

**Aus der Inneren Medizin
der Missionsärztlichen Klinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. B. Jany**

**Häufigkeit und Bedeutung eines
Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 5/h$
bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie**

**Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
vorgelegt von
Sebastian Meintz
aus Dortmund**

Würzburg, Oktober 2017

Referent: Prof. Dr. Berthold Jany
Korreferent: Prof. Dr. Andreas Friebe
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.03.2020

Der Promovend ist Arzt.

**Für meine
Eltern, meine Frau und meinen Sohn**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Pulmonale Hypertonie	1
1.1.1. Klassifikation.....	3
1.1.2. Pathogenese der pulmonalen Hypertonie	6
1.1.3. Therapie der pulmonalen Hypertonie.....	7
1.2. Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS).....	9
1.2.1. Klassifikation schlafbezogener Atmungsstörungen	9
1.2.2. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen schlafbezogener Atmungsstörungen	11
1.2.3. Obstruktive Schlafapnoe-Syndrome (OSAS).....	11
1.2.4. Zentrale Schlafapnoe-Syndrome (ZSAS).....	13
1.2.5. Gemischte schlafbezogene Atmungsstörungen	15
1.2.6. Andere schlafbezogene Atmungsstörungen, unklassifiziert	15
1.3. Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und schlafbezogenen Atmungsstörungen	16
1.3.1. Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und pulmonale Hypertonie	16
1.3.2. Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) und pulmonale Hypertonie	17
1.3.3. Idiopathische pulmonalerterielle Hypertonie (IPAH) und nächtliche periodische Atmung.....	17
1.3.4. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und zentrale schlafbezogene Atmungsstörung	18
1.4. Fragestellung.....	19
2. Methodik	20
2.1. Patientenkollektiv	20
2.2. Datenerhebung	20
2.3. Statistische Auswertung	21
2.4. Geräteliste	23

3. Ergebnisse	24
3.1. Gesamtkollektiv	24
3.1.1. Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs.....	24
3.1.2. Häufigkeit eines AHI $\geq 5/h$ im Gesamtkollektiv	26
3.1.3. Charakteristika der Patienten mit einem AHI $\geq 5/h$ im Gesamtkollektiv.....	27
3.1.4. Schwere der SBAS (Gesamtkollektiv).....	29
3.1.5. Vergleich von Patienten mit und ohne SBAS im Gesamtkollektiv	30
3.1.6. Vergleich von Patienten mit unterschiedlichen SBAS-Formen im Gesamtkollektiv	32
3.1.7. Mortalität für PH-Gesamtkollektiv.....	35
3.1.8. Therapie der Patienten mit AHI $\geq 5/h$ (Gesamtkollektiv).....	38
3.1.9. Vergleich der SBAS-Patienten, die eine SBAS-Therapie im weiteren Verlauf erhalten haben, mit den SBAS-Patienten, die im weiteren Verlauf keine SBAS- Therapie erhalten haben.....	40
3.2. Einzelne PH-Gruppen I-V	44
3.2.1. Anteil der PH-Formen am Gesamtkollektiv.....	44
3.2.2. Charakteristika der PH-Patienten in den einzelnen Lungenhochdruckgruppen .	45
3.2.3. Charakteristika der Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung in den einzelnen PH-Gruppen	50
3.2.4. Schwere der schlafbezogenen Atmungsstörung in den einzelnen PH-Gruppen.	53
3.2.5. Vergleich von Patienten mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung.....	53
3.2.6. Mortalität für einzelne PH-Gruppen	55
3.2.7. Vergleich verstorbener Patienten mit lebenden Patienten	59
3.3. Hämodynamische Parameter bei Patienten mit einem AHI $\geq 5/h$ und $< 5/h$	61
3.3.1. Gesamtkollektiv	62
3.3.2. PAH-Patienten	63
3.4. Rangkorrelationen nach Spearman mit AHI und EI	64
3.4.1. Gesamtkollektiv	64

3.4.2. PH II-Patienten.....	66
3.4.3. PH-Gruppe IV	67
4. Diskussion	68
4.1. Prävalenz eines AHI \geq 5/h bei pulmonaler Hypertonie	68
4.2. Zusammenhänge der SBAS-Formen und der PH-Gruppen	73
4.3. Schlafbezogene Atmungsstörung + pulmonale Hypertonie, Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit?	75
4.4. Schlafbezogene Atmungsstörung + pulmonale Hypertonie, signifikante Unterschiede bei der Mortalität/Prognose?	78
4.5. Indikation zur Therapie von schlafbezogener Atmungsstörung bei pulmonaler Hypertonie?	79
4.6. Entsättigungsindex	80
4.7. Limitationen.....	81
4.8. Schlussfolgerung.....	82
5. Zusammenfassung	83
6. Literaturverzeichnis	85

Abkürzungsverzeichnis

*	zeigt Signifikanz an
AASM	Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAH	assozierte pulmonalarterielle Hypertonie
APAP	Automatic Positive Airway Pressure
ASV	Adaptive Support Ventilation
BIBAP	Biphasic Postive Airway Pressure
CaO ₂	Sauerstoffgehalt
CI	Herzindex
CO	Herzzeitvolumen
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSR	Cheyne-Stokes-Atmung
CTEPH	chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
EI	Entsättigungsindex
FPAH	familiäre pulmonalarterielle Hypertonie
Hb	Hämoglobin
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IPAH	idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
min SaO ₂	nächtliche minimale Sauerstoffsättigung
mit SaO ₂	nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
n	Patientenanzahl
NS	keine Signifikanz
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
p=	Signifikanz =
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PH	pulmonale Hypertonie
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PVOD	pulmonale veno-okklusive Erkrankung

PVR	pulmonalvaskulärer Widerstand
RHK	Rechtsherzkatheter
RLVW	Rückenlage-Verhinderungs-Weste
SBAS	schlafbezogene Atmungsstörung
sO ₂	Sauerstoffsättigung
sPAP	systolischer pulmonalerarterieller Druck
vs	versus
ZSAS	zentrales Schlafapnoe-Syndrom

1. Einleitung

1.1 Pulmonale Hypertonie

Die pulmonale Hypertonie (PH) ist definiert als chronische Erhöhung des pulmonalarteriellen Mitteldruckes von ≥ 25 mmHg in Ruhe [1]. Bei Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie wird zwischen einer präkapillären und postkapillären pulmonalen Hypertonie unterschieden. Eine präkapilläre pulmonale Hypertonie wird bei einem pulmonalkapillären Verschlussdruck ≤ 15 mmHg angenommen, bei einem pulmonalkapillären Verschlussdruck > 15 mmHg geht man von einer postkapillären pulmonalen Hypertonie aus [1].

Tabelle 1: Hämodynamische Definition bei pulmonaler Hypertonie aus [2]

Definition	Charakteristika	Ätiologische Gruppe
Pulmonale Hypertonie	PAPm ≥ 25 mm Hg HZV normal oder reduziert	Alle
Präkapilläre PH	PAPm ≥ 25 mm Hg PCWP ≤ 15 mm Hg HZV normal oder reduziert	Gruppe 1: Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) Gruppe 3: PH verbunden mit chronischen Lungenerkrankungen Gruppe 4: Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) Gruppe 5: PH aufgrund unklarer und/oder multifaktorieller Mechanismen
Postkapilläre PH	PAPm ≥ 25 mm Hg PCWP > 15 mm Hg HZV normal oder reduziert	Gruppe 2: PH verbunden mit Linksherzerkrankungen
Passiv	TPG ≤ 12 mm Hg	
Reaktiv („out of proportion“)	TPG > 12 mm Hg	
<i>HZV = Herzzeitvolumen; PAPm = pulmonal arterieller Mitteldruck; PCWP = pulmonal kapillärer Verschlussdruck; TPG = transpulmonaler Gradient (PAPm – PCWP)</i>		

Eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes kann durch eine Widerstandserhöhung in den präkapillären Gefäßen, durch eine Druckerhöhung in den postkapillären Pulmonalvenen, dem linken Vorhof und der linken Herzhauptkammer oder durch einen gesteigerten pulmonalen Blutfluss entstehen. Druckerhöhungen der präkapillären Gefäße sind primär durch pathologische Veränderungen der Lunge, wie z.B. COPD, Sarkoidose, pulmonalarterielle Hypertonie, chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie, bedingt [3]. Postkapilläre Druckerhöhungen sind in erster Linie auf Linksherzerkrankungen zurückzuführen, wie z.B. diastolische oder systolische Linksherzinsuffizienz, Aortenklappen-Stenose oder -Insuffizienz, Mitralklappen-Insuffizienz oder –Stenose [3]. Als Ursachen eines gesteigerten pulmonalen Blutflusses kommen Shuntvitien, z.B. ein Vorhofseptumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus arteriosus, Lebererkrankungen oder chronische Anämien in Frage [3].

Die ersten und häufigsten Symptome der Erkrankung sind zunehmende Belastungsdyspnoe und rasche Ermüdung [4]. Wegen dieser sehr unspezifischen Symptome müssen zahlreiche andere Erkrankungen, z.B. Asthma, COPD oder KHK, differentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden und die Diagnosestellung einer pulmonalen Hypertonie kann sich somit verzögern [5]. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu Schwindel, evtl. auch zu Synkopen unter Belastung kommen. Im fortgeschrittenen Stadium treten dann Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz auf (Zyanose, Ödeme, Halsvenenstauung, Stauungsleber) [4].

Zur klinischen Beurteilung des Schweregrades gibt es eine Einteilung der pulmonalen Hypertonie in vier WHO-Funktionsklassen, modifiziert nach der New York Heart Association [5].

Tabelle 2: WHO-Funktionsklassen der pulmonalen Hypertonie nach [5]

NYHA- Klasse 1	Patienten ohne Einschränkung der körperlichen Aktivität Normale körperliche Belastungen führen nicht zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
-------------------	---

NYHA-Klasse 2	Patienten mit einer leichten Einschränkung der körperlichen Aktivität Keine Beschwerden in Ruhe. Normale körperliche Aktivität führt zu vermehrter Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
NYHA-Klasse 3	Patienten mit erheblicher Einschränkung der körperlichen Aktivität. Keine Beschwerden in Ruhe. Bereits leichtere Belastungen führen zu Dyspnoe oder Müdigkeit, thorakalen Schmerzen oder Schwächeanfällen.
NYHA-Klasse 4	Patienten mit dem Unvermögen, irgendeine körperliche Belastung ohne Beschwerden auszuführen. Zeichen der manifesten Rechtsherzinsuffizienz. Dyspnoe und/oder Müdigkeit können bereits in Ruhe vorhanden sein. Bei geringster Aktivität werden die Beschwerden verstärkt.

1.1.1. Klassifikation

Die Klassifikation der pulmonalen Hypertonie ist seit der ersten WHO-Klassifikation 1973, die lediglich zwischen primärer und sekundärer pulmonaler Hypertonie unterschied, immer wieder geändert und differenziert worden. Auf der zweiten WHO-Konferenz 25 Jahre später in Evian führte man 5 PH-Gruppen ein, wobei Ursachen, Pathophysiologie sowie diagnostische und therapeutische Möglichkeiten berücksichtigt wurden. Die dritte WHO-Konferenz war 2003 in Venedig. Dort ersetzte man bei der pulmonalarteriellen Hypertonie den Begriff der primären pulmonalen Hypertonie (PPH) durch die Bezeichnungen der idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH), sofern keine Ursache erkennbar war, bzw. familiäre pulmonalarterielle Hypertonie (FPAH) bei positiver Familienanamnese sowie assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie (APAH), wenn andere für eine pulmonalarterielle Hypertonie prädisponierende Erkrankungen, wie z.B. Kollagenosen oder HIV-Infektionen, zu Grunde lagen [6]. Die vierte WHO-Konferenz war 2008 in Dana Point, Kalifornien [7]. Dort wurden die pulmonale veno-okklusive Erkrankung (PVOD) und/oder pulmonale kapilläre Hämangiomatose (PCH) unter der Gruppe 1‘ geführt [7]. Die zurzeit bestehende aktuelle Klassifikation stammt aus der fünften WHO-Konferenz 2013 in Nizza, Frankreich:

Tabelle 3: WHO-Klassifikation der pulmonalen Hypertonie (Weltkongress Nizza, Frankreich 2013 aus [8])

Table 1	Updated Classification of Pulmonary Hypertension *
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Pulmonary arterial hypertension <ol style="list-style-type: none"> 1.1 Idiopathic PAH 1.2 Heritable PAH <ol style="list-style-type: none"> 1.2.1 BMPR2 1.2.2 ALK-1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK3 1.2.3 Unknown 1.3 Drug and toxin induced 1.4 Associated with: <ol style="list-style-type: none"> 1.4.1 Connective tissue disease 1.4.2 HIV infection 1.4.3 Portal hypertension 1.4.4 Congenital heart diseases 1.4.5 Schistosomiasis 1' Pulmonary veno-occlusive disease and/or pulmonary capillary hemangiomatosis 1'' Persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)
	<ol style="list-style-type: none"> 2. Pulmonary hypertension due to left heart disease <ol style="list-style-type: none"> 2.1 Left ventricular systolic dysfunction 2.2 Left ventricular diastolic dysfunction 2.3 Valvular disease 2.4 Congenital/acquired left heart inflow/outflow tract obstruction and congenital cardiomyopathies
	<ol style="list-style-type: none"> 3. Pulmonary hypertension due to lung diseases and/or hypoxia <ol style="list-style-type: none"> 3.1 Chronic obstructive pulmonary disease 3.2 Interstitial lung disease 3.3 Other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern 3.4 Sleep-disordered breathing 3.5 Alveolar hypoventilation disorders 3.6 Chronic exposure to high altitude 3.7 Developmental lung diseases
	<ol style="list-style-type: none"> 4. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH)
	<ol style="list-style-type: none"> 5. Pulmonary hypertension with unclear multifactorial mechanisms <ol style="list-style-type: none"> 5.1 Hematologic disorders: chronic hemolytic anemia, myeloproliferative disorders, splenectomy 5.2 Systemic disorders: sarcoidosis, pulmonary histiocytosis, lymphangioliomyomatosis 5.3 Metabolic disorders: glycogen storage disease, Gaucher disease, thyroid disorders 5.4 Others: tumoral obstruction, fibrosing mediastinitis, chronic renal failure, segmental PH

*5th WSPH Nice 2013. Main modifications to the previous Dana Point classification are in bold.
 BMPR = bone morphogenic protein receptor type II; CAV1 = caveolin-1; ENG = endoglin;
 HIV = human immunodeficiency virus; PAH = pulmonary arterial hypertension.

Die erste Gruppe der Nizza-Klassifikation umfasst die verschiedenen Formen der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH). Zeigt sich keine pulmonalarterielle Hypertonie in der Familienanamnese oder finden sich keine bekannten Risikofaktoren, spricht man von der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie (IPAH). Die bis 2003 klassifizierte primäre pulmonale Hypertonie (PPH) ist mit einer Inzidenz von 1-2 Fällen pro Million äußerst selten und betrifft überwiegend Frauen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr, mit einer Prävalenz von Frau : Mann von 1,7:1 [4]. Nach neueren Daten werden die pulmonalarterielle Hypertonie und die idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie zunehmend auch bei älteren Patienten diagnostiziert [9]. Die Prognose hat sich in Zeiten moderner Therapie verbessert. Die Daten von Benza et al aus dem Jahr 2012 [10] zeigen eine mittlere Überlebensrate ab Diagnosestellung von 7 Jahren für Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie im Vergleich zu 2,8 Jahren für Patienten mit primärer pulmonaler Hypertonie (PPH, nachstehend bezeichnet als idiopathische/hereditäre PAH) [6,11].

Weitere Unterformen der pulmonalarteriellen Hypertonie sind die hereditäre pulmonalarterielle Hypertonie (Mutationen im „bone morphogenetic protein receptor type 2“ oder im „activin receptor-like kinase type 1“), die durch Medikamente oder Toxine verursachte pulmonalarterielle Hypertonie, pulmonalarterielle Hypertonie assoziiert mit Kollagenosen, HIV-Infektionen, portaler Hypertension, kongenitalen Herzfehlern oder Schistosomiasis. Die persistierende pulmonale Hypertonie des Neugeborenen (PPHN) wird seit dem "fünften Weltkongress der pulmonalen Hypertonie" 2013 in Nizza unter der Gruppe 1" geführt [8].

Die zweite Gruppe der pulmonalen Hypertonie umfasst pulmonale Hypertonie infolge von systolischen oder diastolischen Dysfunktionen des linken Ventrikels oder wegen valvulärer Erkrankungen. In diesem Fall führt ein linksventrikulärer und dann erhöhter linksatrialer Druck mit retrograder Transmission zu einem gesteigerten pulmonalarteriellen Druck [8].

Die dritte Gruppe charakterisiert pulmonale Hypertonie aufgrund Lungenerkrankungen und/ oder Hypoxie. Dazu zählen die chronische obstruktive Lungenerkrankung, die interstitiellen Lungenerkrankungen, die alveoläre Hypoventilation, chronische Höhenexposition und entwicklungsbedingte Anomalien. Auch die Schlafapnoe wird in dieser Gruppe als mögliche Ursache genannt [8].

Die chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) bildet die vierte Gruppe [8]. Nach einer akuten Lungenembolie tritt bei bis zu 4% der Patienten eine chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie auf [8,11]. Daneben findet sich bei bis zu 25% der Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie kein erinnerliches Ereignis einer vorausgegangenen symptomatischen Lungenembolie in der Vorgeschichte [13].

Die fünfte Gruppe beinhaltet pulmonale Hypertonien mit unklaren oder multifaktoriellen Mechanismen, bedingt durch hämatologische Erkrankungen (z.B. chronische hämolytische Anämie, myeloproliferative Erkrankungen), systemische Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen [8].

1.1.2. Pathogenese der pulmonalen Hypertonie

Die Pathomechanismen für die Entstehung einer pulmonalarteriellen Hypertonie und zum Teil auch fortgeschrittener Formen der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie sind Vasokonstriktion, Thrombosierungen und Remodelling der Gefäßwand. Unter Remodelling versteht man eine Hypertrophie und Hyperplasie glatter Muskelzellen und eine vermehrte Einlagerung von extrazellulären Matrixkomponenten, die zur Verdickung und zu strukturellen Veränderungen aller Gefäßwandschichten führen (Intima, Media und Adventitia) [4]. Im Rahmen einer endothelialen Zellschädigung und -dysfunktion kommt es zu einer erhöhten Freisetzung vasokonstriktorischer Mediatoren, wie z.B. Endothelin-1, und einer verminderten Produktion vasodilatatorischer Mediatoren, wie z.B. Prostazyklin und Stickstoffmonoxid (NO) [4]. Des Weiteren führen die durch Wachstumsfaktoren und Chemokine geförderten entzündlichen Veränderungen in der Adventitia zu einer progressiven Obstruktion und Obliteration der Pulmonalarterien. Aus allen diesen Mechanismen resultiert eine Drucksteigerung, die zu einer rechtsventrikulären Dilatation bis hin zum Rechtsherzversagen führt [4, 14].

Auch bei der pulmonalen Hypertonie in Folge von Herz- oder Lungenerkrankungen kann es in der Folge zu vaskulopathischen Veränderungen kommen [4, 15, 16, 17].

1.1.3. Therapie der pulmonalen Hypertonie

Das gezielte Therapieverfahren eines Patienten mit pulmonaler Hypertonie richtet sich nach dessen Grunderkrankung, dem Schweregrad und der zu erwartenden Prognose. Vor Beginn einer Therapie muss eine ätiologische Zuordnung der pulmonalen Hypertonie erfolgen.

Derzeit gibt es keine zugelassenen spezifischen Therapeutika für pulmonale Hypertonie infolge von Linksherz- oder Lungenerkrankung (PH-Gruppe 2 und 3). Diese Formen der pulmonalen Hypertonie werden durch Therapie der Grunderkrankung behandelt [1].

Die Langzeitsauerstofftherapie gleicht eine verminderte Oxygenierung des Bluts aus und ist bei trotz optimaler Behandlung der Grunderkrankung chronisch persistierender Hypoxämie induziert. Sie sollte den arteriellen Sauerstoffpartialdruck auf über 60mmHg anheben, ein bedrohlicher CO₂-Anstieg ist dabei zu vermeiden [1, 18].

Eine Antikoagulation ist bei idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie und familiärer pulmonalarterieller Hypertonie sowie bei pulmonaler veno-okklusiver Erkrankung, pulmonaler kapillärer Hämangiomatose und chronisch thromboembolischer Hypertonie indiziert [19].

Zur symptomatischen Therapie der Rechtsherzinsuffizienz werden Diuretika und Herzglykoside (Digitalis) eingesetzt.

Zur spezifischen Behandlung der pulmonalarteriellen Hypertonie stehen zurzeit Pharmaka aus vier Substanzklassen zur Verfügung: Endothelinrezeptor-Antagonisten (ETRA), Phosphodiesterase-5-Hemmer (PDE-5-I), Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase und Prostanoiden [20].

Zu den aktuell verfügbaren Endothelinrezeptor-Antagonisten zählen Bosentan, Macitentan (duale ETRA, die auf den ET_A- und ET_B-Rezeptor wirken) und Ambrisentan (ET_A-Rezeptor-spezifischer Antagonist (ETRA)). Über den ET_A-Rezeptor vermittelt das Peptidhormon Endothelin1 eine vasokonstriktorische und proliferative Wirkung, über den ET_B-Rezeptor eine vasokonstriktorische und mitogene Wirkung. Die genannten Substanzen verbessern die pulmonale Hämodynamik und die Belastungstoleranz und verringern die Symptome der PAH-Patienten [21].

Sildenafil und Tadalafil gehören der Gruppe der Phosphodiesterase-5-Inhibitoren an. Die Phosphodiesterase 5 kommt in den Lungenarterien vor und baut den Second

Messenger cGMP ab. Durch die Blockierung des cGMP-Abbaus durch PDE-5-Inhibitoren kommt es zu Vasodilatation, Hemmung der Proliferation von glatten Muskelzellen und Vermeidung der Thrombozytenaggregation [21]. So erreicht man eine Verbesserung des pulmonalarteriellen Drucks, des Cardiac Index, der Belastungstoleranz und der WHO-Klasse [21].

Stimulatoren der löslichen Guanylatzyklase können stickstoffmonoxidunabhängig diesen Stoffwechselweg beeinflussen, da die lösliche Guanylatzyklase eine 200-fach gesteigerte Bildung von cGMP initiiert [22]. Der erste klinisch verfügbare Stimulator der löslichen Guanylatzyklase ist Riociguat [20, 22].

Prostacyclin wird überwiegend in den Endothelzellen gebildet [1]. Es induziert über die adenylatzyklaseabhängige Bildung von cAMP eine pulmonale Vasodilatation, hemmt die Thrombozytenaggregation und besitzt antiproliferative und zytoprotektive Eigenschaften. Zu den im Klinikalltag verwendeten therapeutischen Prostanoiden und Prostanoidanaloga zählen Iloprost, Epoprostenol, Treprostinil und Beraprost sowie Selexipag [1, 21, 23].

Eine geringe Anzahl von Patienten, die einen positiven akuten Vasoreaktivitätstest haben, das heißt einen Abfall des pulmonalarteriellen Mitteldruckes um mindestens 10 mmHg auf unter 40 mmHg, kann auch von hochdosierten Calciumkanalblockern (Nifedipin, Amlodipin, Diltiazem) profitieren [1].

Ist das Ansprechen auf eine Monotherapie unzureichend, sollte die pulmonale Hypertonie frühzeitig mit der Kombination aus mehreren Wirkstoffen behandelt werden [18, 24].

Die pulmonale Thrombendarteriektomie ist mit kurativem Ansatz die Therapie der Wahl bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie [1].

Als Alternative nach Versagen der medikamentösen Therapie stehen noch interventionelle und chirurgische Therapieverfahren zur Verfügung.

Bei der Ballonatrioseptostomie wird ein Rechts-Links-Shunt auf Vorhofebene geschaffen. Dadurch kommt es zu einer funktionellen Entlastung des rechten Ventrikels, einer gesteigerten linksventrikulären Vorlast und somit zu einem gesteigerten Herzzeitvolumen mit einem verbesserten systemischen Sauerstofftransport [4].

Die Lungentransplantation stellt die letzte Option der Behandlung dar, wenn alle anderen therapeutischen Maßnahmen versagen.

1.2. Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) treten ausschließlich oder primär im Schlaf auf und sind durch Apnoen (Atemstillstand länger als 10 Sekunden) und Hypopnoen (Verminderung des Atemgasstroms um mehr als 50% des Ausgangswertes länger als 10 Sekunden) sowie Hypoventilationen gekennzeichnet [25]. Entweder entstehen die Atmungsstörungen durch Obstruktion oder Verlegung der oberen Atemwege im Pharynx oder durch Störung der Atmungssteuerung. Aus den Atmungsstörungen resultieren Hypoxämie, Hyperventilation, Hyperkapnie, Azidose und eine Sympathikusaktivierung [26].

1.2.1. Klassifikation schlafbezogener Atmungsstörungen

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) gehören einer der vielen Untergruppen der Schlafstörungen an, die gemäß der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3) eingeteilt werden:

Tabelle 4: Schlafstörungen gemäß der Internationalen Klassifikation nach ICSD-3 aus [27]

Section
Insomnia
Sleep-related breathing disorders
Central disorders of hypersomnolence
Circadian rhythm sleep-wake disorders
Parasomnias
Sleep-related movement disorders
Other sleep disorders

Die der Kategorie II angehörigen schlafbezogenen Atmungsstörungen werden wiederum nach ICSD-3 aufgrund der Ätiologie und Pathophysiologie differenziert:

Tabelle 5: Schlafbezogene Atmungsstörungen nach ICSD-3 aus [27]

Disorder
OSA disorders
OSA, adult
OSA, pediatric
Central sleep apnea syndromes
Central sleep apnea with Cheyne-Stokes breathing
Central sleep apnea due to a medical disorder without Cheyne-Stokes breathing
Central sleep apnea due to high altitude periodic breathing
Central sleep apnea due to a medication or substance
Primary central sleep apnea
Primary central sleep apnea of infancy
Primary central sleep apnea of prematurity
Treatment-emergent central sleep apnea
Sleep-related hypoventilation disorders
Obesity hypoventilation syndrome
Congenital central alveolar hypoventilation syndrome
Late-onset central hypoventilation with hypothalamic dysfunction
Idiopathic central alveolar hypoventilation
Sleep-related hypoventilation due to a medication or substance
Sleep-related hypoventilation due to a medical disorder
Sleep-related hypoxemia disorder

1.2.2. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen schlafbezogener Atmungsstörungen

Das Atemzentrum ist ein Nervenzellverband in der Medulla oblongata und im Mesencephalon, der die Atmung steuert [28]. Im Schlaf kommt es zu einer Reduzierung des Atemantriebs [29]. Der Wachheitsantrieb und die Atmungsstimulation fallen im Schlaf weg [29]. Auch die chemischen, rückgekoppelten Atmungsantriebe, der CO₂-Partialdruck, der pH-Wert und der O₂-Partialdruck, sind schlafphasenbezogen verändert und es kommt zu einem Anstieg der Aroussalschwellen [29]. Des Weiteren ist der Muskeltonus während des Schlafs abgesenkt [29]. Zum einen kommt es zu einem erhöhten Atemwegswiderstand vor allem der oberen Atemwege mit zunehmender Kollapsneigung, zum anderen ist auch der Tonus der Atemmuskulatur (Zwerchfell, Interkostalmuskulatur und Atemhilfsmuskulatur) besonders im REM-Schlaf reduziert [29]. Wird die Atmung jedoch während des REM-Schlafs durch endogene Impulse noch unabhängig von den Blutgasen angetrieben, ist die Aufrechterhaltung der Atmung im NREM-Schlaf von der hyperkapnischen und hypoxischen Atmungsantwort abhängig [29].

