

Aus der Universitätsklinik für Pneumologie
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Medizinische Fakultät / Universitätsklinikum A. ö. R.

**Einfluss einer katheterbasierten interventionellen Therapie von
Aortenvitien auf zentrale Atemregulationsstörungen im Schlaf**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Linda Weigelt, geb. Müller
aus Stendal
Magdeburg, 2024

Bibliographische Beschreibung:

Weigelt, Linda

Einfluss einer katheterbasierten interventionellen Therapie von Aortenklappenstenosen auf zentrale Atemregulationsstörungen im Schlaf.

-2024-

54 Bl., 28 Abb., 3 Tab.

Kurzreferat:

Diese prospektive klinische Studie untersucht das Auftreten von schlafbezogenen Atemstörungen (SAS) bei Patienten mit interventionsbedürftiger Aortenklappenstenose und deren Veränderungen nach erfolgter minimalinvasiver Therapie in Form einer Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI). Dazu wurden als diagnostische Verfahren neben der Polysomnographie und Polygraphie auch die Rechtsherzkatheteruntersuchung und die Echokardiographie genutzt, sodass die kardiale Funktion mit betrachtet wurde. Die ausgewerteten Daten stammen von 44 Patienten aus der Universitätsklinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg. In der Auswertung wurden unter anderem die Formen der aufgetretenen SAS, die Dauer der im Rahmen einer Herzinsuffizienz häufig beobachteten Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) und die Funktion des rechten und linken Herzens zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten (präinterventionell, postinterventionell, 3-Monats-Follow-up) untersucht. Bei der Erstuntersuchung lag bei 90,9% der Patienten eine SAS vor (schwergradig 38,6%, mittelgradig 27,3%, leichtgradig 25,0%). In dem Patientenkollektiv ($80,6 \pm 6,5$ Jahre, BMI $29,6 \pm 6,4$ kg/m²) zeigte das männliche Geschlecht in der Ausgangsmessung einen signifikant höheren Index der schlafbezogenen Atemstörungen (RDI) als das weibliche ($34,1 \pm 20,0$ /h vs. $21,6 \pm 15,7$ /h; $p=0,044$) und signifikant mehr zentrale Apnoeereignisse ($50,8 \pm 68,0$ /h vs. $29,2 \pm 77,8$ /h; $p=0,038$). Nach TAVI war der RDI im Vergleich zur Ausgangsmessung signifikant erhöht ($36,5 \pm 26,5$ /h vs. $25,3 \pm 19,0$ /h; $p=0,010$). Die zentralen Apnoen reduzierten sich nach 3 Monaten jedoch signifikant im Vergleich zur präinterventionellen Messung ($16,2 \pm 38,7$ /TST vs. $51,9 \pm 99,3$ /TST; $p=0,007$). Dabei zeigte auch die Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung eine signifikante Reduktion von präinterventionell zum 3-Monats-FU ($47,1 \pm 94,2$ min vs. $12,1 \pm 44,7$ min; $p=0,013$).

Schlüsselwörter:

SBAS, ZSAS, OSAS, CSA, Herzinsuffizienz, Aortenklappenstenose, TAVI

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis..... | V |
| 1 Einführung..... | 1 |
| 1.1 Definition schlafbezogener Atemstörungen..... | 1 |
| 1.2 Pathogenese des obstruktiven Schlafapnoesyndroms | 1 |
| 1.3 Pathogenese des zentralen Schlafapnoesyndroms und der Cheyne-Stokes- Atmung..... | 2 |
| 1.3.1 Erhöhte Chemosensitivität | 3 |
| 1.3.2 Sympathikus-Aktivierung..... | 4 |
| 1.3.3 Hypokapnie | 5 |
| 1.3.4 Pulmonale vagale Afferenzen | 5 |
| 1.3.5 Kreislaufzirkulationszeit..... | 6 |
| 1.4 Risikofaktoren OSA und ZSA..... | 7 |
| 1.5 Therapiemöglichkeiten bei schlafbezogenen Atemstörungen | 8 |
| 1.5.1 Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms | 8 |
| 1.5.2 Therapie der Cheyne-Stokes-Atmung..... | 8 |
| 1.6 SBAS bei Herzinsuffizienz | 10 |
| 1.6.1 Einfluss erhöhter Sympathikusaktivität | 11 |
| 1.6.2 Oxidativer Stress und Entzündung..... | 13 |
| 1.6.3 Einfluss verminderten Schlagvolumens | 15 |
| 1.7 Schlafbezogene Atemstörungen und das rechte Herz..... | 16 |
| 1.8 Schlafbezogene Atemstörungen bei Aortenstenose | 17 |
| 1.9 Katheterbasierte interventionelle Therapie bei Aortenstenose..... | 18 |
| 1.10 Ziel der Dissertation | 19 |
| 2 Methodik..... | 20 |
| 2.1 Studiendesign | 20 |
| 2.2 Studiendurchführung..... | 20 |
| 2.3 Studienablauf | 20 |
| 2.3.1 Kardiorespiratorische Polysomnographie/Polygraphie..... | 21 |
| 2.3.2 Echokardiographie | 23 |
| 2.3.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung | 24 |
| 2.3.4 Transvaskuläre Aortenklappenimplantation (TAVI) | 25 |
| 2.3.5 Ethikvotum | 27 |
| 2.3.6 Patientenauswahl..... | 28 |

| | | |
|------|--|-------|
| 2.4 | Statistische Auswertung..... | 28 |
| 3 | Ergebnisse | 29 |
| 3.1 | Charakterisierung des Patientenkollektivs | 29 |
| 3.2 | Einfluss des Geschlechts | 30 |
| 3.3 | Einfluss des Alters | 31 |
| 3.4 | Einfluss des Body-Mass-Index (BMI) | 32 |
| 3.5 | Veränderungen des RDI | 32 |
| 3.6 | Veränderungen der Anzahl der obstruktiven Apnoen | 34 |
| 3.7 | Veränderungen der Anzahl der Zentralen Apnoen..... | 35 |
| 3.8 | Veränderungen der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung | 36 |
| 3.9 | Veränderung der kardiologischen Parameter in der Echokardiographie | 38 |
| 3.10 | Hämodynamik und Sättigung im Rechtsherzkatheter | 41 |
| 3.11 | Korrelation Schlaf- und Echokardiographieparameter präinterventionell (Zeitpunkt 0)..... | 42 |
| 3.12 | Korrelation Schlaf- und Echokardiographieparameter postinterventionell (Zeitpunkt 1)..... | 43 |
| 3.13 | Korrelation Schlaf- und Echokardiographieparameter Follow up (FU) | 46 |
| 3.14 | Korrelation Schlaf- und Rechtsherzkatheterparameter präinterventionell (Zeitpunkt 0)..... | 46 |
| 3.15 | Korrelation Schlaf und Sättigung/pulmonaler Widerstand | 47 |
| 4 | Diskussion..... | 48 |
| 4.1 | Auswertung Patientenkollektiv | 48 |
| 4.2 | Schlafparameter..... | 48 |
| 4.3 | Kardiologische Parameter..... | 50 |
| 4.4 | Rechtsherzkatheter und Schlaf | 52 |
| 5 | Zusammenfassung | 54 |
| 6 | Literaturverzeichnis | V |
| 7 | Abbildungsverzeichnis..... | XIV |
| 8 | Danksagungen | XVII |
| 9 | Ehrenerklärung..... | XVIII |
| 10 | Curriculum vitae | XIX |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------|---|
| AASM | American Academy of Sleep Medicine |
| AHI | Apnoe-Hypopnoe-Index |
| BMI | Body-Mass-Index |
| CPAP | Continuous positive airway pressure |
| CSA | Cheyne-Stokes-Atmung |
| LVEF | Left ventricular ejection fraction |
| LV | Left ventricular, linksventrikulär |
| OSAS | Obstruktives Schlafapnoesyndrom |
| PCWP | Pulmonary capillary wedge pressure |
| PSG | Polysomnographie |
| PG | Polygraphie |
| RA | Right atrium, rechter Vorhof |
| RDI | Respiratory Disturbance Index |
| REM | Rapid Eye Movement |
| SBAS | Schlafbezogene Atmungsstörungen |
| TAVI | Transcatheter aortic valve implantation |
| ZSAS | Zentrales Schlafapnoesyndrom |

1 Einführung

1.1 Definition schlafbezogener Atemstörungen

Zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen gehören das obstruktive Schlafapnoe-syndrom (OSAS) und das zentrale Schlafapnoesyndrom (ZSAS). Eine Schlafapnoe ist danach definiert als Atempause mit Desaturation von länger als 10 Sekunden. Von der Apnoe, die mit einem verbleibenden Atemfluss von weniger als 10% des Ausgangswerts charakterisiert ist, ist die Hypopnoe abzugrenzen. Diese weist einen bestehenden Atemfluss von weiterhin mindestens 30% auf (Plenge und Müller-Ehmsen 2013). Anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) kann der Schweregrad eines Schlafapnoesyndroms angegeben werden. Hierbei betrachtet man die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit. Ein AHI < 5/h zählt als normal. 5-14 Apnoen und/oder Hypopnoen je Stunde definieren ein leichtes, 15-29/h ein mittelgradiges und 30 und mehr pro Stunde ein schweres Schlafapnoesyndrom. Während der Apnoe-/Hypopnoephasen kommt es durch den reduzierten Atemfluss zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung von mehr als 3%. Die Anzahl der Sauerstoffabfälle pro Stunde Schlafzeit wird mittels Pulsoxymetrie als O₂-Entsättigungsindex bzw. O₂-Desaturierungsindex bestimmt und ist positiv assoziiert mit dem AHI (Herold 2014).

1.2 Pathogenese des obstruktiven Schlafapnoesyndroms

Die Ursache des obstruktiven Schlafapnoesyndroms liegt in dem während des Schlafes auftretenden Kollaps des Pharynx. Diese Obstruktion verhindert den Atemfluss, während der Atemantrieb weiterhin vorhanden ist (Floras 2014). Liegt bei den Patienten als Komorbidität eine Herzinsuffizienz vor, die ihrerseits mit einer Hypervolämie einhergeht, wird das Auftreten einer obstruktiven Schlafapnoe zusätzlich begünstigt, indem es zu einer nächtlichen Verlagerung der Flüssigkeitsansammlung der Beine in den Halsbereich kommt (Shepard et al. 1996). Die daraus resultierende Erweiterung der Jugularvenen und Ödembildung im zervikalen Bindegewebe und den Schleimhäuten ist ursächlich für die Einengung der Atemwege (Bradley und Floras 2003a). Durch die Obstruktion des Pharynx, also den Verschluss des Atemweges, kommt es bei fortgesetzten Atembewegungen zu einer

Reduktion des intrathorakalen Druckes. Dadurch steigt der linksventrikuläre, transmurale Druck. Bei gleichzeitig vorliegender chronischer Linksherzinsuffizienz erhöhen sich zudem die linksventrikulären Füllungsdrücke. Des Weiteren führt die Negativierung des intrathorakalen Druckes zu einem erhöhten venösen Rückfluss, welcher die rechtsventrikuläre Vorlast steigert. Aufgrund der Ausdehnung der rechten Herzkammer verlagert sich das Septum nach links, was eine eingeschränkte linksventrikuläre Füllung während der Diastole nach sich zieht. Anhand einer Studie von Brinker et al. wurde mithilfe des Müller-Manövers, einer forcierten Inspiration entgegen dem geschlossenen Atemweg, dieser bei einer Apnoe hervorgerufene Pathomechanismus nachgewiesen (Brinker et al. 1980). Demnach ist das Herz, während die Atmung sistiert, ungünstigen Belastungsbedingungen ausgesetzt. Bei einem verminderten Sauerstoffangebot aufgrund der sinkenden Sauerstoffsättigung durch die Apnoen, aber erhöhtem Sauerstoffbedarf des Herzmuskels kommt es zu einer myokardialen Ischämie (Floras 2014). Die veränderten Druck- und Volumenbelastungen des rechten und linken Herzens bedingen des Weiteren eine pulmonalvenöse Stauung, die ihrerseits zu einer stärkeren Stimulation der pulmonalen vagalen Rezeptoren führt (Yumino et al. 2013; Roberts et al. 1986). Die Apnoephase wird letztendlich durch ein Arousal, eine Weckreaktion des Körpers, unterbrochen, sodass die Sauerstoffsättigung wieder ansteigt. Während dieser Aufwachreaktion findet eine zusätzliche Erregung des sympathischen Nervensystems statt, dessen Aktivität durch rezidivierendes Sistieren der Atmung mit Absinken des pO_2 und Anstieg des pCO_2 ohnehin gesteigert ist (Bradley und Floras 2003a).

