA \geq II) wurden nächtlicher Atemfluss, Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung mit dem ApneaLink™ (Fa. ResMed) ambulant aufgezeichnet. Hieraus wurden der Apnoe-/Hypopnoe-Index sowie der Entsättigungsindex berechnet. Bei einem größtmöglichen Teil der Patienten wurden die ambulanten SBAS-Screening-Ergebnisse denen der Polysomnographie und Diagnose eines Schlafmediziners gegenübergestellt. Der Überlebensstatus wurde bei allen Patienten durch ambulante bzw. telefonische Nachuntersuchungen erfasst. Für die Validierung des ambulanten SBAS-Screenings wurden, unter Einbeziehung aller Patienten mit gültiger Polysomnographie und schlafmedizinischer Diagnose, ROC-Kurven (Receiver Operating Characteristics) berechnet.

Für Aussagen zur prognostischen Relevanz des ambulanten SBAS-Screenings wurden daraufhin die validierten SBAS-Screening-Parameter im Gesamtkollektiv angewendet. Cox Regressionen dienten zur Darstellung von Überlebensvor- bzw. -nachteilen zwischen Gruppen.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 131 Patienten eingeschlossen: das mittlere Alter lag bei 68 ± 13 Jahren, 110 Patienten (84%) waren männlich, 53 Patienten (41%) hatten ein NYHA-Stadium \geq III, die mittlere LVEF lag bei 34%.

Bei insgesamt 69 Patienten (53%) konnte eine Polysomnographie durchgeführt werden, welche bei 55 Patienten (80%) eine SBAS diagnostizierte. Bei 38 Patienten (55%) lag eine mindestens mittelgradige, und damit formal therapiepflichtige SBAS vor. In die ROC-Analysen für eine mindestens mittelgradige SBAS wurden alle 69 Patienten mit gültiger Polysomnographie und schlafmedizinischer Diagnose einbezogen. Es ergaben sich AUC-Werte von 0,77; 0,82; 0,81; und 0,79 für AHI, ODI und die Parameterkombinationen $(\text{AHI} + \text{ODI})/2$, $(2 \cdot \text{AHI} + \text{ODI})/3$. Der höchste AUC-Wert von 0,82 wurde durch den Indexparameter $(\text{AHI} + 2 \cdot \text{ODI})/3$ erreicht. Die größtmögliche diagnostische Trennschärfe lag hier mit einer Sensitivität von 0,66 und einer Spezifität von 0,90 bei einem Cut-off von $\geq 21/h$.

Die mediane Zeit vom ambulanten Screening bis zur Polysomnographie betrug 74 (41; 134) Tage. Durch konsekutiven Ausschluss von Patienten, bei denen die Polysomnographie erst mit deutlicher Verzögerung nach dem ambulanten SBAS-Screening durchgeführt wurde, konnte eine Zunahme der diagnostischen Trennschärfe erreicht werden (AUC=1 für $(\text{AHI} + 2 \cdot \text{ODI})/3$ bei einer Latenz von maximal 40 Tagen zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie (n=17).

Die mediane Follow-up Zeit der Studie lag bei 23 (18; 27) Monaten. Im Gesamtkollektiv (N=131) starben im Beobachtungszeitraum 21 Patienten (16%).

Es fand sich im Gesamtkollektiv (N=131) eine positive Korrelation zwischen $(\text{AHI} + 2 \cdot \text{ODI})/3$ und Mortalitätsrate. Bereits für den $(\text{AHI} + 2 \cdot \text{ODI})/3 \geq 9/h$ war die Mortalität signifikant erhöht (HR: 3,55; [95%CI: 1,04-12,13]; p=0,04). Die mittels Cox Regression ermittelte Erhöhung des Mortalitätsrisikos für den $(\text{AHI} + 2 \cdot \text{ODI})/3$ war ebenfalls signifikant (HR [pro 5]: 1,134; [95% CI: 1,01-1,27]; p=0,027). Nach Adjustierung für die NYHA-Klasse wurde der signifikante Effekt aufgehoben. Durch die Risikostratifizierung anhand des Screening-Indexparameters $(\text{AHI} + 2 \cdot \text{ODI})/3$ kann im Rahmen einer notwendigen diagnostischen Effizienzsteigerung nach unserer Einschätzung ein Verzicht von

34-55 Polysomnographien in Erwägung gezogen werden. Dies entspricht einem Optimierungspotential von 30-62% (Sensitivität: 0,66; Spezifität: 0,90; PPV: 0,90; NPV 0,68).

Schlussfolgerung: Eine therapiepflichtige SBAS lässt sich in einem klassischen Patientenkollektiv mit symptomatischer systolischer Herzinsuffizienz durch ein ambulantes Screening diagnostizieren. Dabei ist der ODI dem AHI überlegen. Für die bestmögliche diagnostische Trennschärfe empfehlen wir einen $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3 \geq 21/\text{h}$ heranzuziehen, wobei bereits ein Wert von $\geq 9/\text{h}$ prognostisch relevant ist. Bei Patienten mit einem $(\text{AHI}+2*\text{ODI})/3$ 9-20/h kann nach unseren Ergebnissen zunächst auf eine schlafmedizinische Untersuchung verzichtet werden, eine engmaschige kardiologische Kontrolle inklusive wiederholten Screenings bleibt jedoch unabdingbar.

Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko wurde bei Adjustierung nach der NYHA-Klasse nicht mehr beobachtet was dafür spricht, dass die SBAS einen Indikator der schweren Herzinsuffizienz darstellt. Durch Risikostratifizierung bietet ein ambulantes Screening die Möglichkeit auch ohne schlafmedizinische Fachkenntnisse herzinsuffiziente Patienten effektiver und zuverlässiger einer Polysomnographie zuzuführen. Dies trägt wesentlich sowohl zur diagnostischen Entlastung der Patienten als auch zur effizienteren und ökonomischeren Nutzung vorhandener schlafmedizinischer Ressourcen bei.

Limitationen und Forschungsausblick: Das vorliegende Kollektiv war zu 84% männlich. Validiert wurde nur das Gerät Apnea-Link™. Durch die unerwartet geringe Polysomnographie-Teilnahme entstand ein Selektions-Bias dahingehend, dass bei Patienten mit hochpathologischem Screeningergebnis eher eine schlafmedizinische Diagnostik erfolgte. Die Ursachen für eine fehlende Polysomnographie Teilnahme wurden nicht erhoben, und die Latenz zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie war teilweise sehr ausgedehnt. Hinsichtlich prognostischer Aussagen war die Power der Studie gering.

Die Geschlechterverteilung dieser Studie spiegelt ein klassisches, ambulant rekrutiertes Herzinsuffizienz-Kollektiv wider. Trotz des entstandenen Bias war im Polysomnographie-Kollektiv (n=69) ein breites Spektrum an SBAS-

Screeningergebnissen, von weitgehend unauffälligen bis hin zu hochpathologischen Werten vertreten. Es bestand demnach eine reliable Basis für die Validierung des SBAS-Screenings. Trotzdem sollten die hier vorgestellten diagnostischen und prognostischen Ergebnisse in größeren Studien unter Einbeziehung von Wiederholungs-Variabilitätsanalysen verifiziert und nicht zuletzt die Übertragbarkeit auf andere Screeninggeräte geprüft werden.