Trotz dieser Veränderungen im Schlaf kommt es beim Gesunden lediglich zu einem leichten Abfall des O₂-Partialdruckes und zu einem leichten Anstieg des CO₂-Partialdruckes im Blut [29]. Die atemregulatorischen Mechanismen können adäquat die Funktion des Atmungssystems noch aufrechterhalten [29].

Werden diese atemregulatorischen Mechanismen durch endogene oder exogene Faktoren gestört, können schlafbezogene Atmungsstörungen entstehen [29].

1.2.3. Obstruktive Schlafapnoe-Syndrome (OSAS)

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom entsteht durch eine Obstruktion oder Verlegung der oberen Atemwege im Bereich des Pharynx. Zur Diagnosestellung muss entweder ein AHI > 15/h Schlafzeit oder ein AHI ≥ 5/h Schlafzeit in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik vorliegen [26]. Des Weiteren wird der AHI zur Beurteilung des Schweregrades herangezogen (AHI >15/h und <30/h: mittelgradig, AHI >30/h: schwer) [26].

Die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms beträgt 4% bei Männern und 2% bei Frauen zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr [26]. Es stellt somit eine

Volkskrankheit dar. Es ist zu erwarten, dass seine Inzidenz in Zukunft aufgrund der gegenwärtigen „Adipositasepidemie“ noch weiter ansteigen wird [30]. Bei über 85% der Patienten mit einem klinisch signifikanten obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom wird zurzeit die Erkrankung nicht diagnostiziert, d.h. die bisher diagnostizierten Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom repräsentieren nur die „Spitze des Eisbergs“ [31].

Die „Wisconsin Sleep Cohort Study“ [32] und die „Sleep Heart Health Study“ [33] zeigten, dass Patienten mit schwerem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (AHI > 30/h) eine erhöhte kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität und Mortalität aufweisen, und zwar unabhängig von etablierten Risikofaktoren wie z.B. Adipositas oder metabolischen Begleiterkrankungen [30, 32, 33]. Marin et al [34] zeigten in einer prospektiven Langzeitstudie (mittlere Beobachtungsdauer 10 Jahre) für das Vorliegen eines unbehandelten schwergradigen obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (AHI >30/h) hinsichtlich des Endpunktes kardio- oder zerebrovaskulärer Mortalität eine Odds Ratio von 2,87 [35]. In der Kontrollgruppe von effektiv mit CPAP behandelten Patienten entsprach das Mortalitätsrisiko der Ereignisrate bei reinen Schnarchern und gesunden Probanden [35]. Hinsichtlich der zirkadianen Inzidenz konnten Gami et al [36] eine schweregradabhängige Häufung des nächtlichen plötzlichen Herztodes bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Ausschluss eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms sowie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung dokumentieren [35].

Nachts können Symptome wie z.B. lautes Schnarchen, beobachtete Atemaussetzer, kurze Weckreaktionen (Arousals), gastroösophagealer Reflux oder unkontrollierte Bewegungen auftreten [26]. Exzessive Tagesmüdigkeit, unfreiwilliges Einschlafen, Beeinträchtigung der Gedächtnisleistung, Impotenz, Persönlichkeitsveränderungen, depressive Störungen sowie das Auftreten von automatischem Verhalten sind mögliche Symptome, die tagsüber auftreten [26, 37].

Zu den prädisponierenden und auslösenden Faktoren zählen Adipositas, Alter, Geschlecht, kraniofaziale Besonderheiten, Rauchen, Alkohol, Schwangerschaft, die Chemosensitivität im Bereich der Atmungsregulation und vorbestehende Erkrankungen wie Rheuma, Akromegalie, Hypothyreose oder das polyzystische Ovarialsyndrom [26].

Pathophysiologische Effekte des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms sind intermittierende Hypoxämie, die sympathische Aktivierung, Änderungen der kardiovaskulären Variabilität, die Aktivierung von vasoaktiven Substanzen und Entzündungsprozessen, der oxidative Stress, die endotheliale Dysfunktion, Insulinresistenz, die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und die mit den obstruktiven Atmungsstörungen einhergehenden intrathorakalen Druckänderungen [26, 37]. Dies sind die Gründe der Assoziation vom obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom mit Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, wie arterielle Hypertonie (40-60% der OSAS-Patienten) [35], Herzinsuffizienz (5% der OSAS-Patienten) [35], Schlaganfall (5-10% der OSAS-Patienten) [35], koronare Herzkrankheit (20-30% der OSAS-Patienten) [35], Herzrhythmusstörungen (5-10% der OSAS-Patienten) [30], pulmonale Hypertonie (20-40% der OSAS-Patienten) [38-53], und des Stoffwechsels, wie z. B. Diabetes mellitus [26, 34]. Die Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms richtet sich nach der Anzahl der pathologischen Atmungsereignisse je Stunde Schlafzeit sowie nach der klinischen Symptomatik [26]. Bei leichtgradigem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom sollten dem Patienten zunächst Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Nikotin- und Alkoholkarenz, das Vermeiden von Schlafdefizit und das Meiden von sedierenden oder relaxierenden Medikamenten nahegelegt werden. Reichen diese Maßnahmen nicht aus und zeigt der Patient weiterhin eine Tagessymptomatik, ist die überlegene Therapieform aller Schweregrade des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms, die CPAP-Therapie, indiziert [26]. Weitere Therapieoptionen sind Unterkieferprotusionsschienen oder chirurgische Maßnahmen resektiver oder nicht resektiver Form, bei denen allerdings keine Aussage hinsichtlich der Langzeiteffekte getroffen werden kann [26].

1.2.4. Zentrale Schlafapnoe-Syndrome (ZSAS)

Auch die zentralen Schlafapnoe-Syndrome sind durch Apnoen charakterisiert, jedoch nicht durch eine Obstruktion der Atemwege, sondern durch einen fehlenden Atmungsantrieb bedingt [26]. Im Gegensatz zum obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom lassen sich während der Apnoen keine inspiratorischen Atmungsanstrengungen messen [26]. Bei den zentralen Schlafapnoe-Syndromen unterscheidet man 6 Formen. Neben der primären zentralen Schlafapnoe gibt es noch durch verschiedene Krankheitsbilder (internistisch oder neurologisch) bzw. äußere Umstände (Höhenaufenthalt) und

Einflussfaktoren (Drogen- oder Medikamentengebrauch) bedingte zentrale Schlafapnoen [26]. Hervorzuheben ist die zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmungsmuster, da diese gehäuft bei Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz, mit chronischer Niereninsuffizienz, bei pulmonaler Hypertonie und bei Patienten mit Schlaganfall vorkommt [26]. Die Cheyne-Stokes-Atmung, die auch als periodische Atmung beschrieben wird, zeigt ein Crescendo-Decrescendo-Atmungsmuster, bei dem auch zentrale Apnoen eingeschaltet sein können [54].

Zentrale Schlafapnoen können sowohl Folge eines stark abgeschwächten Atmungsantriebes sein als auch reflektorische Folge eines gesteigerten Atmungsantriebes [29]. Beim abgeschwächten Atmungsantrieb kommt es zur Hyperkapnie, beim gesteigerten Atmungsantrieb kann eine Normo- oder Hypokapnie resultieren [29]. Das neuronale Atmungssystem weist Instabilitäten auf, die das Auftreten von Atempausen im Schlaf begünstigen [29]. Im Gegensatz zum Gesunden kommt es beim Erkrankten mit schmalen CO₂-Reserven aufgrund übersteigertem Atmungsantrieb zum Unterschreiten der Apnoeschwelle und dies führt zu lang anhaltender periodischer Atmung mit wiederkehrenden zentralen Apnoen, hyperventilatorischen Phasen und begleitenden Weckreaktionen [29].

Die durch wiederholte Arousals bewirkte Schlafragmentierung bei zentralen Schlafapnoe-Syndromen kann zu Tagesschläfrigkeit, Insomnie und Müdigkeit führen [54].

Im Vordergrund der Therapie steht die Behandlung der Grunderkrankung [54]. Die Gabe von Sauerstoff kann durch Drosselung des Atmungsantriebs eine Steigerung des CO₂-Partialdruckes im Blut bewirken und somit ein Unterschreiten des CO₂-Partialdruckes unter die Apnoeschwelle verhindern [54].

Einigen Patienten wird auch durch eine CPAP-Therapie effektiv geholfen. Sollte durch diese CPAP-Therapie kein Erfolg eintreten, kann eine nichtinvasive BiPAP-Beatmung erfolgen [26]. Jedoch konnte bisher für beide Beatmungsformen keine Reduktion der Mortalität nachgewiesen werden [26]. Eine unkritische Anwendung von CPAP und nichtinvasiven Beatmungsverfahren ist daher nicht gerechtfertigt, zumal sich in der CANPAP-Studie in den ersten 18 Monaten nach Studieneinschluss eine Übersterblichkeit bei Herzinsuffizienzpatienten, deren zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung mit CPAP behandelt worden war, zeigte [26].

Auch die Adaptive Servoventilation (ASV) ist eine Behandlungsmethode für Cheyne-Stokes-Atmung (CSA), periodische Atmung und zentrale bzw. gemischte Apnoen. Auch hier konnten bisherige Studien bei kleinem Patientenkollektiv und geringer Studiendauer keine signifikante Reduktion der Morbidität und Mortalität zeigen [54]. Die im Jahr 2015 publizierte SERVE-HF Studie mit einem Kollektiv von über 1200 Patienten untersuchte den Einfluss der adaptiven Servoventilation auf Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe [55]. Es zeigte sich, dass in der Patientengruppe mit eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion die Mortalität unter adaptiver Servoventilation signifikant erhöht war [55]. Aus diesem Grund ist die adaptive Servoventilation bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung und eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion mittlerweile kontraindiziert.

Bei zentraler Schlafapnoe gibt es noch im Einzelfall die Möglichkeit der medikamentösen Therapie mit zentral atmungsstimulierendem Azetazolamid oder Theophyllin [54].

1.2.5. Gemischte schlafbezogene Atmungsstörungen

Zu dieser Gruppe gehören Patienten, bei denen verschiedene Typen der schlafbezogenen Atmungsstörungen zusammen auftreten, z.B. eine obstruktive und eine zentrale Komponente. Diese Komponenten sollten dann entsprechend aufgeführt werden [25].

1.2.6. Andere schlafbezogene Atmungsstörungen, unklassifiziert

In der Rubrik „Andere schlafbezogene Atmungsstörungen, unklassifiziert“ werden schlafbezogene Atmungsstörungen klassifiziert, die nicht in die in Abbildung 2 aufgeführten Kategorien passen [25].

1.3. Zusammenhang zwischen pulmonaler Hypertonie und schlafbezogenen Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen können zum einen Ursache einer pulmonalen Hypertonie sein (OSA assoziierte pulmonale Hypertonie, siehe 1.3.1), andererseits kann eine pulmonale Hypertonie auch selbst zur Entstehung schlafbezogener Atmungsstörungen führen (Cheyne-Stokes-Atmung bei Linksherzinsuffizienz, siehe 1.3.2, periodische Atmung bei idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie, siehe 1.3.3, zentrale schlafbezogene Atmungsstörung bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie, siehe 1.3.4) [56, 57, 58].

1.3.1. Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und pulmonale Hypertonie

Bei dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom kommt es zu Hypoxie und intrathorakalen Druckschwankungen, die nachts repetitive Anstiege des pulmonalarteriellen Drucks hervorrufen [56, 59]. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom kann aber auch eine am Tage anhaltende pulmonale Hypertonie hervorrufen [56]. Dies zeigt sich durch eine Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei OSAS-Patienten je nach Studie von ungefähr 20-40% [38-53]. Neben der hohen Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei OSAS-Patienten gibt es noch weitere Argumente, die dafür sprechen, dass das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom eine pulmonale Hypertonie verursachen kann. Zum einen können unter einer effektiven CPAP-Therapie die pulmonalarteriellen Drücke abnehmen [43, 60]. Die Studien von Alchantis et al [43] und Sajkov et al [60] zeigten, dass nach 6 bzw. 4 Monaten konsequenter CPAP-Therapie die pulmonalarteriellen Drücke tagsüber signifikant niedriger waren.

Zum anderen konnte auch tierexperimentell gezeigt werden, dass der OSAS-assozierte Stimulus einer chronisch-intermittierenden Hypoxie eine am Tage persistierende pulmonale Hypertonie auslösen kann [61, 62].

In den meisten Fällen handelt es sich nur um leichte Formen der pulmonalen Hypertonie mit einem durchschnittlichen mPAP unter 30mmHG [63, 64]. Bei den OSAS-Patienten zeigt sich unter Belastung eine Verschlechterung der pulmonalen Hypertonie und es

entwickelt sich häufig eine postkapilläre oder gemischte pulmonale Hypertonie-Form [64].

Bisher konnte noch kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms und den pulmonalarteriellen Drücken gefunden werden, da die Schlafparameter (Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), minimale Sauerstoffsättigung (SaO_2)) nicht mit dem mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) signifikant korrelieren [38, 65]. Es zeigten sich jedoch negative, signifikante Korrelationen zwischen arteriellem Sauerstoffpartialdruck (PaO_2) während des Tages und mPAP und positive, signifikante Korrelationen zwischen arteriellem Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) während des Tages und mPAP [38, 65].

1.3.2. Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) und pulmonale Hypertonie

Die Cheyne-Stokes-Atmung tritt bei 40-50% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion $< 40\%$ auf [66, 67]. Die typischen Crescendo-Decrescendo-Hyperventilationsphasen scheinen durch verlängerte Zirkulationszeiten, die aufgrund der eingeschränkten linksventrikulären Funktion bestehen, und die damit verbundene verzögerte Weitergabe von chemischen Atemstimuli an das Atemzentrum bedingt zu sein [68]. Das Auftreten von Apnoen bei der Cheyne-Stokes-Atmung wird einer Hypokapnie zugeschrieben. Zu dieser Hypokapnie kommt es, weil es durch die linksventrikuläre Dysfunktion zu einem pulmonalvenösen Rückstau kommt. Aus der pulmonalvenösen Hypertonie resultiert eine Stimulation von pulmonalen „stretch“- und „irritant“-Rezeptoren, die eine Hyperventilation vermitteln [56]. Durch die Hyperventilation sinkt der Kohlendioxidpartialdruck unter die Apnoeschwelle und eine zentrale Apnoe tritt auf [56, 69].

1.3.3. Idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie (IPAH) und nächtliche periodische Atmung

Die idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie kann zu einer nächtlichen periodischen Atmung führen, die ein CSR-ähnliches Atemmuster aufweist [56, 70]. Aufgrund der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie kommt es zur Reduktion der

rechtsventrikulären Ejektionsfraktion und des Herzzeitvolumens und somit zu verlängerten Zirkulationszeiten. Des Weiteren zeigte eine Studie von Rafanan et al 2001 [71], dass bei Patienten mit idiopathischer pulmonalerarterieller Hypertonie signifikante nächtliche Hypoxämien auftreten, die nicht durch Apnoen oder Hypopnoen, sondern durch eine Reduktion der Gasaustauschfläche bedingt sind [56, 71]. Durch eine kompensatorische Hyperventilation wird außerdem noch eine Hypokapnie hervorgerufen. Diese Mechanismen erklären die Entstehung der nächtlichen periodischen Atmung und sind denen der Entstehung einer Cheyne-Stokes-Atmung bei Linksherzinsuffizienz sehr ähnlich [56, 69].

1.3.4. Chronische thromboembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) und zentrale schlafbezogene Atmungsstörung

Ein Fallbericht von Held et al 2012 [57] zeigte die komplette Rückbildung einer zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie nach pulmonaler Thrombendarterektomie. Dies lässt vermuten, dass die zentrale Schlafapnoe Folge der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie war und dass die pulmonale Hämodynamik pathogenetisch bedeutsam für die Entwicklung der schlafbezogenen Atmungsstörung ist [57, 58].

1.4. Fragestellung

Da zwar mehrfach über einen Zusammenhang zwischen schlafbezogener Atmungsstörung und pulmonaler Hypertonie berichtet wurde, die Zahl der Patienten in den bisherigen Kollektiven jedoch sehr klein war [69-75], war es das Anliegen der aktuell hier präsentierten Arbeit, die Häufigkeit einer schlafbezogenen Atmungsstörung, definiert als Apnoe-Hypopnoe Index $\geq 5/h$, zu untersuchen.

Da außerdem sowohl prognostische als auch funktionelle Bedeutung einer schlafbezogenen Atmungsstörung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie unklar sind und damit auch die Bedeutung des Nachweises einer schlafbezogenen Atmungsstörung im Hinblick auf therapeutische Konsequenzen der schlafbezogenen Atmungsstörung unklar ist, sollte zudem ein Vergleich von Patienten mit Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 5/h$ und $< 5/h$ im Hinblick auf Parameter der funktionellen Kapazität und des Überlebens erfolgen.

Im Einzelnen sollten bestimmt werden:

- Prävalenz der schlafbezogenen Atmungsstörung definiert mit einem AHI $\geq 5/h$
- Funktionelle Bedeutung der schlafbezogenen Atmungsstörung
- Überleben bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung
- Quantitative Analyse funktioneller Parameter bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung

2. Methodik

2.1. Patientenkollektiv

Für die vorliegende Untersuchung wurden die Daten der Patienten, die sich von August 2008 bis zum 28. November 2011 mit Verdacht auf pulmonale Hypertonie in der Missionsärztlichen Klinik vorstellten, analysiert.

Bei der Abklärung einer pulmonalen Hypertonie gehört die Durchführung einer kardiorespiratorischen Polygraphie neben zahlreichen anderen Untersuchungen zum Standardvorgehen. Alle diese Patienten, bei denen eine kardiorespiratorische Polygraphie oder eine Polysomnographie zwischen Juni 2010 und November 2011 durchgeführt wurde, sind unabhängig davon, ob eine schlafbezogene Atmungsstörung diagnostiziert werden konnte, in die Studie eingeschlossen worden. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen sich nach den ESC/ERS Guidelines oder durch Echokardiographie eine pulmonale Hypertonie nicht bestätigte oder bei denen kein Schlafscreening durchgeführt werden konnte, da sie vorher verstorben waren oder sich nicht zur Untersuchung bereiterklärt haben. Insgesamt konnten 111 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

2.2. Datenerhebung

Alle Daten wurden retrospektiv nach Studium der Patientenakten und Arztbriefe analysiert. Es wurden das Alter bei der ersten Rechtsherzkatheteruntersuchung, das Geschlecht sowie der funktionelle Schweregrad der pulmonalen Hypertonie anhand des WHO-Stadiums erfasst.

Außerdem wurden die Gehstrecke im 6-Minuten-Gehtest nach American Thoracic Society Statement [76], die Tagesblutgase, Sauerstoffpartialdruck (pO_2) und Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) sowie die Sauerstoffsättigung (sO_2) aus einer kapillären Blutgasanalyse zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in der PH-Ambulanz erfasst. Die Echokardiographie, durchgeführt nach den Leitlinien der American Society of Echocardiographie [77, 78], lieferte im Rahmen der Erstvorstellung in der PH-

Ambulanz die Messwerte systolischer pulmonalerarterieller Druck (sPAP) und linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Die Daten einer im weiteren Verlauf durchgeführten ambulanten oder stationären Polygraphie oder Polysomnographie wurden gemäß den Richtlinien der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3), den ACCP Guidelines und gemäß der American Academy of Sleep Medicine beurteilt [27, 63, 79]. Zu diesen Daten zählen der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der Entsättigungsindex (EI), die minimale Sauerstoffsättigung (min. SaO₂), die mittlere Sauerstoffsättigung (mit. SaO₂) und ggf. die Form der eingeleiteten SBAS-Therapie.

In dieser Studie wurde eine schlafbezogene Atmungsstörung durch einen AHI \geq 5/h definiert. Die Erfassung des Symptoms Tagesmüdigkeit anhand des Epworth Sleepiness-Score wurde nicht durchgeführt. Es sollten auch die Patienten mit einem AHI \geq 5/h ohne Tagesmüdigkeit erfasst werden, um eine eventuelle Bedeutung auch milder schlafbezogener Atmungsstörung bei pulmonaler Hypertonie zu zeigen.

Bei den Patienten, bei denen im Verlauf eine Rechtsherzkatheteruntersuchung nach ESC/ERS Guidelines und gemäß des American Thoracic Society Statement durchgeführt worden ist, wurden der mittlere pulmonalarterielle Druck (mPAP), der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP), der pulmonalvaskuläre Widerstand (PVR), der Herzindex (CI) und das Herzzeitvolumen (CO) erfasst [1, 80]. Der Sauerstoffgehalt (CaO₂) wurde mit den BGA-Parametern Hämoglobin (Hb) und Sauerstoffsättigung (sO₂) nach der Formel $CaO_2 \text{ [g/dl]} = sO_2/100 \times Hb \times 1,34$ berechnet. Die Patienten mit diagnostizierter pulmonaler Hypertonie befanden sich in regelmäßiger Kontrolle des Lungenhochdruckzentrums. Daten zum Follow-Up wurden auch retrospektiv ausschließlich aus den Aufzeichnungen des betreuenden Lungenhochdruckzentrums der Missionsärztlichen Klinik entnommen. Des Weiteren dokumentierte man die Todesursache bei den verstorbenen Patienten. Die erhobenen Daten wurden in Microsoft Office Excel 2007 festgehalten.

2.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mittels STATISTICA 10. Als Signifikanzniveau wurde $p < 0,05$ gewählt. Die Mittelwerte sind alle mit Standardabweichung angegeben.

Um Unterschiede zwischen den verschiedenen PH-Gruppen bzw. den verschiedenen Formen der schlafbezogenen Atmungsstörungen zu evaluieren, verwendete man zunächst den Kruskal-Wallis-Test. Zeigte sich dort eine Signifikanz, testete man mit dem Mann-Whitney-U-Test jede mögliche Kombination zweier Gruppen. Anschließend wurde dann noch die Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Bezüglich der Daten Geschlecht, WHO-Stadium, Zugehörigkeit der PH-Gruppe und Zugehörigkeit der SBAS-Form erfolgte ein Chi-Quadrat-Test. Zeigte sich im Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz, berechnete man die standardisierten Residuen. Waren die Residuen betragsmäßig größer als 2, interpretierte man dies als einen auffälligen Wert, der für die Signifikanz verantwortlich sein kann. Um die Korrelation zweier Parameter in den einzelnen PH-Gruppen bzw. SBAS-Formen zu untersuchen, verwendete man die Spearman Rangkorrelationen.

2.4. Geräteliste

Tabelle 6 zeigt die zur Diagnostik verwendeten Geräte der Missionsärztlichen Klinik Würzburg.

Tabelle 6: Geräteliste

MP-ID	Bez.(emtec)	Typ/Modell	Seriennr.	Hersteller
3030	Computertomograph (s. a. WF20)	Activion 16	1CA0842160	Toshiba Medical Systems
3068	Ergospirometrie-Messplatz	MasterScreen CPX	820696	CareFusion
3069	Fahrrad-Ergometer	eBike basic PCplus	2008000197	GE Medical Systems
3456	Ganzkörperplethysmograph	MasterScreen Body/Diff	694203	CareFusion
3073	Blutgasanalysegerät	ABL800 Basic	1902-754R0551N003	Radiometer
2893	Patientenüberwachungsgerät, Einschubsystem	EKG-Schreiber	550020728	GE Medical Systems
	Echocardiographie	Vivid7®		GE Medical Systems
	Electrocardiographie	ECG 550020728®		GE Medical Systems
	RHK mit Swan Ganz-Katheter	Smith Medical, Grasbrunn, Deutschland, Monitorsystem IntelliVue MP70 (M8007A)®, Philips Medizinsysteme, Böblingen, Deutschland		Smith Medical
	Patientenüberwachungsgerät, Einschubsystem	IntelliVue MP70 (M8007A)	DE843A9490	Philips Medizinsysteme
	Polygraphie, inkl. SO ₂ und nächtl. CO ₂	Somnocheck®		Weinmann
	Polygraphie, inkl. SO ₂ und nächtl. CO ₂	TOSCA®		Willich

3. Ergebnisse

3.1. Gesamtkollektiv

3.1.1. Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

Insgesamt wurden 111 Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie untersucht.

Das mittlere Alter bei der ersten diagnostischen Rechtsherzkatheteruntersuchung betrug $70,7 \pm 8,6$ Jahre, die Patienten waren zwischen 41 und 87 Jahre alt (vollendete Lebensjahre). 76 Patienten (68,5%) waren weiblichen Geschlechts, 35 Patienten (31,5%) waren männlichen Geschlechts.

Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung des Patientenkollektivs unterteilt nach Geschlecht.

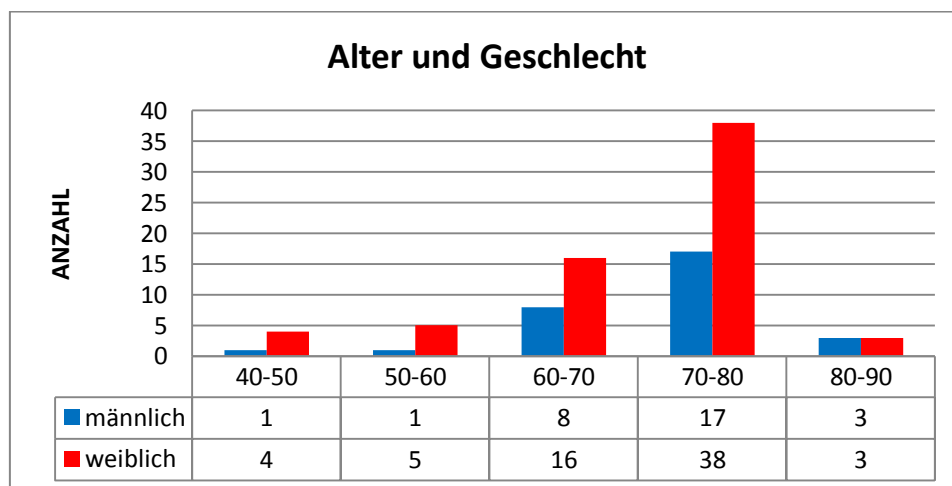


Abbildung 1: Alter der Patienten. Jede Säule stellt die Anzahl der Patienten in der genannten Altersgruppe (vollendete Lebensjahre) dar und ist nach Geschlecht unterteilt, n = 96.