1.3 Pathogenese des zentralen Schlafapnoesyndroms und der Cheyne-Stokes-Atmung

Im Unterschied zur obstruktiven pausiert der Atemfluss bei der zentralen Schlafapnoe aufgrund eines mangelnden Atemantriebs, welcher in den respiratorischen Zentren des Hirnstamms erzeugt wird. Liegt diese Komorbidität bei einer Herzinsuffizienz vor und zeichnet sich weiterhin durch eine Periodik aus, spricht man von einer Cheyne-Stokes-Atmung (Bradley und Floras 2003b). Im Folgenden werden die Pathomechanismen aufgeführt, die zur Entstehung und Progression dieser schlafbezogenen Atemstörung beitragen.

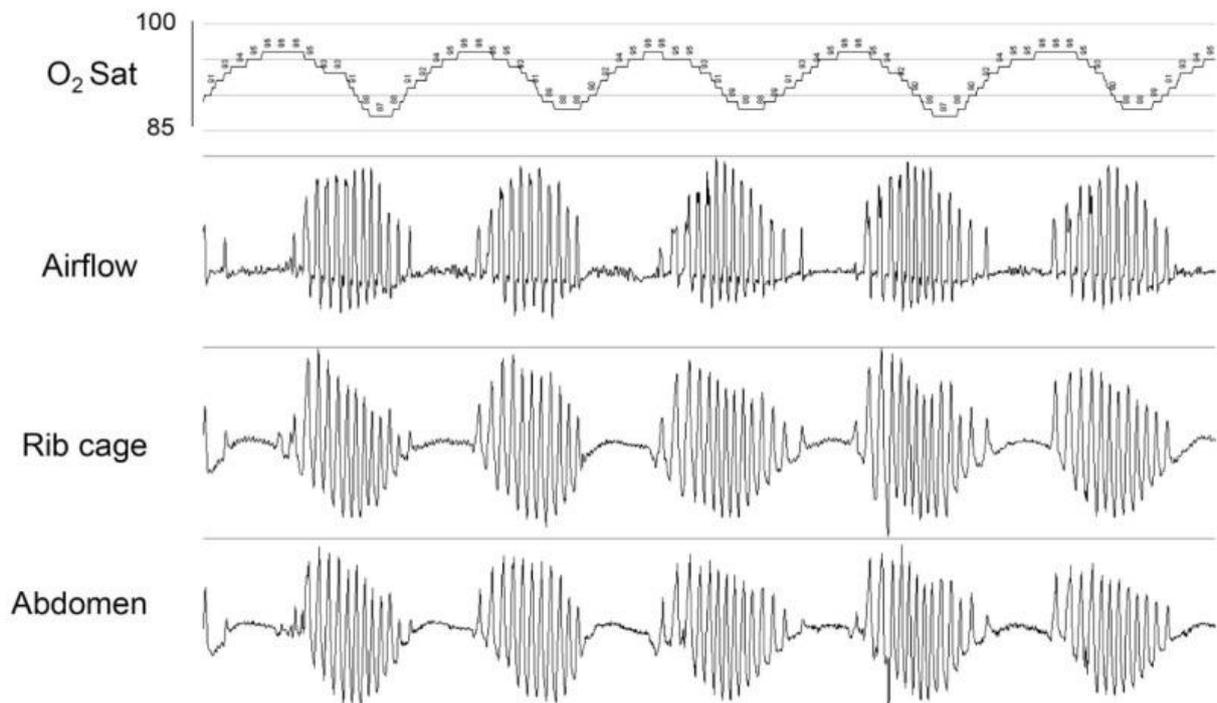


Abbildung 1 Cheyne-Stokes-Atmung

Quelle: PubMed

1.3.1 Erhöhte Chemosensitivität

Gemeinsam mit der im Rahmen der Herzinsuffizienz gesteigerten peripheren und zentralen Chemosensitivität für CO₂ kommt es gehäuft zu einer Hyperventilation und folglich zu einer Hypokapnie (Naughton 1998; Javaheri 1999b). Peripher sind die im Glomus caroticum lokalisierten Rezeptoren für die Atemregulation von Bedeutung. Solin et al. fanden heraus, gemessen an der CO₂-Beatmungsreaktion, dass die Chemosensitivität bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung höher ist als bei Patienten, die eine obstruktive Schlafapnoe aufweisen. Entsprechend der verzögerten Zirkulationszeit zwischen Lunge, peripheren und zentralen Rezeptoren führt die steigende CO₂-Konzentration zu einer chemorezeptorvermittelten Atemstimulation (Solin et al. 2000).

Javaheri entdeckte einen positiven Zusammenhang zwischen einer erhöhten Sensitivität für Kohlenstoffdioxid und der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen. Man kann demnach davon ausgehen, dass bei an Herzinsuffizienz erkrankten Patienten die zunehmende Sensitivität die Atmung während des Schlafs aus dem Gleichgewicht

bringt (Javaheri 1999b). Das wiederholte Zu- und Abnehmen des $p\text{CO}_2$ endet in einer periodischen Atmung, welche man als Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) mit dem typischen Crescendo-Decrescendo-Muster bezeichnet. Sie ist nicht nur ein Kriterium in der Diagnostik des Schweregrads der Herzinsuffizienz, sondern ebenso ein Faktor, welcher die Krankheit negativ beeinflusst (Koehler et al. 2014).

1.3.2 Sympathikus-Aktivierung

Sowohl ein obstruktives als auch ein zentrales Schlafapnoesyndrom haben eine gesteigerte sympathische Aktivität zur Folge, welche durch wiederholte Apnoen, Hypoxämie, Hyperkapnie und Arousals stimuliert wird (Bradley und Floras 2003a, 2003b). Die vermehrte Erregung haben Bradley et al. nachgewiesen, indem bei Patienten mit Herzinsuffizienz einige dieser durch das Müller-Manöver eine obstruktive Schlafapnoe und andere durch das alleinige Luftanhalten eine zentrale Schlafapnoe simulieren sollten. Das Ergebnis zeigte, dass eine obstruktive Situation den Sympathikus, gemessen an der muskulären, sympathischen Nervenaktivität, stärker stimuliert als das Aussetzen der Atmung durch fehlenden Atemantrieb (Bradley et al. 2003).

Dass die Aktivierung des zentralen Nervensystems eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Cheyne-Stokes-Atmung spielt, zeigt die Studie von Franklin et al. Hier wurden bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder früherem Schlaganfall und diagnostizierter Cheyne-Stokes-Atmung eine simultane Veränderung der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit, Atmung und Schlaflosigkeit und eine rund 10 Sekunden später auftretende Veränderung von Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet. Mit der Verabreichung von Sauerstoff nahm die O_2 -Entsättigung zwar ab, die hämodynamischen Veränderungen blieben jedoch bestehen, sodass man daraus schließen kann, dass der alleinige Abfall des $p\text{O}_2$ und der Anstieg des $p\text{CO}_2$ nicht dieses pathologische Atemmuster hervorruft. Vielmehr ist es eine Verknüpfung von Veränderungen der zerebralen, respiratorischen und kardiovaskulären Funktionen in den zyklischen Prozessen (Franklin et al. 1997).

Des Weiteren weisen Patienten mit zentralen Atemereignissen in Form der CSA nächtlich erhöhte Noradrenalinwerte im Plasma beruhend auf der gesteigerten sympathischen Aktivität auf, die zudem noch durch zentrale Aufwachreaktionen

(Arousals), Hypoxämiezustände während der Apnoephasen und das periodische Atemmuster der CSA getriggert wird (Koehler et al. 2014; Mansfield 2003a; Somers et al. 1993).

1.3.3 Hypokapnie

Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe weisen verminderte Konzentrationen von Kohlenstoffdioxid im Blut auf (Tkacova et al. 1997). Durch das Absinken der CO₂-Konzentration unter die Apnoeschwelle sistiert die Atmung und folglich sinkt die Sauerstoffsättigung im Blut. Allerdings scheint der pO₂ nicht die dominierende Rolle in der Entstehung der periodischen Atmung zu sein, fördert allerdings eine respiratorische Instabilität. Durch Hypoxämie entsteht die Neigung zu Hyperventilation mit darauffolgender Hypokapnie, welche wiederum die Atmung zum Stillstand bringt. Für die Entstehung und Aufrechterhaltung der periodischen Cheyne-Stokes-Atmung ist daher das Zusammenspiel von Hypoxämie und Hypokapnie entscheidend (Bradley et al. 2003; Lorenzi-Filho et al. 2002). Dennoch hat die nächtliche Sauerstoffapplikation positive Auswirkungen und reduziert insgesamt das Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung, wobei die Länge der einzelnen Zyklen erhöht wird (Franklin et al. 1997; Berssenbrugge et al. 1983).

1.3.4 Pulmonale vagale Afferenzen

Des Weiteren neigen Patienten mit Herzinsuffizienz zu einem erhöhten Lungenkapillarverschlussdruck (pulmonary capillary wedge pressure, PCWP) (Andreas et al. 1996). In verschiedenen Studien wurde erforscht, dass ein erhöhter PCWP eine vermehrte Stimulation pulmonaler vagaler Afferenzen verursacht (Roberts et al. 1986; Lorenzi-Filho et al. 2002; Guazzi und Naeije 2017). Die bronchopulmonalen afferenten Nerven, die in C-Fasern, langsam adaptierende Dehnungsrezeptoren (slowly adapting stretch receptors, SARs) und schnell adaptierende Dehnungsrezeptoren (rapidly adapting stretch receptors, RARs) gegliedert werden, unterscheiden sich in ihren Reizantworten (CARR und UNDEM 2003). In den Experimenten wurde nachgewiesen, dass durch eine pulmonale Stauung vor allem die juxtakapillären Rezeptoren (J-Rezeptoren) stimuliert werden und die Reizantwort über C-Fasern weitergeleitet wird

(Roberts et al. 1986; Paintal 1969). Als Reaktion fand sich nach vorausgegangener Apnoe eine schnelle, flache Atmung. Nach der initialen Atempause wird die Atmung verstärkt stimuliert und diese Hyperventilation hat einen Abfall des $p\text{CO}_2$ zur Folge (Churchill und Cope 1929). Zum jetzigen Zeitpunkt sind die genauen Mechanismen allerdings noch nicht vollständig verstanden.

Solin et al. beschrieben bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe eine positive Korrelation zwischen erhöhtem PCWP und der Anzahl zentraler Apnoen (Solin et al. 1999). Der Partialdruck für Kohlenstoffdioxid sinkt hierbei regelmäßig unter die Apnoeschwelle und führt damit zum Persistieren des Atemflusses, wodurch er dann wieder ansteigt. Auf die Apnoephase folgt ein überschießender Atemantrieb aufgrund der erhöhten Sensitivität der Chemorezeptoren (Javaheri 1999b). Diese Hyperventilation bedingt nun wiederholt das Absinken des Kohlenstoffdioxidpartialdrucks und endet damit in einer Apnoe (Koehler et al. 2014; Zeller et al. 2013).