6 Verzeichnisse

6.1 Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AHI	Apopnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoe Index
ASV	Adaptive Servoventilation
AUC	Fläche Unter der Kurve. Statistisches Merkmal zur Interpretation von ROC-Kurven
BMI	Body Mass Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure – Kontinuierlicher Positiver Atemwegsdruck
CRP	C-Reaktives Protein
CSA	central sleep apnea – zentrale Schlafapnoe
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
DZHI	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz
eGFR	geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate.
EKG	Elektrokardiogramm
EQ-5D	EuroQol Group Gesundheitsfragebogen zur Lebensqualität
ESC	European Society of Cardiology
ESS	Epworth sleepiness scale
ESS+	Erweiterte Form des ESS, Erläuterung → Kapitel 2.4.1
HR	Hazard Ratio, Risikorate
ICSD-2	International Classification of Sleep Disorders 2005 der American Academy of Sleep Medicine
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NTproBNP	Pro Natriuretisches Peptid
NYHA	New York Heart Association Klassifikation der Herzinsuffizienz
ODI	„Oxygen desaturation Index“ – Sauerstoffentsättigungsindex
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PaO ₂	arterielle Sauerstoff-Partialdruck
PHQ-9	Patent Health Questionnaire 9
ROC	Reciever Operatin Characteristics, Erläuterung → Kapitel 2.7
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach AHA/ACC und nach NYHA, modifiziert nach Dickstein, Cohen-Solal et al. 2008 [10].	4
Tabelle 2: Sterbefälle insgesamt in Deutschland 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen. Modifiziert nach Angaben des statistischen Bundesamtes 2010 [27].	7
Tabelle 3: Begriffe und Definitionen zur SBAS. Modifiziert nach Bradley et al. 2003 [29].	8
Tabelle 4: Effekte druckunterstützter Atemtherapie bei Herzinsuffizienzpatienten mit SBAS.	18
Tabelle 5: Charakterisierung des Studienkollektivs	34
Tabelle 6: SBAS-Symptome und Screening-Parameter des Studienkollektivs.	36
Tabelle 7: Patienten mit und ohne Polysomnographie	37
Tabelle 8: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten mit und ohne Polysomnographie.	38
Tabelle 9: Patienten mit und ohne therapiepflichtige SBAS.	41
Tabelle 10: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten mit und ohne therapiepflichtige SBAS.	42
Tabelle 11: Patienten mit OSA oder CSA.	43
Tabelle 12: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten mit OSA oder CSA.	44
Tabelle 13: Cut-off Werte mit der jeweils besten diagnostischen Trennschärfe für eine therapiepflichtige SBAS.	47
Tabelle 14: Dynamik der SBAS – Analyse der Aussagekraft des ambulanten SBAS Screenings im zeitlichen Verlauf.	50
Tabelle 15: Patienten mit und ohne Verdacht auf therapiepflichtige SBAS im Screening.	51
Tabelle 16: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten mit und ohne Verdacht auf therapiepflichtige SBAS im Screening.	52
Tabelle 17: Univariate COX-Regression.	53
Tabelle 18: Bivariate COX-Regressionen.	54
Tabelle 19: Patienten ober- / unterhalb der prognostisch relevanten Schwelle im ambulanten Screening.	56
Tabelle 20: SBAS-Symptome und Screening-Parameter der Patienten ober- / unterhalb der prognostisch relevanten Schwelle im ambulanten Screening.	57
Tabelle 21: Konventionelle und neue Indexparameter im SBAS-Screening.	57

6. Verzeichnisse

Tabelle 22: Polysomnographie-Optimierungspotential durch den neuen Indexparameter im SBAS-Screening.....	58
Tabelle 23: Charakteristika des Studienkollektivs im Vergleich.....	62

6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stufentherapie der chronischen Linksherzinsuffizienz. Modifiziert nach Brenner, Störk et al. 2009 [4], aktualisiert nach Mc Murray et al. 2012 [11].	5
Abbildung 2: Langfristiger Überlebenstrend bei Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion. Nach Owan, Hodge et al. 2006 [25].	6
Abbildung 3: Charakteristische Atemmuster bei OSA und CSA. Nach Brenner, Angermann et al. 2008 [17].	12
Abbildung 4: Bisher bekannte pathophysiologische Zusammenhänge zu Krankheitsprogression und gegenseitiger Beeinflussung zwischen Herzinsuffizienz und SBAS. Modifiziert nach Brenner, Angermann et al. 2008 [17].	15
Abbildung 5: Ambulantes SBAS-Screeninggerät ApneaLinkTM (ResMed Deutschland, Martinsried).	27
Abbildung 6: Individueller Studienablauf und Datenfluss.	31
Abbildung 7: AHI- und ODI-Werte im Screening für Patienten mit (n=69) und Patienten ohne PSG (n=62).	38
Abbildung 8: Ergebnisse der Polysomnographie.	39
Abbildung 9: Einfluss der therapiepflichtigen SBAS auf die Mortalität (Kaplan-Meier-Kurve).	45
Abbildung 10: Diagnostische Treffsicherheit für eine therapiepflichtige SBAS (ROC-Kurve).	46
Abbildung 11: ROC-Veränderung nach konsekutivem Ausschluss von Patienten mit großem Abstand zwischen SBAS-Screening und Polysomnographie.	48
Abbildung 12: Abhängigkeit der diagnostischen Treffsicherheit des ambulanten SBAS-Screenings vom Zeitfenster bis zur Polysomnographie.	49
Abbildung 13: Identifikation von Risikopatienten anhand des prognostischen Schwellenwertes.	55