Tabelle 7 zeigt neben dem Alter, dem Geschlecht und der 6-Minuten-Gehstrecke des Gesamtkollektivs auch die Verteilung der Patienten auf die Lungenhochdruckgruppen, die Zugehörigkeit des WHO-Stadiums und die durch den Rechtsherzkatheter und die Echokardiographie beschriebene Hämodynamik der Patienten.

Tabelle 7: Patientencharakteristika des Gesamtkollektivs

		Patientenzahl n
Geschlecht		
männlich		35 (31,5%)
weiblich		76 (68,5%)
Alter		
gesamt	70,7 ± 8,6	96
männlich	72,5 ± 8,1	30
weiblich	68,5 ± 8,8	66
WHO-Stadium		
Stadium I		1 (0,9%)
Stadium II		12 (10,8%)
Stadium III		96 (86,5%)
Stadium IV		2 (1,8%)
6-Minuten-Gehstrecke		
	330 ± 127	98
sPAP (Echokardiographie) mmHg		
	63,9 ± 19,9	67
mPAP (Rechtsherzkatheter) mmHg		
	37,1 ± 11,1	97
PVR dyn*s*cm⁻⁵		
	427,1 ± 231,6	94
PCWP mmHg		
	12 ± 4,4	95
CO l/min		
	4,97 ± 1,3	97
CI l/min/m²		
	2,7 ± 0,6	94
PH-Formen		
iPAH		52 (45,2%)
aPAH		11 (9,5%)
PH II		10 (8,7%)
PH III		21 (18,3%)
PH IV		18 (15,7%)
PH V		3 (2,6%)

Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung;

sPAP: systolischer pulmonalerarterieller Druck; mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; PH: pulmonale Hypertonie; iPAH: idiopathische pulmonalerarterielle Hypertonie; aPAH: assoziierte pulmonalerarterielle Hypertonie

Das Patientenkollektiv zeigte unter Ruhebedingungen einen mittleren mPAP von 37,1 ± 11,1 mmHg. Das Herzzeitvolumen und der Herzindex (CI) lagen bei 4,97 ± 1,3 l/min

und $2,7 \pm 0,6$ l/min/m². Es errechnete sich ein PVR von 427 ± 232 dyn*s*cm⁻⁵. Bei den 94 Patienten, bei denen der CI bestimmt wurde, zeigten 24 Patienten (26,5%) einen CI > 3 l/min/m², 65 Patienten (69,15%) einen CI < 3 l/min/m² und 4 Patienten (4,25%) einen CI von genau 3 l/min/m². Das Patientenkollektiv hatte einen mittleren pulmonal-arteriellen Verschlussdruck (PCWP = Pulmonary Capillary Wedge Pressure) von $12 \pm 4,4$ mmHg. 10 von 95 Patienten (10,53%) hatten einen PCWP > 15 mmHG , 75 von 95 Patienten (78,94%) hatten einen PCWP < 15 mmHg, 10 Patienten (10,53%) hatten einen PCWP von genau 15 mmHg. 96 Patienten (86,5%) befanden sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im WHO-Stadium III.

3.1.2. Häufigkeit eines AHI ≥ 5 /h im Gesamtkollektiv

Bei 47 von 111 PH-Patienten (42,3%) konnte anhand einer Polygraphie oder Polysomnographie ein AHI ≥ 5 /h (in vier Fällen AHI = 5/h) festgestellt werden.

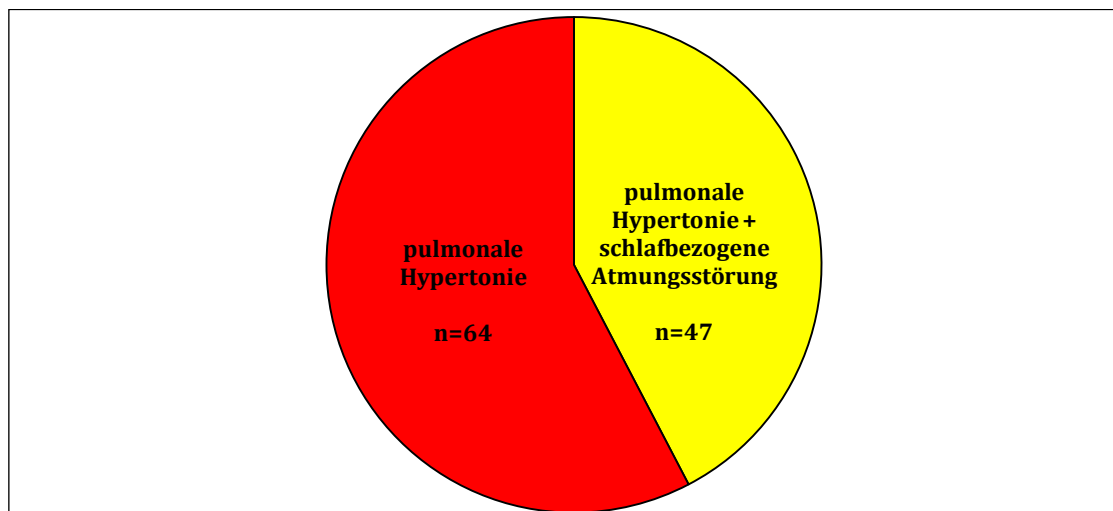


Abbildung 2: Häufigkeit der SBAS im Gesamtkollektiv

3.1.3. Charakteristika der Patienten mit einem AHI $\geq 5/h$ im Gesamtkollektiv

Tabelle 8: Charakteristika der Patienten mit einem AHI $\geq 5/h$ (Gesamtkollektiv)

PH I-IV		
		n
Patienten		47
Alter Jahre	72,8 \pm 8,5	39
Geschlecht		
männlich		22
weiblich		25
WHO-Stadium		
Stadium I		0
Stadium II		7
Stadium III		40
Stadium IV		0
Gehstrecke m	350 \pm 121	40
sPAP mmHg	62,6 \pm 19,8	31
LVEF %	62,2 \pm 11,61	36
mPAP mmHg	34,9 \pm 8,9	39
PVR dyn*s*cm ⁻⁵	376 \pm 170,6	39
PCWP mmHg	12,9 \pm 4,3	39
CO l/min	4,9 \pm 1,1	39
CI l/min/m ²	2,6 \pm 0,5	39
CaO₂ g/dl	17,7 \pm 2,4	36
pO₂ mmHg	71,7 \pm 16,45	39
pCO₂ mmHg	38,4 \pm 6,1	39
sO₂ %	93,5 \pm 4,3	40
keine SBAS		64 (57,7%)
SBAS		47 (42,3%)
SBAS-Form		
zentral		17
obstruktiv		13
gemischt		14
unklassifiziert		3
AHI	16,5 \pm 12,4	47
EI	25,3 \pm 18	55
mit. SaO₂ %	90 \pm 5,1	47

*Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung;
sPAP: systolischer pulmonaler arterieller Druck; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mPAP: mittlerer pulmonaler arterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; CaO₂: Sauerstoffgehalt; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; sO₂: Sauerstoffsättigung; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EI: Entsättigungsindex; min. SaO₂: nächtliche minimale Sauerstoffsättigung; mit. SaO₂: nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung*

Die 47 betroffenen Patienten hatten zum Zeitpunkt des Rechtsherzkatheters ein mittleres Alter von $72,8 \pm 8,5$ Jahren. 25 Patienten waren weiblichen Geschlechts, 22 Patienten waren männlichen Geschlechts.

Die an schlafbezogener Atmungsstörung erkrankten Patienten wiesen einen mittleren AHI von $16,5 \pm 12,4$ /h auf.

Bei 47 von 111 PH-Patienten (42,3%) konnte anhand einer Polygraphie oder Polysomnographie mit dem Kriterium $AHI \geq 5/h$ (in vier Fällen $AHI = 5/h$) eine schlafbezogene Atmungsstörung festgestellt werden.

Abbildung 3 zeigt den Anteil der Patienten in den einzelnen Gruppen der SBAS nach der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3). Mit 36% zentraler SBAS, 30% obstruktiver SBAS und 28% gemischter SBAS liegt eine ausgeglichene Verteilung der verschiedenen SBAS-Gruppen vor. 3 der 47 SBAS-Patienten (6%) zeigten nicht die Charakteristika der zentralen, gemischten oder obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung und wurden der Gruppe der „unklassifizierbaren anderen SBAS“ zugeordnet.

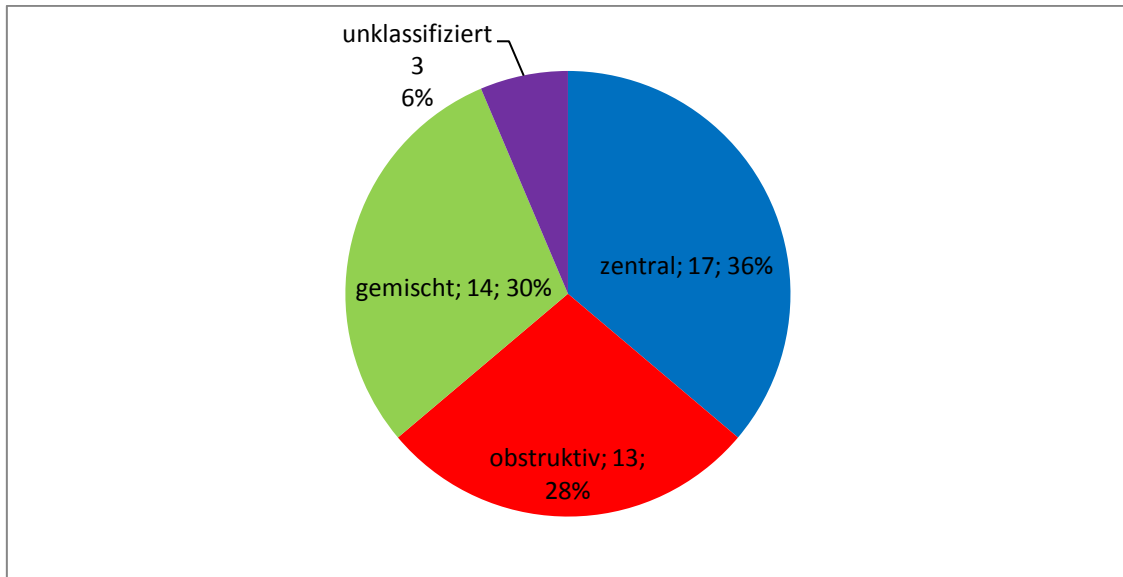


Abbildung 3: Verteilung der SBAS-Gruppen

3.1.4. Schwere der SBAS (Gesamtkollektiv)

Tabelle 9 zeigt, wie viele Patienten den Schweregraden der schlafbezogenen Atmungsstörungen anhand des AHI zugeordnet werden können. 31 Patienten des Gesamtkollektivs (66%) hatten gemäß des AHI eine leichtgradige schlafbezogene Atmungsstörung und jeweils 8 Patienten hatten eine mittelgradige (17%) oder schwergradige (17%) schlafbezogene Atmungsstörung.

Tabelle 9: Schwere der SBAS (PH-Gruppe I-V)

AHI	PH-Gruppe I-IV
	n
5-15	31 (66%)
16-30	8 (17%)
>30	8 (17%)

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; PH: pulmonale Hypertonie

3.1.5. Vergleich von Patienten mit und ohne SBAS gemäß AHI $\geq 5/h$ im Gesamtkollektiv

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der SBAS-Patienten und die Charakteristika der Patienten ohne schlafbezogene Atmungsstörung im Vergleich.

Tabelle 10: Vergleich SBAS +/-

	SBAS gesamt		Keine SBAS PH-Gruppe I-V		Signi- fikanz
		n		n	
Patienten		47		64	
Alter Jahre	72,8 \pm 8,5	39	69,3 \pm 8,5	57	*p=0,014
Geschlecht					*p=0,003
männlich	22 (46,8%)		13 (20,3%)		
weiblich	25 (53,2%)		51 (79,7%)		
WHO-Stadium					NS p=0,32
Stadium I	0		1 (1,6%)		
Stadium II	7 (14,9%)		5 (7,8%)		
Stadium III	40 (85,1%)		56 (87,5%)		
Stadium IV	0		2 (3,1%)		
Gehstrecke m	349,7 \pm 120,7	40	316,21 \pm 130	58	NS p=0,26
AHI	16,53 \pm 12,4	47	1,82 \pm 1,5	64	*p<0,001
EI	25,3 \pm 18,8	44	14,2 \pm 18,5	63	*p<0,001
min. SaO₂ %	77 \pm 9	47	78,2 \pm 9,1	61	NS p=0,28
mit. SaO₂ %	90 \pm 5,1	47	90,6 \pm 5,0	64	NS p=0,71
sPAP mmHg	62,6 \pm 19,8	31	65,11 \pm 20,2	36	NS p=0,58
LVEF %	62,2 \pm 11,6	36	65,6 \pm 10,6	51	NS p=0,25
mPAP mmHg	34,9 \pm 8,9	39	38,5 \pm 12,1	58	NS p=0,18
PVR dyn*s*cm ⁻⁵	376 \pm 170,6	39	463,4 \pm 262,1	55	NS p=0,17
PCWP mmHg	12,9 \pm 4,3	39	11,4 \pm 4,5	56	NS p=0,14
CO l/min	4,9 \pm 1,1	39	5 \pm 1,4	58	NS p=0,99
CI l/min/m ²	2,6 \pm 0,5	39	2,7 \pm 0,6	55	NS p=0,67
pO₂ mmHg	71,68 \pm 16,5	39	68 \pm 16,2	52	NS p=0,25
pCO₂ mmHg	38,39 \pm 6,1	39	38,3 \pm 8,7	51	NS p=0,99
sO₂ %	93,7 \pm 4	39	92,6 \pm 5,7	51	NS p=0,32
CaO₂ g/dl	17,7 \pm 2,4	36	17,5 \pm 3,2	43	NS p=0,78

*Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert \pm Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; sPAP: systolischer pulmonalerarterieller Druck; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; CaO₂: Sauerstoffgehalt; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; sO₂: Sauerstoffsättigung; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EI: Entsättigungsindex; min. SaO₂: nächtliche minimale Sauerstoffsättigung; mit. SaO₂: nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung*

Sowohl der AHI ($16,5 \pm 12,4$ vs $1,8 \pm 1,5$; $p < 0,01$) als auch der EI ($25,3 \pm 18,8$ vs $14,2 \pm 18,5$; $p < 0,01$) sind bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertonie und einer schlafbezogenen Atmungsstörung signifikant höher.

Die Mittelwerte der nächtlichen minimalen SaO₂ ($77 \pm 9\%$ vs $78,2 \pm 9,1$; $p = 0,28$) und der mittleren SaO₂ ($90 \pm 5,1$ vs $90,6 \pm 5$; $p = 0,7$) unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant.

Das Patientenkollektiv mit einer pulmonalen Hypertonie und einer schlafbezogenen Atmungsstörung ist zum Zeitpunkt des Rechtsherzkatheters signifikant älter als das Patientenkollektiv ohne schlafbezogene Atmungsstörung ($72,8 \pm 8,5$ vs $69,3 \pm 8,5$; $p = 0,014$).

Im globalen CHI-Quadrat Test ergibt sich eine Signifikanz für die Verteilung des Geschlechts ($p = 0,003$). 79,69% der Patienten, die lediglich an einer pulmonalen Hypertonie leiden und keine schlafbezogene Atmungsstörung haben, sind weiblichen Geschlechts. Das Geschlecht der Patienten, die sowohl an einer pulmonalen Hypertonie als auch an einer schlafbezogenen Atmungsstörung erkrankt sind, ist annähernd ausgeglichen (46,8% männliches Geschlecht vs 53,2% weibliches Geschlecht). Von den 35 männlichen Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, leiden 62,9% zusätzlich an einer schlafbezogenen Atmungsstörung, wohingegen von den 76 weiblichen Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, nur 32,9% zusätzlich an einer schlafbezogenen Atmungsstörung leiden.

Die hämodynamischen Parameter sowie die Tagesblutgase und der Sauerstoffgehalt zeigen keine signifikanten Unterschiede.

3.1.6. Vergleich von Patienten mit unterschiedlichen SBAS-Formen im Gesamtkollektiv

Tabelle 11 zeigt die verschiedenen SBAS-Gruppen im Vergleich, unabhängig von der Zugehörigkeit der Patienten zu einer der fünf PH-Gruppen.

Tabelle 11: Vergleich der verschiedenen SBAS-Gruppen

	SBAS zentral		SBAS obstruktiv		SBAS gemischt		SBAS nicht differenzierbar		Signifikanz
		n		n		n		n	
Patienten	17		13		14		3		
Alter Jahre	72,2 ± 11	15	72,5 ± 8,7	11	74,1 ± 4,4	11	72,5 ± 7,8	2	NS p=0,97
Geschlecht									NS
männlich	9 (52,9%)		4 (30,8%)		8 (57,1%)		1 (33,3%)		NS
weiblich	8 (47,1%)		9 (69,2%)		6 (42,9%)		2 (66,7%)		NS
WHO-Stadium									NS p=0,69
Stadium I	0		0		0		0		
Stadium II	2 (11,7%)		3 (23,1%)		2 (14,3%)		0		
Stadium III	15 (88,2%)		10(76,9%)		12 (85,1%)		3 (100%)		
Stadium IV	0		0		0		0		
Gehstrecke m	355 ± 116	14	372 ± 117	12	296 ± 128	11	430 ± 99	3	NS p=0,27
AHI	19,8 ± 15,9	17	12,2 ± 7,3	13	18,6 ± 11,4	14	7,7 ± 38	3	NS p=0,34
EI	26 ± 17,2	16	13,9 ± 10,6 *	13	31,9 ± 20,4 *	13	50,5 ± 30	2	* p=0,004
min. SaO₂ %	79,8 ± 7,7	17	75,2 ± 11,1	13	76,4 ± 7,6	14	70,3 ± 10,7	3	NS p=0,56
mit. SaO₂ %	90,4 ± 3,5	17	92,5 ± 3,3	13	89,9 ± 5,3	14	79,3 ± 6,7	3	NS p=0,32
PH-Gruppe									* p=0,009

PAH		10		9		7		0	
PH II		2		2		1		0	
PH III		0		2		4		3	
PH IV		5		0		2		0	
PH V		0		0		0		0	
sPAP mmHg	68,2 ± 22,4	10	56,3 ± 18,7	10	64,7 ± 19,4	9	57,2 ± 14,4	2	NS p=0,17
LVEF %	66,3 ± 12,2	16	59,25 ± 8,8	6	60,3 ± 7,3	11	53,3 ± 22	3	NS p=0,07
mPAP mmHg	34,9 ± 9	15	34,1 ± 9,3	11	34,9 ± 9,7	11	39 ± 5,7	2	NS p=0,98
PVR dyn*s*cm ⁻⁵	387,9 ± 188,7	15	352,3 ± 193,9	11	374,7 ± 135,5	11	422,5 ± 187,4	2	NS p=0,85
PCWP mmHg	12,2 ± 4,5	15	13,9 ± 3,7	11	1355 ± 4,7	11	9 ± 1,4	2	NS p=0,49
CO l/min	5,1 ± 1,3	15	4,9 ± 1	11	4,5 ± 0,9	11	5,9 ± 1,4	2	NS p=0,54
CI l/min/m ²	2,71 ± 0,5	15	2,7 ± 0,5	11	2,37 ± 0,4	11	3,3 ± 0,6	2	NS p=0,15
pO₂ mmHg	74,1 ± 18	13	73,3 ± 12,09	12	71,0 ± 19,9	11	57,2 ± 7,5	3	NS p=0,59
pCO₂ mmHg	36,3 ± 4,4	13	38,5 ± 5,8	12	38,1 ± 6,6	11	47,9 ± 5,4	3	NS p=0,74
sO₂ %	94,4 ± 3,6	13	94,6 ± 4,1	12	92,8 ± 4,4	11	90,3 ± 2,3	3	NS p=
CaO₂ g/dl	18,1 ± 2,6	12	17,3 ± 3	9	17,1 ± 1,91	12	18,8 ± 1,81	3	NS p=0,44

Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; sPAP: systolischer pulmonaler arterieller Druck; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mPAP: mittlerer pulmonaler arterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; CaO₂: Sauerstoffgehalt; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; sO₂: Sauerstoffsättigung; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EI: Entsättigungsindex; min. SaO₂: nächtliche minimale Sauerstoffsättigung; mit. SaO₂: nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonaler arterielle Hypertonie

Die Polygraphie zeigt in der Gruppe der obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung einen niedrigeren durchschnittlichen AHI als in der Gruppe der zentralen und gemischten schlafbezogenen Atmungsstörungen ($12,15 \pm 7,3$ vs $19,8 \pm 15,9$ / $18,57 \pm 11,4$; $p=0,34$).

Der EI der obstruktiven SBAS-Patienten ist signifikant niedriger als der bei Patienten mit einer gemischten schlafbezogenen Atmungsstörung ($13,9 \pm 10,6$ vs $31,9 \pm 20,4$; $p=0,004$ nach Mann-Whitney U-Test und Bonferronie-Korrektur).

Die hämodynamischen Parameter sowie die Tagesblutgase und CaO_2 zeigen keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 12 stellt die Häufigkeitsverteilung der Formen der SBAS auf die verschiedenen PH-Gruppen dar.

Tabelle 12: Häufigkeitsverteilung des SBAS-Formen auf PH-Gruppen

Form der SBAS	PAH	PH II	PH III	PH IV
zentral	10 (58,8%)	2 (11,8%)	0	5 (29,4%)
obstruktiv	9 (69,2%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	0
gemischt	7 (50%)	1 (7,1%)	4 (28,6%)	2 (14,3%)
unklassifiziert	0	0	3 (100%)	0

Daten dargestellt als totale Werte n (%); SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie

Im globalen CHI-Quadrat-Test ergab sich eine Signifikanz ($p=0,009$) bei der Verteilung der Formen der schlafbezogenen Atmungsstörungen auf die verschiedenen PH-Gruppen.

Um die im Chi-Quadrat-Test gefundene Signifikanz interpretieren zu können, berechnete man die standardisierten Residuen, die in Tabelle 13 dargestellt werden.

Tabelle 13: Standardisierte Residuen

Form der SBAS	PAH	PH II	PH III	PH IV
zentral	0,59574	0,191489	-3,25532	2,46809
obstruktiv	1,80851	0,617021	-0,48936	-1,93617
gemischt	-0,74468	-0,489362	1,31915	-0,08511
unklassifiziert	-1,65957	-0,319149	2,42553	-0,44681

Standardisierte Residuen dargestellt als Kommazahlen; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie

Auffällig bei der zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung ist, dass diese nicht in der PH-Gruppe III vorkommt und zum anderen insbesondere in der PH-Gruppe IV auftritt. Die obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung zeigt sich in allen PH-Gruppen, nur in der PH-Gruppe IV nicht.

Die unklassifizierten schlafbezogenen Atmungsstörungen treten ausschließlich in der PH-Gruppe III auf.

3.1.7. Mortalität für PH-Gesamtkollektiv

Tabelle 14 zeigt die durchschnittlichen Überlebensmonate der Patienten mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung und den Vergleich der Überlebensrate nach 12 bzw. 24 Monaten.

Tabelle 14: Überlebensmonate der Patienten mit und ohne SBAS

	Mittelwert Überlebensmonate	Pat.-zahl n		Überlebensrate nach 12 Monaten	Überlebensrate nach 24 Monaten	
keine SBAS	23,9 ±10,2	57	NS p=0,96	87,7%	42,1%	NS p=0,5
SBAS	24 ± 9,2	39		94,9%	46,2%	

*Daten dargestellt als Prozentuale (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung;*

In der Survivalanalyse für die Gruppen „Patienten mit AHI < 5/h“ und „Patienten mit AHI \geq 5/h“ zeigt sich keine signifikant unterschiedliche Mortalität ($p=0,96$). Abbildung 4 stellt die kumulierten Überlebensanteile dieser zwei Gruppen in einer Kaplan-Meier-Kurve dar.

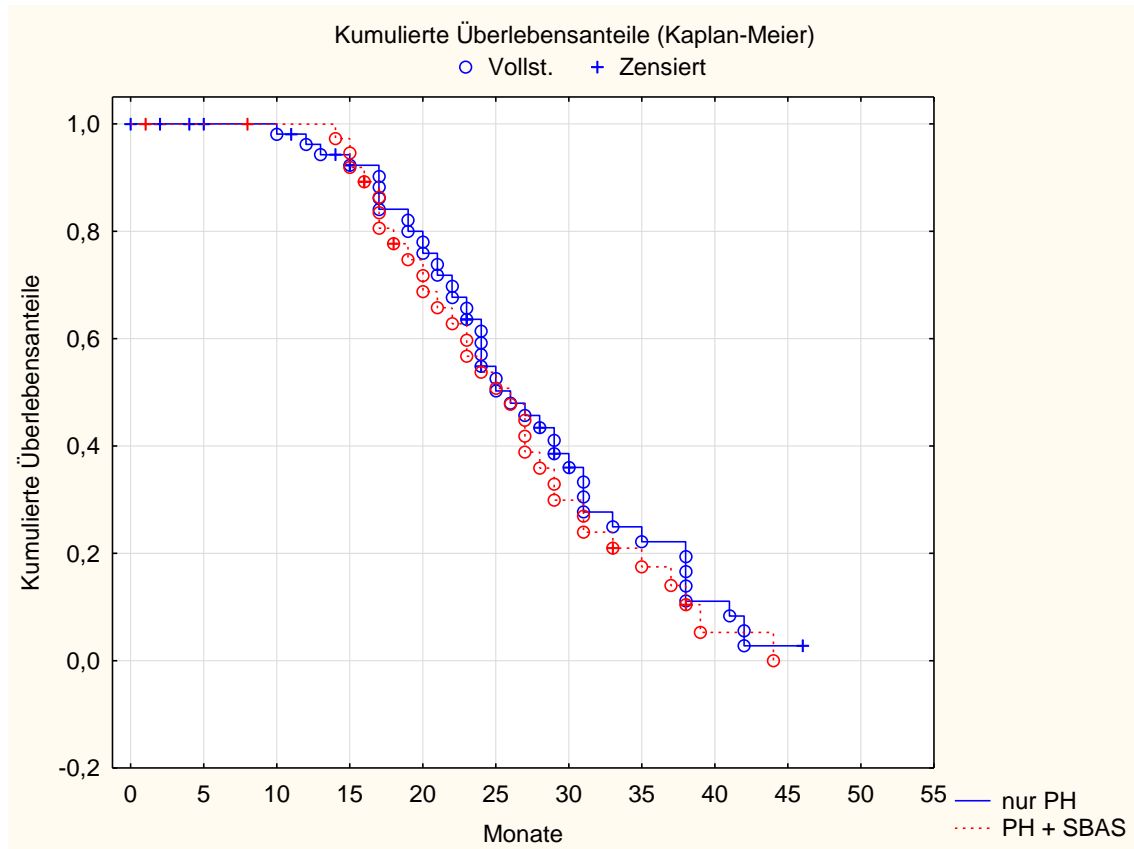


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtkollektiv

PH: pulmonale Hypertonie; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung

Tabelle 15 zeigt die durchschnittlichen Überlebensmonate der Patienten „ohne SBAS“, „mit SBAS und Therapie“ und „SBAS ohne Therapie“ und den Vergleich der Überlebensrate nach 12 bzw. 24 Monaten.