1.3.5 Kreislaufzirkulationszeit

Einen Einfluss auf die zentrale Atemregulation hat auch eine verlängerte Kreislaufzirkulationszeit. Der Blutfluss und damit der Feedback-Mechanismus zwischen Lunge, Chemorezeptoren und schließlich den zentralen Arealen für die Atmung sind verzögert (Lorenzi-Filho et al. 2005). Bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz und damit einhergehender verminderter linksventrikulärer Ejektionsfraktion wurde anhand der Lunge-zu-Ohr-Zirkulationszeit (lung-to-ear circulation time, LECT) nachgewiesen, dass diese im Zusammenhang zum kardialen Output steht. Eine schlechtere Funktion des Herzens, gemessen anhand der LVEF (left ventricular ejection fraction), bedeutet demnach eine längere Zirkulationszeit des Blutes (Hall et al. 1996). Man fand weiterhin heraus, dass herzinsuffiziente Patienten mit zentraler Schlafapnoe einer größeren linksventrikulären Volumenbelastung durch erhöhte linksventrikuläre endsystolische und enddiastolische Volumina (left ventricular end-systolic volume, LVEDSV; left ventricular end-diastolic volume, LVEDV) ausgesetzt waren als solche ohne zusätzliche Schlafapnoe (Tkacova et al. 1997). Ryan et al. erforschten in einer Studie Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, die ebenso an schlafbezogenen Atemstörungen litten. In einer Gruppe von Probanden wurde eine spontane

Verschiebung von vorrangig zentralen zu vorrangig obstruktiven Apnoen beobachtet, die mit einer verbesserten LVEF und somit einer kürzeren LECT einherging (Ryan et al. 2010). Folglich lässt sich feststellen, dass eine umgekehrte Beziehung zwischen kardialen Output, LVEDV und dem Schweregrad des zentralen Schlafapnoesyndroms vorliegt (Tkacova et al. 1997; Ryan et al. 2010).

1.4 Risikofaktoren OSA und ZSA

Die unterschiedlichen Formen der schlafbezogenen Atemstörungen unterscheiden sich neben ihrer Pathologie auch in den assoziierten Risikofaktoren. Während das männliche Geschlecht für beide Formen eine erhöhte Prävalenz zeigt, tritt das zentrale Schlafapnoesyndrom zudem gehäuft in Verbindung mit höherem Alter, Vorhofflimmern und niedrigerem $p\text{CO}_2$ während der Wachphasen auf. Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom sind dagegen eukapnisch. Hier spielen ein erhöhter Body-Mass-Index und ein fortgeschrittenes Alter eine entscheidende Rolle. Allerdings muss eine geschlechtsspezifische Unterscheidung getroffen werden. Somit ist ein OSA mit einem erhöhten BMI bei Männern assoziiert, wohingegen bei Frauen das Gewicht eine untergeordnete Rolle spielt. Als Risikofaktor beim weiblichen Geschlecht wird das zunehmende Alter beschrieben (Sin et al. 1999). Außerdem tragen kraniofaziale Besonderheiten, wie zum Beispiel eine Retrognathie, zu der Entwicklung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei (Koehler et al. 2011).

Javaheri et. al fanden in ihrer Studie heraus, dass neben einem Vorhofflimmern auch eine verminderte LVEF und vermehrte nächtliche ventrikuläre Tachykardien bei herzinsuffizienten Patienten mit einer Schlafapnoe auftraten als bei solchen ohne schlafbezogene Atemstörungen. Im Vergleich von OSA und ZSA zeigte sich, dass in Zusammenhang mit obstruktiven Ereignissen häufiger lautes Schnarchen und ein erhöhter BMI steht. Ebenso war der diastolische Blutdruck bei OSA signifikant höher als bei ZSA (Javaheri et al. 1998).

1.5 Therapiemöglichkeiten bei schlafbezogenen Atemstörungen

1.5.1 Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms

Patienten, die an einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom leiden, sollten vor einer apparativen Therapie die Risikofaktoren für ein OSAS eliminieren. Dazu zählt die Gewichtsreduktion und es wird eine Nikotin- und Alkoholkarenz empfohlen. Ansonsten ist die nächtliche kontinuierliche Überdruckbeatmung (CPAP, continuous positive airway pressure) als Methode der ersten Wahl etabliert. Daran angelehnt sind die automatische Überdruckbeatmung (APAP, automatic positive airway pressure), die Bilevel-S/T-Therapie und die druckverzögerte Therapie, welche auch miteinander kombiniert werden können, oder die ebenfalls bei der Cheyne-Stokes-Atmung angewandte adaptive Servoventilation. Hierbei muss erwähnt werden, dass keine dieser Therapieansätze der CPAP-Behandlung überlegen ist und daher nur bei therapierefraktären Verläufen oder aufgrund individueller Bedürfnisse als Alternative Anwendung findet (S3-Leitlinie 2009).

1.5.2 Therapie der Cheyne-Stokes-Atmung

Ein wichtiger Therapieansatz der Cheyne-Stokes-Atmung stellt die effektive Behandlung der Grunderkrankung dar. Somit sollten Patienten, die zum Beispiel an einer Herz- oder Niereninsuffizienz leiden, optimal medikamentös eingestellt bzw. interventionellen Eingriffen unterzogen werden, um eine Besserung der schlafbezogenen Atemstörungen zu erzielen (Mansfield et al. 2003b; Walsh et al. 1995).

Laut der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ werden respiratorische Stimulanzien wie Theophyllin oder Azetazolamid oder die Verabreichung von CO₂ zur Anhebung des Totraumvolumens aufgrund fehlender Langzeitdaten nicht empfohlen. Dagegen wird sich für einen Behandlungsansatz mittels nächtlicher Sauerstoffapplikation, die zu einer Reduktion des AHI führt, ausgesprochen (Andreas et al. 1996; S3-Leitlinie 2009; Javaheri et al. 1999a). Sasayama et al. erforschten diese Effekte der O₂-Therapie an 56 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung, wobei diese in eine Fall- und Kontrollgruppe unterteilt wurden. Anhand der Ergebnisse wurde sichtbar, dass bei

den Patienten, die über 12 Wochen eine nächtliche Sauerstofftherapie erhielten, der AHI, der Desaturierungsindex und die Lebensqualität signifikant verbessert wurden. Des Weiteren erwies sich auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als erhöht im Vergleich des Eingangswertes zu der Kontrolle am Ende der Studie (Sasayama et al. 2006).

Ferner zeigten diverse Studien gute Ergebnisse hinsichtlich der Therapie mit nicht-invasiven Beatmungsformen. Die CANPAP-Studie (Canadian Continuous Positive Airway Pressure) untersuchte an Patienten, die an einer Herzinsuffizienz und einer zentralen Schlafapnoe litten, die Auswirkung einer Therapie mit positiven Atemwegsdrücken über zwei Jahre. Die Resultate beinhalteten eine Verminderung der zentralen Atemereignisse und der NoradrenalinKonzentration, eine Verbesserung der nächtlichen Sauerstoffsättigung sowie der Ejektionsfraktion und die sechsminütige Gehstrecke. Die Überlebensrate wurde allerdings nicht beeinflusst (Bradley et al. 2005).

In der Leitlinie werden des Weiteren eine druckgesteuerte Beatmung mit Hintergrundfrequenz (Bilevel-PAP-ST-Therapie) oder adaptive Ventilationsverfahren empfohlen (S3-Leitlinie 2009). Mit Erscheinen der Serve-HF-Studie wurde die Behandlung mit der adaptiven Servoventilation allerdings kritisch betrachtet. Bei dieser Therapiemöglichkeit handelt es sich um eine nicht-invasive Atemtherapie mit dem Vorteil der Beat-to-beat-Reaktion bei Detektion von Cheyne-Stokes-Atmung, wodurch die Atmung durch automatische Anpassung der Drücke stabilisiert wird (Cowie et al. 2013). 1325 Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von $\leq 45\%$ und einem AHI von $\geq 15/h$ wurden akquiriert. Das Kollektiv wurde in eine Kontroll- und eine Fallgruppe unterteilt. Die Kontrollgruppe erhielt eine leitliniengerechte, medikamentöse Therapie, während die Fallgruppe neben der medikamentösen zusätzlich eine Behandlung mittels der adaptiven Servoventilation erfuhr. Der primäre Endpunkt, definiert als Tod aus jeglichem Grund, eine lebensrettende, kardiovaskuläre Intervention oder ungeplante Hospitalisierung aufgrund der Verschlechterung der Herzinsuffizienz, zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die gesamte Mortalität und die kardiovaskuläre Mortalität waren hingegen in der Adaptiven-Servoventilationsgruppe signifikant erhöht. Dieser Therapieansatz hat demnach keinen positiven oder negativen Einfluss auf den primären Endpunkt, jedoch

wird insgesamt die Todesrate erhöht, weshalb vor dem Entschluss zu jener Behandlung stark der Nutzen abgewogen werden muss (Cowie et al. 2015).

1.6 SBAS bei Herzinsuffizienz

Zwischen schlafbezogenen Atemstörungen und Herzinsuffizienz liegt eine wechselseitige Krankheitsbeeinflussung vor. In einer prospektiven Studie mit einem Patientenkollektiv von n=700 eruierten Oldenburg et al., dass bei 76% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine schlafbezogene Atemstörung (SBAS) vorlag. Davon wiesen 40% ein zentrales Schlafapnoesyndrom auf, 36% ein obstruktives (Oldenburg et al. 2007).

In einer Untersuchung der Wisconsin Sleep Cohort wurde prospektiv über 24 Jahre die Assoziation zwischen schlafbezogenen Atemstörungen und der Entstehung einer koronaren Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz beurteilt. Dabei stellte sich eine positive Korrelation heraus. Patienten mit einer pathologischen nächtlichen Atmung zeigten eine erhöhte Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder erhöhten Interventionsbedarf zur Revaskularisation der Koronararterien (Hla et al. 2015).

In einer anderen Studie der Wisconsin Sleep Cohort wurde ein Follow up über 18 Jahre durchgeführt, in dem die Mortalität von Patienten beobachtet wurde, die an schlafbezogenen Atemstörungen leiden. Man erlangte signifikante Ergebnisse im Hinblick auf einen positiven Zusammenhang zwischen Sterblichkeit aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse und der Schwere des Schlafapnoesyndroms unabhängig von sonstigen Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI. Denn während bei Patienten ohne schlafbezogene Atemstörungen 26% kardiovaskuläre Ursachen der gesamten Todesfälle darstellten, so war die Todesrate bei Patienten mit einer schweren schlafbezogenen Atemstörung zu 42% auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen. In dieser Studie wurde auch darauf verwiesen, dass Patienten, welche eine CPAP-Therapie erhielten, eine geringere Mortalität zeigten (Young et al. 2008).

1.6.1 Einfluss erhöhter Sympathikusaktivität

Normalerweise erholt sich das kardiovaskuläre System während der Non-REM-Schlafphasen, in denen es zu einer Erhöhung der Vagusaktivität kommt. Das Herz-Kreislauf-System wird dabei durch Abnahme der Stoffwechselfvorgänge, die verminderte Aktivität des sympathischen Nervensystems, eine sinkende Herzfrequenz und einen reduzierten Gefäßwiderstand, der wiederum eine Abnahme des Blutdrucks nach sich zieht, entlastet. Im REM-Schlaf finden sich gegenteilige Vorgänge, da es zu einer Zunahme der elektrischen Impulse des Sympathikus kommt (Somers et al. 1993). Patienten, die an einer Herzinsuffizienz leiden, schlafen zum einen weniger und zum anderen ist die Schlafqualität durch häufige nächtliche Aufwachreaktionen unterbrochen (Hanly und Zuberi-Khokhar 1995; Redeker und Hilker 2005).