6.4 Literaturverzeichnis

1. Herold, G., ed. *Innere Medizin*. 2012 ed. 2012, Dr. med. Gerd Herold: Köln. 930.
2. Bauridel, G., D. Skowasch, and B. Lüderitz, *Die chronische Herzinsuffizienz*. Deutsches Ärzteblatt, 2005. **102**(9): p. 592-601.
3. Hoppe, U.C., et al., [*Guidelines for therapy of chronic heart failure*]. *Z Kardiol*, 2005. **94**(8): p. 488-509.
4. Brenner, S., S. Stork, and C.E. Angermann, [*Treatment of chronic left ventricular failure*]. *Internist (Berl)*, 2009. **50**(12): p. 1325-36.
5. Kahwash, R., D. Kikta, and R. Khayat, *Recognition and management of sleep-disordered breathing in chronic heart failure*. *Curr Heart Fail Rep*, 2011. **8**(1): p. 72-9.
6. Lloyd-Jones, D.M., et al., *Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study*. *Circulation*, 2002. **106**(24): p. 3068-72.
7. Mosterd, A. and A.W. Hoes, *Clinical epidemiology of heart failure*. *Heart*, 2007. **93**(9): p. 1137-46.
8. Ringleb, P., P.D. Schellinger, and W. Hacke, [*European Stroke Organisation 2008 guidelines for managing acute cerebral infarction or transient ischemic attack. Part 1*]. *Nervenarzt*, 2008. **79**(8): p. 936-57.
9. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. *Krebsneuerkrankungen (Inzidenz), alterstandardisierte Rate [Europastandard] (je 100.000 Einwohner)*. [Online Register] 2011 2011 [cited 2011 04.11.]; Available from: www.gekid.de, http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/Atlas/CurrentVersion/Tabellen/Tabellen_D.php?Method=INCIDENCE_EU.
10. Dickstein, K., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. *Eur Heart J*, 2008. **29**(19): p. 2388-442.
11. McMurray, J.J., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. *Eur Heart J*, 2012. **33**(14): p. 1787-847.
12. Curtis, L.H., et al., *Incidence and prevalence of heart failure in elderly persons, 1994-2003*. *Arch Intern Med*, 2008. **168**(4): p. 418-24.
13. Liao, L., L.A. Allen, and D.J. Whellan, *Economic burden of heart failure in the elderly*. *Pharmacoeconomics*, 2008. **26**(6): p. 447-62.
14. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Pressemitteilung Nr. 095 vom 06.03.2008 - Herzinsuffizienz häufigster Grund für Krankenhausaufenthalt in 2006*. 2008 16.01.2012]; Available from: <http://www.destatis.de>.

15. Gesundheitlicher Bericht des Bundes. *Krankheitskosten nach Erkrankung Kapitel 5.3.1. Gesundheit in Deutschland 2006* 16.01.2012]; Available from: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=9965&p_sprache=d&p_uid=gast&p_aid=81587776&p_lfd_nr=1.
16. McMurray, J.J. and S. Stewart, *Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure*. Heart, 2000. **83**(5): p. 596-602.
17. Brenner, S., et al., *Sleep-disordered breathing and heart failure a dangerous liaison*. Trends Cardiovasc Med, 2008. **18**(7): p. 240-7.
18. Cleland, J.G., et al., *The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis*. Eur Heart J, 2003. **24**(5): p. 442-63.
19. Roger, V.L., et al., *Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2011. **123**(4): p. e18-e209.
20. Senni, M. and M.M. Redfield, *Heart failure with preserved systolic function. A different natural history?* J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(5): p. 1277-82.
21. Gandhi, S.K., et al., *The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension*. N Engl J Med, 2001. **344**(1): p. 17-22.
22. De Keulenaer, G.W. and D.L. Brutsaert, *Diastolic heart failure: a separate disease or selection bias?* Prog Cardiovasc Dis, 2007. **49**(4): p. 275-83.
23. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology, *Increasing awareness and improving the management of heart failure in Europe: the IMPROVEMENT of HF initiative. The Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of The European Society of Cardiology*. Eur J Heart Fail, 1999. **1**(2): p. 139-44.
24. Hunt, S.A., et al., *ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society*. Circulation, 2005. **112**(12): p. e154-235.
25. Owan, T.E., et al., *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med, 2006. **355**(3): p. 251-9.
26. Stork, S., et al., *Pharmacotherapy according to treatment guidelines is associated with lower mortality in a community-based sample of patients with chronic heart failure: a prospective cohort study*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(12): p. 1236-45.
27. Statistisches Bundesamt Deutschland. *Sterbefälle insgesamt 2010 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10)*.

- Todesursachenstatistik 2010 06.11.2011]; Available from: <http://www.destatis.de>.
28. Murad, K. and D.W. Kitzman, *Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management*. Heart Fail Rev, 2011.
 29. Bradley, T.D. and J.S. Floras, *Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea*. Circulation, 2003. **107**(12): p. 1671-8.
 30. Becker F., et al., *S3-Leitlinie – Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen*. Somnologie, 2009. **13**: p. 4-160.
 31. Bradley, T.D. and E.A. Phillipson, *Central sleep apnea*. Clin Chest Med, 1992. **13**(3): p. 493-505.
 32. Schocken, D.D., et al., *Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group*. Circulation, 2008. **117**(19): p. 2544-65.
 33. Somers, V.K., et al., *Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(8): p. 686-717.
 34. Somers, V.K., et al., *Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects*. N Engl J Med, 1993. **328**(5): p. 303-7.
 35. Van de Borne, P., et al., *Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men*. Am J Physiol, 1994. **266**(2 Pt 2): p. H548-54.
 36. Remmers, J.E., et al., *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep*. J Appl Physiol, 1978. **44**(6): p. 931-8.
 37. Horner, R.L., et al., *Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls*. Eur Respir J, 1989. **2**(7): p. 613-22.
 38. Sin, D.D., et al., *Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(4): p. 1101-6.
 39. AlDabal, L. and A.S. BaHammam, *Cheyne-stokes respiration in patients with heart failure*. Lung, 2010. **188**(1): p. 5-14.
 40. Khoo, M.C., et al., *Dynamics of periodic breathing and arousal during sleep at extreme altitude*. Respir Physiol, 1996. **103**(1): p. 33-43.
 41. Naughton, M., et al., *Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure*. Am Rev Respir Dis, 1993. **148**(2): p. 330-8.
 42. Bradley, T.D. and J.S. Floras, *Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea*. Circulation, 2003. **107**(13): p. 1822-6.

43. Lorenzi-Filho, G., et al., *Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on cheyne-stokes respiration in patients with heart failure*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **159**(5 Pt 1): p. 1490-8.
44. Duchna, H.W., [*Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)*]. Pneumologie, 2006. **60**(9): p. 568-75.
45. Yumino, D. and T.D. Bradley, *Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration*. Proc Am Thorac Soc, 2008. **5**(2): p. 226-36.
46. Bradley, T.D. and J.S. Floras, *Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences*. Lancet, 2009. **373**(9657): p. 82-93.
47. Javaheri, S., et al., *Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of Medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(4): p. 539-46.
48. Javaheri, S., et al., *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations*. Circulation, 1998. **97**(21): p. 2154-9.
49. Khayat, R.N., et al., *In-hospital testing for sleep-disordered breathing in hospitalized patients with decompensated heart failure: report of prevalence and patient characteristics*. J Card Fail, 2009. **15**(9): p. 739-46.
50. Young, T., et al., *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med, 1993. **328**(17): p. 1230-5.
51. Mared, L., et al., *Cheyne-Stokes respiration in patients hospitalised for heart failure*. Respir Res, 2004. **5**: p. 14.
52. Oldenburg, O., et al., *Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients*. Eur J Heart Fail, 2007. **9**(3): p. 251-7.
53. Schulz, R., et al., *Sleep apnoea in heart failure*. Eur Respir J, 2007. **29**(6): p. 1201-5.
54. Hall, M.J., et al., *Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(2 Pt 1): p. 376-81.
55. Brinker, J.A., et al., *Leftward septal displacement during right ventricular loading in man*. Circulation, 1980. **61**(3): p. 626-33.
56. Naughton, M.T., et al., *Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure*. Circulation, 1995. **91**(6): p. 1725-31.
57. Tolle, F.A., et al., *Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea*. J Appl Physiol, 1983. **55**(6): p. 1718-24.
58. Bradley, T.D., et al., *Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure*. Chest, 2001. **119**(6): p. 1827-35.
59. Parker, J.D., et al., *Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. **160**(6): p. 1888-96.