Tabelle 15: Überlebensmonate der Patienten mit/ohne SBAS mit/ohne Therapie

	Mittelwert Überlebens- monate	Pat.- zahl n		Überlebensrate nach 12 Monaten	Überlebensrate nach 24 Monaten	
keine SBAS	23,7 ± 10,2	57	NS p= 0,44	87,7%	42,1%	NS p= 0,69
SBAS / keine Therapie	22,7 ± 9,7	26		92,3%	42,3%	
SBAS / Therapie	26,6 ± 7,7	13		100%	46,2%	

*Daten dargestellt als Prozentuale (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung;*

In der Survivalanalyse für die Gruppen „Patienten ohne SBAS“, „Patienten mit SBAS ohne Therapie“ und „Patienten mit SBAS mit Therapie“ zeigt sich kein signifikanter Unterschied (p=0,44) bezüglich der Mortalität. Abbildung 5 stellt die kumulierten Überlebensanteile dieser drei Gruppen in einer Kaplan-Meier-Kurve dar.

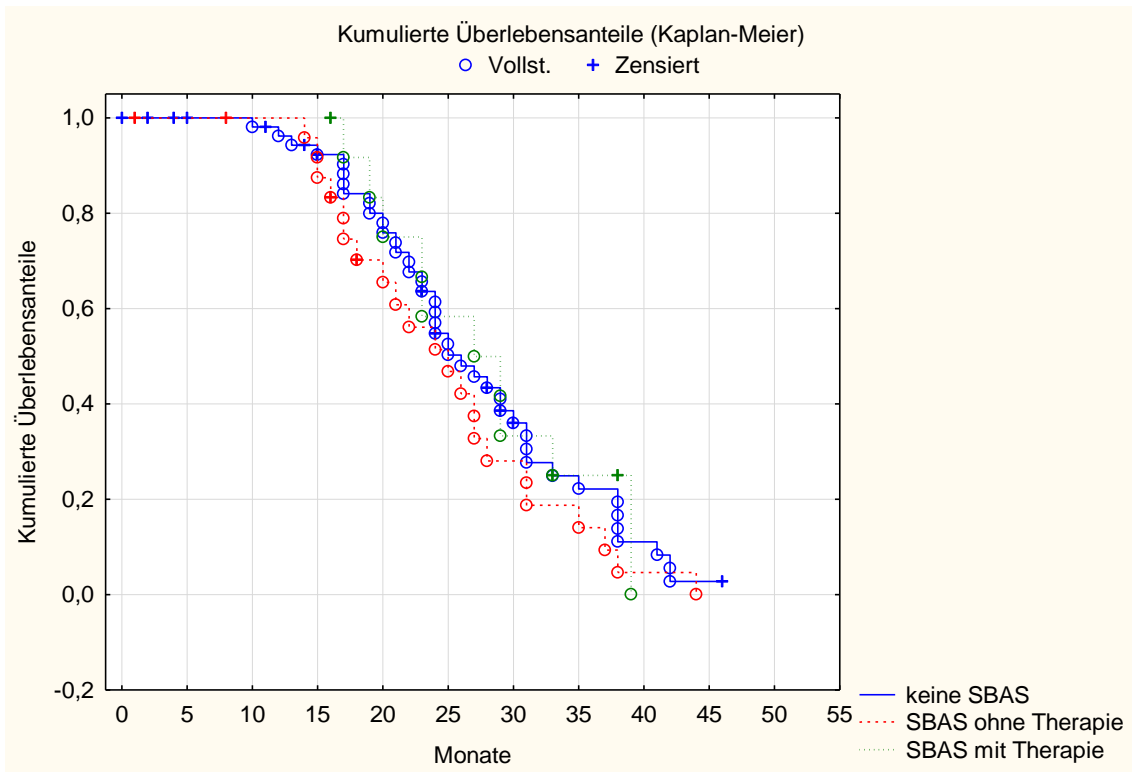


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve, Gesamtkollektiv

PH: pulmonale Hypertonie; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung

3.1.8. Therapie der Patienten mit AHI $\geq 5/h$ (Gesamtkollektiv)

Tabelle 16 und Abbildung 6 zeigen die Anzahl der SBAS-Patienten, die im Verlauf eine Therapie erhalten haben, und geben an, welche Therapie wie häufig verwendet wurde.

Tabelle 16: Häufigkeit der verschiedenen Therapieformen

SBAS-Patienten	47
therapierte Patienten	17 (36,2%)
BIPAP	8 (47,1%)
CPAP	1 (5,9%)
APAP	5 (29,4%)
RLVW	2 (11,8%)
Sauerstoffgabe	1 (5,9%)

Daten dargestellt als totale Werte n (%); SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; BIPAP: Bilevel Positive Airway Pressure; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; APAP: Automatic Positive Airway Pressure; RLVW: Rückenlage-Verhinderungs-Weste

Von den 47 Patienten, die an einer schlafbezogenen Atmungsstörung und einer pulmonalen Hypertonie leiden, wurden 17 Patienten therapiert (36,2%). Acht Patienten wurden mit BIPAP (47,1%), fünf Patienten mit APAP (29,4%), ein Patient mit CPAP (5,9%), zwei Patienten mit RLVW (11,8%) und ein Patient mit Sauerstoff (5,9%) behandelt.

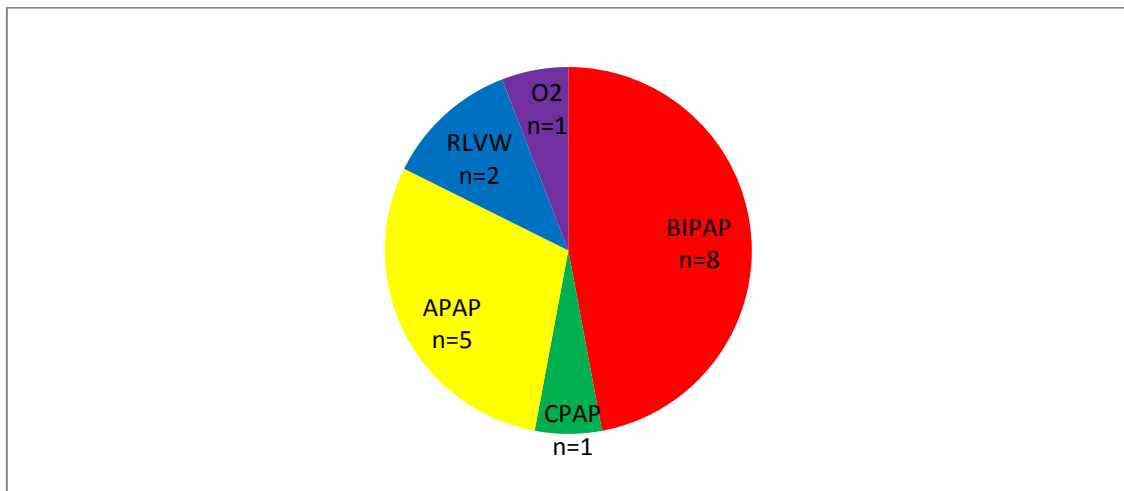


Abbildung 6: Verteilung der Therapieformen der SBAS

BIPAP: Bilevel Positive Airway Pressure; CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; APAP: Automatic Positive Airway Pressure; RLVW: Rückenlage-Verhinderungs-Weste; O₂: Sauerstoff

3.1.9. Vergleich der SBAS-Patienten, die eine SBAS-Therapie im weiteren Verlauf erhalten haben, mit den SBAS-Patienten, die im weiteren Verlauf keine SBAS-Therapie erhalten haben

Tabelle 17 zeigt die Ausgangswerte der SBAS-Patienten vor Einleitung einer Therapie. Es werden die SBAS-Patienten, die dann im weiteren Verlauf eine Therapie erhalten haben, mit denen verglichen, die keine Therapie erhalten haben.

Tabelle 17: Vergleich der Patienten mit und ohne Therapie im weiteren Verlauf

	Patienten, die später SBAS- Therapie erhalten haben		Patienten, die keine SBAS-Therapie erhalten haben		Signifikanz
		n		n	
Patienten n		17		30	
Alter Jahre	74,8 ± 4,1	13	71,9 ± 9,9	26	NS p=0,46
Geschlecht					NS p=0,53
männlich	9 (52,9%)		13 (43,3%)		NS
weiblich	8 (47,1%)		17 (56,7%)		NS
WHO-Stadium					NS p=0,19
Stadium I	0		0		NS
Stadium II	1 (5,9%)		6 (2%)		NS
Stadium III	16 (94,1%)		24 (98%)		NS
Stadium IV	0		0		NS
Gehstrecke m	359 ± 134	14	344 ± 115	26	NS p=0,8
AHI	20,9 ± 16,6	17	14,1 ± 8,8	30	NS p=0,46
EI	35,9 ± 22,8	14	20,33 ± 14,6	30	*p=0,031
min. SaO₂ %	74,4 ± 7,5	17	78,5 ± 9,5	30	NS p=0,055
mit. SaO₂ %	87,7 ± 6,6	17	91,3 ± 3,4	30	NS p= 0,064
sPAP mmHg	63,4 ± 17,6	10	62,26 ± 21,1	21	NS p=0,54
LVEF %	61,7 ± 8	15	62,6 ± 13,8	21	NS p=0,56
mPAP mmHg	34,2 ± 8,5	13	35,3 ± 9,2	26	NS p=0,69
PVR dyn*s*cm ⁻⁵	398,1 ± 149,7	13	364,9 ± 181,9	26	NS p=0,47
PCWP mmHg	11,5 ± 2,8	13	13,7 ± 4,7	26	NS p=0,23
CO l/min	4,6 ± 1,1	13	5,06 ± 1,1	26	NS p=0,24
CI l/min/m ²	2,6 ± 0,4	13	2,7 ± 0,5	26	NS p=0,23
pO₂ mmHg	68,9 ± 18,1	14	73,2 ± 15,7	25	NS p=0,23

pCO₂ mmHg	41,7 ± 6,4	14	36,5 ± 5,3	25	*p=0,001
CaO₂ g/dl	16,3 ± 2,1	13	18,45 ± 2,2	23	*p=0,01

*Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; sPAP: systolischer pulmonalerarterieller Druck; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; CaO₂: Sauerstoffgehalt; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; sO₂: Sauerstoffsättigung; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EI: Entsättigungsindex; min. SaO₂: nächtliche minimale Sauerstoffsättigung; mit. SaO₂: nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung*

Die Patienten, die später einer SBAS-Therapie zugeführt wurden, waren durchschnittlich älter. Der AHI war durchschnittlich höher, der EI signifikant höher als bei den später nichttherapierten SBAS-Patienten ($35,9 \pm 22,8$ vs $20,3 \pm 14,6$; $p=0,03$). Auch die nächtliche minimale und mittlere SaO₂ waren niedriger.

Der pCO₂-Wert war bei den im Verlauf therapierten SBAS-Patienten signifikant höher als bei den im Verlauf nichttherapierten SBAS-Patienten ($41,7 \pm 6,4$ vs $36,5 \pm 5,3$; $p<0,01$). Der pO₂-Wert war nicht signifikant, aber im Durchschnitt trotzdem niedriger bei den im Verlauf therapierten Patienten.

Der CaO₂-Wert war bei den später therapierten SBAS-Patienten signifikant niedriger als bei den nichttherapierten SBAS-Patienten ($16,3 \pm 2,1$ vs $18,5 \pm 2,2$; $p=0,01$).

Im Rechtsherzkatheter hingegen zeigten sich in beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede. Der PCWP lag bei den später nichttherapierten Patienten mit durchschnittlich $13,7 \pm 4,7$ mmHG oberhalb des Referenzbereichs, der PCWP der therapierten Patienten lag mit durchschnittlich $11,5 \pm 2,8$ mmHG im Referenzbereich.

3.1.10. Vergleich verstorbener Patienten mit lebenden Patienten (Gesamtkollektiv)

Tabelle 18 zeigt die Charakteristika der während des Studienzeitraums verstorbenen Patienten und der lebenden Patienten für die PH-Gruppen I-IV im Vergleich.

Tabelle 18: Vergleich verstorbener Patienten mit lebenden Patienten, PH-Gruppe I-IV

	verstorben		lebend		Signifikanz
		n		n	
Patienten n		26		85	
Alter bei RHK Jahre	73 ± 8,5	22	70 ± 8,6	74	NS p=0,09
Alter bei Tod Jahre	75 ± 8,5	26			
Geschlecht					NS p=0,07
männlich		12		23	
weiblich		14		62	
WHO-Stadium					NS p=0,16
Stadium I		0		1	
Stadium II		0		12	
Stadium III		25		71	
Stadium IV		1		1	
Gehstrecke m	278 ± 117	22	345 ± 12	76	* p=0,018
sPAP mmHg	72 ± 18	13	62 ± 20	54	NS p=0,14
LVEF %	63,9 ± 8,5	21	64,3 ± 11,8	66	NS p=0,85
mPAP mmHg	40,3 ± 9,8	13	36,1 ± 11,3	74	* p=0,045
PVR dyn*s*cm⁻⁵	490,9 ± 219	21	408,8 ± 233,4	73	NS p=0,08
PCWP mmHg	10,8 ± 3,5	22	12,4 ± 4,7	73	NS p=0,03
CO l/min	5,1 ± 1,5	23	4,9 ± 1,2	74	NS p=0,7
CI l/min/m²	2,97 ± 0,7	22	2,6 ± 0,5	72	NS p=0,08
CaO₂ g/dl	15,39 ± 2,4	19	18,28 ± 2,6	60	* p=0,0002
pO₂ mmHg	64,67 ± 20,1	20	70,92 ± 15,1	70	* p=0,046
pCO₂ mmHg	39,89 ± 9,8	20	37,9 ± 6,9	70	NS p=0,37
Hb g/dl	12,7 ± 2,2	19	14,5 ± 2,2	60	* p=0,006
AHI	8,2 ± 13,8	26	8 ± 10	85	NS p=0,09
EI	19,4 ± 24	23	18,6 ± 18	84	NS p=0,36
min. SaO₂ %	74,4 ± 10,5	26	78,4 ± 8,4	82	NS p=0,2

mit. SaO₂ %	89,1 ± 6,3	26	90,7 ± 4,6	85	NS p=0,32
SBAS ?	8 (30,8%)		39 (45,9%)		NS p=0,17

*Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; CaO₂: Sauerstoffgehalt; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; Hb: Hämoglobinkonzentration; sO₂: Sauerstoffsättigung; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EI: Entsättigungsindex; min. SaO₂: nächtliche minimale Sauerstoffsättigung; mit. SaO₂: nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung*

Während des Studienzeitraums sind 26 der 111 in die Studie aufgenommenen Patienten verstorben. Diese sind in einem durchschnittlichen Alter von 75 ± 8,5 Jahren verstorben und waren somit durchschnittlich noch 2,09 Jahre nach Durchführung des Rechtsherzkatheters am Leben. 25 verstorbene Patienten befanden sich im WHO-Stadium III, ein Patient befand sich im WHO-Stadium IV.

Vergleicht man das Patientenkollektiv der Verstorbenen mit dem Patientenkollektiv der Lebenden, ist eine signifikant niedrigere Gehstrecke (278 ± 117 vs 345 ± 127; p<0,05) bei den Verstorbenen zu verzeichnen.

Hämodynamisch zeigen sich bei den Verstorbenen ein höherer sPAP (71,5 ± 18,1) und ein signifikant höherer mPAP (40,3 ± 9,8 vs 36,1 ± 11,3; p<0,05). Der PVR ist mit p=0,08 nicht signifikant, aber doch mit Trend gegenüber dem der Überlebenden erhöht (490,9 ± 219 vs 408,8 ± 233,4).

Die am Tage im Kapillarblut gemessenen Partialdrücke für pCO₂ unterscheiden sich nicht signifikant, pO₂ und CaO₂ sind hingegen bei den verstorbenen Patienten signifikant niedriger als bei den noch lebenden Patienten (64,7 ± 20,1 vs 70,9 ± 15,1; p<0,05, 15,4 ± 2,4 vs 18,3 ± 2,6; p<0,0005). Der Hämoglobin-Wert (Hb) ist bei den verstorbenen Patienten signifikant niedriger als bei den noch lebenden Patienten (12,7 ± 2,2 vs 14,5 ± 2,2; p<0,05).

Die nächtliche minimale (74,4 ± 10,5) und mittlere (89,2 ± 6,3) SaO₂ sind im Kollektiv der Verstorbenen niedriger, der EI (19,4 ± 24) ist höher. 8 der 26 verstorbenen Patienten

hatten eine schlafbezogene Atmungsstörung. Der AHI ist in beiden Kollektiven annähernd gleich.

3.2. Einzelne PH-Gruppen I-V

3.2.1. Anteil der PH-Formen am Gesamtkollektiv

Abbildung 7 zeigt den Anteil der Patienten in den einzelnen Gruppen der pulmonalen Hypertonie nach der Nizza-Klassifikation. Die meisten Patienten (54,8%) litten unter einer pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH, PH-Gruppe I nach Nizza). 52 Patienten (45,2%) gehörten der Gruppe der iPAH an, 11 Patienten (9,56%) der Gruppe der aPAH. 10 Patienten (8,7%) gehörten der PH II-Gruppe an, 21 Patienten (18,26%) der PH III-Gruppe, 18 Patienten (15,65%) der PH IV-Gruppe und 3 Patienten (2,61%) der PH V-Gruppe.

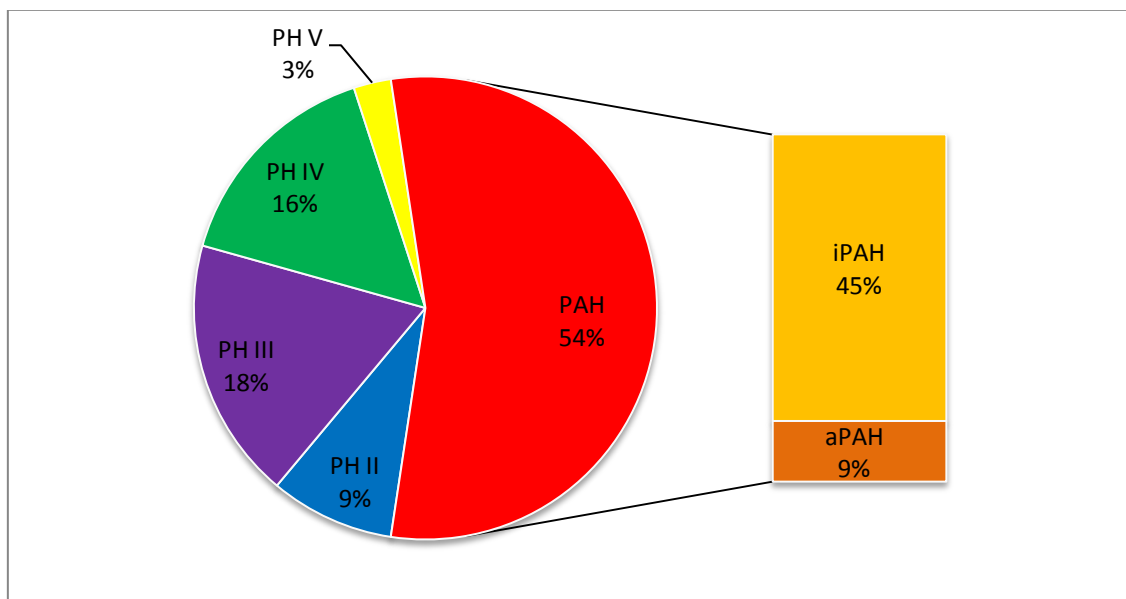


Abbildung 7: Verteilung der PH-Formen

PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonalarterielle Hypertonie; iPAH: idiopathische pulmonalarterielle Hypertonie; aPAH: assoziierte pulmonalarterielle Hypertonie

3.2.2. Charakteristika der PH-Patienten in den einzelnen Lungenhochdruckgruppen

Tabelle 19 stellt die Charakteristika der PH-Patienten in den einzelnen Lungenhochdruckgruppen gegenüber.

Tabelle 19: Charakteristika der PH-Patienten in den einzelnen Lungenhochdruckgruppen

	PAH		PH II		PH III		PH IV		PH V		Signifikanz
		n		n		n		n		n	
Patienten	63		10		21		18		3		
Alter Jahre	72 ± 7,5 *	57	74,4 ± 2,2 *	8	67,4 ± 8,6 *	15	67,4 ± 11,5	16	61,3 ± 15,4	3	* p=0,043
Geschlecht											NS
männlich	18 (28,6%)		2 (20%)		10 (47,62%)		6 (33,3%)		0 (0%)		
weiblich	45 (71,3%)		8 (80%)		11 (52,38%)		12 (66,67%)		3 (100%)		
WHO-Stadium											NS p=0,64
Stadium I	1		0		0		0		0		
Stadium II	2		2		1		3		0		
Stadium III	56		8		19		14		3		
Stadium IV	0		0		1		1		0		
Gehstrecke m	328,2 ± 121,5	57	326,3 ± 126,3	8	315,5 ± 131,3	19	342 ± 151,8	15	295 ± 184,3	3	NS p=0,9
sPAP mmHg	61,1 ± 19,53	39	54,7 ± 12,9	5	72,9 ± 17,9	11	73,78 ± 27	11	65 ± 20	2	NS p=0,081
LVEF %	64,5 ± 9,8	53	63,2 ± 6,9	8	63 ± 15,6	15	66,3 ± 13,43	11	58,5 ± 9,2	2	NS p=0,82
mPAP mmHg	35,3 ± 10,1	58	35,5 ± 7	8	42,1 ± 12,2	15	42,2 ± 15,3	16	40,7 ± 13,9	3	NS p=0,12
PVR dyn*s*cm ⁻⁵	398,6 ± 204,6	56	351,7 ± 183,1	7	442,3 ± 164,5	15	540,6 ± 319,5	16	612,3 ± 383,4	3	NS p=0,28
PCWP mmHg	11,5 ± 3,5	57	17,3 ± 5,15	7	10,8 ± 5	15	12,4 ± 5,6	16	11,7 ± 3,5	3	NS p= 0,07
CO l/min	4,99 ± 1,25	58	4,51 ± 0,89	8	5,72 ± 1,32	15	4,82 ± 1,42	16	3,93 ± 0,55	3	NS p=0,13
CI l/min/m ²	2,76 ± 0,62	57	2,49 ± 0,38	7	2,89 ± 0,44	14	2,56 ± 0,6	16	2,2 ± 0,27	3	NS p=0,19

CaO₂ g/dl	17,1 ± 2,7	50	17,4 ± 2,5	6	17,3 ± 2,4	11	19,5 ± 2,8	12	24,5	1	NS p= 0,052
pO₂ mmHg	72,5 ± 18,1 *	53	70,6 ± 12,0 *	8	57,6 ± 11,1 *	18	70 ± 13,2 *	13	65,6 ± 9,3	2	* p=0,005
pCO₂ mmHg	38,1 ± 7,7 *	52	37,8 ± 5,8 *	8	46 ± 6,1 *	18	32,9 ± 13,3 *	13	33,2 ± 7,4	2	* p=0,000
keine SBAS	37 (58,7%)		5 (50%)		14 (66,7%)		11 (61,1%)		3 (100%)		
SBAS	26 (41,3%)		5 (50%)		10 (33,3%)		7 (38,9%)		0 (0%)		
SBAS-Form											*p=0,034
zentral	10		2		0		5		0		
obstruktiv	9		2		3		0		0		
gemischt	7		1		4		2		0		
unklassifiziert	0		0		3		0		0		
AHI	7,2 ± 9,2	63	17,4 ± 21	10	6 ± 6,5	21	8,1 ± 11,1	18	1,7 ± 1,5	3	NS p=0,59
EI	15,9 ± 16,9	62	27,7 ± 15,6	9	25,5 ± 28,5	20	16,1 ± 13,2	17	6,3 ± 5,7	3	NS p=0,17
min. SaO₂ %	78,5 ± 8,1	62	74,3 ± 14,5	9	73 ± 10,5	20	79,6 ± 6,7	18	81,5 ± 3,5	2	NS p=0,16
mit. SaO₂ %	90,6 ± 4,9	62	90,2 ± 3,6	10	88,4 ± 6,8	21	90,7 ± 3,1	18	92,7 ± 5,5	3	NS p= 0,61
Patienten mit AHI>5	25 (39,7%)		5 (50%)		8 (38,1%)		6 (33,3%)		0 (0%)		NS

Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; sPAP: systolischer pulmonalerarterieller Druck; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; CaO₂: Sauerstoffgehalt; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; sO₂: Sauerstoffsättigung; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EI: Entsättigungsindex; min. SaO₂: nächtliche minimale Sauerstoffsättigung; mit. SaO₂: nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonalerarterielle Hypertonie

Die PH-Gruppe V wurde aufgrund der niedrigen Patientenzahl (n=3) nicht in die statistische Analyse (Kruskal-Wallis-Test und Chi-Quadrat-Test) mit einbezogen.

Das Alter zum Zeitpunkt des Rechtsherzkatheters unterscheidet sich in der PAH-Gruppe und der PH-Gruppe III (72,12 ± 7,54 vs 67,4 ± 8,62; p<0,01) und in der PH-

Gruppe II und der PH-Gruppe III ($74,38 \pm 2,62$ vs $67,4 \pm 8,62$; $p < 0,01$) signifikant. Die Patienten der PAH-Gruppe und der PH-Gruppe II sind signifikant älter als die Patienten der PH-Gruppe III.

Die pO_2 -Werte der PH-Gruppe III unterscheiden sich signifikant von den anderen PH-Gruppen (I, II, IV). Die pO_2 -Werte der PH-Gruppe III sind signifikant niedriger als die der PAH-Gruppe ($57,5 \pm 11,1$ vs $72,5 \pm 18,1$; $p < 0,01$), der PH-Gruppe II ($57,5 \pm 11,1$ vs $70,6 \pm 12,0$; $p < 0,01$) und der PH-Gruppe IV ($57,5 \pm 11,1$ vs $70 \pm 13,3$; $p < 0,01$).