Neben der ausbleibenden Erholung des Herzens führt auch der Einfluss der gesteigerten Sympathikusaktivität bei kardialer Insuffizienz zu einer Schädigung des Herzmuskels. Die gesteigerte Aktivierung wurde in einer Studie an herzinsuffizienten Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Man kam zu dem Ergebnis, dass die Erregung des Sympathikus in der Herzinsuffizienz-Gruppe deutlich höher war als in der Kontrollgruppe. Weiterhin wurde eine positive Korrelation der Sympathikusaktivität und des kardialen Preload festgestellt. Je höher der linksventrikuläre Füllungsdruck bei den Patienten war, desto höher war auch die muskuläre Sympathikusaktivität. Ein signifikanter, positiver Zusammenhang wurde ebenfalls zwischen der Plasmakonzentration von Noradrenalin und der Sympathikuserregung in der Herzinsuffizienzgruppe belegt (Leimbach et al. 1986).

In weiteren Studien wurde eine erhöhte NoradrenalinKonzentration bei einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion, die durch eine vermehrte Sympathikusaktivierung verursacht wird, aufgezeigt (Francis et al. 1990; Meredith et al. 1993). In einer Nebenstudie der Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) wurde an Patienten, die eine eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion hatten, welche jedoch asymptomatisch war und daher noch keiner Behandlung bedarf, der Effekt von erhöhtem Noradrenalin im Plasma auf die Progression der kardialen Erkrankung untersucht. Hierbei resultierten eine erhöhte Gesamtmortalität und gehäufte Entwicklung von klinischen Ereignissen wie manifeste Herzinsuffizienz oder Ischämien. Damit kann eine erhöhte Konzentration von Noradrenalin bei

linksventrikulärer Dysfunktion als früher Marker der Krankheitsprogression gewertet werden (Benedict et al. 1996). Zu einem ebenso drastischen Ergebnis kamen bereits die Forschergruppen um Cohn et al. sowie Kaye et al., die bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine positive Korrelation der Plasmakonzentration von Noradrenalin im Hinblick auf das Mortalitätsrisiko herausstellten (Cohn et al. 1984; Kaye et al. 1995). Die toxischen Effekte von Noradrenalin auf die Kardiomyozyten wurden von Mann et al. beschrieben (Mann et al. 1992).

Wie bereits dargelegt, kommt es durch die nächtlichen Apnoen zu einer zusätzlichen Aktivierung des Sympathikus. Somers et al. haben in einer Studie bewiesen, dass das gleichzeitige Vorliegen von Hypoxie und Hyperkapnie, wie es bei Schlafapnoe-syndromen auftritt, zu einer stärkeren Erregung führt als das alleinige Auftreten von Hypoxie oder Hyperkapnie (Somers et al. 1989).

Den Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung in Bezug auf die gesteigerte Sympathikusexzitation ermittelten van de Borne et al. Patienten, die eine chronische Herzinsuffizienz und intermittierende Episoden von Cheyne-Stokes-Atmung aufwiesen, hatten im Vergleich zu gesunden Probanden eine stärkere muskuläre Sympathikusaktivität. Bei einer weiteren Gruppe, die durchgängig nächtliche, periodische Atemmuster zeigten, war die Erregung am größten (van de Borne et al. 1998).

Ferner ist belegt, dass die muskuläre Sympathikusaktivität auch tagsüber bei Patienten, die eine Herzinsuffizienz aufweisen und zudem an einem obstruktiven oder zentralen Schlafapnoesyndrom leiden, erhöht ist (Spaak et al. 2005).

Diese beschriebenen Faktoren, die allesamt zu einer Erhöhung der Sympathikusaktivität führen, erklären das steigende Mortalitätsrisiko bei herzinsuffizienten Patienten, welche zusätzlich an einem Schlafapnoesyndrom leiden. Dabei bedingt eine vermehrte Sympathikusaktivität unter anderem ein kardiales Remodelling mit Hypertrophie der Herzmuskelzellen, fibrotischem Umbau und Apoptose, das letztendlich zu einer Progression der Herzerkrankung führt (Hein et al. 1999; Brouri et al. 2004; Communal et al. 1998).

1.6.2 Oxidativer Stress und Entzündung

Die Schwere der Herzinsuffizienz korreliert positiv mit der Bildung freier Radikale und dem Verbrauch von Antioxidantien (Keith et al. 1998; Belch et al. 1991). Dieser oxidative Stress, welcher definiert wird als Ungleichgewicht zwischen Oxidantien, den reaktiven Sauerstoffverbindungen, und Antioxidantien zugunsten der Oxidantien, kann diverse Schäden verursachen (Sies 1997). Über unterschiedliche Signalwege, die durch diese freien Radikale induziert werden, kommt es neben entzündlichen Prozessen am Herzmuskel zu Hypertrophie, Remodelling und Dysfunktion. Des Weiteren werden Prozesse stimuliert, die Apoptose der kardialen Zellen nach sich ziehen, was wiederum in Remodelling und damit einhergehender Dysfunktion endet. Insgesamt wird dadurch auch die Kontraktionsfähigkeit des Herzens beeinflusst (Takimoto und Kass 2007).

Vor allem anhand des obstruktiven Schlafapnoesyndroms sind die Zusammenhänge zu erhöhten Begleiterkrankungen wie arterieller Hypertonie, Myokardinfarkten und Schlaganfällen gut belegt (Peppard et al. 2000; Shahar et al. 2001; Arzt et al. 2005). Einen Risikofaktor für die Entstehung und Progression dieser Erkrankungen stellt der oxidative Stress mit seinen Auswirkungen auf das Gefäßsystem dar.

Christou et al. wiesen eine erhöhte Konzentration von reaktiven Sauerstoffspezies bei Patienten mit OSA nach und beschrieben als mögliche Ursache dieser Interaktion die intermittierende Hypoxämie gefolgt von Reoxygenierung (Christou et al. 2003a).

Schulz et al. stimulierten in ihrer Studie Neutrophile zur Freisetzung von Superoxiden. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigten die Patienten, die eine obstruktive Schlafapnoe hatten, nach der Stimulation eine deutlich größere Konzentration dieser Superoxide, welche zudem leicht, jedoch nicht signifikant mit der nächtlichen Desaturierung korrelierte. Eine weitere Erkenntnis der Untersuchung war die signifikante Reduktion der Superoxid-Produktion nach CPAP-Therapie während zwei Nächten (Schulz et al. 2000).

Die Wechselwirkung bei obstruktiver Schlafapnoe zwischen wiederholter Entsättigung/Reoxygenierung und oxidativem Stress zeigt eine Studie, welche Malondialdehyd im Plasma sowie o,o'-Dityrosin im Urin als Biomarker für diesen nutzte. Die Konzentration dieser beiden Stoffe stand in signifikanter Relation zu dem Grad und der Dauer der nächtlichen, repetitiven Sauerstoffdesaturierung (Jordan et al. 2006).

Durch reaktive Sauerstoffspezies werden Transkriptionsfaktoren und Signalwege induziert, die zur Aktivierung von Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen führen, welche als Reaktion darauf vermehrt proinflammatorische Zytokine, Adhäsionsmoleküle und wiederum freie Radikale produzieren. Diese verursachen ihrerseits eine endotheliale Dysfunktion, die Ursache für eine Arteriosklerose und den damit nachfolgenden Konsequenzen ist (Lavie 2015).

Um den schädigenden Prozessen durch reaktive Sauerstoffspezies entgegenzuwirken, produziert der Organismus Antioxidantien. Allerdings ist die Kapazität der Antioxidantien bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom reduziert (Christou et al. 2003b). In einer Studie von Jung et al. ist eine negative Korrelation des Desaturierungsindex und dem antioxidativen Status beschrieben sowie eine positive Korrelation des Desaturierungsindex und des Grades der Koronararterienverkalkung (Jung et al. 2005).

Anhand der zahlreichen Studienergebnisse kann die wechselseitige Einflussnahme von Herzerkrankungen und schlafbezogenen Atemstörungen durch vermehrten oxidativen Stress belegt werden.

Zusätzlich zu der erhöhten Konzentration von freien Sauerstoffradikalen finden sich bei Herzinsuffizienz auch erhöhte Konzentrationen von proinflammatorischen Zytokinen. In einer Substudie der SOLVD-Untersuchung (studies of left ventricular dysfunction) erforschte man, welchen Einfluss der Tumornekrosefaktor alpha (TNF-alpha) und Interleukin 6 (IL-6) bei Patienten mit Herzinsuffizienz haben. Das Ergebnis zeigte eine positive Korrelation von TNF-alpha hinsichtlich der Schwere der Herzinsuffizienz, eingeteilt anhand der NYHA-Klassifikation, mit einer 8-fach höheren Konzentration des Zytokins bei NYHA III im Vergleich zur Kontrollgruppe. Bei IL-6 verhielt es sich ähnlich, jedoch wurden die höchsten Konzentrationen in der NYHA-Klasse II nachgewiesen. Des Weiteren zeigte die Studie eine deutliche Assoziation von TNF-alpha zur Gesamtmortalität (Torre-Amione et al. 1996). Den Zusammenhang zwischen diesem Zytokin und kardiovaskulären Erkrankungen wiesen auch Ridker et al. nach, indem sie bei Patienten mit Myokardinfarkt ein in Relation mit der TNF-alpha-Konzentration stehendes erhöhtes Risiko für Reinfarkte oder plötzlichen Herztod belegten (Ridker et al. 2000).

Wie auch der Einfluss des oxidativen Stresses ist auch der der proinflammatorischen Zytokine bisher vorrangig an Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom untersucht worden. Die intermittierende Hypoxämie/Reoxygenierung bei OSA-Patienten induziert den Transkriptionsfaktor NF κ B. Je nach Häufigkeit der intermittierenden Hypoxämie/Reoxygenierung wird dieser mehr oder weniger exprimiert. Durch NF κ B werden unterschiedliche Signalwege ausgelöst, die unter anderem erhöhte TNF-alpha-Werte bedingen. Nach CPAP-Therapie konnte eine Remission dieses Zytokins erreicht werden. Damit bedingt die intermittierende Hypoxämie/Reoxygenierung bei schlafbezogenen Atemstörungen eine systemische Entzündungsreaktion, welche den Ausgangspunkt für die Entstehung von Atherosklerose darstellt (Ryan et al. 2005; Ryan et al. 2009).

1.6.3 Einfluss verminderten Schlagvolumens

Ausgelöst durch obstruktive und zentrale Schlafapnoe wird vermutet, dass neben der in den Apnoephasen auftretenden, intermittierenden Hypoxie, welche wie beschrieben durch erhöhten oxidativen Stress und Entzündungsreaktion eine endotheliale Dysfunktion hervorruft, ebenso häufige nächtliche Arousals und eine übermäßige Aktivierung des sympathischen Nervensystems atherosklerotische Gefäßwandveränderungen nach sich ziehen (Yumino et al. 2013; Zeller et al. 2013; Krieger et al. 2011). Eine Studie von Yumino et al. untersuchte die Auswirkung des obstruktiven und zentralen Schlafapnoesyndroms auf das Schlagvolumen bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die bei der obstruktiven Schlafapnoe bereits genannten pathologischen Erscheinungen wie erhöhte linksventrikuläre Nachlast und erniedrigte linksventrikuläre Vorlast sowie verminderte diastolische Füllung, die durch einen erniedrigten intrathorakalen Druck bedingt sind, führen demnach zu einem verringerten Schlagvolumen. Es wurde auch beobachtet, dass bei Patienten, die neben der Herzinsuffizienz ein Schlafapnoesyndrom aufwiesen, dieses verminderte Schlagvolumen noch eine gewisse Zeit nach der Apnoephase unterdrückt blieb, ehe es sich wieder erholte (Bradley et al. 2001). Da es bei der zentralen Schlafapnoe zu keiner Beeinflussung des intrathorakalen Druckes kommt, nimmt das Schlagvolumen nicht ab. Es wurde sogar eine leichte Erhöhung desgleichen beschrieben (Yumino et al. 2013). Diese Studie impliziert, dass durch eine obstruktive Schlafapnoe ein

vermindertes Schlagvolumen zu zeitweisen nächtlichen kardialen Ischämien und pulmonalem Ödem führen kann, was sich insgesamt negativ auf das Myokard auswirkt und damit die Herzinsuffizienz nachteilig beeinflussen könnte.