60. Horner, R.L., et al., *Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs*. J Appl Physiol, 1995. **79**(1): p. 151-62.
61. Morgan, B.J., T. Denahan, and T.J. Ebert, *Neurocirculatory consequences of negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea*. J Appl Physiol, 1993. **74**(6): p. 2969-75.
62. Somers, V.K., et al., *Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans*. J Appl Physiol, 1989. **67**(5): p. 2101-6.
63. Narkiewicz, K., et al., *Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea*. Circulation, 1998. **98**(11): p. 1071-7.
64. Peppard, P.E., et al., *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. N Engl J Med, 2000. **342**(19): p. 1378-84.
65. Somers, V.K., et al., *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea*. J Clin Invest, 1995. **96**(4): p. 1897-904.
66. Sinha, A.M., et al., *Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(1): p. 68-71.
67. Bradley, T.D., et al., *Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure*. N Engl J Med, 2005. **353**(19): p. 2025-33.
68. Pepperell, J.C., et al., *A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(9): p. 1109-14.
69. Schadlich, S., et al., *[Cardiac efficiency in patients with Cheyne-Stokes respiration as a result of heart insufficiency during long-term nasal respiratory treatment with adaptive servo ventilation (AutoSet CS)]*. Z Kardiol, 2004. **93**(6): p. 454-62.
70. Teschler, H., et al., *Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(4): p. 614-9.
71. Oldenburg, O., et al., *Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration*. Eur J Heart Fail, 2008. **10**(6): p. 581-6.
72. ResMed, S.-. *ServeHF*. 2013 [cited 2013 26.01.]; Available from: <http://www.servehf.com/>.
73. Mansfield, D.R., et al., *Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(3): p. 361-6.
74. Ferrier, K.A., et al., *Continuous positive airway pressure in heart failure patients with obstructive sleep apnoea*. Intern Med J, 2008. **38**(11): p. 829-36.
75. Kasai, T., et al., *Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure*. Chest, 2008. **133**(3): p. 690-6.
76. Naughton, M.T., et al., *Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(1): p. 92-7.

77. Sin, D.D., et al., *Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration*. *Circulation*, 2000. **102**(1): p. 61-6.
78. Arzt, M., et al., *Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure*. *Chest*, 2005. **127**(3): p. 794-802.
79. Philippe, C., et al., *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*, 2006. **92**(3): p. 337-42.
80. Flemons, W.W., et al., *Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **169**(6): p. 668-72.
81. Collop, N.A., et al., *Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. *J Clin Sleep Med*, 2007. **3**(7): p. 737-47.
82. American Thoracic Society, *Executive summary on the systematic review and practice parameters for portable monitoring in the investigation of suspected sleep apnea in adults*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2004. **169**(10): p. 1160-3.
83. Löwe B, et al., *Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ D). Komplettversion und Kurzform. Testmappe mit Manual, Fragebögen, Schablonen*. . Pfizer Karlsruhe, 2002. **2.Auflage**.
84. Spitzer, R.L., K. Kroenke, and J.B. Williams, *Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire*. *JAMA*, 1999. **282**(18): p. 1737-44.
85. Kroenke, K., R.L. Spitzer, and J.B. Williams, *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. *J Gen Intern Med*, 2001. **16**(9): p. 606-13.
86. Pinto-Meza, A., et al., *Assessing depression in primary care with the PHQ-9: can it be carried out over the telephone?* *J Gen Intern Med*, 2005. **20**(8): p. 738-42.
87. Gilbody, S., et al., *Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis*. *J Gen Intern Med*, 2007. **22**(11): p. 1596-602.
88. Gräfe, K., et al., *Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)", Ergebnisse der deutschen Validierungsstudie Diagnostica*, 2004. **50**(4): p. 171-181.
89. Haass, M., C. Zugck, and W. Kubler, *[The 6 minute walking test: a cost-effective alternative to spiro-ergometry in patients with chronic heart failure?]*. *Z Kardiol*, 2000. **89**(2): p. 72-80.
90. World Health Organization, *Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group*. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1968. **405**: p. 5-37.
91. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation*.

- Modification of Diet in Renal Disease Study Group.* Ann Intern Med, 1999. **130**(6): p. 461-70.
92. Johns, M.W., *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale.* Sleep, 1991. **14**(6): p. 540-5.
93. Knutson, K.L., et al., *Stability of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Questionnaires over 1 year in early middle-aged adults: the CARDIA study.* Sleep, 2006. **29**(11): p. 1503-6.
94. Bloch, K.E., et al., *German version of the Epworth Sleepiness Scale.* Respiration, 1999. **66**(5): p. 440-7.
95. Johns, M.W., *Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard.* J Sleep Res, 2000. **9**(1): p. 5-11.
96. Baisch, A., et al., *[Use of a screening device for sleep apnea in clinical practice].* HNO, 2007. **55**(2): p. 90-2.
97. Penzel, T. and U. Brandenburg, *[Diagnostic methods and standards in sleep medicine].* Internist (Berl), 1996. **37**(5): p. 442-53.
98. Flemons, W.W., et al., *Home diagnosis of sleep apnea: a systematic review of the literature. An evidence review cosponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American College of Chest Physicians, and the American Thoracic Society.* Chest, 2003. **124**(4): p. 1543-79.
99. Konhilas, J.P., *What we know and do not know about sex and cardiac disease.* J Biomed Biotechnol, 2010. **2010**: p. 562051.
100. Mehta, P.A. and M.R. Cowie, *Gender and heart failure: a population perspective.* Heart, 2006. **92 Suppl 3**: p. iii14-8.
101. Jilek, C., et al., *Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study.* Eur J Heart Fail, 2011. **13**(1): p. 68-75.
102. Ryden, L., et al., *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD).* Eur Heart J, 2007. **28**(1): p. 88-136.
103. De Groot, P., et al., *Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure.* Eur Heart J, 2004. **25**(8): p. 656-62.
104. MacDonald, M.R., et al., *Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme.* Eur Heart J, 2008. **29**(11): p. 1377-85.
105. Yumino, D., et al., *Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction.* J Card Fail, 2009. **15**(4): p. 279-85.
106. Naughton, M.T. and G. Lorenzi-Filho, *Sleep in heart failure.* Prog Cardiovasc Dis, 2009. **51**(4): p. 339-49.