Die pCO_2 -Werte der PH-Gruppe III sind signifikant höher als die der PAH-Gruppe ($46 \pm 6,1$ vs $38,1 \pm 7,7$; $p < 0,01$), der PH-Gruppe II ($46 \pm 6,1$ vs $37,79 \pm 5,8$; $p < 0,01$) und der PH-Gruppe IV ($46 \pm 6,1$ vs $32,9 \pm 13,3$; $p < 0,01$). Die pCO_2 -Werte der PH-Gruppe IV sind signifikant niedriger als die der PAH-Gruppe ($32,9 \pm 13,3$ vs $38,1 \pm 7,7$; $p < 0,01$). Insgesamt haben 14 Patienten des Gesamtkollektivs einen $pCO_2 > 45$ mmHG ($n=90$; 15,6%). In der PAH-Gruppe sind es 7 Patienten ($n=52$; 13,5%), in der PH-Gruppe III 6 Patienten ($n=18$; 33,3%) und in der PH-Gruppe II ist es 1 Patient ($n=8$; 12,5%).

Die LVEF der PH-Gruppe II unterscheidet sich nicht von denen der PH-Gruppen I, III und IV. 7 der 10 Patienten der PH-Gruppe II haben eine LVEF $> 55\%$, 1 Patient hat eine LVEF von genau 55% und bei 2 Patienten wurde die LVEF nicht bestimmt.

Der Boxplot in Abbildung 8 zeigt die Verteilung der PCWP-Werte auf die PH-Gruppen I bis IV. Der PCWP ist in der PH-Gruppe II mit einem $p=0,07$ nicht signifikant, aber trotzdem durchschnittlich höher als in den PH-Gruppen I, III und IV.

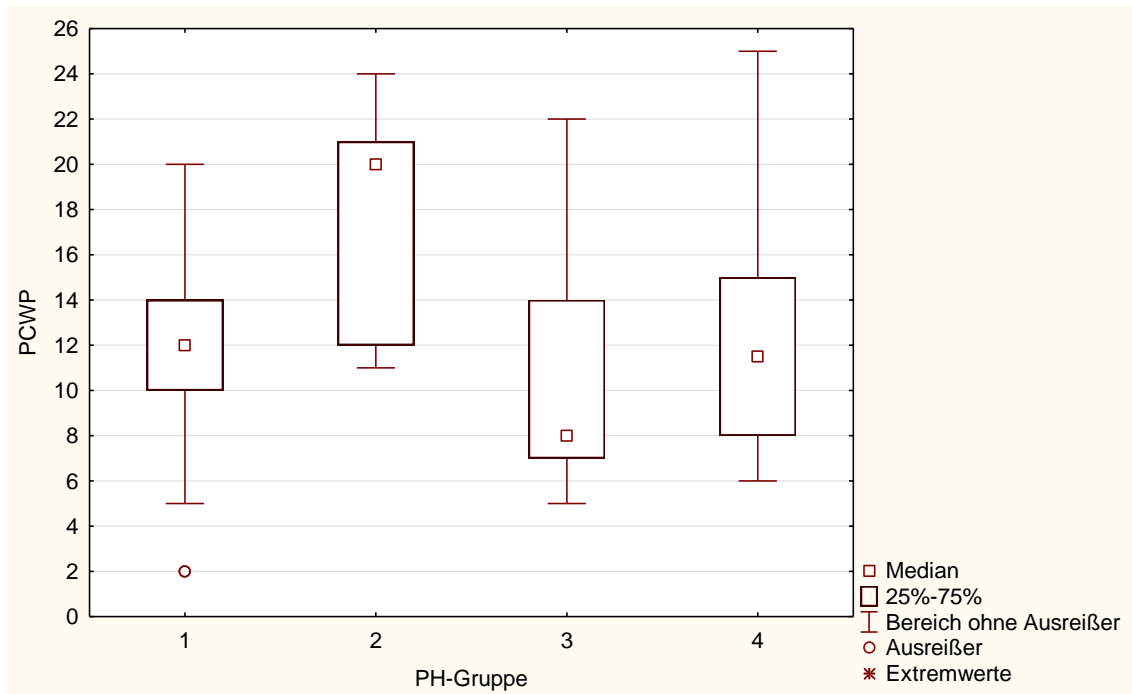


Abbildung 8: Boxplot PCWP; PH-Gruppe I-IV

PH: pulmonale Hypertonie; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der CaO_2 -Werte auf die PH-Gruppen I bis IV. Der CaO_2 in der PH-Gruppe IV ist im Trend, aber nicht signifikant ($p=0,052$) höher als in den PH-Gruppen I bis III.

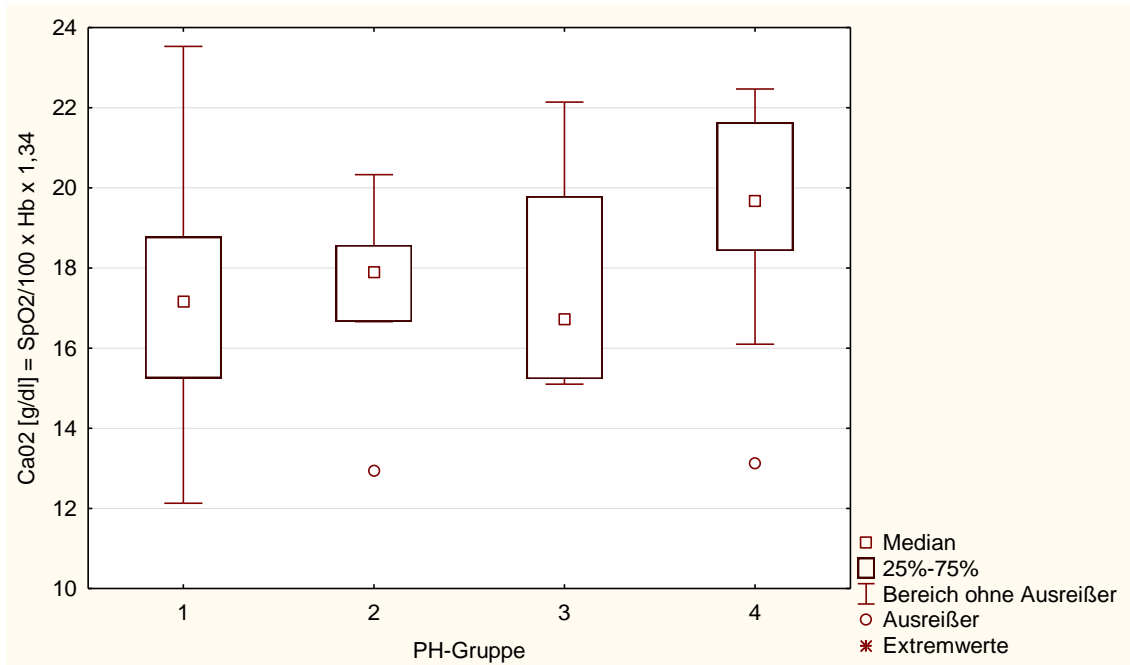


Abbildung 9: Boxplot CaO_2 ; PH-Gruppe I-IV

PH: pulmonale Hypertonie; CaO_2 : Sauerstoffgehalt

3.2.3. Charakteristika der Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung in den einzelnen PH-Gruppen

Tabelle 20 zeigt die Charakteristika der SBAS-Patienten aufgeteilt auf die unterschiedlichen Lungenhochdruckgruppen.

Tabelle 20: Charakteristika der SBAS-Patienten (PH-Gruppe I-IV)

	Charakteristika der SBAS-Patienten								Signifikanz
	PAH		PH II		PH III		PH IV		
		n		n		n		n	
Patienten	26		5		10		7		
Alter Jahre	73,2 ± 9,7	24	74,7 ± 3,2	3	72,7 ± 4,2	6	71,4 ± 8,7		NS p=0,38
Geschlecht									NS p=0,36
männlich	10		2		6		5		
weiblich	16		3		4		2		
WHO-Std.									NS p=0,52
Stadium I	0		0		0		0		
Stadium II	5		1		0		1		
Stadium III	21		4		10		6		
Stadium IV	0		0		0		0		
Gehstrecke m	365 ± 109	23	290 ± 179	3	317 ± 147	9	381 ± 91	6	NS p=0,76
sPAP mmHg	61,1 ± 20,3	20	45,5 ± 3,45	2	61,3 ± 11	5	80,7 ± 22	4	NS p=0,15
LVEF %	62,4 ± 10,1	20	66,8 ± 5,3	3	53 ± 13,7	7	70,2 ± 10,7	6	NS p=0,09
mPAP mmHg	32,7 ± 7,8	24	31,3 ± 4,7	3	39 ± 7,2	6	40,71 ± 11,7	7	NS P=0,16
PVR dyn*s*cm ⁻⁵	350,3 ± 149,3	24	220,3 ± 77,9	3	447,5 ± 154,4	6	476,6 ± 214	7	NS p=0,07
PCWP mmHg	12,8 ± 2,9	24	17,3 ± 5,5	3	11 ± 6	6	12,6 ± 5,8	7	NS p=0,32
CO l/min/m ²	4,8 ± 1,0	24	4,9 ± 1,3	3	5,3 ± 0,2	6	5,2 ± 1,5	7	NS p=0,84
CI l/min	2,6 ± 0,5	24	2,6 ± 0,6	3	2,9 ± 0,5	6	2,6 ± 0,5	7	NS p=0,75

CaO₂ g/dl	17,1 ± 2,3	21	17,6 ± 1,4	2	17,7 ± 2,9	7	19,6 ± 2,0	6	NS p=0,22
pO₂ mmHg	76,6 ± 18,0	22	76,8 ± 11,7	3	57,4 ± 9,4 *	9	67,8 ± 12	6	* p=0,0075
pCO₂ mmHg	37,2 ± 5,3	22	36,4 ± 6,4	3	44,8 ± 7,5 *	9	36,3 ± 2,9	6	* p=0,033
sO₂ %	94,7 ± 3,6	24	96,4 ± 3,2	3	89,5 ± 3,9 *	9	93,3 ± 4,2	6	* p=0,0028
keine SBAS	37 (58,7%)		5 (50%)		11 (52,4%)		11 (61,1%)		
SBAS	26 (41,3%)		5 (50%)		10 (47,6%)		7 (38,9%)		
SBAS-Form									*p=0,014
zentral	10		2		0		5		
obstruktiv	9		2		3		0		
gemischt	7		1		4		2		
unklassifiziert	0		0		3		0		
AHI	14,8 ± 10,2	26	32,6 ± 20,3	5	10,9 ± 6,4	10	18,4 ± 11,9	7	NS p=0,07
EI	19,6 ± 15,2	25	35,8 ± 18,5	4	32,4 ± 28,9	9	27,1 ± 11,5	7	NS p=0,27
min. SaO₂ %	77,7 ± 8,0	26	74,6 ± 15,2	5	71,8 ± 9,9	10	81,6 ± 4,4	7	NS p=0,2
mit. SaO₂ %	90,5 ± 4,1	26	91,4 ± 3	5	86,4 ± 8	10	91,6 ± 1,9	7	NS p=0,5

Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; sPAP: systolischer pulmonalerarterieller Druck; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; CaO₂: Sauerstoffgehalt; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; sO₂: Sauerstoffsättigung; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EI: Entsättigungsindex; min. SaO₂: nächtliche minimale Sauerstoffsättigung; mit. SaO₂: nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; PH: pulmonale Hypertonie; PAH: pulmonalerarterielle Hypertonie

Charakteristika der SBAS-Patienten (PH Gruppen I)

Bei 26 von 63 PAH-Patienten (41,3%) fand sich ein AHI ≥ 5/h. Sie hatten ein mittleres Alter von 73,2 ± 9,7 Jahren. 16 Patienten waren weiblichen Geschlechts, 10 Patienten waren männlichen Geschlechts.

Die an schlafbezogener Atmungsstörung erkrankten Patienten wiesen einen mittleren AHI von $14,8 \pm 10,2/h$ auf.

Charakteristika der SBAS-Patienten (PH Gruppen II)

Bei 5 von 10 PH II-Patienten (50%) fand sich ein $AHI \geq 5/h$. Sie hatten zum Zeitpunkt des Rechtsherzkatheters ein mittleres Alter $74,7 \pm 3,2$ Jahren. 3 Patienten waren weiblichen Geschlechts, 2 Patienten waren männlichen Geschlechts.

Die an SBAS erkrankten Patienten wiesen einen mittleren AHI von $32,6 \pm 20,3/h$ auf.

Charakteristika der SBAS-Patienten (PH Gruppen III)

Bei 10 von 21 PH III-Patienten (47,6%) fand sich ein $AHI \geq 5/h$. Sie hatten ein mittleres Alter $72,7 \pm 4,3$ Jahren. 4 Patienten waren weiblichen Geschlechts, 6 Patienten waren männlichen Geschlechts.

Die an schlafbezogener Atmungsstörung erkrankten Patienten wiesen einen mittleren AHI von $10,9 \pm 6,4/h$ auf.

Diese Patienten hatten ein signifikant niedrigeres pO_2 als Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung der PH-Gruppe I ($p=0,0003$).

Das pCO_2 war signifikant höher als das pCO_2 der PH-Gruppen I und IV ($p=0,001$; $p=0,004$).

Die sO_2 war signifikant niedriger als die sO_2 der PH-Gruppen I, II und IV ($p=0,0001$; $p=0,007$; $p=0,004$).

Charakteristika der SBAS-Patienten (PH Gruppen IV)

Bei 7 von 18 PH IV-Patienten (38,9%) fand sich ein $AHI \geq 5/h$. Die Patienten hatten ein mittleres Alter von $71,4 \pm 8,7$ Jahren. 2 Patienten waren weiblichen Geschlechts, 5 Patienten waren männlichen Geschlechts.

Die an schlafbezogener Atmungsstörung erkrankten Patienten wiesen einen mittleren AHI von $18,4 \pm 11,9/h$ auf.

3.2.4. Schwere der schlafbezogenen Atmungsstörung in den einzelnen PH-Gruppen

Tabelle 21: Verteilung des Schweregrads der SBAS

	Patientenzahl n			
AHI	PH-Gruppe I	PH-Gruppe II	PH-Gruppe III	PH-Gruppe IV
5-15	19 (73%)	1 (20%)	8 (80%)	4 (57%)
16-30	3 (12%)	1 (20%)	2 (20%)	2 (29%)
>30	4 (15%)	3 (60%)	0	1 (14%)

Daten dargestellt als totale Werte n (%); PH: pulmonale Hypertonie; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

Während die Patienten in der PH-Gruppe I mit 73,08% und in der PH-Gruppe III mit 80% überwiegend an einer leichten SBAS mit einem AHI von 5-15/h litten, zeigten in der PH-Gruppe II 60% eine schwere SBAS mit einem AHI >30/h.

3.2.5. Vergleich von Patienten mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung

PH-Gruppe I

Tabelle 22 stellt das Alter, das WHO-Stadium und die Blutgase der Patienten der PH-Gruppe I mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung im Vergleich dar.

Tabelle 22: Vergleich von PAH-Patienten mit und ohne SBAS

	SBAS PH-Gruppe I n		Keine SBAS PH-Gruppe I n		Signi- fikanz
Patienten		26		37	
Alter Jahre	73,17 ± 9,68	24	71,36 ± 5,53	33	*p=0,017
WHO-Stadium					NS
Stadium I		0		1	
Stadium II		5		1	
Stadium III		21		35	
Stadium IV		0		0	
Gehstrecke m	364,61 ± 109,1	23	303,53 ± 125,32	34	NS p=0,07

pO₂ mmHg	76,65 ± 17,23	22	69,47 ± 17,78	30	NS p=0,14
pCO₂ mmHg	37,24 ± 5,32	22	38,74 ± 9,1	30	NS p=0,42
sO₂ %	94,72 ± 3,6	22	93,06 ± 5,76	30	NS p=0,44
CaO₂ g/dl	17,12 ± 2,2	21	16,99 ± 3,01	29	NS p=0,84

*Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; CaO₂: Sauerstoffgehalt; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; sO₂: Sauerstoffsättigung; SBAS: schlafbezogene*

Das Alter beim ersten Rechtsherzkatheter der Patienten der PH-Gruppe I mit SBAS war signifikant höher als das Alter der Patienten ohne SBAS (73,17 ± 9,68 vs 71,36 ± 5,53; p=0,017).

PH-Gruppe II

Es zeigen sich keine signifikanten Auffälligkeiten in PH-Gruppe II.

PH-Gruppe III

Die LVEF war bei Patienten der PH-Gruppe III, die an keiner schlafbezogenen Atmungsstörung litten, signifikant höher als bei den Patienten, die an einer schlafbezogenen Atmungsstörung litten (71,7 ± 12 vs 53 ± 13,7; p=0,021).

PH-Gruppe IV

Tabelle 23 stellt den Vergleich von pCO₂ und die Verteilung des Geschlechts der Patienten der PH-Gruppe IV mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung dar.

Tabelle 23: Vergleich SBAS +/-, PH-Gruppe IV

	keine SBAS	n	SBAS	n	Signifikanz
pCO₂	30,1 ± 3,5	7	36,3 ± 2,9	6	p=0,008
Geschlecht					*p=0,006
männlich	1 (9,1%)		5 (71,4%)		
weiblich	10 (90,9%)		2 (28,6%)		

*Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder als Mittelwert ± Standardabweichung; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; *p: Signifikanz.*

Der pCO₂ war bei den Patienten der PH-Gruppe IV mit schlafbezogener Atmungsstörung signifikant höher als der der Patienten ohne schlafbezogene Atmungsstörung (30,1 ± 3,5 vs 36,3 ± 2,9; p=0,008).

Für die Verteilung des Geschlechts in der PH-Gruppe IV zeigt sich im Chi-Quadrat-Test eine Signifikanz (p=0,006). Von den Patienten in der PH-Gruppe IV, die keine schlafbezogene Atmungsstörung haben, sind 90,9% weiblichen Geschlechts. 71,4% der Patienten aus PH-Gruppe IV mit schlafbezogener Atmungsstörung sind männlichen Geschlechts.

3.2.6. Mortalität für einzelne PH-Gruppen

PAH-Gruppe

Tabelle 24 zeigt die durchschnittlichen Überlebensmonate der Patienten aus der PAH-Gruppe mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung und den Vergleich der Überlebensrate nach 12 und 24 Monaten.

Tabelle 24: Überlebensmonate der Patienten mit und ohne SBAS, PAH-Gruppe

	Mittelwert Überlebens- monate	Pat.- zahl n		Überlebensrate nach 12 Monaten	Überlebensrate nach 24 Monaten	
keine SBAS	26,3 ± 11	33	NS p=0,66	87,9%	54,5%	NS p=0,77
SBAS	25,1 ± 10,6	24		91,7%	50%	

*Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder als Mittelwert ± Standardabweichung;
SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung, NS: nicht signifikant*

In der Survivalanalyse für die Gruppen „Patienten ohne SBAS“ und „Patienten mit SBAS“ zeigte sich in der PAH-Gruppe keine Signifikanz ($p=0,66$) bezüglich der Mortalität. Abbildung 10 stellt die kumulierten Überlebensanteile dieser zwei Gruppen in einer Kaplan-Meier-Kurve dar.

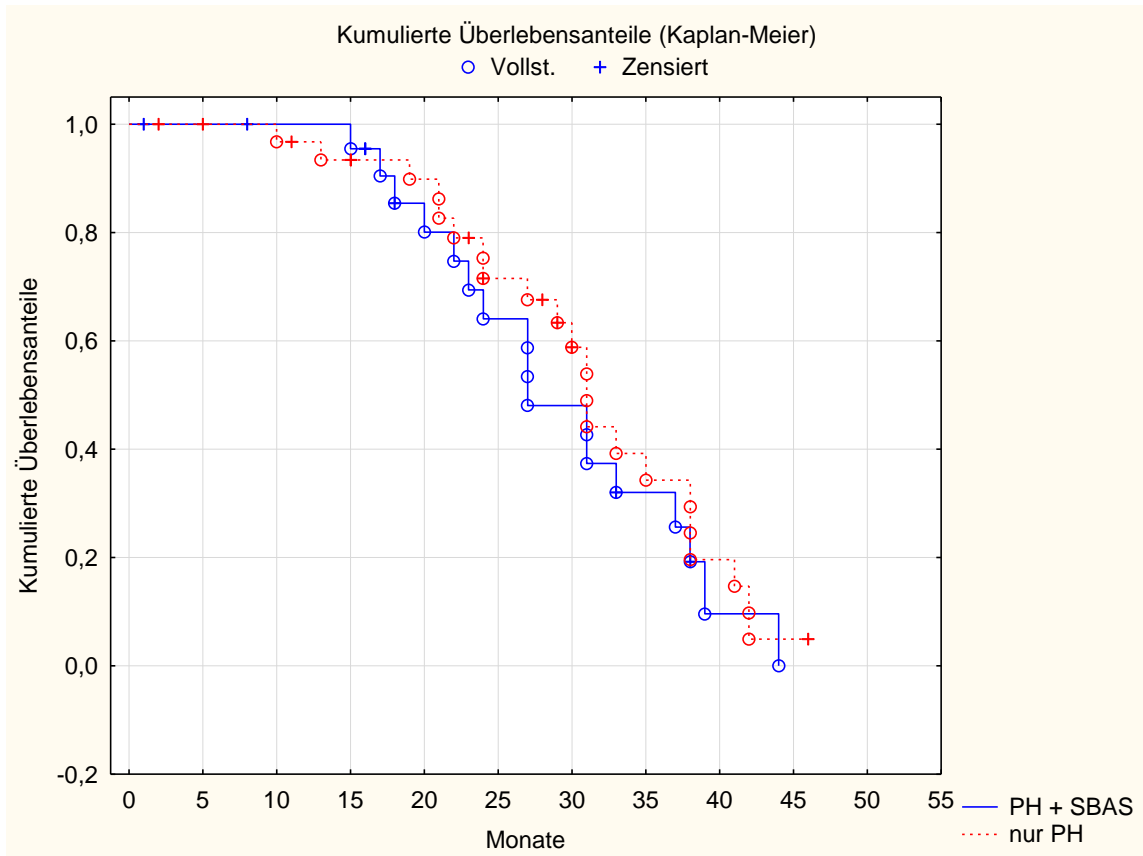


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve, PAH-Gruppe

PH: pulmonale Hypertonie; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung

Tabelle 25 zeigt die durchschnittlichen Überlebensmonate der Patienten aus der PAH-Gruppe „ohne SBAS“, „mit SBAS und Therapie“ und „SBAS ohne Therapie“ und den Vergleich der Überlebensrate nach 12 und 24 Monaten.

Tabelle 25: Überlebensmonate der Patienten ohne SBAS, mit SBAS/keine Therapie, mit SBAS/Therapie, PAH-Gruppe

	Mittelwert Überlebensmonate	Pat.-zahl n		Überlebensrate nach 12 Monaten	Überlebensrate nach 24 Monaten	
keine SBAS	26,3 ± 11	33	NS p=0,46	87,9%	54,5%	NS p=0,79
SBAS / keine Therapie	23,4 ± 11,3	16		87,5%	43,8%	
SBAS / Therapie	28,6 ± 8,5	8		100 %	62,5%	

Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder als Mittelwert ± Standardabweichung;

SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung, NS: nicht signifikant

In der Survivalanalyse für die Gruppen „Patienten ohne SBAS“, „Patienten mit SBAS ohne Therapie“ und „Patienten mit SBAS mit Therapie“ zeigte sich in der PAH-Gruppe keine Signifikanz ($p=0,46$) bezüglich der Mortalität. Abbildung 11 stellt die kumulierten Überlebensanteile dieser drei Gruppen in einer Kaplan-Meier-Kurve dar.

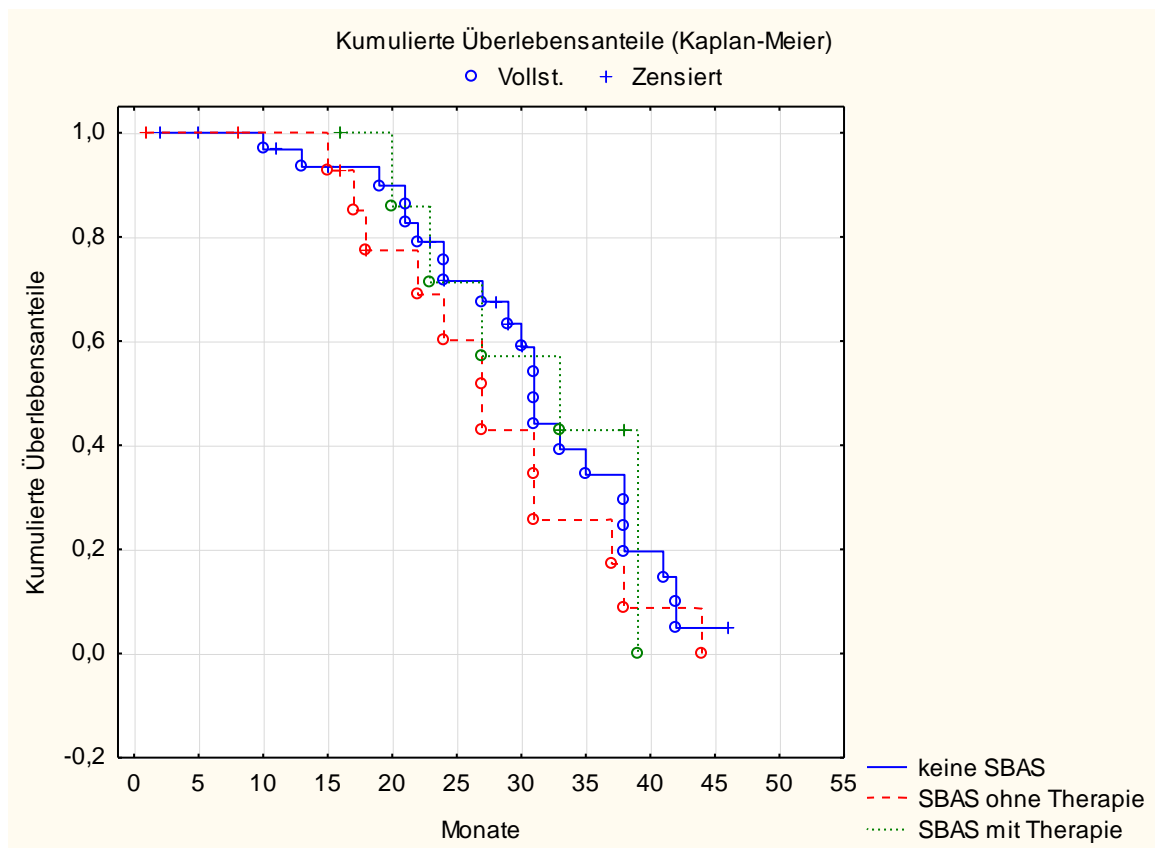


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve, PAH-Gruppe

PH: pulmonale Hypertonie; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung

PH-Gruppen II

In dieser Gruppe befinden sich bei geringer Patientenzahl zu wenige verstorbene Patienten für eine Mortalitätsanalyse.