Ryan et al. zeigten in ihrer Studie, dass es mit Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion zu einer spontanen Verschiebung der Schlafapnoeformen kommen kann. Bei an Herzinsuffizienz leidenden Patienten wurden in 45-72% schlafbezogene Atemstörungen beschrieben. Es fiel außerdem ein Shift von obstruktiven zu zentralen Ereignissen im Laufe der Nacht auf, die vermutlich durch eine verlängerte Blutzirkulationszeit hervorgerufen wurden und somit eine zunehmende Verschlechterung der Herzleistung in der späteren Nachthälfte darstellten. Das Ergebnis der Studie zeigte, dass es mit einer Verbesserung der LVEF häufiger zu einer Abnahme der zentralen und Zunahme der obstruktiven Apnoen gekommen war (Ryan et al. 2010).

Insgesamt hat demnach auch die Cheyne-Stokes-Atmung, die ätiologisch aus den Folgen einer Herzinsuffizienz hervorgeht, eine ungünstige Prognose auf die primäre Erkrankung (Hanly und Zuberi-Khokhar 1996; Lanfranchi et al. 1999; Javaheri et al. 2007).

1.7 Schlafbezogene Atemstörungen und das rechte Herz

Das OSAS verändert die Struktur und damit Funktion des rechten Herzens. So kommt es zu einer Vergrößerung des rechten Ventrikels zusammen mit einer RV-Dysfunktion (Harańczyk et al. 2021). Diesen Zusammenhang konnten auch Tanaka et al. bestätigen, die anhand ihrer Studie vermuteten, dass es in frühen Stadien des obstruktiven Schlafapnoesyndroms zunächst zu einer Verschlechterung der RV-Funktion mit verstärkter Dilatation kommt, ehe mit zunehmendem Schweregrad und zunehmender Herzinsuffizienz auch der Lungenarteriendruck steigt (Tanaka et al. 2014; Sanner et al. 1997).

Des Weiteren konnte durch eine Studie, in der Patienten mit nachgewiesenem OSAS eine CPAP-Therapie erhielten, gezeigt werden, dass das rechtsventrikuläre Volumen durch kontinuierliche Behandlung reduziert werden konnte (Magalang et al. 2009).

SBAS haben Einfluss auf das enddiastolische Volumen des rechten Ventrikels. Dieses war nach akutem Myokardinfarkt bei Patienten, die zusätzlich einen AHI >15/h

aufwiesen, signifikant größer. Demnach können SBAS zu einer Vergrößerung des rechten Herzens mit den daraus resultierenden Komplikationen wie Herzinsuffizienz beitragen (Buchner et al. 2015).

Ähnlich wurde in einer Untersuchung der Framingham Heart Study gezeigt, dass die Wanddicke des rechten Ventrikels bei Probanden mit SBAS signifikant größer war als bei Probanden ohne SBAS mit niedrigerem RDI (Guidry et al. 2001).

Bereits bekannt ist auch, dass Anomalien des rechten Herzens als Folge von SBAS negative prognostische Faktoren sind, die das Auftreten von Herzinsuffizienz oder Tod vorhersagen können (Kusunose et al. 2016).

1.8 Schlafbezogene Atemstörungen bei Aortenstenose

Die Prävalenz der Aortenstenose nimmt mit fortschreitendem Alter zu und ist mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden (Coffey et al. 2014). In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass ungefähr 70% der Patienten, die eine schwere Aortenstenose aufweisen, begleitend eine Schlafapnoe haben. Hierbei waren die Ergebnisse hinsichtlich der Verteilung von obstruktiven und zentralen Ereignissen teilweise jedoch nicht übereinstimmend (Prinz et al. 2011; Keymel et al. 2015; Linhart et al. 2015).

Prinz et al. erforschten neben der Häufigkeit des Vorliegens von SBAS auch die Korrelation zu weiteren Parametern. So fanden sie einen positiven Zusammenhang zwischen dem NYHA-Stadium und der Schwere der Schlafapnoe. Ebenso korrelierte eine pulmonale Hypertonie mit der Schwere der zentralen Atemereignisse. Daraus wurde geschlussfolgert, dass die Entwicklung einer zentralen Schlafapnoe möglicherweise an eine myokardiale Maladaptation aufgrund einer chronischen Druckbelastung gebunden ist (Prinz et al. 2011).

Im Falle eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit konnte gezeigt werden, dass mit dem OSAS höhere Konzentrationen an von Endothelzellen ausgehenden Mikropartikeln einhergehen, die wiederum die Endothelzellen der Aorta schädigen und somit die Progression der kardiovaskulären Erkrankung fördern (Jia et al. 2017).

1.9 Katheterbasierte interventionelle Therapie bei Aortenstenose

In der Behandlung der symptomatischen Aortenstenose wurden in den letzten Jahren große Fortschritte im Hinblick auf die Entwicklung minimalinvasiver Techniken erzielt. Somit kann oft ein chirurgischer Eingriff bei Hochrisikopatienten mit Komorbiditäten vermieden werden. Mittels der katheterbasierten Methode (TAVI, transcatheter aortic-valve implantation) verbessert sich das Outcome solcher Patienten (Leon et al. 2010; Möllmann et al. 2020).

Die pulmonale Hypertonie stellt eine Komorbidität bei schwerer Aortenklappenstenose dar (Mehra et al. 2019). Bei Patienten, welche an einer Herzinsuffizienz begleitend von Aorten- oder/und Mitralklappenerkrankungen leiden, konnte bereits gezeigt werden, dass eine chirurgische Klappenrekonstruktion den Apnoe-Index der zentralen Ereignisse ebenso wie den PCWP und mittleren pulmonalarteriellen Druck verbessert. Die obstruktiven Apnoeeereignisse wurden nicht beeinflusst. Somit konnte geschlussfolgert werden, dass die zentrale Schlafapnoe bei der untersuchten Patientenklientel mit kardiologischen Parametern korreliert, sodass eine Verbesserung der kardialen Funktion eine Verbesserung der ZSA nach sich zieht (Abe et al. 2009).

Ferner hat auch die minimalinvasive Implantation der Aortenklappe Auswirkungen auf den Schlaf. Dimitriadis et al. fanden in polygraphischen Messungen nicht nur heraus, dass die Prävalenz von SBAS bei Patienten, die für eine TAVI geplant waren, mit über 90% enorm hoch war, sondern auch, dass es nach erfolgreicher TAVI zu einer signifikanten Besserung der zentralen Schlafapnoe gekommen ist. Die Anzahl der obstruktiven Ereignisse wurde nicht wesentlich beeinflusst. Allerdings konnte gezeigt werden, dass bei aufgetretener Aortenregurgitation die ZSA negativ beeinflusst wurde (Dimitriadis et al. 2013).

Eine ähnliche Studie wie die hier vorliegende wurde 2013 an 29 Patienten mit schwerer Aortenklappenstenose durchgeführt, die ebenfalls eine TAVI erhalten haben. Zu den Ergebnissen zählten eine enge Korrelation von zentraler Schlafapnoe und LVEDP vor TAVI. Nach erfolgter Intervention besserten sich signifikant RDI vor allem in der Gruppe der Patienten mit nachgewiesener zentraler Schlafapnoe. Die Häufigkeit und

Schwere der SBAS konnte reduziert werden, insbesondere die zentrale Schlafapnoe verbessert (Linhart et al. 2013).

Das bidirektionale Verhältnis zwischen Herzerkrankung durch Aortenstenose mit nach sich ziehender pulmonaler Hypertonie und SBAS, welches durch wiederholte Hypoxämie ein Stimulus für pulmonale Gefäßkonstriktion ist, zeigt sich auch durch den positiven Effekt auf den systolischen Druck in der Lunge bei CPAP-Therapie aufgrund obstruktivem Schlafapnoesyndrom (Arias et al. 2006; Marrone und Bonsignore 2002).

Die pulmonale Hypertonie wirkt sich wiederum negativ auf das rechte Herz aus, das seinerseits ebenfalls, wie zuvor erläutert, durch SBAS an Funktionalität verliert.

1.10 Ziel der Dissertation

Wie im vorherigen Abschnitt dargestellt, ist bekannt, dass Patienten mit einer Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese häufig an nächtlichen zentralen Atemregulationsstörungen vom Typ der Cheyne-Stokes'schen Atmung (CSA) leiden. Deshalb sollte untersucht werden, ob die kausale Therapie bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz infolge von Vitien (Aortenstenose) mit konsekutiver CSA die nächtlichen SBAS verbessert. Zur Diagnostik wird unter anderem die Polysomnographie, der Goldstandard der Untersuchung von SBAS, verwendet, während in bisherigen Studien zu diesem Thema ausschließlich polygraphische Messungen durchgeführt wurden.

Hypothese 1: Patienten mit einer symptomatischen und interventionsbedürftigen Aortenklappenstenose weisen schlafbezogene Atmungsstörungen auf, insbesondere in Form einer Cheyne-Stokes-Atmung.

Hypothese 2: Die Therapie der Aortenklappenstenose durch einen minimalinvasiven Eingriff (TAVI) führt zu einer Verbesserung der schlafbezogenen Atmungsstörungen.

2 Methodik

2.1 Studiendesign

In der Studie wurden Patienten der Klinik für Kardiologie und Angiologie des Universitätsklinikums Magdeburg untersucht, die eine Aortenstenose aufwiesen, welche mittels katheterbasiertem Verfahren operiert werden sollte. Für diese Arbeit wurden die Patienten im Verlauf der Diagnostik einer Polysomnographie bzw. Polygraphie unterzogen, um relevante Schlafparameter zu erheben.

Es handelt sich um eine klinisch-prospektive Studie an freiwilligen Patienten, bei denen die Implantation einer katheterbasierten Aortenklappe indiziert war.

2.2 Studiendurchführung

Die Messungen umfassten den Zeitraum von Mai 2016 bis August 2017. Es wurden sowohl männliche als auch weibliche Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Dabei zählten Vorerkrankungen wie chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), Asthma bronchiale, medikamentös oder toxisch induzierte Schlafstörung, Myopathie oder eine fehlende schriftliche Zustimmung zu den Ausschlusskriterien.

Insgesamt nahmen 44 Patienten an der Studie teil, worunter jedoch 8 die zweite Messung verweigerten. Von den 36 Patienten, bei denen sowohl die prä- als auch postinterventionelle Messung vorlag, wurde bei 27 Patienten eine dritte Messung durchgeführt.

2.3 Studienablauf

Einige Tage vor dem geplanten, minimalinvasiven Eingriff wurden die Patienten in der Klinik vorstellig, um bezüglich des bevorstehenden Eingriffs aufgeklärt zu werden. Als mögliche Studienteilnehmer wurden sie im Weiteren über Ziel und Durchführung der Studie durch einen Arzt in Kenntnis gesetzt und nach schriftlichem Einverständnis eingeschlossen. Hinsichtlich der kardiorespiratorischen Polygraphie wurde bei jedem Patienten eine Anamnese erhoben. Es wurden von jedem Studienteilnehmer allgemeine demographische Daten, wie Alter und Geschlecht sowie stationäre

Verlaufsdaten und -fakten, wie beispielsweise Operationsdatum und postoperatives Management (Komplikationen) erfasst.