107. Wijkstra, P.J. and D.J. van Veldhuisen, *Central sleep apnoea: another important comorbidity in heart failure?* Eur J Heart Fail, 2010. **12**(4): p. 309-10.
108. Arzt, M., et al., *Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea.* Arch Intern Med, 2006. **166**(16): p. 1716-22.
109. Corra, U., et al., *Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence.* Circulation, 2006. **113**(1): p. 44-50.
110. Hanly, P.J. and N.S. Zuberi-Khokhar, *Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure.* Am J Respir Crit Care Med, 1996. **153**(1): p. 272-6.
111. Javaheri, S., et al., *Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(20): p. 2028-34.
112. Lanfranchi, P.A., et al., *Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure.* Circulation, 1999. **99**(11): p. 1435-40.
113. Wang, H., et al., *Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure.* J Am Coll Cardiol, 2007. **49**(15): p. 1625-31.
114. Andreas, S., et al., *Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure.* Am J Cardiol, 1996. **78**(11): p. 1260-4.
115. Roebuck, T., et al., *Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven.* Eur Respir J, 2004. **23**(5): p. 735-40.
116. Arzt, M. and T.D. Bradley, *Treatment of sleep apnea in heart failure.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(12): p. 1300-8.
117. Hjalmarson, A., et al., *Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF).* MERIT-HF Study Group. JAMA, 2000. **283**(10): p. 1295-302.
118. Johnson, D., et al., *Beta-blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors/receptor blockers prescriptions after hospital discharge for heart failure are associated with decreased mortality in Alberta, Canada.* J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(8): p. 1438-45.
119. Yumino, D., et al., *Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure.* Heart, 2009. **95**(10): p. 819-24.
120. Ahmed, M., N.P. Patel, and I. Rosen, *Portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea.* Chest, 2007. **132**(5): p. 1672-7.
121. Ayappa, I., et al., *Validation of a self-applied unattended monitor for sleep disordered breathing.* J Clin Sleep Med, 2008. **4**(1): p. 26-37.
122. Choi, J.H., et al., *Validation study of portable device for the diagnosis of obstructive sleep apnea according to the new AASM scoring criteria: Watch-PAT 100.* Acta Otolaryngol, 2010. **130**(7): p. 838-43.
123. Ng, S.S., et al., *Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome.* Intern Med J, 2009. **39**(11): p. 757-62.

124. Ng, S.S., et al., *Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS)*. *Respirology*, 2010. **15**(2): p. 336-42.
125. Ragette, R., et al., *Diagnostic performance of single airflow channel recording (ApneaLink) in home diagnosis of sleep apnea*. *Sleep Breath*, 2010. **14**(2): p. 109-14.
126. Wang, Y., et al., *[Validation of microMESAM as screening device for sleep disordered breathing]*. *Pneumologie*, 2003. **57**(12): p. 734-40.
127. Erman, M.K., et al., *Validation of the ApneaLink for the screening of sleep apnea: a novel and simple single-channel recording device*. *J Clin Sleep Med*, 2007. **3**(4): p. 387-92.
128. Weinreich, G., et al., *Validation of ApneaLink as screening device for Cheyne-Stokes respiration*. *Sleep*, 2009. **32**(4): p. 553-7.

 		Baseline-Untersuchung Seite 2 von 8			B-2
 SchlaHF Registry follow-up		IKKF-ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	SR- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>	AC- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/>	BASELINE
Kardiovaskuläre Risikofaktoren (Anamnese und Vorbefunde)					
Diabetes mellitus		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
Hypertonie <small>(oder Therapie mit Blutdrucksenker aus diesem Grund)</small>		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
Hyperlipidämie <small>(oder Therapie mit Lipidsenker aus diesem Grund)</small>		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
Hyperurikämie <small>(oder Therapie mit Harnsäuresenker aus diesem Grund)</small>		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
Raucher		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> Ex-Raucher (≥ 8 Monate clean) → clean seit wann: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> (Jahr)	
Alkoholkonsum		<input type="text"/> dpw		<small>(Bitte durchschnittliche Menge pro Woche angeben.) (dpw = drinks per week; 1 drink = 0,25 l Bier oder 0,1 l Wein oder 2 cl Spirituosen)</small>	
Myokardinfarkt vor dem 60. Lebensjahr bei leiblichen Eltern, Geschwistern oder Kindern		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
Weitere anamnestische Angaben nur bei Frauen:					
Menopause (Jahr)		<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		<input type="checkbox"/> keine Angabe, da prämenopausal	
Kardiale Diagnosen (Anamnese und Vorbefunde)					
Koronare Herzkrankheit		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
Zustand nach Myokardinfarkt		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
Primäre Herzklappenerkrankung		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
Angeborener Herzfehler		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
Kardiomyopathie <small>(primäre Herzmuskelerkrankung)</small>		<input type="radio"/> ja		<input type="radio"/> nein/unbekannt	
wenn ja: Form		<input type="radio"/> dilatative <input type="radio"/> restriktive <input type="radio"/> inflammatorische <input type="radio"/> ischämische <input type="radio"/> unbekannt		<input type="radio"/> hypertrophe <input type="radio"/> ARCV (arrhythmogen rechtsventrikuläre CM) <input type="radio"/> postpartale <input type="radio"/> andere	
Als Hauptursache der Herzinsuffizienz wird angesehen: (bitte nur eine Alternative ankreuzen)					
<input type="radio"/> koronare Herzkrankheit		<input type="radio"/> Hypertonie		<input type="radio"/> primäre Herzklappenerkrankung	
<input type="radio"/> angeborener Herzfehler		<input type="radio"/> Kardiomyopathie		<input type="radio"/> andere Ursache	
<input type="radio"/> nicht eindeutig bestimmbar					
Bisherige kardiovaskuläre Interventionen					
Koronare Revaskularisation <small>(PTCA / Stent / andere PCI)</small>		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> unbekannt	
Bypass-OP		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> unbekannt	
Herzklappen-OP		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> unbekannt	
RV Schrittmacher <small>(VVI, DDD)</small>		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> unbekannt	
BV Schrittmacher <small>(Resynchronisation)</small>		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> unbekannt	
Implantierter Defibrillator		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> unbekannt	
Assist-Devices		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> unbekannt	
Herztransplantation		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> unbekannt	
Reanimation / Defibrillation		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		<input type="radio"/> unbekannt	