PH-Gruppen III

Es gibt keine verstorbenen Patienten in dieser Gruppe.

PH-Gruppen IV

In dieser Gruppe befinden sich bei geringer Patientenzahl zu wenige verstorbene Patienten für eine Mortalitätsanalyse.

PH-Gruppen V

Es gibt keine verstorbenen Patienten in dieser Gruppe.

3.2.7. Vergleich verstorbener Patienten mit lebenden Patienten

PH-Gruppe I

Tabelle 26 zeigt die Charakteristika der während des Studienzeitraums verstorbenen Patienten und der lebenden Patienten für die PH-Gruppe I im Vergleich.

Tabelle 26: Vergleich verstorbener Patienten mit lebenden Patienten, PH-Gruppe I

	verstorben		lebend		Signifikanz
		n		n	
Patienten		21		42	
Alter bei RHK Jahre	72,5 ± 9	18	72 ± 6,9	39	NS p=0,62
Alter bei Tod Jahre	74,7 ± 9,1	21			
Geschlecht					p=0,003
männlich		11		7	
weiblich		10		35	
WHO-Stadium					NS p=0,14
Stadium I		0		1	
Stadium II		0		6	
Stadium III		21		35	
Stadium IV		0		0	
Gehstrecke m	288 ± 114,6	20	349,9 ± 121,1	37	* p=0,02
sPAP mmHg	65,5 ± 9,7	10	59,6 ± 21,9	29	NS p=0,18
LVEF %	63,2 ± 8,2	18	66,2 ± 10,5	35	NS p=0,4
mPAP mmHg	39 ± 9,3	19	33,5 ± 10,1	39	* p=0,01
PVR dyn*s*cm ⁻⁵	448,5 ± 174,2	17	376,9 ± 214,9	39	NS p=0,1
PCWP mmHg	10,3 ± 3,8	18	11,8 ± 3,3	39	NS p=0,71
CO l/min	5,2 ± 1,5	19	4,9 ± 1,15	39	NS p=0,54
CI l/min/m ²	3, ± 0,7	18	2,6 ± 0,5	39	NS p=0,12
CaO₂ g/dl	15,5 ± 2,4	18	17,9 ± 2,5	32	* p=0,002
pO₂ mmHg	66,46 ± 20,37	18	75,5 ± 16,2	35	* p=0,02
pCO₂ mmHg	40,9 ± 9,8	18	36,6 ± 6,0	34	* p=0,04

Hb g/dl	12,9 ± 2,2	18	14,2 ± 2,4	32	NS p=0,06
AHI	7,7 ± 12,1	21	7,1 ± 7,4	42	NS p=0,13
EI	21,1 ± 25,3	20	13,5 ± 10,6	42	NS p=0,75
min. SaO₂ %	75,9 ± 10,1	21	79,8 ± 6,6	42	NS p=0,27
mit. SaO₂ %	89,2 ± 6,2	21	91,3 ± 3,4	42	NS p=0,67
SBAS ?	7 (33,3%)		19 (45,2%)		NS p=0,37

*Daten dargestellt als totale Werte n (%) oder Mittelwert ± Standardabweichung; NS: nicht signifikant; *p: signifikant; sPAP: systolischer pulmonalerarterieller Druck; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; mPAP: mittlerer pulmonalerarterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CO: Herzzeitvolumen; CI: Herzindex; CaO₂: Sauerstoffgehalt; pO₂: Sauerstoffpartialdruck; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck; sO₂: Sauerstoffsättigung; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EI: Entsättigungsindex; min. SaO₂: nächtliche minimale Sauerstoffsättigung; mit. SaO₂: nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung*

Von den 63 PAH-Patienten sind während des Studienzeitraumes 21 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 74,7 ± 9,1 Jahren verstorben und waren somit noch 2,17 Jahre nach Durchführung des Rechtsherzkatheters am Leben. Alle 21 verstorbenen Patienten befanden sich im WHO-Stadium III.

Vergleicht man das Patientenkollektiv der Verstorbenen mit dem Patientenkollektiv der Lebenden, ist eine signifikant erniedrigte Gehstrecke (288 ± 114,6 vs 349,9 ± 121,1; p<0,05) bei den Verstorbenen zu verzeichnen.

Hämodynamisch zeigen sich bei den Verstorbenen ein höherer sPAP (65,5 ± 9,7 vs 59,6 ± 21,9) und ein signifikant höherer mPAP (39 ± 9,3 vs 33,5 ± 10,1; p<0,05).

Die Tagesblutgase pCO₂ und pO₂ und das CaO₂ unterscheiden sich in beiden Kollektiven signifikant. Das pO₂ und das CaO₂ sind bei den verstorbenen Patienten signifikant niedriger als bei den noch lebenden Patienten (66,5 ± 20,4 vs 75,5 ± 16,2; p<0,05; 15,5 ± 2,4 vs 17,9 ± 2,5; p<0,005). Das pCO₂ ist signifikant höher bei den verstorbenen Patienten (40,9 ± 9,8 vs 36,6 ± 6,0; p<0,05). Der Hb-Wert unterscheidet sich nicht signifikant, aber es zeigt sich mit p=0,06 ein Trend mit niedrigerem Hb-Wert bei den verstorbenen Patienten (12,9 ± 2,2 vs 14,2 ± 2,4).

Im Chi-Quadrat Test zeigt sich eine Signifikanz mit $p= 0,003$ bei der Verteilung der Patienten bezüglich ihres Geschlechts. Von den 18 männlichen PH-Patienten sind 11 (61,1%) innerhalb des Studienzeitraumes verstorben, wohingegen von den 45 weiblichen Patienten lediglich 10 (22,2%) verstorben sind.

Die Parameter der Polygraphie unterscheiden sich in beiden Kollektiven nicht signifikant. 7 der 21 verstorbenen Patienten (33,33%) hatten eine schlafbezogene Atmungsstörung.

Die nächtliche minimale ($74,4 \pm 10,5$) und mittlere ($89,2 \pm 6,3$) SaO_2 sind niedriger, der EI ($19,4 \pm 24$) ist höher im Kollektiv der Verstorbenen. 8 der 26 verstorbenen Patienten hatten eine schlafbezogene Atmungsstörung. Der AHI ist in beiden Kollektiven annähernd gleich.

PH-Gruppen II

In dieser Gruppe befinden sich bei geringer Patientenzahl zu wenige verstorbene Patienten für eine statistische Auswertung.

PH-Gruppen III

Es gibt keine verstorbenen Patienten in dieser Gruppe.

PH-Gruppen IV

In dieser Gruppe zeigen sich keine signifikanten Ergebnisse.

PH-Gruppen V

Es gibt keine verstorbenen Patienten in dieser Gruppe.

3.3. Häodynamische Parameter bei Patienten mit einem AHI $\geq 5/h$ und $<5/h$

Tabelle 27 und Tabelle 28 vergleichen Patienten mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung im Hinblick auf die häodynamischen Variablen Herzindex, mittlerer pulmonalarterieller Druck, pulmonalvaskulärer Widerstand und pulmonalkapillärer Verschlussdruck sowohl im Gesamtkollektiv als auch in der Gruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie. Diese metrischen Variablen wurden hier in Bereiche eingeteilt und die in diesen Bereichen befindliche Patientenzahl angegeben. Des Weiteren wurde der Mittelwert des AHI in Abhängigkeit der Bereiche angegeben.

3.3.1. Gesamtkollektiv

Tabelle 27: Vergleich von Patienten mit und ohne SBAS im Hinblick auf hämodynamische Parameter, Gesamtkollektiv

	Patientenanzahl PH ohne SBAS	Patientenanzahl PH + SBAS	p-Wert im Chi- Quadrat- Test	Mittel- wert AHI	p-Wert im Kruskal- Wallis- Test
CI l/min/m ²					
0 < x ≤ 2	4	5	NS p=0,42	9,4	NS p=0,32
2 < x ≤ 3	34	26		7,6	
3 < x ≤ 5	17	8		6,7	
mPAP mmHg					
25-34	27	21	NS p=0,45	8,1	NS p=0,63
35-44	14	11		8,1	
>44	17	7		5	
PVR dyn*s*cm ⁻⁵					
<240	10	8	NS p=0,18	6,4	NS p=0,25
240-480	24	23		10	
>480	21	8		4,38	
PCWP mmHg					
0 < x ≤ 5	4	1	NS p=0,38	2,6	NS p=0,35
5 < x ≤ 12	30	18		7	
12 < x ≤ 40	22	20		8,7	

Daten dargestellt als totale Werte n oder Mittelwerte; NS: nicht signifikant; mPAP: mittlerer pulmonalarterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CI: Herzindex; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; PH: pulmonale Hypertonie

Bei dem in Tabelle 27 dargestellten Vergleich der Patienten mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung zeigt sich im Gesamtkollektiv keine signifikante Abhängigkeit von den hämodynamischen Parametern. Auch wenn sich die Mittelwerte des AHI für die verschiedenen Bereiche des CI nicht signifikant unterscheiden, sieht man, dass im höheren CI-Bereich der Mittelwert des AHI niedriger wird. Die Mittelwerte des AHI für die verschiedenen Bereiche des PCWP unterscheiden sich nicht

signifikant. Aber es zeigt sich, dass je höher der Bereich des PCWP ist, desto höher der AHI-Mittelwert ist.

3.3.2. PAH-Patienten

Tabelle 28: Vergleich von Patienten mit und ohne SBAS im Hinblick auf hämodynamische Parameter, PAH-Gruppe

	Patientenanzahl nur PAH	Patientenanzahl PAH + SBAS	p-Wert im Chi- Quadrat- Test	Mittel- wert AHI	p-Wert im Kruskal- Wallis- Test
CI l/min/m ²					
0 < x ≤ 2	2	4	NS p=0,26	11,2	NS p=0,21
2 < x ≤ 3	19	15		8,0	
3 < x ≤ 5	12	5		5,7	
mPAP mmHg					
25-34	18	15	NS p=0,32	7,3	NS p=0,41
35-44	8	7		10,6	
>44	8	2		3,8	
PVR dyn*s*cm ⁻⁵					
<240	6	7	NS p=0,22	7,3	NS p=0,38
240-480	14	13		10,2	
>480	12	4		4,01	
PCWP mmHg					
0 < x ≤ 5	3	0	NS p=0,24	1,7	NS p=0,28
5 < x ≤ 12	18	12		6,3	
12 < x ≤ 40	12	12		10,1	

Daten dargestellt als totale Werte n oder Mittelwerte; NS: nicht signifikant; mPAP: mittlerer pulmonaler arterieller Druck; PVR: pulmonalvasculärer Widerstand; PCWP: pulmonalkapillärer Verschlussdruck; CI: Herzindex; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; SBAS: schlafbezogene Atmungsstörung; PH: pulmonale Hypertonie

Bei dem in Tabelle 28 dargestellten Vergleich der Patienten mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung zeigt sich in der PAH-Gruppe keine signifikante Abhängigkeit von den hämodynamischen Parametern. Aber auch hier ist wie im

Gesamtkollektiv erkennbar, dass mit höherem CI-Bereich der Mittelwert des AHI niedriger wird und dass je höher der Bereich des PCWP ist, desto höher der AHI-Mittelwert ist.

3.4. Rangkorrelationen nach Spearman mit AHI und EI

3.4.1. Gesamtkollektiv

Tabelle 29 und die Abbildungen 12 und 13 stellen eine signifikante positive Korrelation zwischen dem AHI und dem Alter beim ersten Rechtsherzkatheter sowie eine signifikante positive Korrelation zwischen EI und PCWP im Gesamtkollektiv dar.

Tabelle 29: Rangkorrelationen nach Spearman für das Gesamtkollektiv

	n	Spearman - R	p-Wert
AHI & Alter bei RHK	96	0,21	*p=0,04
EI & PCWP	92	0,36	*p<0,001

*AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; EI: Entsättigungsindex; PCWP: pulmonalkapillärer Widerstand; RHK: Rechtsherzkatheter; Spearman-R: Korrelationskoeffizient nach Spearman; *p: Signifikanz*

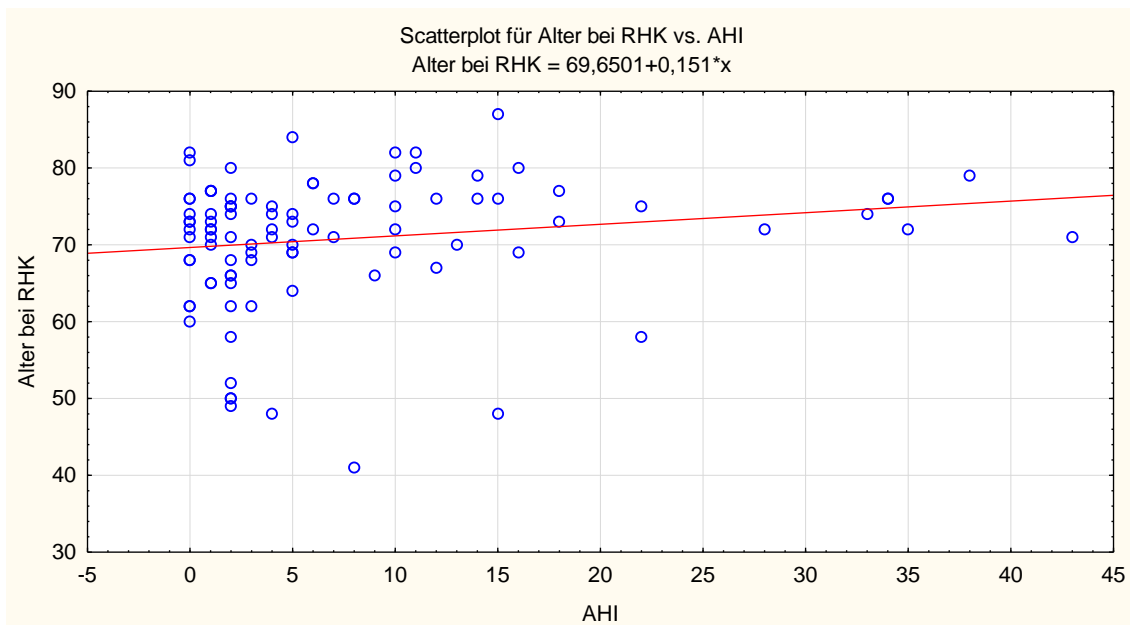


Abbildung 12: Scatterplot für Alter bei RHK vs AHI, Gesamtkollektiv

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; RHK: Rechtsherzkatheter

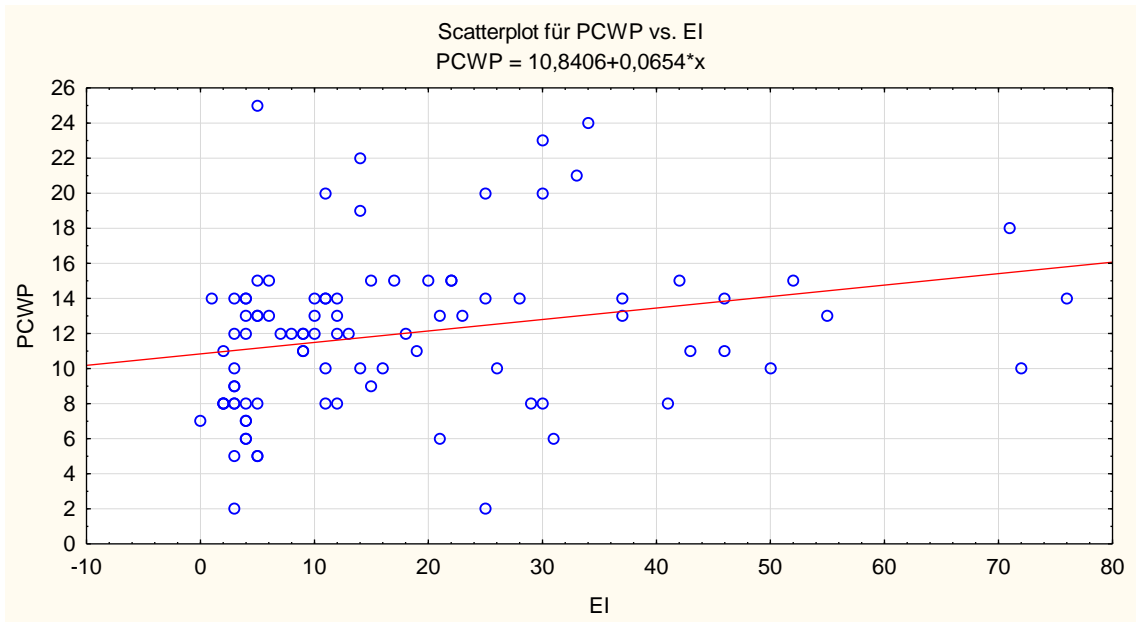


Abbildung 13: Scatterplot für PCWP vs EI, Gesamtkollektiv

EI: Entsättigungsindex; PCWP: pulmonalkapillärer Widerstand

3.4.2. PH II-Patienten

In der PH-Gruppe II korreliert der Entsättigungsindex positiv signifikant mit dem Herzzeitvolumen (n=8, Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,87; $p < 0,01$). Abbildung 14 stellt diese signifikante Korrelation graphisch dar.

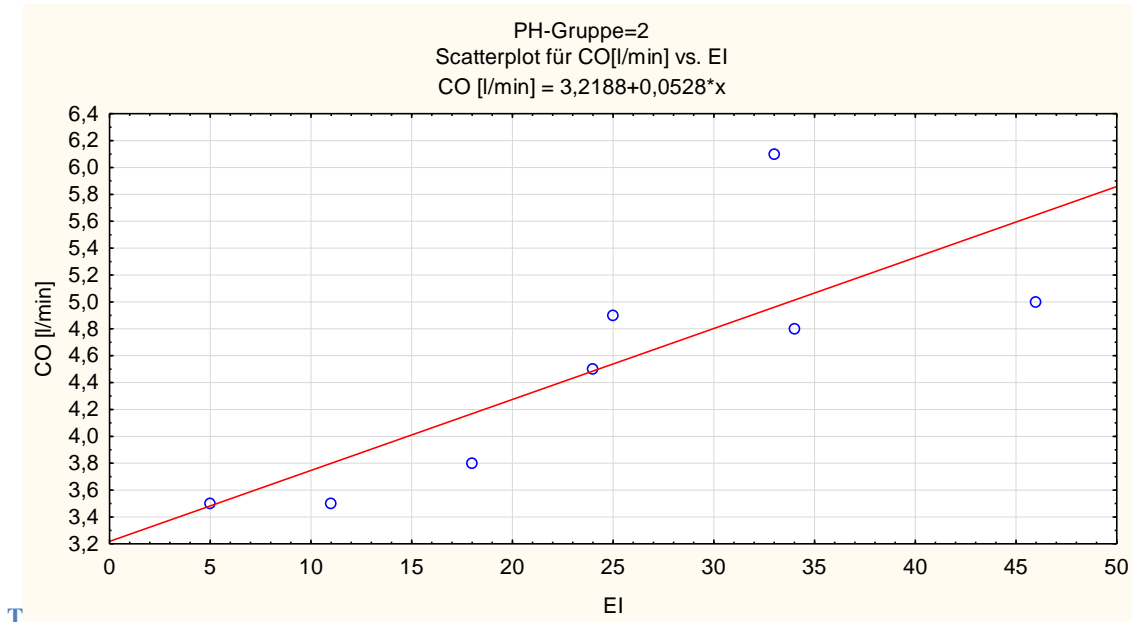


Abbildung 14: Scatterplot für CO vs EI, PH-Gruppe II

EI: Entsättigungsindex; CO: Herzzeitvolumen

3.4.3. PH-Gruppe IV

In der PH-Gruppe IV korreliert der Apnoe-Hypopnoe-Index positiv signifikant mit dem Kohlendioxidpartialdruck (n=13, Korrelationskoeffizient nach Spearman: 0,76; $p < 0,01$). Abbildung 15 stellt diese signifikante Korrelation graphisch dar.

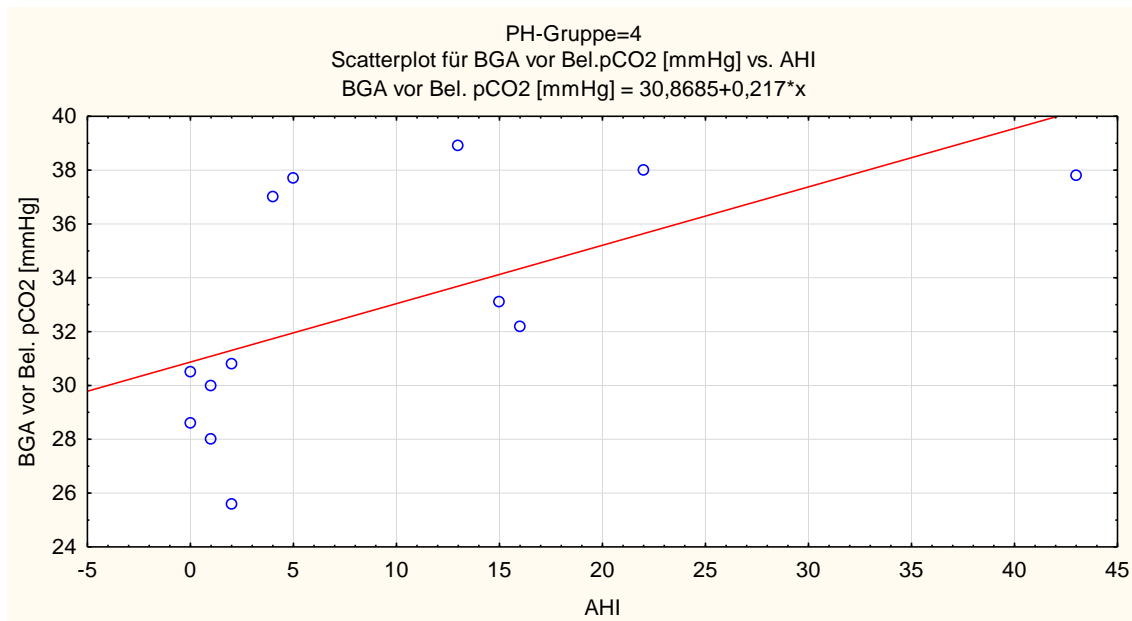


Abbildung 15: Scatterplot für pCO₂ vs AHI, PH-Gruppe IV

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; pCO₂: Kohlendioxidpartialdruck

4. Diskussion

4.1. Prävalenz eines $AHI \geq 5/h$ bei pulmonaler Hypertonie

Prävalenz, Einfluss von AHI, Geschlecht, Alter, WHO-Stadium, 6-Minuten-Gehstrecke, PH-Therapie

Bisher zeigten mehrere Studien [34, 35, 38-41] eine hohe Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) (OSA, ZSA, periodische Atmung, nächtliche Hypoxämie) bei pulmonaler Hypertonie. Die Studien unterschieden sich hinsichtlich des untersuchten Kollektivs. So wurden Mischkollektive, das heißt Kollektive mit Patienten mit pulmonaler Hypertonie, als auch mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie sowie pulmonalarterieller Hypertonie, untersucht. Auch die Größen der untersuchten Kohorten und das Kriterium für die schlafbezogene Atmungsstörung differierten.

Ulrich et al [70] untersuchten 38 PH-Patienten, Prisco et al [73] analysierten die Daten von 28 PH-Patienten, Jilwan et al [74] führten eine Studie mit 46 PH-Patienten durch. Schulz et al [69] untersuchten 20 Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie und Dumitrascu et al [75] analysierten eine Kohorte mit 169 Patienten mit präkapillärer pulmonaler Hypertonie. Die hier vorgestellte Kohorte umfasst 111 Patienten, 97 Patienten mit invasiv gesicherter pulmonaler Hypertonie und 14 Patienten mit echokardiographisch gesicherter pulmonaler Hypertonie unterschiedlicher Formen.

In der hier vorgelegten Studie wurde bewusst eine niedrige Schwelle mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 5/h$ gewählt und es wurden dessen Häufigkeit, funktionelle und prognostische Bedeutung untersucht.

Sowohl bei der Studie von Prisco et al [73] als auch bei der Studie von Ulrich et al [70] zeigten sich ähnlich hohe Prävalenzen von schlafbezogener Atmungsstörung bei pulmonaler Hypertonie wie in der hier vorgestellten Studie (Prisco et al: 50%/ Ulrich et al: 45%/ hier: 42,3%). Bei der Studie von Jilwan et al [74] zeigte sich sogar eine Prävalenz von 89,13%. Nur 5 der 46 Patienten hatten einen $AHI < 5/h$ und erfüllten damit nicht das Kriterium einer schlafbezogenen Atmungsstörung. Auch Prisco et al [73] wählten einen $AHI \geq 5/h$ als Kriterium für eine schlafbezogene Atmungsstörung. Die Studie von Dumitrascu et al [75] beschreibt eine Prävalenz von 26,6%, allerdings

mit dem Kriterium $AHI > 10/h$. Ebenso lag der Analyse von Ulrich et al [70] ein AHI von $10/h$ als Kriterium für eine schlafbezogene Atmungsstörung zugrunde, was für einen bedeutenden Anteil von Patienten mit einem $AHI > 10/h$ bei pulmonaler Hypertonie spricht.

Insgesamt kann man davon ausgehen, dass die Prävalenz der schlafbezogenen Atmungsstörung bei pulmonaler Hypertonie über 25 % liegt. Die schlafbezogene Atmungsstörung scheint häufiger bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie als in der Allgemeinbevölkerung aufzutreten [75].

Sowohl in der hier vorgestellten Studie als auch in den Studien von Dumitrascu et al [75] und Schulz et al [69] zeigte sich, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die Prävalenz eines erhöhten AHI bei pulmonaler Hypertonie hat. In der hier vorgestellten Studie war im Gesamtkollektiv das Vorliegen eines männlichen Geschlechts signifikant häufiger mit dem Vorliegen eines Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 5/h$ assoziiert (46% männlich bei $AHI \geq 5/h$ vs. 20,3% männlich bei $AHI < 5/h$).

Die Patienten der PH-Gruppe IV (CTEPH) mit einem $AHI \geq 5/h$ waren zu 71,4% männlichen Geschlechts. Die Patienten, die an der pulmonalen Hypertonie mit einem $AHI < 5/h$ litten, waren zu 90,9% weiblichen Geschlechts ($p=0,006$). 5 der 7 Patienten, die einen $AHI \geq 5/h$ in der PH-Gruppe IV hatten, litten an einer zentralen Schlafapnoe, davon waren 2 weiblichen und 3 männlichen Geschlechts.