Präoperativ erfolgte die erste Durchführung einer Polysomnographie. Dies ermöglichte zwischen der obstruktiven und der für die Studie relevanten zentralen Schlafapnoe zu unterscheiden. Die zweite Messung wurde postinterventionell noch während des stationären Aufenthalts und je nach Befund im weiteren Verlauf erhoben. Abschließend fand drei Monate nach dem Eingriff eine ambulante Polygraphie statt.

Daraus resultierte eine vergleichbare Analyse der Daten, um mögliche Kausalitäten aufzudecken und diesen nachzugehen.

2.3.1 Kardiorespiratorische Polysomnographie/Polygraphie

Die Durchführung der Polysomnographie bzw. Polygraphie fand bei allen Messungen entsprechend der etablierten Standards nach den AASM-Kriterien statt.

Die prä- und unmittelbar postinterventionellen Messungen mittels Polysomnographie wurden während des Klinikaufenthaltes der Patienten erhoben. Dazu wurden mobile Aufzeichnungsgeräte (Alice PDx Diagnostiksystem PDx von Philips, MiniScreen PRO von Löwenstein Medical) genutzt. Die Patienten wurden am Untersuchungstag, nachdem sie der Diagnostik zugestimmt hatten, über die Hintergründe und Durchführung der Untersuchungen informiert. Die Geräte wurden am Abend durch geschultes Fachpersonal angelegt. Mittels Impedanzmessung wurde die Signalqualität überprüft. Die Aufzeichnungen erfolgten zwischen 22.00 Uhr und 6.00 Uhr. Hierbei gelang die Registrierung des oronasalen Airflows, der Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz sowie von Thorax- bzw. Abdomenbewegungen und der Körperlage. Ebenfalls waren ein Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrokardiogramm (EKG), Elektrookulogramm (EOG) und ein Elektromyogramm (EMG) Bestandteile der Polysomnographie. Für die ambulante Kontrollmessung nach drei Monaten wurde das Gerät „MiniScreen“ von Löwenstein Medical verwendet, welches den Atemfluss mittels nasaler Brille, die Atemanstrengungen mittels Thorax- und Abdomengurt und die Pulsfrequenz mittels Oxymeter aufzeichnete. Die Patienten konnten am Tag der Aufzeichnung das Gerät unter Anleitung geschulten Personals anlegen, sodass eine korrekte Anwendung überprüft wurde, ehe sie es am Abend zur Nachtruhe ohne

Aufsicht für die Aufzeichnung erneut anlegten. Auch hierbei war das Gerät für 22.00 Uhr bis 06.00 Uhr programmiert.

Die initiale Auswertung der Schlafparameter lieferte bereits das Software-Programm, welche jedoch im Verlauf durch einen ausgebildeten medizinisch-technischen Assistenten und schließlich durch einen Arzt mit der Zusatzbezeichnung Schlafmedizin kontrolliert und korrigiert wurde. Das Scoring der jeweiligen Atemereignisse basierte auf den Definitionen der Amerikanischen Akademie für Schlafmedizin (American Academy of Sleep Medicine, AASM). So ist dort eine Apnoe definiert als Abfallen des Peaks um mehr als 90% des Ausgangswertes der Atmungskurve für mindestens zehn Sekunden. Ferner muss die Reduktion der Amplitude für mindestens 90% der Dauer eines solchen Ereignisses vorliegen. Besteht dabei weiterhin eine Atmungsanstrengung, wird es als obstruktive Apnoe gewertet. Sobald während des fehlenden Luftflusses keine Atmungsanstrengung durch die Signale des Thorax- und Abdomengurtes beobachtet wird, ist von einer zentralen Apnoe auszugehen. Des Weiteren ist auch eine gemischte Apnoe zu unterscheiden, welche gemäß den Regeln der AASM vorliegt, wenn neben den erfüllten Apnoekriterien initial keine Atmungsanstrengung stattfindet, gefolgt von dem Wiedereinsetzen der Atmung. Davon abzugrenzen ist eine Hypopnoe, die gescort wird, sobald der nasale Airflow um mindestens 30% des Ausgangswertes der Atmungskurve absinkt. Hier wird ebenfalls eine Ereignislänge von zehn Sekunden und mehr vorausgesetzt. Dazu kommt, dass die Sauerstoffsättigung, welche über das Pulsoxymeter aufgezeichnet wird, um mehr als 4% des Ausgangswertes vor Ereignisbeginn reduziert sein muss. Auch hier muss das Amplitudenreduktionskriterium auf mindestens 90% der Ereignislänge zutreffen. Alternativ wird eine Hypopnoe gescort, wenn die Amplitude der Atmungskurve um $\geq 50\%$ abfällt, die Ereignisdauer auch mindestens zehn Sekunden beträgt, jedoch eine Sauerstoffsättigung von bereits 3% und mehr ausreichend ist oder das Ereignis mit einem Arousal in Verbindung gebracht werden kann. Ein Arousal während der Schlafstadien N1, N2, N3 oder R ist laut AASM definiert als schneller Wechsel der EEG-Frequenz (> 16 Hz), die mindestens drei Sekunden andauern und dem Ganzen mindestens zehn Sekunden Schlaf vorausgegangen ist. Im REM-Schlaf muss im submentalen EEG eine Tonuserhöhung der Muskulatur von mindestens einer Sekunde erkennbar sein, um ein Arousal zu scoren. Davon abzugrenzen sind die sogenannten RERAs (respiratory effort-related arousals), die bei Nicht-Erfüllen der Apnoe- und Hypopnoekriterien vorliegen, wenn es zu einem Arousal aus dem Schlaf

heraus kommt, während eine Sequenz von Atemzügen auftritt, die durch einen erhöhten Atmungsaufwand oder durch ein Abflachen der Wellenform des nasalen Flows gekennzeichnet ist. Hier muss das Ereignis ebenfalls mindestens zehn Sekunden dauern. Für diese Studie von besonderer Relevanz ist die Definition der Cheyne-Stokes-Atmung, die besagt, dass drei aufeinanderfolgende Zyklen einer zyklischen Crescendo- und Decrescendo-Änderung der Atmungsamplitude vorliegen müssen und zusätzlich entweder fünf oder mehr zentrale Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde Schlaf auftreten oder die Dauer dieser zyklischen Änderung der Atmungsamplitude für mindestens zehn aufeinanderfolgende Minuten messbar ist oder beide dieser Kriterien vorliegen (American Academy of Sleep Medicine 2008).

2.3.2 Echokardiographie

Da die Studie die Verbesserung von schlafbezogenen Atemstörungen bei Patienten mit Aortenklappen durch eine interventionelle Therapie untersucht, war ebenfalls von Belang, kardiologische Werte zu erheben. Hier wurde prä- und postinterventionell sowie in einer 3-Monats-Kontrolle eine Echokardiographie durchgeführt.

Die globale systolische linksventrikuläre Pumpfunktion wurde mittels der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) zum einen durch eine visuelle Abschätzung, zum anderen nach Berechnung über die gemessenen enddiastolischen und endsystolischen Volumina bestimmt. Diese wurde entsprechend der Empfehlungen der American Society of Echocardiography und der European Association of Echocardiography in 4 Grade unterteilt. Als normal wurde eine $LVEF \geq 55\%$ bezeichnet. 45 – 54% wurden als leichtgradig, 30 – 44% als mittelgradig und $\leq 30\%$ als hochgradig reduziert gewertet (Lang et al. 2005). Des Weiteren wurde die diastolische Funktion bestimmt, indem die LV-Füllungsdrücke betrachtet wurden. Hierzu wurde ein Gewebedoppler am medialen und lateralen Mitralanulus ($E'_{med.}$, $E'_{lat.}$) durchgeführt, der Mittelwert der beiden Parameter bestimmt und dieser mit der frühen Mitralfüllungsgeschwindigkeit E ins Verhältnis gesetzt, sodass E/E' errechnet werden konnte. Hierbei sollten $E'_{med.}$ und $E'_{lat.}$ ungefähr in einem ähnlichen Bereich liegen und die $LVEF > 30\%$ sein. Von erhöhtem LV-Füllungsdruck und somit einer diastolischen Funktionsstörung geht man aus, wenn $E/E' > 15$ ist. $E/E' < 8$ spricht für

einen regelrechten LV-Füllungsdruck. Liegt der errechnete Wert zwischen 8 – 15 ist das ein Hinweis auf eine diastolische Funktionsstörung.

Ferner wurde das linksatriale Volumen (LAV) im Vierkammerblick durch Scheibchensummationsmethode bestimmt.

Zur Beurteilung des rechten Herzens wurde die Fläche des rechten Vorhofs (RA) erfasst. Ebenso wurde der rechtsventrikuläre Ausflusstrakt (RVOT) beurteilt. Die sogenannte „fractional area change“ (FAC) lässt die globale rechtsventrikuläre systolische Funktion abschätzen und sollte im Normalfall > 35% sein. Zur weiteren Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion dienen die TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) und die TASV (tricuspid annular systolic velocity). Die TAPSE gilt bei einem Wert < 1,7 cm² als eingeschränkt und stellt eine Dysfunktion des rechten Ventrikels dar, die TASV bei < 9,5 cm/sec (Lang et al. 2015).

Schließlich erfolgte noch eine Beurteilung der Klappen hinsichtlich Mitral-, Trikuspidal- oder Aorteninsuffizienz in Grade 0 – 3 (0=nicht vorhanden, 1=geringgradig, 2=mittelgradig, 3=hochgradig).

2.3.3 Rechtsherzkatheteruntersuchung

Die Rechtsherzkatheteruntersuchung stellt mittels Erfassung der Druckverhältnisse den Goldstandard zur Diagnostik einer pulmonalen Hypertonie dar. Die Definitionen mit den dazugehörigen Normwerten können der nachfolgenden Tabelle entnommen werden. 2022 wurde zur Einteilung der pulmonalen Hypertonie eine überarbeitete Version der ESC/ERS Guidelines herausgegeben.

| Definition | Hämodynamische Charakteristika |
|---------------------------------------|--|
| Pulmonale Hypertonie (PH) | mPAP > 20 mmHg |
| Präkapilläre PH | mPAP > 20 mmHg PAWP ≤ 15 mmHg PVR > 2 WE |
| Postkapilläre PH | mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR ≤ 2 WE |
| Kombinierte post- und präkapilläre PH | mPAP > 20 mmHg PAWP > 15 mmHg PVR > 2 WE |
| PH unter Belastung | mPAP/CO |

Tabelle 1 mPAP (mittlerer pulmonalarterieller Druck), PAWP (pulmonalarterieller Verschlussdruck), PVR (pulmonaler Gefäßwiderstand), WE (Wood-Einheiten), CO (Cardiac output)

Quelle: ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (Corrigendum to: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) 2023)

Des Weiteren werden der Druck im rechten und linken Vorhof und Ventrikel ermittelt sowie in der Aorta. Außerdem ist die Messung der Sauerstoffsättigung in der Vena cava superior und inferior, der Pulmonalarterie und der Aorta Teil der Untersuchung, genauso wie der pulmonalvaskuläre Widerstand.

2.3.4 Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI)

Die Indikation zu einer TAVI wird gestellt bei hochgradiger Aortenklappenstenose, die hämodynamisch relevante Auswirkungen zeigt. Die normale Aortenklappenöffnungsfläche liegt zwischen 2,5 – 3,5 cm².