 Medizinische Klinik und Poliklinik I	Baseline-Untersuchung Seite 3 von 8	B-3		
 SchlaHF Registry follow-up	IKKF-ID <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	SR- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	AC- <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	BASELINE
Aktuelle Nebendiagnosen (Anamnese und Vorbefunde)				
PAVK <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt Cerebrovaskuläre Erkrankung (z.B. Schlaganfall, TIA) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt Zustand nach Synkope <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt Carotis-Stenose <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt wenn ja, _____ COPD <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt Primäre pulmonale Hypertonie <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt	Depression <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt HIV-Infektion <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt chron. Hepatitis B od. C <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt O re <input type="text"/> <input type="text"/> % <input type="radio"/> li <input type="text"/> <input type="text"/> % Leberzirrhose <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt Malignom <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein/unbekannt			
Echokardiographie (2D-Echo, transthorakal) (aktuell; keine historischen Angaben)			Datum des Echo <input type="text"/> / <input type="text"/> / 20 <input type="text"/> <input type="text"/>	
Sinusrhythmus <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Dimensionen (Lange Achse: M-Mode parasternal) LVD _{ED} <input type="text"/> <input type="text"/> mm LVD _{ES} <input type="text"/> <input type="text"/> mm LA _{ES (quer)} <input type="text"/> <input type="text"/> mm IVS _{ED} <input type="text"/> <input type="text"/> mm PW _{ED} <input type="text"/> <input type="text"/> mm <input type="checkbox"/> parasternal nicht anlotbar				
Systolische Funktion (4CH apikal) LVEF <input type="text"/> <input type="text"/> % → Methode: <input type="radio"/> Simpson biplan <input type="radio"/> Simpson monoplan <input type="radio"/> visuell (nach Simpson oder visuell) LVVED <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml LVVES <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ml <input type="checkbox"/> nicht gemessen Wandbewegungsstörung <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein RV Dilatation <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein Perikarderguss <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein				
Diastolische Funktion (4CH apikal) <input type="checkbox"/> nicht beurteilt			Herzfrequenz <input type="text"/> <input type="text"/> /min	
Mitralisdoppler E-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s A-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s <input type="radio"/> keine Aussage möglich Dezelerationszeit <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms <input type="radio"/> keine Aussage möglich Isovolumetr. Relaxationszeit <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> ms <input type="radio"/> keine Aussage möglich				
Gewebe-Doppler (lateraler Mitralanulus) e'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s a'-Welle <input type="text"/> <input type="text"/> cm/s <input type="radio"/> keine Aussage möglich				
Pulmonalvenöser Fluss <input type="radio"/> Systole ≥ Diastole <input type="radio"/> Systole < Diastole <input type="radio"/> keine Aussage möglich				
Klappenstatus Mitralinsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer Mitralstenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer Aorteninsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer Aortenstenose <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer Trikuspidalinsuffizienz <input type="radio"/> keine <input type="radio"/> leicht <input type="radio"/> mittel <input type="radio"/> schwer				
Gemessener Gradient über Trikuspidalklappe				<input type="text"/> <input type="text"/> mmHg

 Medizinische Klinik und Poliklinik I	Baseline-Untersuchung Seite 4 von 8	B-4
 SchlaHF Registry follow-up	IKKF-ID _ _ _ _ SR- _ _ _ _ - _ AC- _ _ _ _ - _	BASELINE
Aktuelle Medikation (ohne neu verordnete; regelmäßige Einnahme)		
	Wirkstoff	Tagesdosis
Kardiovaskuläre Medikamente:		
ACE – Hemmer	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
AT ₁ -Rezeptorantagonisten	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
β-Blocker	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Thiazide (incl. Analoga)	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Schleifendiuretika	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Aldosteron-Antagonisten	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Kaliumsparende Diuretika	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Andere Diuretika	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Herzglykoside	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Nitrat (Dauermedikation)	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
		: _____ mg/d
Ca-Antagonisten	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Antiarrhythmika (incl. Procpralan)	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Lipidsenker:		
Statine	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Andere Lipidsenker	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Antikoagulantien:		
ASS	<input type="radio"/> ja _____ →	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Andere Plättchenhemmer	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Vit. K-Antagonisten	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Andere Antikoagulantien	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Antidiabetika:		
Insulin	<input type="radio"/> ja _____	: _____ IE/d <input type="radio"/> nein
Orale Antidiabetika	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
		: _____ mg/d
Pulmonale Medikamente:		
Orale Substanzen	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Inhalativa	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Andere Medikation:		
Schlaf- / Beruhigungsmittel	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Allopurinol	<input type="radio"/> ja _____ →	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Antiphlogistika (dauerhaft)	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Analgetika (dauerhaft)	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Orales Steroid	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
Sonstige	<input type="radio"/> ja _____	: _____ mg/d <input type="radio"/> nein
		: _____ mg/d
		: _____ mg/d

 		Baseline-Untersuchung Seite 5 von 8			B-5	
 SchlaHF Registry follow-up		IKKF-ID	SR-	AC-	BASELINE	
Labordiagnostik (Blut)				Datum der Blutentnahme <u> </u> / <u> </u> / 20 <u> </u> <small>T T M M J J J</small>		
Biomaterialbank (Blut)	<input type="radio"/>	ja	<input type="radio"/>	nein	<input type="radio"/>	unvollständig
Biomaterialbank (Speichel)	<input type="radio"/>	ja	<input type="radio"/>	nein	<input type="radio"/>	unvollständig
Messwert	Einheit	andere Einheit	Referenzbereich (unterer-oberer Normwert) und andere Angaben zur Methode			
Hämoglobin	_____	<input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/> _____			
Erythrozyten	_____	<input type="radio"/> $10^{12}/l = 10^9/ml$	<input type="radio"/> _____			
Hämatokrit	_____	<input type="radio"/> %	<input type="radio"/> _____			
MCV	_____	<input type="radio"/> $fl = 10^{-15} l$	<input type="radio"/> _____			
Leukozyten	_____	<input type="radio"/> $10^9/l = 10^6/ml$	<input type="radio"/> _____			
Thrombozyten	_____	<input type="radio"/> $10^9/l$	<input type="radio"/> _____			
Kreatinin (Serum)	_____	<input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> _____			
Harnstoff	_____	<input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> _____			
Harnsäure	_____	<input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> _____			
Natrium	_____	<input type="radio"/> mmol/l	<input type="radio"/> _____			
Kalium	_____	<input type="radio"/> mmol/l	<input type="radio"/> _____			
Glukose	_____	<input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> _____			
Gesamtcholesterin	_____	<input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> _____			
Triglyzeride	_____	<input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> _____			
LDL-Cholesterol	_____	<input type="radio"/> mg/dl	Methode: <input type="radio"/> gemessen <input type="radio"/> berechnet			
HDL-Cholesterol	_____	<input type="radio"/> mg/dl	Methode: <input type="radio"/> gemessen <input type="radio"/> berechnet			
ASAT (GOT)	_____	<input type="radio"/> U/l	Methode: <input type="radio"/> 25° <input type="radio"/> 37°		Ref.-Bereich: _____ - _____	
ALAT (GPT)	_____	<input type="radio"/> U/l	Methode: <input type="radio"/> 25° <input type="radio"/> 37°		Ref.-Bereich: _____ - _____	
γ -GT	_____	<input type="radio"/> U/l	Methode: <input type="radio"/> 25° <input type="radio"/> 37°		Ref.-Bereich: _____ - _____	
Ferritin	_____	<input type="radio"/> ng/ml = $\mu g/l$	<input type="radio"/> _____			
Eisen	_____	<input type="radio"/> $\mu g/dl$	<input type="radio"/> _____			
Transferrin	_____	<input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> _____			
Transferrinsättig.	_____	<input type="radio"/> %	<input type="radio"/> _____			
Albumin	_____	<input type="radio"/> g/dl	<input type="radio"/> _____			
Fibrinogen	_____	<input type="radio"/> g/l	<input type="radio"/> _____			
HbA _{1c}	_____	<input type="radio"/> %	<input type="radio"/> _____			
TSH basal	_____	<input type="radio"/> $\mu U/ml = mU/l$	<input type="radio"/> _____			
NT-proBNP	_____	<input type="radio"/> pg/ml = ng/l	Methode: _____		Ref.-Bereich: _____ - _____	
C-reaktives Protein	_____	<input type="radio"/> mg/l <input type="radio"/> mg/dl	<input type="radio"/> _____			