In der Studie von Dumitrascu et al [75] waren die PH-Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom und einem $AHI > 10/h$ signifikant häufiger männlich als die PH-Patienten mit zentraler Schlafapnoe/ $AHI > 10/h$ oder einem $AHI \leq 10/h$ ($p < 0,05$).

Auch in der Studie von Schulz et al [69] zeigte sich für PAH-Patienten mit und ohne periodischer Atmung, dass das Geschlecht einen Einfluss auf die Prävalenz eines erhöhten AHI bei pulmonaler Hypertonie hat. 50% der PAH-Patienten mit periodischer Atmung und einem $AHI > 10/h$ waren männlichen Geschlechts, alle PAH-Patienten ohne periodische Atmung und einem $AHI \leq 10/h$ waren weiblichen Geschlechts ($p < 0,01$). Dies lässt vermuten, dass Patienten männlichen Geschlechts nicht nur häufiger einen $AHI \geq 5/h$ haben, sondern auch häufiger an einer "periodischen Atmung" oder an einer obstruktiven Schlafapnoe leiden. In der hier vorgestellten Studie zeigte sich zwar ein signifikant häufigeres Vorliegen des männlichen Geschlechts bei einem

AHI $\geq 5/h$ im Gesamtkollektiv und in der PH-Gruppe IV, jedoch zeigten sich keine Auffälligkeiten bezüglich der Assoziation eines Geschlechts mit einer der verschiedenen Formen der schlafbezogenen Atmungsstörungen. Sowohl die PH-Patienten männlichen als auch die weiblichen Geschlechts mit einem AHI $\geq 5/h$ litten an allen Formen der schlafbezogenen Atmungsstörungen (zentrale SBAS, obstruktive SBAS, gemischte SBAS).

Einen Grund dafür, dass das Vorliegen eines männlichen Geschlechts signifikant häufiger mit dem Vorliegen eines AHI $\geq 5/h$ assoziiert ist, sieht Dempsey et al [81] in einer stärkeren Kollapsneigung der oberen Atemwege beim männlichen Geschlecht. Dies sei begründet in einem längeren pharyngealen Atemweg und vermehrtem Weichteilgewebe insbesondere des weichen Gaumensegels und der Zunge [81].

Auch das Alter scheint einen Einfluss auf die Prävalenz der SBAS bei PH zu haben. In der hier vorgestellten Kohorte sind sowohl im Gesamtkollektiv als auch im PAH-Kollektiv die Patienten mit einem AHI $\geq 5/h$ signifikant älter als die Patienten mit einem AHI $< 5/h$ ($p=0,014$, $p=0,017$). In den Studien von Minai et al [72] und Dumitrascu et al [75] sind die PH-Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung ebenfalls signifikant älter (Minai et al: 51 ± 12 vs 41 ± 14 , $p=0,02$; Dumitrascu et al: $63,1 \pm 12$ für OSA/ $64,2 \pm 12,3$ für ZSA vs $60,5 \pm 14,5$, $p<0,05$).

Das Alter hat auch einen Einfluss auf die SBAS-Prävalenz bei Patienten ohne pulmonale Hypertonie. Chokroverty [37] führt in seinem Übersichtsartikel eine starke Assoziation zwischen dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom und männlichem Geschlecht, Adipositas und steigendem Alter auf. Dempsey et al [81] schreiben der schlafbezogenen Atmungsstörung eine Assoziation mit Adipositas und fortschreitendem Alter zu. Es wird vermutet, dass die Assoziation zwischen Adipositas und schlafbezogenen Atmungsstörungen ihre Ursache in einer gemeinsamen inflammatorischen Signalkette hat [81]. Durch Hypoxie, eine erhöhte Freisetzung von Adipokinen und freien Fettsäuren aus dem Fettgewebe kommt es zur Aktivierung dieser inflammatorischen Signalkette [81].

In der hier vorgestellten Studie befanden sich die meisten Patienten in den WHO-Stadien II und III, die 6-Minuten-Gehstrecke war im Gesamtkollektiv reduziert. Die Patienten der anderen Studien, die in dieser Arbeit zum Vergleich herangezogen

werden, befanden sich auch hauptsächlich im WHO-Stadium II oder III [69, 70, 72-75]. Die durchschnittliche 6-Minuten-Gehstrecke, die eine Einschränkung der funktionellen Kapazität darstellt, war ebenfalls in allen Studien [70, 72-75] im Gesamtkollektiv reduziert, außer in der Studie von Rafanan et al [71].

In der Studie von Prisco et al [73] wurden alle Patienten ausgeschlossen, die eine O₂-Therapie, eine SBAS-Therapie oder eine medikamentöse vasodilatatorische Therapie erhielten. In allen anderen Studien [69-72, 74, 75] und in der hier vorgestellten Studie waren Patienten mit einer laufenden medikamentösen gezielten Lungenhochdrucktherapie und einer Sauerstofftherapie nicht ausgeschlossen.

Die Studien von Schulz et al [69], Minai et al [72] und Rafanan et al [71] untersuchten ein PH-Kollektiv ausschließlich bestehend aus PAH-Patienten.

Schulz et al [69] zeigten in einem Kollektiv von 20 Patienten eine Prävalenz der zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung („periodic breathing“) von 30%. Im Vergleich zeigte sich in unserer PAH-Gruppe von 63 Patienten eine Prävalenz aller Formen der schlafbezogenen Atmungsstörung von 41,3%. Dabei fand sich eine Prävalenz der rein zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung von 15,9%, der gemischt obstruktiv-zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung von 11,1% und der obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung von 14,3%.

Auch hier muss berücksichtigt werden, dass Schulz et al. [69] einen AHI $\geq 10/h$ als Kriterium der schlafbezogenen Atmungsstörung wählten.

Potentielle Ursachen, Mechanismen

Nächtliche Hypoxämien scheinen eine große Rolle in der Entstehung von pulmonaler Hypertonie bei SBAS-Patienten zu spielen.

Bady et al [46] beschreiben, dass nächtliche Hypoxämien das Auftreten einer pulmonalen Hypertonie begünstigen, auch wenn keine COPD vorliegt. Sie vermuten, dass stärkere Hypoxämien während Apnoen zur Vasokonstriktion in kleinen Pulmonalarterien führen, die in vorübergehende Blutdruckspitzen im pulmonalen Kreislauf, begleitet von Apnoen, resultieren. Die Dauer und Schwere solcher nächtlichen Entsättigungen führen dann möglicherweise zu einem Remodelling der

Gefäßwände der Pulmonalarteriolen und somit zu einer permanenten pulmonalen Hypertonie auch tagsüber [46].

Das Vorliegen einer nächtlichen Hypoxämie rechtfertigt jedoch nicht die Schlussfolgerung, dass die pulmonale Hypertonie immer Folge einer nächtlichen Hypoxämie ist. Denn Rafanan et al [71] und Minai et al [72] untersuchten die Häufigkeit nächtlicher Hypoxämien bei Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie, also einer pulmonalen Vasculopathie, einer Form der pulmonalen Hypertonie, die nicht Folge einer Hypoxämie ist. Rafanan et al [71] fanden bei 10 von 13 dieser Patienten (77%) nächtliche O₂-Entsättigungen, die definiert waren als ein Abfall der Sauerstoffsättigung unter 90 % in 10 % der Schlafzeit oder die Notwendigkeit einer dauerhaften O₂-Supplementation, um eine Sauerstoffsättigung über 90 % zu gewährleisten.

In der Studie von Minai et al [72] entsättigten nachts – mit den gleichen Kriterien wie bei Rafanan et al [71] – 30 von 43 Patienten (69,7%).

Diese bei Rafanan et al und Minai et al gefundenen nächtlichen Hypoxämien waren nicht durch Apnoen oder Hypopnoen bedingt, sondern durch eine Reduktion der Gasaustauschfläche [71]. Die aus der Reduktion der Gasaustauschfläche resultierenden Entsättigungen bewirken eine kompensatorische Hyperventilation, die wiederum einen pCO₂-Abfall hervorruft [56, 69]. Der pCO₂-Abfall bewirkt eine Hypoventilation. Sinkt der pCO₂-Wert unter die Apnoe-Schwelle, tritt eine zentrale Apnoe auf [56]. Aus dieser pathophysiologischen Sequenz resultiert dann eine periodische Atmung. Weil die Cheyne-Stokes-Atmung eine Form der zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen ist und die periodische Atmung in der pathophysiologischen Entstehung der Cheyne-Stokes-Atmung bei Linksherzinsuffizienz ähnelt, stellt die periodische Atmung eine zentrale schlafbezogene Atmungsstörung dar. In diesem Mechanismus sehen Schulz et al [56,69] die Erklärung für die Entstehung einer nächtlich periodischen Atmung.

Rafanan et al [71], Minai et al [72] und Jilwan et al [74] unterschieden Patienten, die nachts Entsättigungen zeigten, und solche, bei denen es nicht zu Entsättigungen kam.

In allen drei Studien konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die nachts entsättigten, auch am Tag signifikant niedrigere sO₂ (Rafanan et al, Minai et al, Jilwan et al) bzw. niedrigere pO₂-Werte (Rafanan et al, Jilwan et al) hatten.

In der hier vorgestellten Studie war der Sauerstoffgehalt (CaO_2) in beiden Gruppen in nahezu gleichem Maß erniedrigt (PH+SBAS: 17,7 ml/dl vs. PH: 17,5 ml/dl). Auch die nächtlichen mittleren und minimalen Sauerstoffsättigungen unterschieden sich bei Patienten mit einem $\text{AHI} \geq 5/\text{h}$ und einem $\text{AHI} < 5/\text{h}$ nicht (PH+SBAS: min. SaO_2 : 77%, mit. SaO_2 : 90 % vs PH: min. SaO_2 : 78,2%, mit. SaO_2 : 90,6%). Auch wenn in der Studie von Minai et al [72] der CaO_2 nicht berechnet wurde, zeigt sich ein signifikanter Unterschied im SpO_2 ($p=0,009$) und in der Hämoglobinkonzentration ($p=0,002$). Beide Werte sind für die Berechnung des Sauerstoffgehalts nach der Formel $\text{CaO}_2 = \text{SpO}_2 [\%] / 100 \times \text{Hb} [\text{g/dl}] \times 1,34 + \text{pO}_2 [\text{mmHg}] \times 0,0031$ entscheidend. Dies spricht in der Studie von Minai et al [72] für einen signifikanten Unterschied des Sauerstoffgehalts (CaO_2) in den PH-Gruppen mit bzw. ohne schlafbezogener Atmungsstörung. Somit zeigt sich eine Diskrepanz zwischen den Studien von Rafanan et al [71], Minai et al [72], Jilwan et al [74] und der hier vorgestellten Studie. Zum einen könnte das ein Hinweis darauf sein, dass der von Rafanan et al [71] und Schulz et al [69] beschriebene Pathomechanismus nicht für die Entstehung einer schlafbezogenen Atmungsstörung mit der Definition eines $\text{AHI} \geq 5/\text{h}$ verantwortlich ist und es somit andere Pathomechanismen geben muss. Zum anderen könnte es sein, dass in der hier vorgestellten Studie die Oxygenierung bei Patienten mit einem $\text{AHI} \geq 5/\text{h}$ und einem $\text{AHI} < 5/\text{h}$ nicht spezifisch genug untersucht wurde. Eventuell ließen sich ähnliche Ergebnisse finden, hätte man nur Patienten mit und ohne einer zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung hinsichtlich der nächtlichen Hypoxämie verglichen.

Eine weitere Ursache der Diskrepanz könnte die therapeutische Sauerstoffgabe bei vier der hier untersuchten Patienten sein, die zu einer Verbesserung der Hypoxämie tagsüber führte. Des Weiteren waren die Patientenzahlen mit 13 – 46 Patienten in den anderen Studien viel geringer, was zur Konsequenz hat, dass einzelne schwere Fälle mehr ins Gewicht fallen.

4.2. Zusammenhänge der SBAS-Formen und der PH-Gruppen

Die Studien von Ulrich et al [70], Prisco et al [73], Dumitrascu et al [75] und die hier vorgestellte Analyse schlossen Patienten unabhängig von der Ätiologie der pulmonalen Hypertonie ein.

Bei der hier vorgestellten Kohorte unterschied sich im globalen CHI-Quadrat-Test die Verteilung der nach ICSD-3 klassifizierten SBAS-Formen auf die nach Nizza klassifizierten PH-Gruppen signifikant ($p=0,009$).

Die Berechnung der standardisierten Residuen zeigt die verantwortlichen Konstellationen für die im Chi-Quadrat-Test berechnete Signifikanz:

- a. Die zentrale schlafbezogene Atmungsstörung kommt nicht in der PH-Gruppe III vor, tritt aber insbesondere in der PH-Gruppe IV auf.
- b. Die obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung zeigt sich in allen PH-Gruppen, nur in der PH-Gruppe IV nicht.
- c. Die unklassifizierten schlafbezogenen Atmungsstörungen treten ausschließlich in der PH-Gruppe III auf.

Es ist zu vermuten, dass die zentrale schlafbezogene Atmungsstörung als Folge der pulmonalen Hypertonie auftreten kann. Sie tritt als Folge der idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie in Form von periodischer Atmung auf, wie auch geschildert von Schulz et al [69] und Ulrich et al [70]. Des Weiteren ist anzunehmen, dass die zentrale schlafbezogene Atmungsstörung als Folge der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie auftritt. Diese These wird durch einen Fallbericht von Held et al [58] gestützt. Dort kam es zur kompletten Rückbildung einer zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie nach pulmonaler Thrombendarterektomie [58]. Dies lässt vermuten, dass die zentrale Schlafapnoe Folge der chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie war und dass die pulmonale Hämodynamik pathogenetisch bedeutsam für die Entwicklung der schlafbezogenen Atmungsstörung ist [58]. Ein weiterer Hinweis ist die Studie von Ulrich et al [70], wo in einem Patientenkollektiv von 23 PAH- und 15 CTEPH-Patienten 15 Patienten an zentraler schlafbezogener Atmungsstörung litten. In der Studie von Dumitrascu et al [75] wurden Patienten mit pulmonalarterieller Hypertonie, Patienten der PH-Gruppe III mit COPD und interstitieller Lungenerkrankung sowie Patienten mit pulmonaler Hypertonie aufgrund von Kollagenosen eingeschlossen. Auch in dieser Studie wird beschrieben, dass die Mehrheit der Patienten mit zentraler schlafbezogener Atmungsstörung an einer idiopathischen pulmonalarteriellen Hypertonie oder einer chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie litt.

Wie in der hier vorgestellten Studie zeigte sich auch bei Dumitrascu et al [75], dass in der Gruppe mit Lungenhochdruck infolge einer Lungenerkrankung (PH III nach der Nizza-Klassifikation) eine zentrale schlafbezogene Atmungsstörung seltener war. Man muss allerdings berücksichtigen, dass es sich um einen Selektionsbias handeln könnte. Dies wäre der Fall, wenn bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms dazu geführt hätte, diese Patienten der PH-Gruppe III und zum Beispiel nicht der Gruppe der pulmonalarteriellen Hypertonie oder chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie zuzuordnen.

Zahlreiche in der Vergangenheit durchgeführte Studien haben gezeigt, dass eine pulmonale Hypertonie bei 20% - 40% der Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom auftritt [38-53]. In unserer Kohorte fand sich bei Patienten mit chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie keine obstruktive Schlafapnoe. In der Studie von Jilwan et al [74] hingegen hatten in einen Kollektiv von 29 PAH- und 17 CTEPH-Patienten (PH-Gruppe IV) 26 Patienten ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. Dumitrascu et al [75] schildern ebenfalls ein beachtliches Auftreten des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in der CTEPH-Gruppe und weisen darauf hin, dass in zwei neueren Studien [82, 83] die erhöhte Prävalenz eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms bei Patienten mit akuter Lungenembolie und/oder tiefer Beinvenenthrombose gezeigt werden konnte.

Dass sich in unserer Studie kein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom in der PH-Gruppe IV findet, kann an der sehr geringen Anzahl der Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (13) und der geringen Patientenanzahl aus der PH-Gruppe IV (18) liegen.

4.3. Schlafbezogene Atmungsstörung + pulmonale Hypertonie, Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit?

In vorausgegangen Studien von Jilwan et al [74], Prisco et al [73] und Ulrich et al [70] zeigten die PH-Patienten keine typischen klinischen Symptome der schlafbezogenen Atmungsstörung, wie beispielsweise Tagesmüdigkeit oder vermehrtes Schnarchen, im Vergleich zur Normalbevölkerung [74]. Bei Prisco et al [73] hatten nur 29% der Patienten mit einem AHI > 10 einen Epworth Sleepiness Scale (ESS) > 10, bei Jalwin [74] lag der durchschnittliche Epworth Sleepiness Scale bei 6,1, bei Dumitrascu

et al [75] lag der durchschnittliche Epworth Sleepiness Scale in den Gruppen „keine schlafbezogene Atmungsstörung“, „obstruktives Schlafapnoe-Syndrom“ und „zentrale schlafbezogene Atmungsstörung“ jeweils unter 10. Dies legt nahe, dass die schlafbezogene Atmungsstörung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie zwar häufig, funktionell aber nicht bedeutsam ist.

Auch bei Ulrich et al [70] lag der ESS der Patienten mit $AHI > 10/h$ durchschnittlich unter 10. Dennoch zeigten sich dort bei PH-Patienten mit und ohne zentraler schlafbezogener Atmungsstörung signifikante Unterschiede im "Minnesota Living With Heart Failure (MLHF)"- und "Short Form 36 (SF-36)"- Fragebogen, die die Lebensqualität evaluieren. Im MLHF-Fragebogen geben die Patienten durch Ankreuzen auf einer 6-stufigen, von 0 bis 5 reichenden Likert-Skala an, wie sehr sie sich in den vergangenen 4 Wochen daran gehindert sahen, so zu leben, wie sie es sich wünschten. Der MLHF-Fragebogen stellt, unterteilt in einen physikalischen und einen emotionalen Abschnitt, 21 Fragen, so dass der MLHF-Score zwischen 0 und 105 liegen kann. Kleine Score-Werte entsprechen einer guten, hohe einer schlechten Lebensqualität. Bei Ulrich et al [70] zeigte sich bei den Patienten mit zentraler schlafbezogener Atmungsstörung im physikalischen Abschnitt ein MLHF-Score mit einem Median von 24 im Gegensatz zu einem Median von 19 bei Patienten ohne zentrale schlafbezogene Atmungsstörung ($p < 0,05$).

Der SF-36-Fragebogen setzt sich aus acht mit Skalen bewerteten Domänen zusammen, und fragt ab, wie sich der Patient zur Zeit fühlt und wie er im Alltag zurechtkommt. Der Wertebereich jeder Skala umfasst 0-100, große Score-Werte entsprechen einer guten, niedrige einer schlechten Lebensqualität. Bei Ulrich et al [70] zeigte sich in der Domäne "körperliche Funktionsfähigkeit" ein signifikanter Unterschied bei den PH-Patienten mit und ohne zentraler schlafbezogener Atmungsstörung (PH + ZSAS: Median 29 vs. PH: Median 37, $p < 0,05$).

Der Einsatz verschiedener Fragebögen zur Evaluation der Lebensqualität (MLHF, S-36, ESS) kann bisher keinen Einfluss der schlafbezogenen Atmungsstörung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie auf die funktionelle Leistungskapazität nachweisen.

Als weitere Möglichkeit zur Beurteilung der funktionellen Kapazität bei Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung und pulmonaler Hypertonie dient der 6-Minuten-

Gehtest. In den Studien von Minai et al [72], Jilwan et al [74] und Dumitrascu et al [75] ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Gehstrecke beim 6-Minuten-Gehtest. In der hier vorgestellten Studie zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied der Gehstrecke zwischen PH-Patienten mit einem $AHI \geq 5/h$ und einem $AHI < 5/h$. Das bedeutet, dass eine schlafbezogene Atmungsstörung mit der Definition eines $AHI \geq 5/h$ zwar häufig bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie vorkommt, aber eine so charakterisierte schlafbezogene Atmungsstörung nicht funktionell bedeutsam zu sein scheint.

Auch hier muss wieder berücksichtigt werden, dass bei zu kleinem Patientenkollektiv eventuell bestehende signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen nicht erkannt wurden. Des Weiteren führten die Patienten den 6-Minuten-Gehtest unter Sauerstofftherapie durch.

Im Vergleich der PH-Patienten mit einem $AHI \geq 5/h$ und einem $AHI < 5/h$ zeigten sich in der hier untersuchten Kohorte keine signifikanten Unterschiede der hämodynamischen Parameter sowie der Tagesblutgase, sodass einerseits das Vorliegen einer schlafbezogenen Atmungsstörung nicht von der Schwere der Hämodynamikstörung oder den Sauerstoff- und Kohlendioxidspiegeln abhängig zu sein scheint und andererseits die schlafbezogene Atmungsstörung selbst die Hämodynamik scheinbar nicht beeinträchtigt.

In den Studien von Rafanan et al [71], Minai et al [72], Jilwan et al [74] und Dumitrascu et al [75] konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den hämodynamischen Parametern gefunden werden. Minai et al [72] fanden hingegen einen signifikant niedrigeren Herzindex (CI). Auffällige hämodynamische Parameter präsentierten sich jedoch bei den Patienten der Studie von Schulz et al [69]. Von den 20 untersuchten PAH-Patienten litten 6 an einer zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung (periodic breathing). Diese 6 Patienten zeigten im Rechtsherzkatheter signifikant höhere Werte für den mittleren pulmonalarteriellen Druck (mPAP) und den pulmonalvaskulären Widerstand (PVR) sowie signifikant niedrigere Werte für das Herzzeitvolumen (CO) und den Herzindex (CI). Auch hier belegt der signifikant niedrigere pO_2 eine Hypoxämie tagsüber.

Auch nach der hier vorgestellten Studie ist weiterhin unklar, ob eine bedeutsame Assoziation zwischen schlafbezogener Atmungsstörung bei pulmonaler Hypertonie und Hämodynamik besteht.

4.4. Schlafbezogene Atmungsstörung + pulmonale Hypertonie, signifikante Unterschiede bei der Mortalität/Prognose?

Daten zur Mortalität von PH-Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung wurden bislang nicht berichtet. Hingegen gibt es Publikationen zur Mortalität und zu prognostischen Faktoren bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sowie Publikationen zur Mortalität bei Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung. Die Prognose bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie ist sehr variabel und abhängig von der Ätiologie, dem WHO-Stadium und hämodynamischen Parametern. Als Surrogatparameter für die Prognose werden auch echokardiographisch messbare Parameter der Rechtsherzfunktion sowie Biomarker und auch die 6-Minuten-Gehstrecke herangezogen [84]. Bereits 1991 schilderten D'Alonzo et al [85], dass die Mortalität stark mit der rechtsventrikulären Funktion assoziiert ist. Auch in anderen Publikationen werden der Herzindex (CI), der rechtsatriale Druck (RAP) (Miura et al, Corciova et al) und der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) (Corciova et al) als unabhängige prognostische Faktoren beschrieben [86, 87].

Einige klinische Studien zeigen, dass Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung gegenüber der Normalbevölkerung eine höhere Mortalität haben [88]. Punjabi et al [88] beschreiben, dass die schlafbezogene Atmungsstörung unabhängig von Alter, Adipositas oder anderen chronischen Krankheiten mit der Mortalität assoziiert ist. Des Weiteren wird berichtet, dass die nächtliche intermittierende Hypoxie ein unabhängiger Prädiktor für die Mortalität bei schlafbezogener Atmungsstörung sei [88].

Es stellt sich nun die Frage, ob das Vorliegen einer schlafbezogenen Atmungsstörung auch die Mortalität bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie beeinflusst.

In der hier analysierten Kohorte lässt sich ein solcher Einfluss von schlafbezogenen Atmungsstörungen auf die Mortalität nicht belegen. Vergleicht man die Überlebensmonate (12 und 24 Monate) nach der Durchführung der Rechtsherzkatheteruntersuchung und die mittleren Überlebensmonate der PAH-Patienten mit und

ohne schlafbezogener Atmungsstörung, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zu Ungunsten der SBAS-Patienten.

Die Überlebensrate der SBAS-Patienten nach 12 Monaten beträgt 91,7% und nach 24 Monaten 50%. Bei den Patienten ohne schlafbezogene Atmungsstörung beträgt die Überlebensrate nach 12 Monaten 87,9% und nach 24 Monaten 54,5%. Die mittleren Überlebensmonate betragen $26,3 \pm 11$ (keine SBAS) vs $25,1 \pm 10,6$ (SBAS). Auch in der Survivalanalyse nach Kaplan-Meier konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich der Mortalität nachgewiesen werden ($p=0,51$).

Vergleicht man Patienten der Gruppen "keine schlafbezogene Atmungsstörung", "schlafbezogene Atmungsstörung unter laufender Therapie" und "schlafbezogene Atmungsstörung ohne laufende Therapie" bezüglich der Mortalität, können ebenfalls keine Signifikanzen nachgewiesen werden.

Es muss berücksichtigt werden, dass diese mögliche fehlende prognostische Bedeutung der schlafbezogenen Atmungsstörung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie nur bei einer schlafbezogenen Atmungsstörung mit der Definition eines $AHI \geq 5/h$ gilt. Es wäre daher sinnvoll, Patienten mit pulmonaler Hypertonie, pulmonalerarterieller Hypertonie und chronisch thromboembolischer Hypertonie mit einem $AHI > 15/h$ hinsichtlich einer prognostischen Bedeutung bzw. einer erhöhten Mortalitätsrate zu untersuchen.

Ein weiterer Grund der fehlenden prognostischen Bedeutung kann die Zeit des Follow up von nur 12 bzw. 24 Monaten sein. Daher sollten Studien mit längeren Zeiten des Follow up durchgeführt werden, um eine mögliche prognostische Bedeutung nach 5, 10 oder mehr Jahren nachzuweisen.

4.5. Indikation zur Therapie von schlafbezogener Atmungsstörung bei pulmonaler Hypertonie?

In der hier vorgestellten Studie wurden 17 der 47 SBAS-Patienten nach Erhebung unserer Daten einer spezifischen SBAS-Therapie zugeführt. Gemäß der S3-Leitlinie – nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen [26] – „richtet sich die Therapie nach der Anzahl der pathologischen Atmungseignisse je Stunde Schlafzeit, nach deren Form als zentrale Apnoen, als obstruktive Apnoen oder als Hypoventilationsphasen sowie

nach der klinischen Symptomatik, dabei in erster Linie in Gestalt der Hypersomnie und der davon ausgehenden Beeinträchtigungen und Gefährdungen“ [26].

Bei den SBAS-Patienten dieser Studie, die im weiteren Verlauf eine Therapie erhalten haben, waren vor Therapiebeginn die Messdaten Entsättigungsindex (EI) und Kohlendioxidpartialdruck ($p\text{CO}_2$) signifikant höher und der Sauerstoffgehalt (CaO_2) war signifikant niedriger als bei den SBAS-Patienten, die keine Therapie erhalten haben. Der Apnoe-Hypopnoe-Index war durchschnittlich, aber nicht signifikant höher.