Bei der interventionellen Therapie der symptomatischen Aortenstenosen wurden unterschiedliche Herzklappensysteme verwendet. Neben dem Klappensystem Lotus von Boston Scientific, griff man auch auf das CoreValve-System von Medtronic, die Edwards Sapien 3-Transkatheter-Aortenklappe und das Klappensystem der Firma Direct flow medical zurück. Somit konnte individuell für jeden Patienten das entsprechende Herzklappensystem ausgewählt werden, nachdem unter anderem neben der Echokardiographie und Koronarangiographie auch eine Computertomographie der Aorta zur Vermessung der notwendigen Strukturen präinterventionell durchgeführt wurde. Die Größen der implantierten Klappensysteme variierten zwischen 23 mm und 34 mm. Die biologischen Klappenprothesen sind teils aus Rinderperikard, teils aus Schweineperikard gefertigt.



Abbildung 2 Lotus Edge Valve System (Boston Scientific)



Abbildung 3 CoreValve (Medtronic)



Abbildung 4 Edwards SAPIEN 3 Transkatheter-Herzklappe

Der Eingriff wurde in einer sterilen Umgebung, dem Herzkatheterlabor, durchgeführt. Die Patienten erhielten hierfür eine Vollnarkose und eine Vollheparinisierung im Verlauf. Für die Intervention nutzte man einen transfemorale Zugang, nachdem bereits in der Vorbereitung eine beidseitige Duplexsonographie der Arteria femoralis communis zum Ausschluss von Stenosen durchgeführt wurde. Über die Vena jugularis erfolgte das Einschwenken eines passageren Schrittmachers. Über den bereits vorbereiteten transfemorale Zugangsweg wurde durch den Katheter ein steifer Draht bis zum Herzen, genauer gesagt der Aorta ascendens, geführt, über welchen die TAVI-Schleuse eingebracht werden konnte. Hierüber konnte ein Ballon geführt werden. Sobald man ihn unter Aortographie an die korrekte Lage positioniert hat, erfolgte damit die Ballonvalvuloplastie. Danach wurde die korrekte Lage der „gecrimpten“, sprich gefalteten, bioprothetischen Herzklappe unter Durchleuchtung kontrolliert. Nachdem die Prothese an die entsprechende Stelle geführt wurde, konnte der durchführende Arzt das Klappensystem in der anfangs stenosierten Aortenklappe entfalten. Unter Aortographie erfolgte nochmals die Überprüfung der optimalen Lage. Zudem wurde diese über eine transösophageale Echokardiographie und invasive Messung der Aorten- und linksventrikulären Drücke bestätigt. Die körpereigene Aortenklappe wurde demnach nicht entfernt, sondern durch die biologische Klappenprothese verdrängt.

Nach dem Eingriff wurden die Patienten für 48 Stunden auf der Intermediate Care Station oder der Intensivstation überwacht. Der passagere Schrittmacher verblieb ebenfalls für 48 Stunden postinterventionell. Nach Verlegung auf die Normalstation wurde dort die telemetrische Überwachung weitergeführt. Die verbleibende Liegedauer betrug standardmäßig noch weitere drei Tage.

2.3.5 Ethikvotum

Am 14.03.2016 erfolgte ein positives Votum der Ethikkommission der Otto-von-Guericke-Universität an der Medizinischen Fakultät und am Universitätsklinikum Magdeburg unter dem Vorsitz von Prof. Dr. med. C. Huth und i. A. des Geschäftsführers Dr. med. Norbert Beck. (Zeichen 29/16).

2.3.6 Patientenauswahl

Einschlusskriterien:

- Patienten mit diagnostizierter Aortenstenose, welche mittels TAVI-Verfahren therapiert werden soll
- Alter > 18 Jahre
- Einverständniserklärung durch unterschriebenen Aufklärungsbogen

Ausschlusskriterien:

- bereits diagnostizierte und therapierte SBAS
- medikamentös oder toxisch induzierte Schlafstörungen
- Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)
- Asthma bronchiale
- Myopathie
- Fehlende schriftliche Zustimmung

2.4 Statistische Auswertung

Nach Erhebung der Daten bezüglich der Schlafqualität und der kardiologischen Parameter wurde mittels der Statistik- und Analysesoftware SPSS Version 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) eine Auswertung erstellt. Hierbei wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman genutzt. Des Weiteren wurde der Shapiro-Wilk-Test angewendet, um auf Normalverteilung zu untersuchen. Im weiteren Verlauf wurden nicht-parametrische Testverfahren durchgeführt, da bei den vorliegenden Messungen keine Normalverteilung angenommen werden konnte. So kam neben dem Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen Stichproben auch der Friedman-Test mit anschließenden paarweisen Vergleichen zur Anwendung. Es wurde bei Erstgenanntem die asymptotische Signifikanz, bei Letzterem die exakte Signifikanz berechnet, jedoch wurden hier die Signifikanzwerte von der Bonferroni-Korrektur für mehrere Werte angepasst. Ergebnisse mit einem $p \leq 0,05$ wurden als signifikant eingeschätzt. Ein statistischer Trend zeichnete sich ab, wenn $p < 0,1$, aber $> 0,05$ war.

Die Angabe der Schlafparameter beruht auf der Total-sleep-time (TST).

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie vorgestellt. Verglichen werden dabei die Ausgangssituation (Zeitpunkt 0), die Situation nach erfolgter TAVI (Zeitpunkt 1) und das Follow up nach drei Monaten (FU).

3.1 Charakterisierung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv setzte sich entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien aus 18 Männern und 26 Frauen zusammen. Zum Zeitpunkt der Messungen betrug das durchschnittliche Alter $80,6 \pm 6,5$ Jahre und der durchschnittliche BMI $29,6 \pm 6,4$ kg/m². Die Patienten zeigten NYHA-Stadien von II bis IV. Zum Zeitpunkt der Untersuchung war bei keinem der Patienten bereits eine SBAS, insbesondere keine Cheyne-Stokes-Atmung diagnostiziert und somit auch keine Behandlung diesbezüglich erfolgt.

Im Verlauf der Studie lehnten 8 Patienten die zweite Untersuchung und weitere 9 die dritte Untersuchung ab. Als Gründe wurden unter anderem das unangenehme und unkomfortable Tragegefühl des mobilen PSG-Gerätes genannt sowie ein dadurch subjektiv beeinträchtigter Schlaf oder allgemeine Erschöpfung nach der Intervention. Einige Patienten waren nur mit einer PG einverstanden, da das EEG, EKG, EOG und EMG als störend empfunden wurden.

Somit wurde die statistische Auswertung bei n=22, welche die gesamten in die Berechnung einfließenden Daten aufgewiesen haben, durchgeführt.

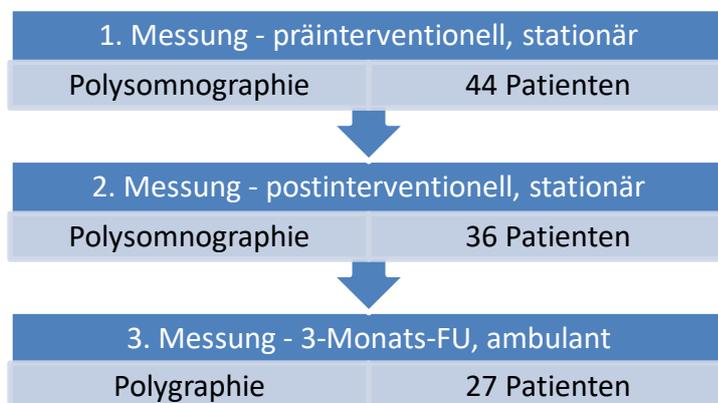


Abbildung 5 Flowchart des Patientenkollektivs

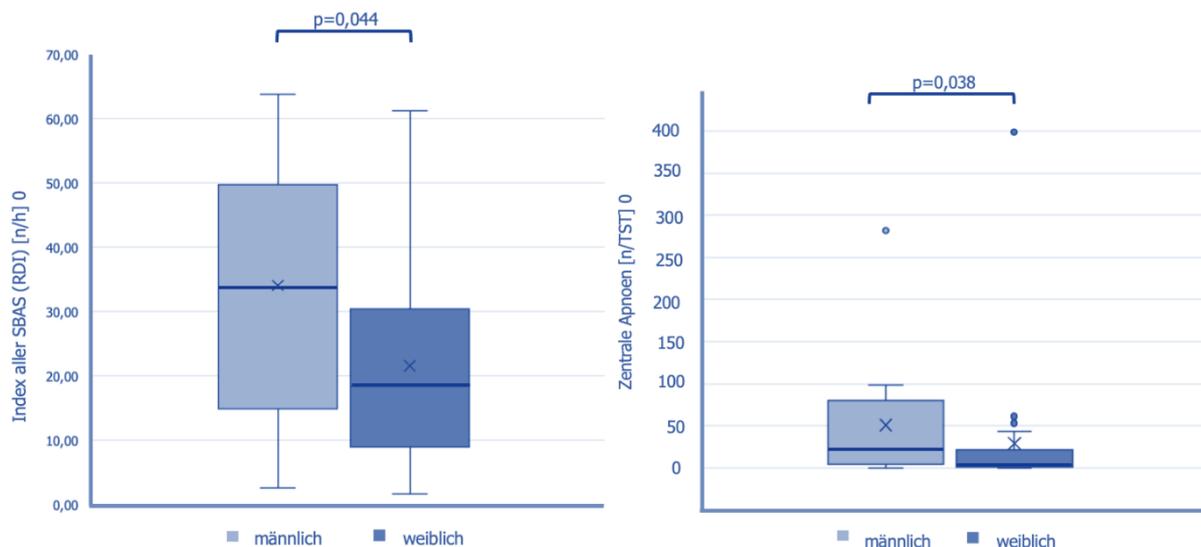
3.2 Einfluss des Geschlechts

Zum Zeitpunkt der Ausgangsmessung zeigten die 18 untersuchten Männer einen signifikant höheren RDI als die 26 untersuchten Frauen (Mittelwert Männer $34,1 \pm 20,0/h$; Mittelwert Frauen $21,6 \pm 15,7/h$; $p=0,044$).

Keine signifikanten Unterschiede gab es in der Anzahl der obstruktiven Apnoen pro Stunde zwischen den Geschlechtern. Bei männlichen Studienteilnehmern zeigten sich im Mittel $52,9 \pm 75,7/TST$, bei weiblichen $28,4 \pm 41,0/TST$ ($p=0,139$).

Bei der Anzahl der zentralen Atemereignisse konnte jedoch ein signifikanter Unterschied erhoben werden ($p=0,038$) bei im Durchschnitt $50,8 \pm 68,0/TST$ bei Männern und $29,2 \pm 77,8/TST$ bei Frauen.

Einen statistischen Trend zeigte die Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung ($p=0,073$), die bei männlichen Probanden durchschnittlich $51,9 \pm 96,7$ min betrug, im Vergleich zu den weiblichen mit $18,6 \pm 46,4$ min.