 		Baseline-Untersuchung Seite 6 von 8			B-6	
 SchlaHF Registry follow-up		IKKF-ID	SR-	AC-	BASELINE	
Labordiagnostik (Spontanurin)				Datum der Blutentnahme <u> </u> / <u> </u> / 20 <u> </u> <small>(ggf. bitte Datum des ältesten Wertes angeben)</small>		
	Messwert	Einheit (Auswahl aus Vorgaben)		andere Einheit		
Albumin	_____	<input type="radio"/> mg/l		<input type="radio"/> _____		
Kreatinin	_____	<input type="radio"/> µmol/l= <small>n</small> mol/ml <input type="radio"/> mg/dl		<input type="radio"/> _____		
Natrium	_____	<input type="radio"/> mmol/l		<input type="radio"/> _____		
Harnsäure	_____	<input type="radio"/> µmol/l= <small>n</small> mol/ml <input type="radio"/> mg/dl		<input type="radio"/> _____		
Osmolalität	_____	<input type="radio"/> mosmol/kg		<input type="radio"/> _____		
EKG (bei klinisch stabilen Patienten max. 3 Monate alt, sonst aktuell)				Datum des EKG <u> </u> / <u> </u> / 20 <u> </u> <small>(bitte letztes verfügbares EKG verwenden)</small>		
Herzfrequenz	<u> </u> / min	<input type="radio"/> Sinus-Rhythmus <input type="radio"/> Vorhofflimmern <input type="radio"/> anderer Rhythmus				
Rhythmus		<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein				
Schrittmacher-Rhythmus						
AV-Block	<input type="radio"/> ja → Grad:	<input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> nein		PQ-Zeit	<u> </u> ms	
Linksschenkelblock	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			QRS-Dauer	<u> </u> ms	
Rechtsschenkelblock	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein			QT-Zeit	<u> </u> ms	
6-min-Gehtest				Datum des Gehtests <u> </u> / <u> </u> / 20 <u> </u> <input type="checkbox"/> kein Gehtest durchgeführt		
Gehstrecke	<u> </u> m					
vorzeitiges Abbrechen:	<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein					
wenn ja, wann	<u> </u> : <u> </u> min : sec					
Abbruchkriterien:	<input type="checkbox"/> Erschöpfung <input type="checkbox"/> AP <input type="checkbox"/> Claudicatio <input type="checkbox"/> Dyspnoe <input type="checkbox"/> andere: _____					
Langzeit-EKG				Datum des LZ-EKG <u> </u> / <u> </u> / 20 <u> </u> <input type="checkbox"/> kein LZ-EKG durchgeführt		
Frequenz-Variabilität (SDNN)	<u> </u> ms					
Frequenzspektrum	<u> </u> - <u> </u> / Minute			Mittlere Herzfrequenz	<u> </u> / Minute	
Durchgehender Sinusrhythmus	<input type="radio"/> SM-Rhythmus	<input type="radio"/> intermittierendes VHF <input type="radio"/> chronisches VHF				
Langzeit-Blutdruck				Datum des LZ-Blutdruck <u> </u> / <u> </u> / 20 <u> </u> <input type="checkbox"/> kein LZ-Blutdruck durchgeführt		
Mittlerer-RR TAG	<u> </u> / <u> </u> mmHg					
Mittlerer-RR NACHT	<u> </u> / <u> </u> mmHg					

 Medizinische Klinik und Poliklinik I	Baseline-Untersuchung Seite 7 von 8	B-7		
 SchlaHF Registry follow-up	IKKF-ID _ _ _ _	SR- _ _ _ _ - _	AC- _ _ _ _ - _	BASELINE
Lungenfunktion		Datum der Spirometrie _ _ / _ _ / 2 0 _ _ T T M M J J J J <input type="checkbox"/> nicht durchgeführt		
	Wert %soll	Wert %soll		
VC	_____ L		SR tot	_____ kPa*s/L
FVC	_____ L		TLC	_____ L
FEV1	_____ L		RV	_____ L
PEF	_____ L/s		ITGV	_____ L
MEF50	_____ L/s		TLC-He	_____ L
FIV1	_____ L		TLCOSB	_____ mmol/min/kPa
R tot	_____ kPa*s/L		KCO	_____
R eff	_____ kPa*s/L			
O ₂ -Sättigung (oxymetrisch)		_ _ _ %		
Atemfrequenz		_ _ /Minute		
Schlafapnoescreening – ApneaLink		Datum des SA-Screening _ _ / _ _ / 2 0 _ _ T T M M J J J J <input type="checkbox"/> kein SA-Screening durchgeführt		
AHI	_ _ _ /Stunde			
AI	_ _ _ /Stunde			
HI	_ _ _ /Stunde			
Entsättigungsindex	_ _ _ /Stunde			
Durchschnittliche Sättigung	_ _ _ %	Minuten ≤ 90 % Sättigung	_ _ _	
Minimale Sättigung	_ _ _ %	Minuten ≤ 85 % Sättigung	_ _ _	
Durchschnittlicher Puls	_ _ _ /Minute	Minuten ≤ 80% Sättigung	_ _ _	
Polysomnographie (bei Indikation)		Datum der PSG _ _ / _ _ / 2 0 _ _ T T M M J J J J <input type="checkbox"/> keine Polysomnographie durchgeführt		
Total Sleep Time	_ _ _ min.			
Stadium	1 _ _ _ min.	2 _ _ _ min.	3 _ _ _ min.	4 _ _ _ min.
REM Sleep Time	_ _ _ min.	Arousal _ _ _ /Stunde		
AHI	_ _ _ /Stunde	AHI Zentral _ _ _ /Stunde		
Mittlere O ₂ -Sättigung	_ _ _ %	Niedrigste O ₂ -Sätt. _ _ _ %		

 		Baseline-Untersuchung Seite 8 von 8			B-8
		IKKF-ID _ _ _ _	SR- _ _ _ _ - _	AC- _ _ _ _ - _	BASELINE
Auswertung und Prozedere					
Ist der Patient guidelinekonform (gemäß ESC Richtlinien) therapiert?			<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Der Patient wird im Schlaflabor der Missionsärztlichen Klinik vorgestellt			<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
wenn ja: Vorstellungstermin			_ _ / _ _ / 2 0 _ _ T T M M J J J J		
Wurde der Patient in die SERVE-HF Studie aufgenommen?			<input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Der Patient erhält <u>in jedem Falle</u> einen Wiedervorstellungstermin zur Verlaufskontrolle in 6 Monaten.					
Kommentar:					
ausgefüllt am: _ _ / _ _ / 2 0 _ _ T T M M J J J J					
CRF-Inhalt (Seiten B-1 bis B-8) bestätigt:					
			_____ Name (in Druckbuchstaben)		_____ Unterschrift