Wenn die schlafbezogene Atmungsstörung mit höherer Mortalität assoziiert ist oder die schlafbezogene Atmungsstörung Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit hat, sollte man jeden PH-Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung obligat einer spezifischen Therapie zuführen. Die hier vorgestellte Studie kann diese Beziehung aber nicht bestätigen. Jedoch konnten die Untersuchungen zur Mortalität auch nur an 26 verstorbenen Patienten durchgeführt werden. In der Literatur gibt es bisher keine weiteren Daten zur Mortalität bei pulmonaler Hypertonie und schlafbezogener Atmungsstörung (s. Kapitel 4.4).

4.6. Entsättigungsindex

Patienten mit pulmonaler Hypertonie und mit obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörung haben einen signifikant niedrigeren Entsättigungsindex als PH-Patienten mit gemischter schlafbezogener Atmungsstörung. Mit 13,92/h war der Entsättigungsindex bei Patienten mit obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörung zwar gegenüber dem eines Gesunden erhöht, aber signifikant niedriger als bei PH-Patienten mit gemischter schlafbezogener Atmungsstörung (31,92/h, $p=0,004$) und niedriger als bei PH-Patienten mit zentraler schlafbezogener Atmungsstörung (26/h). Dieses Ergebnis scheint zunächst überraschend, würde allerdings die Studien von Rafanan et al [71], Minai et al [72] und Jilwan et al [74] bestätigen, die zeigen konnten, dass nächtliche Entsättigungen unabhängig von obstruktiven oder zentralen Apnoen oder Hypopnoen sehr häufig bei PH-Patienten auftreten und zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks und progressiver Rechtsherzinsuffizienz führen. Es stützt auch die These von Schulz et al [69], dass die zentrale schlafbezogene Atmungsstörung und die gemischte schlafbezogene Atmungsstörung als Folge der Hypoxämie bei pulmonalarterieller Hypertonie auftreten.

Des Weiteren zeigt die hier vorgestellte Studie, dass der Entsättigungsindex bei den PH-Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung signifikant höher ist als bei denen ohne schlafbezogene Atmungsstörung.

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch im Patientenkollektiv ohne schlafbezogene Atmungsstörung korreliert der Entsättigungsindex signifikant positiv mit dem pulmonalkapillären Verschlussdruck. Auch hier zeigt sich eine Assoziation des Entsättigungsindex mit der Pathogenese der pulmonalen Hypertonie.

Berechnet man die Korrelation Entsättigungsindex und pulmonalkapillärer Verschlussdruck getrennt für Patienten mit pulmonalkapillärem Verschlussdruck ≤ 15 mmHg, zeigt sich kein signifikanter Unterschied mehr. Dies zeigt, dass die Korrelation zwischen Entsättigungsindex und pulmonalkapillärem Verschlussdruck unabhängig davon ist, ob eine präkapilläre oder postkapilläre pulmonale Hypertonie vorliegt.

4.7. Limitationen

Bei der hier vorgelegten Analyse ergeben sich folgende Limitationen:

Zum einen handelt sich um eine monozentrische Analyse, da die Studie nur an der PH-Ambulanz der Missionsärztlichen Klinik Würzburg durchgeführt wurde, zum anderen um eine retrospektive Studie. Auch wenn die hier vorgestellte Studie eine größere Patientenzahl als andere vergleichbare Studien zu diesem Thema aufweist, ist sie mit 111 Patienten klein. Eine weitere Limitation ist auch die geringe Zeit des Follow up. Teilweise wurden bei Patienten Untersuchungen unter Sauerstofftherapie durchgeführt, sodass vor allem die Ergebnisse der Blutgasanalyse und des 6-Minuten-Gehtests bei diesen Patienten besser als normalerweise zu erwarten ausgefallen sein könnten. Auch variierte der zeitliche Abstand zwischen den einzelnen Untersuchungen, insbesondere zwischen Rechtsherzkatheteruntersuchung und Polygraphie, von Patient zu Patient.

Eine Stärke der Studie ist der Einschluss von Patienten aller PH-Gruppen. Des Weiteren wurden 96 der 111 PH-Patienten mit dem Goldstandard einer Rechtsherzkatheteruntersuchung diagnostiziert. Lediglich 7 der 47 SBAS-Patienten erhielten eine ambulante Polygraphie, der Rest unterzog sich einer stationären Polysomnographie, die

eine sicherere Diagnostik und Klassifikation der schlafbezogenen Atmungsstörung ermöglicht.

4.8. Schlussfolgerung

Die hier vorgestellte Studie zeigt eine hohe Prävalenz eines Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 5/h$ bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie. Das Vorhandensein eines Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 5/h$ hatte keinen Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit und die Mortalität.

Es sollten Studien zur Häufigkeit eines stärker erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index, zum Beispiel zur Häufigkeit eines Apnoe-Hypopnoe-Index $> 15/h$, bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie, pulmonalarterieller Hypertonie und chronisch thromboembolischer Hypertonie durchgeführt werden, um analysieren zu können, ob Patienten mit einem derartig erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index funktionell und prognostisch Nachteile gegenüber Patienten mit normalem Apnoe-Hypopnoe-Index aufweisen. Es sollten größere prospektive Studien durchgeführt werden, die den Einfluss einer schlafbezogenen Atmungsstörung auf die pulmonale Hämodynamik, die funktionelle Leistungsfähigkeit und die Mortalität charakterisieren. Außerdem müssen weitere Studien den Effekt der SBAS-Behandlung durch Sauerstoff und die verschiedenen Beatmungsformen (CPAP, BIPAP, APAP, ...) evaluieren, bevor eine Therapieempfehlung aus dem Vorhandensein einer schlafbezogenen Atmungsstörung bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie abgeleitet werden kann.

5. Zusammenfassung

Ein gleichzeitiges Auftreten von schlafbezogenen Atmungsstörungen und pulmonaler Hypertonie wurde bereits in mehreren kleineren Studien beobachtet. Die hier vorgestellte Studie soll die Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei verschiedenen Ätiologien der pulmonalen Hypertonie in einem größeren Patientenkollektiv untersuchen.

Es sollen Kausalitäten zwischen den nach ICSD-3 klassifizierten SBAS-Formen und den nach Nizza klassifizierten PH-Gruppen festgestellt werden: Tritt die zentrale schlafbezogene Atmungsstörung als Folge der pulmonalen Hypertonie auf? Kommt die obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung in allen Gruppen der pulmonalen Hypertonie vor?

Bisher gibt es keine Studien zur funktionellen Leistungsfähigkeit und zur Mortalität bei schlafbezogener Atmungsstörung und pulmonaler Hypertonie in größeren Patientenkollektiven.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, in die 111 Patienten eingeschlossen werden konnten, bei denen eine pulmonale Hypertonie nach dem Vorgehen gemäß den ESC/ERS Guidelines oder durch eine Echokardiographie gesichert wurde. Alle Patienten erhielten ein ambulantes oder stationäres Schlafscreening in Form einer Polygraphie und/oder Polysomnographie, unabhängig davon, ob eine Symptomatik einer schlafbezogenen Atmungsstörung vorlag. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen kein Schlafscreening durchgeführt werden konnte, da sie vorher verstorben waren oder sich nicht zur Untersuchung bereit erklärt haben.

In die Studie wurden 111 Patienten mit der Primärdiagnose pulmonale Hypertonie aufgenommen. 68,47% der Patienten waren weiblich und 31,53% männlich. Das mittlere Alter bei der Primärdiagnose der pulmonalen Hypertonie betrug $70,71 \pm 8,62$ Jahre. Bei 47 der 111 Patienten (42,34%) konnte eine schlafbezogene Atmungsstörung mit einem mittleren AHI von $16,53 \pm 12,44/h$ nachgewiesen werden. Die meisten dieser Patienten litten unter einer zentralen schlafbezogenen Atmungsstörung (36,17%),

gefolgt von einer gemischten (29,79%) und einer obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörung (27,66%). Die zentrale schlafbezogene Atmungsstörung kommt nicht in der PH-Gruppe III vor, tritt aber insbesondere in der PH-Gruppe IV auf. Die obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung zeigt sich in allen PH-Gruppen, nur in der PH-Gruppe IV nicht, und die unklassifizierten schlafbezogenen Atmungsstörungen treten ausschließlich in der PH-Gruppe III auf. Bei dem Vergleich von PH-Patienten mit und ohne schlafbezogener Atmungsstörung zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bzgl. funktioneller Leistungsfähigkeit oder Mortalität.

In dieser Studie konnte in einem größeren Patientenkollektiv eine hohe Prävalenz von schlafbezogener Atmungsstörung bei PH-Patienten festgestellt werden. Das Vorhandensein eines Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 5/h$ zeigte aber keinen Einfluss auf die funktionelle Leistungsfähigkeit und die Mortalität und somit kann keine Therapieempfehlung aus dem Vorhandensein eines Apnoe-Hypopnoe-Index bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie abgeleitet werden.

In der hier vorgestellten Studie kommen die zentrale und die gemischte schlafbezogene Atmungsstörung vor allem in der PAH-Gruppe und in der PH-Gruppe IV vor. Der Entsättigungsindex der Patienten mit obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörung war niedriger als der von Patienten mit zentraler oder gemischter schlafbezogener Atmungsstörung. Man kann vermuten, dass die zentrale und die gemischte schlafbezogene Atmungsstörung als Folge der Hypoxämie bei pulmonaler Hypertonie auftreten.

6. Literaturverzeichnis

- [1]: *Galiè N, Humbert M et al;*
2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension.
The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS).
Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT).
Eur Heart J 2015: 1-58
- [2]: *Rosenkranz et al;*
Pulmonale Hypertonie bei Linksherzinsuffizienz.
Empfehlung der Kölner Konsensus-Konferenz 2010.
Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 102-114
- [3]: *Petko V, Doberer D;*
Pulmonale Hypertonie.
J Hypertonie 2003; 7 (3): 7–15
- [4]: *Haoula D, Hief C, Wessely E, Geppert A, Huber K;*
Pulmonale Hypertonie 2006 – eine kurze Übersicht.
J Kardiol 2009; 13: 253–256
- [5]: *Olschewski et al;*
Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie.
Pneumologie 2006; 60: 749-771

- [6]: *Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R;*
Updated clinical classification of pulmonary hypertension.
J Am Coll Cardiol. 2009; 30;54(1 Suppl):S43-54
- [7]: *Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grünig E., Hoeper MM;*
Kölner Konsensus-Konferenz zur pulmonalen Hypertonie 2010. Präambel.
Dtsch Med Wochenschr 2010; 135: 64-66
- [8]: *Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia J et al;*
Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension
J Am Coll Cardiol. 2013; 62, 25, Suppl D: 51-9
- [9]: *Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohé C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth HJ, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Pittrow D;*
Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: Results from the COMPERA registry.
Int J Cardiol. 2012; 16: S0167-5273
- [10]: *Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoan MD;*
An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry.
Chest 2012;142:448–56
- [11]: *D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al;*
Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry.
Ann Intern Med 1991;115:343–9

- [12]: *Pengo, Vittorio, Prandoni, Paolo;*
From acute pulmonary embolism to chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
Ital Heart J 2005; 6(10): 830–833
- [13]: *Lang IM, Pesavento R, Bonderman D et al;*
Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding.
Eur Respir J 2013; 41 (2): 462-468
- [14]: *W Janssen, HA Ghofrani, N Weissmann, F Grimminger, RT Schermuly;*
Update: Präklinische Entwicklungen zur Therapie der pulmonalen arteriellen Hypertonie.
Dtsch Med Wochenschr 2009; 134 Suppl 5: 157-159
- [15]: *Delgado JF, Conde E, Sanchez V, et al;*
Pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension due to chronic heart failure.
Eur J Heart Fail 2005;7:1011– 6.
- [16]: *Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM;*
Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management.
Circulation 2000;102:1718–23.
- [17]: *Hopkins N, McLoughlin P;*
The structural basis of pulmonary hypertension in chronic lung disease: remodelling, rarefaction or angiogenesis?
J Anat 2002; 201 (4):335-348

- [18]: *Galie N, Corris PA, Frost A, Girgis RE et al;*
Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension.
J Am Coll Cardiol. 2013; 62, 25, Suppl D: D60-72
- [19]: *Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL;*
Primary pulmonary Hypertension: natural history and the importance of
thrombosis.
Circulation 1984; 70: 580-587
- [20]: *Humpert M, Lau EMT, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G;*
Advances in Therapeutic Interventions for Patients With pulmonary Arterial
Hypertension.
Circulation 2014; 130: 2189-2208
- [21]: *Reshma S Baliga, Raymond J MacAllister, Adrian J Hobbs;*
REVIEW New perspectives for the treatment of pulmonary hypertension.
British Journal of Pharmacology 2011; 163: 125–140
- [22]: *Leuchte HH, Behr J, Ewert R, Ghofrani HA et al;*
Riociguat: Stimulation der löslichen Guanylatzyklase-
neuer Wirkmechanismus zur Behandlung der pulmonal-arteriellen und der nicht
operablen chronisch thromboembolischen pulmonalen Hypertonie.
Pneumologie 2015; 69: 135-143
- [23]: *Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A et al;*
Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension.
N Engl J Med 2015; 373:2522-33
- [24]: *Dumitrascu D, Ghofrani HA, Grimminger F, Hoeper MM, Rosenkranz S;*
Update: Aktuelle klinische Entwicklung bei pulmonaler Hypertonie.
Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: S160-S163

- [25]: *Duchna HW*;
Schlafbezogene Atmungsstörungen - Neuauflage der Internationalen
Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy
of Sleep Medicine (AASM).
Pneumologie 2006; 60(9):568-75
- [26]: *Mayer G; Fietze I; Fischer J; Penzel T; Riemann D; Rodenbeck A; Sitter H;
Teschler H.*;
S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörungen.
Somnologie 2009; 13(1): 4-160
- [27]: *Sateia M*;
International Classification of Sleep Disorders - Third Edition
Highlights and Modifications.
Chest 2014; 146(5): 1384-1394
- [28]: *Becker HF*;
Schlafbezogene Atmungsstörungen.
In: Peter H.; Penzel T.; Peter J. H. (Hg.): Enzyklopädie der Schlafmedizin, 2007,
Springer, Heidelberg: 1054-1064
- [29]: *Schäfer T*;
Pathophysiologie der Atmung unter besonderer Berücksichtigung
schlafbezogener Atmungsstörungen.
Laryngo-Rhino-Otol 2008; 85 Supplement 1: 1-10
- [30]: *Schulz R*;
Schlafbezogene Atmungsstörungen.
Pneumologie 2012; 9: 147-158

- [31]: *Kohler M, Russi EW, Bloch KE;*
Kardiovaskuläre Folgen des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms.
Praxis 2010; 99: 117-122
- [32]: *Young T, Palta M, Dempsey J et al;*
The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.
N Engl J Med 1993; 328: 1230–1235
- [33]: *Shahar E, Whitney CW, Redline S et al;*
Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross sectional results of
the Sleep Heart Health Study.
Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 19–25
- [34] *Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG;*
Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-
hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure:
an observational study.
Lancet 2005; 365: 1046–1053
- [35]: *Tasci S;*
Obstruktive Schlafapnoe und kardiovaskuläre Komorbidität.
Kardiologie 2008; 2: 513-524
- [36]: *Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK;*
Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea.
N Engl J Med 2005; 352: 1206–1214
- [37] *Chokroverty S;*
Overview of sleep & sleep disorders.
Indian J Med Res 2010; 131: 126-140

- [38]: *Aprill, Weitzenblum, Krieger, Oswald, Kurtz;*
Frequency and mechanism of daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnoea syndrome.
Cor vasa 1991; 33 (1): 42-49
- [39]: *Podszus T, Bauer W, Mayer J, Penzel T, Peter JH, Wichert P;*
Sleep apnea and pulmonary hypertension.
Klin Wschr 1986; 64: 131-134
- [40]: *Weitzenblum E, Krieger J, Aprill M et al;*
Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome.
Am Rev Respir Dis 1988; 138: 345-349
- [41]: *Krieger J, Sforza E, Aprill M et al.;*
Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients.
Chest 1989; 96:729-737
- [42]: *Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R;*
Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients.
Chest 1996; 109: 380-386
- [43]: *Alchantis M, Tourkhoriti G, Kakouros S et al;*
Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure on pulmonary hemodynamics.
Respiration 2001; 68:566-572
- [44]: *Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS et al;*
Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep.
Ann Intern Med 1976; 85:714-719

- [45]: *Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR et al;*
Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea.
Eur Respir J 1995; 8:537-541
- [46]: *Bady E, Achkar A, Pascal S et al;*
Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome.
Thorax 2000; 55:934-939
- [47]: *Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT et al;*
Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome.
Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:416-422
- [48]: *Sajkov D, Wang T, Saunders NA et al;*
Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease.
Am J Respir Crit Care Med 1999; 159:1518-1526
- [49]: *Sanner BM, Doberauer C, Konermann M et al;*
Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome.
Arch Intern Med 1997; 157:2483-2487
- [50]: *Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A et al;*
Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study.
Eur Heart J 2006; 27:1106-1113
- [51]: *Schroeder JS, Motta J, Guilleminault C;*
Haemodynamic studies in sleep apnoea. In: Guilleminault C, Dement WC (eds):
Sleep apnea syndroms.
New York: Alan R. Liss, 1978, p. 177-196

- [52]: *Fletcher EC, Schaaf JW, Miller J et al;*
Long-term cardiopulmonary sequelae in patients with sleep apnea and chronic lung disease.
Am Rev Respir Dis 1987; 135:525-533
- [53]: *Omar A Minai, MD, Basma Ricaurte, MD, Roop Kaw, MD, Jeff Hammel, MS, Mary Mansour, MD, Kevin McCarthy, RPSGT, Joseph A Golish, MD and James K Stoller, MD;*
Frequency and Impact of Pulmonary Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome.
Am J Cardiol 2009; 104:1300 –1306
- [54]: *Sanner B, Schäfer T;*
Zentrales Schlafapnoe-Syndrom.
Dtsch Med Wochenschr. 2008; 133: 722–726
- [55]: *Cowie M, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C et al;*
Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure.
N Engl J Med 2015 ;373: 1095-105
- [56]: *Schulz R, Eisele H J, Weissmann N, Seeger W;*
Pulmonale Hypertonie und schlafbezogene Atmungsstörungen.
Pneumologie 2005; 59: 270-274
- [57]: *M Held, S Meintz, S Baron, C Roth, H Wilkens, HJ Schäfers, B Jany;*
Zentrale Schlafapnoe bei Chronisch-thromboembolischer pulmonaler Hypertonie - Komplette Rückbildung nach pulmonaler Thrombendatherektomie.
Pneumologie 2012; 66
- [58] *Held M, Meintz S, Baron S, Roth C, Wilkens H, Schäfers HJ, Jany B.*
Surgical cure of central sleep apnea?
Am J Respir Crit Care Med. 2013 Aug 1;188(3):395-6

- [59]: *Lugaresi E et al;*
Hypersomnia with periodic apneas.
Sleep Apnea Syndromes 1978: 5-25
- [60]: *Sajkov D, Wang T, Saunders NA et al;*
Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea.
Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 152-158
- [61]: *McGuire M, Bradford A;*
Chronic intermittent hypercapnic hypoxia increases pulmonary arterial pressure and haematocrit in rats.
Eur Respir J 2001; 18: 279-285
- [62] *Fagan KA;*
Physiological consequences of intermittent hypoxia: pulmonary hypertension in mice following intermittent hypoxia.
J Appl Physiol 2001; 90:600-1605
- [63]: *Atwood CW, McCrory D, Garcia JGN, Abman SH, Ahearn GS;*
Pulmonary Artery Hypertension and Sleep-Disordered Breathing: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.
Chest 2004; 126: 72-77
- [64]: *Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, Krieger J;*
Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences.
Eur Respir J 1996; 9: 787-794.

- [65]: *Shinozaki, Tatsumi, Sakuma, Masuyama, Kato, Okada, Kimura, Kuriyama;*
[Daytime pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnea syndrome].
The Japanese journal of thoracic diseases 1995; 33 (10): 1073-1079
- [66]: *Javaheri S, Parker TJ, Wexler L et al;*
Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure.
Ann Intern Med 1995; 122: 487-492
- [67]: *Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al;*
Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and
their prevalences, consequences and presentations.
Circulation 1998; 97: 2154-2159
- [68]: *Pryor WW;*
Cheyne-Stokes respiration in patients with cardiac enlargement and prolonged
circulation time.
Circulation 1951; 14: 233-238
- [69]: *Schulz R, Baseler G, Ghofranie HA, Grimminger F, Olschewski H, Seeger W;*
Nocturnal periodic breathing in primary pulmonary hypertension.
Eu Respir J 2002; 16: 658-663
- [70]: *Silvia Ulrich, MD; Manuel Fischler, MD; Rudolf Speich, MD, FCCP and
Konrad E Bloch, MD, FCCP;*
Sleep-Related Breathing Disorders in Patients with Pulmonary Hypertension.
Chest 2008; 133:1375–1380
- [71]: *Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC;*
Nocturnal Hypoxemia is Common in Primary Pulmonary Hypertension.
Chest 2001; 120:894-899

- [72]: *Omar A Minai, MD, FCCP; Chirag M Pandya, MD; Joseph A Golish, MD, FCCP; Jaime F Avecillas, MD; Kevin McCarthy, R-CPT; Scott Marlow, RRT; and Alejandro C Arroliga, MD, FCCP;*
Predictors of Nocturnal Oxygen Desaturation in Pulmonary Arterial Hypertension.
Chest 2007; 131:109–117
- [73] *Prisco D, Sica A, Talwar A, Narasimhan M, Omonuwa K, Hakimisefat B, Dedopoulos S, Shakir N, Greenberg H;*
Correlation of pulmonary hypertension severity with metrics of comorbid sleep-disordered breathing.
Sleep Breath 2001; 15:633-639
- [74] *Fadia Nicolas Jilwan MD; Pierre Escourrou MD, PhD; Gilles Garcia MD, PhD; Xavier Jaïs MD; Marc Humbert MD, PhD; Gabriel Roisman MD, PhD;*
High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms.
Chest 2013; 143(1):47-55
- [75]: *Rio Dumitrascu, Henning Tiede, Jan Eckermann, Konstantin Mayer, Frank Reichenberger, Hossein Ardeschir Ghofrani, Werner Seeger, Jörg Heitmann, Richard Schulz;*
Sleep apnea in precapillary pulmonary hypertension.
Sleep Medicine 2013; 14: 247–251
- [76]: *American Thoracic Society;*
ATS Statement: Guidelines for the six-minute walking test.
Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:111-117
- [77]: *Lang M, Bierig M, Devereux RB et al;*
Guidelines: Recommendations for chamber quantification.
Eur J Echocardiography 2006; 7: 79-108

- [78]: *Rudski LG, Lai WW, Afzal J et al;*
Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults:
A Report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the
European Association of Echocardiography, a registered branch of the
European Society of Cardiology and the Canadian Society of
Echocardiography.
J Am Soc Echocardiogr 2010; 23: 685-713
- [79] *American Academy of Sleep Medicine;*
Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome
definition and measurement techniques in clinical research. The report of the
American Academy of Sleep Medicine Task Force.
Sleep 1999; 22: 667-689
- [80] *American Thoracic Society;*
ATS/ACCP-Statement on cardiopulmonary exercise testing.
Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 211-277
- [81] *Dempsey, Veasey, Morgan, O'Donnell;*
Pathophysiology of Sleep Apnea.
Physiol Rev 2010; 90: 47-112
- [82]: *Epstein MD, Segal LN, Ibrahim SM, Friedman N, Bustami R;*
Snoring and the risk of obstructive sleep apnea in patients with pulmonary
embolism.
Sleep 2010 Aug; 33(8):1069-74
- [83]: *Arzt M, Luigart R, Schum C, Lüthje L, Stein A, Koper I, Hecker C, Dumitrascu
R, Schulz R; "Circulation and Sleep" working group of the German Society of
Sleep Research and Sleep Medicine (DGSM);*
Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary
embolism.

Eur Respir J. 2012 Oct;40(4):919-24

- [84]: *Flavia Catalina Corciova, MD, PhD in training; Catalina Arsenescu-Georgescu, MD, PhD;*
Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension.
Maedica, A Journal of Clinical Medicine 2012, Volume 7 No.1
- [85]: *Gilbert E D'Alonzo, DO; Robyn J Barst, MD et al;*
Survival in Patients with Primary Pulmonary Hypertension.
Results from a National Prospective Registry.
Annals of Internal Medicine. 1991; 115:343
- [86]: *Yutaka Miura, MD; Yoshihiro Fukumoto, MD, PhD; Koichiro Sugimura, MD, PhD; Minako Oikawa, MD, PhD; Makoto Nakano, MD, PhD; Shunsuke Tatebe, MD; Saori Miyamichi, MD; Kimio Satoh, MD, PhD; Hiroaki Shimokawa, MD, PhD;*
Identification of New Prognostic Factors of Pulmonary Hypertension.
Circ J 2010; 74: 1965 – 1971
- [87]: *Flavia Catalina Corciova, MD, PhD in training; Catalina Arsenescu-Georgescu, MD, PhD;*
Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension.
Maedica, A Journal of Clinical Medicine 2012, Volume 7 No.1
- [88]: *Naresh M Punjabi, Brian S Caffo, James L Goodwin, Daniel J Gottlieb, Anne B Newman, George T O'Connor, David M Rapoport, Susan Redline, Helaine E Resnick, John A Robbins, Eyal Shahar, Mark L Unruh, Jonathan M Samet;*
Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study.
PLoS Med 2009; 6(8)

Curriculum vitae

Persönliche Daten

Name: Sebastian Meintz
Anschrift: Kirchderner Str. 74
44145 Dortmund
Geburtsdaten: 23.12.1985 in Dortmund

Schulischer Werdegang

1992 - 1996: Franziskus - Grundschule
1996 - 2005 Mallinckrodt - Gymnasium

Ersatzdienst

08/2005-07/2006 Freiwilliges Soziales Jahr bei den Maltesern in Dortmund,
Einsatz als Rettungssanitäter im Krankentransport

Studium

10/2006 - 11/2012 Studium der Humanmedizin an der Universität Würzburg

PJ-Tertiale

08-12/2011 Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim GmbH, Chirurgie
12/2011 - 03/2012 Klinikum Dortmund gGmbH, Innere Medizin
03-07/2012 Universitätsklinikum Würzburg, Anästhesiologie

Berufspraxis

seit 04/2013 Assistenzarzt in der Abteilung für Anästhesie, operative
Intensivmedizin und Schmerztherapie bei Priv.-Doz. Dr.
med. J.-F. Zander, Klinikum Dortmund gGmbH

seit 07/2018 Facharzt für Anästhesiologie bei Prof. Dr. R. Ellerkmann