Studienleitung: Medizinische Poliklinik, Universität Würzburg – Prof. Dr. C. E. Angermann
 Studienzentrale: IFB – Comprehensive Heart Failure Center – Study Unit

☎ 0931 – 201 46360 ☎ 0931 – 201 646360
 ☎ 0931 – 201 46340/46342 ☎ 0931 – 201 646340

 		Lebensqualität			LQ-4
 SchlaHF Registry follow-up		IKKF-ID	SR-	AC-	LEBENSQ
Anlass <input type="radio"/> Baseline <input type="radio"/> 6 Monate <input type="radio"/> 12 Monate <input type="radio"/> 18 Monate <input type="radio"/> 24 Monate <input type="radio"/> 30 Monate <input type="radio"/> 36 Monate					
Gesundheitsfragebogen für Patienten (Kurzform PHQ-D)					
<p>Dieser Fragebogen ist ein wichtiges Hilfsmittel, um Ihnen die bestmögliche Behandlung zukommen zu lassen. Ihre Antworten können Ihrem Arzt helfen, Ihre Beschwerden besser zu verstehen. Bitte beantworten Sie jede Frage, so gut Sie können.</p>					
<p>Wie oft fühlten Sie sich im Verlauf der letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt ?</p>					
	überhaupt nicht	an einzelnen Tagen	an mehr als die Hälfte der Tage	beinahe jeden Tag	
Wenig Interesse oder Freude an Ihren Tätigkeiten	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Niedergeschlagenheit, Schwermut oder Hoffnungslosigkeit	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Müdigkeit oder das Gefühl, keine Energie zu haben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Waren Ihre Bewegungen oder Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen auffallen würde? Oder waren Sie im Gegenteil „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

Studienleitung: Medizinische Poliklinik, Universität Würzburg – Prof. Dr. C. E. Angermann
 Studienzentrale: IFB – Comprehensive Heart Failure Center – Study Unit

☎ 0931 – 201 46360 ☎ 7 0931 – 201 646380
 ☎ 0931 – 201 46340 /-46342 ☎ 7 0931 – 201 646340

 		Lebensqualität (ESS +)			LQE-1
 SchlaHF Registry follow-up		IKKF-ID	SR-	AC-	LQ ESS +
Anlass <input type="radio"/> Baseline <input type="radio"/> 6 Monate <input type="radio"/> 12 Monate <input type="radio"/> 18 Monate <input type="radio"/> 24 Monate <input type="radio"/> 30 Monate <input type="radio"/> 36 Monate					
EPWORTH SCHLÄFRIGKEITSSKALA (Kurzform ESS) Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie in den folgenden Situationen wegdösen oder einschlafen und nicht nur einfach müde sind? Beziehen Sie sich bitte auf Ihr normales Leben in der letzten Zeit. Auch wenn Sie einige on diesen Dingen in der letzten Zeit nicht getan haben, überlegen Sie bitte, welche Auswirkungen diese auf Sie selbst gehabt hätte. Wählen Sie bitte zu jeder Situation die Antwort, die am besten passt. Es ist wichtig, dass Sie jede Frage beantworten, so gut Sie können.					
		Wahrscheinlichkeit einzuschlafen			
	Würde nie einschlafen	Gering	Mäßig	Hoch	
Situation	0	1	2	3	
1. Dasitzen und lesen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. Fernsehen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. Dasitzen, unter anderen Menschen, ohne etwas zu tun (z.B. im Kino, Theater oder in einer Konferenz)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. Als Mitfahrer in einem Auto, eine Stunde ohne Pause	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. Beim Hinlegen nachmittags, wenn die Umstände es erlauben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. Dasitzen und mit jemandem reden	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. Ruhig dasitzen nach einem Mittagessen ohne alkoholische Getränke	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8. In einem Auto, wenn man ein paar Minuten im Stau steht	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Wachen Sie nachts manchmal auf und bekommen keine Luft?			<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
haben Herzrasen?			<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
haben Schmerzen/Enge in der Brust?			<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Wie oft müssen Sie nachts aufstehen um Wasser zu lassen		<input type="radio"/> nie	<input type="radio"/> 1-2 mal <input type="radio"/> 5-6 mal	<input type="radio"/> 3-4 mal <input type="radio"/> häufiger	
Ist Ihr Bett morgens stark zerwühlt?			<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Schnarchen Sie?			<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Haben Sie laut Ihres Partners nachts Atempausen?			<input type="radio"/> ja	<input type="radio"/> nein	
Halten Sie Mittagsschlaf? Wenn ja, wie lange?		<input type="radio"/> ja	_ _ _ Minuten	<input type="radio"/> nein	

Danksagung

Ich danke Frau Prof. C. E. Angermann herzlich für die Überlassung des Promotionsthemas. Ihre kontinuierliche Unterstützung, die stets sehr konstruktiven Anregungen, nicht nur beim Schreiben der Dissertationsarbeit sondern auch beim Erstellen der diversen Poster die in diesem Rahmen entstanden sind, waren ausschlaggebend für das gute Gelingen dieser Arbeit. Ebenso wäre die Durchführung dieser Promotionsarbeit ohne die zur Verfügung gestellte Infrastruktur am Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) Würzburg nicht möglich gewesen.

Herrn Prof. H. Faller danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Mein ganz besonderer Dank geht an Frau Dr. med. Susanne Brenner, die mit höchster fachlicher Kompetenz und außergewöhnlichem Engagement die Betreuung dieser Promotionsarbeit übernahm und mir ohne Unterlass über Jahre stets mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein großes Dankeschön geht auch an alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des DZHI Würzburg die bei der Durchführung der Studie und der Betreuung und Koordinierung der Studienpatienten beteiligt waren. Besonders danke ich Herrn Prof. S. Störk, Frau Delia Pop-Marschall, Frau Martina Stollberger, Frau Diana Oppmann und Frau Monika Hanke für Ihren Einsatz.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. B. Jany, Herrn Dr. med S. Baron, Frau Christine Roth und dem gesamten Team des Schlaflabors der Missionsärztlichen Klinik Würzburg für die Durchführung und Befundung der schlafmedizinischen Diagnostik unsere Studienpatienten, die wesentlicher Bestandteil dieser Arbeit war.

Abschließend gilt mein Dank meinen lieben Eltern und meiner Familie die mir das Studium der Medizin und die Fertigstellung einer Promotionsarbeit erst ermöglicht haben.

Mein ganz persönlicher Dank geht an Ulrike Eujen die neben unermüdlicher moralischer Unterstützung auch das Korrekturlesen übernahm.