A

B

Abbildung 6 (A) Geschlechtsspezifische Unterschiede des Index der SBAS (RDI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (männlich $34,1 \pm 20,0/h$ vs. weiblich $21,6 \pm 15,7/h$; $p=0,044$) (B) Geschlechtsspezifische Unterschiede der Anzahl der zentralen Apnoen bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (männlich $50,8 \pm 68,0/TST$ vs. weiblich $29,2 \pm 77,8/TST$; $p=0,038$)

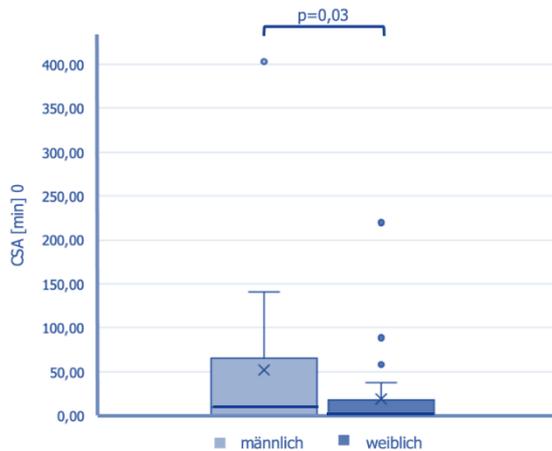


Abbildung 7 Geschlechtsspezifische Unterschiede der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (männlich $51,9 \pm 96,7$ min vs. weiblich $18,6 \pm 46,4$ min; $p=0,073$)

3.3 Einfluss des Alters

In der Korrelation des Alters mit den einzelnen Messwerten der 1. Messung bei $n=44$ konnten keine signifikanten Abhängigkeiten gezeigt werden, wie der folgenden Tabelle zu entnehmen ist.

| | | Alter |
|------------------------|---|--------|
| Obstruktive Apnoen [n] | r | 0,217 |
| | p | 0,157 |
| Zentrale Apnoen [n] | r | -0,199 |
| | p | 0,196 |
| Dauer CSA [min] | r | -0,162 |
| | p | 0,293 |

Tabelle 2 Abhängigkeit der Anzahl der obstruktiven Apnoen, zentralen Apnoen und Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) vom Alter bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($n=44$)

3.4 Einfluss des Body-Mass-Index (BMI)

Ebenso wurde der BMI mit den bei der präinterventionellen PSG gemessenen Parametern in Zusammenhang gebracht. Eine signifikante Korrelation ergab sich im Hinblick auf den RDI ($p=0,017$; $r=0,359$).

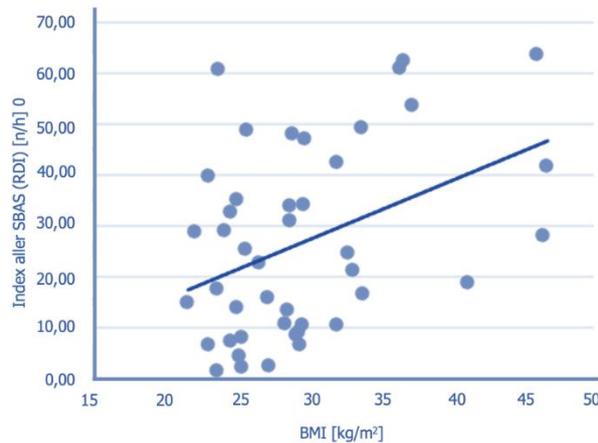


Abbildung 8 Abhängigkeit des Index der SBAS (RDI) vom Body-Mass-Index (BMI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($p=0,017$; $r=0,359$; $n=44$)

3.5 Veränderungen des RDI

Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung zeigten von allen 44 Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, nur 9,1% einen RDI unter 5/h und somit keine Auffälligkeiten in der Polysomnographie, die für eine schlafbezogene Atmungsstörung sprechen. Bei 25% der Probanden konnte ein leichtgradiges SAS mit einem RDI von 5-14/h nachgewiesen werden, bei 27,3% ein mittelgradiges mit einem RDI von 15-29/h. Der Großteil mit 38,6% zeigte ein schwergradiges SAS, bei dem der RDI $\geq 30/h$ lag.

| Index SBAS (RDI) [n/h] | | |
|----------------------------|------------|-----------|
| | Häufigkeit | Prozent % |
| Kein SAS < 5/h | 4 | 9,1 |
| Leichtgradiges SAS 5-14/h | 11 | 25,0 |
| Mittelgradiges SAS 15-29/h | 12 | 27,3 |
| Schwergradiges SAS ≥ 30/h | 17 | 38,6 |

Tabelle 3 Prävalenz von SBAS bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (n=44)

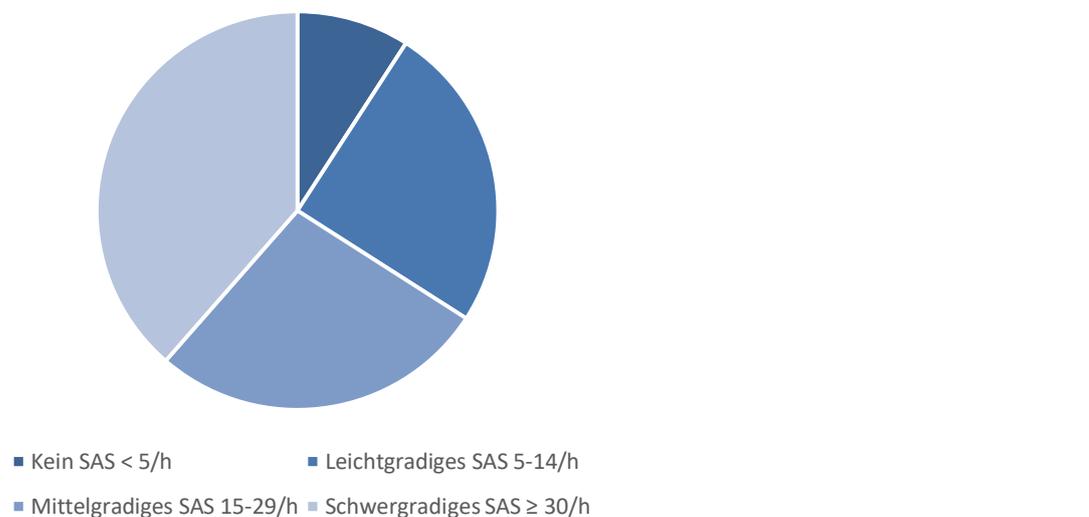


Abbildung 9 Prävalenz von SBAS bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (kein SAS 9,1%, leichtgradig 25,0%, mittelgradig 27,3%, schwergradig 38,6%; n=44)

Betrachtet man alle Patienten, die in den einzelnen Messungen teilgenommen haben, ergibt sich ein Mittelwert des RDI der ersten Messung von $26,7 \pm 18,5/h$ (n=44). Die zweite Messung liefert bei den noch beobachteten 36 Patienten einen Mittelwert von $36,0 \pm 26,3/h$ und die dritte Messung $33,3 \pm 21,1/h$ (n=27).

Bei 22 Patienten liegen alle drei Messungen vor. Die Mittelwerte dazu lauten $25,3 \pm 19,0/h$ (1. Messung), $36,5 \pm 26,5/h$ (2. Messung) und $32,1 \pm 20,6/h$ (3. Messung). In der Gegenüberstellung ist der RDI präinterventionell signifikant kleiner als post-interventionell und zu der Kontrollmessung nach 3 Monaten zeichnete sich ein

statistischer Trend ab (RDI 0 – RDI 1 $p=0,010$; RDI 0 – RDI FU $p=0,029$; RDI FU – RDI 1 $p=0,706$).

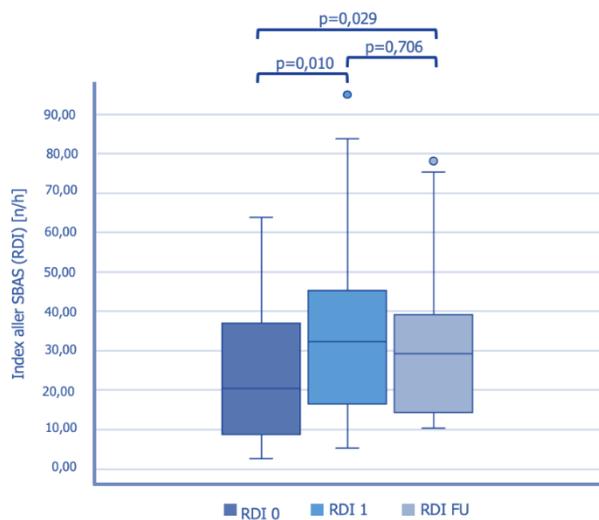


Abbildung 10 Anzahl der SBAS (RDI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach, 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (RDI 0 $25,3 \pm 19,0/h$ vs. RDI 1 $36,5 \pm 26,5/h$ vs. RDI FU $32,1 \pm 20,6/h$; RDI 0 – RDI 1 $p=0,010$; RDI 0 – RDI FU $p=0,029$; RDI FU – RDI 1 $p=0,706$; $n=22$)

3.6 Veränderungen der Anzahl der obstruktiven Apnoen

Zahlenmäßig befindet sich die Anzahl der obstruktiven Apnoen bezogen auf die total sleep time (TST) zum Ausgangszeitpunkt bei allen teilnehmenden Patienten durchschnittlich \pm SD bei $38,4 \pm 58,2/TST$. Bei den postinterventionell untersuchten Patienten ergibt sich ein Mittelwert \pm SD von $60,6 \pm 72,5/TST$. In der Verlaufskontrolle nach 3 Monaten zeigten sich im Mittel \pm SD $52,3 \pm 80,5/TST$ obstruktive Apnoen.

Die Mittelwerte \pm SD der Daten der Patienten, die zu allen 3 Messzeitpunkten teilgenommen haben, liegen bei $25,8 \pm 36,9/TST$ (1. Messung), $47,1 \pm 40,9/TST$ (2. Messung) und $58,0 \pm 88,1/TST$ obstruktiven Apnoen (3. Messung). Hier zeichnete sich ein statistischer Trend ab ($p=0,061$).

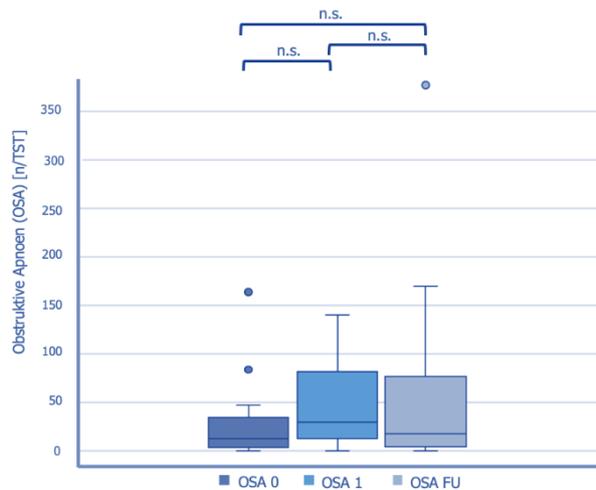


Abbildung 11 Anzahl der obstruktiven Apnoen (OSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach, 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (OSA 0 $25,8 \pm 36,9/TST$ vs. OSA 1 $47,1 \pm 40,9/TST$ vs. OSA FU $58,0 \pm 88,1/TST$; Gesamttest $p=0,061$, Mehrfachvergleiche wurden nicht durchgeführt; $n=22$)

3.7 Veränderungen der Anzahl der Zentralen Apnoen

Die Anzahl der zentralen Apnoen während der gesamten Schlafzeit liegt prä-interventionell im Mittel \pm SD ($n=44$) bei $38,0 \pm 73,9$ Ereignissen, postinterventionell bei $92,5 \pm 161,6/TST$ ($n=36$) und in der 3-Monats-Kontrolle bei $24,9 \pm 65,0/TST$ ($n=27$).

Bezogen auf die Patienten, von denen Messdaten zu allen drei Zeitpunkten vorliegen, ergeben sich daraus Mittelwerte von $51,9 \pm 99,3/TST$ (1. Messung), $89,1 \pm 161,8/TST$ (2. Messung) und $16,2 \pm 38,7/TST$ (3. Messung). Der Vergleich der Anzahl zentraler Apnoen im 3-Monats-Follow-up mit der ersten Messung ergibt eine signifikante Reduktion dieser (Zentrale Apnoen FU – Zentrale Apnoen 0 $p=0,007$).

Ein statistischer Trend ebenfalls im Sinne einer Reduktion der zentralen Atemereignisse zeigt sich in der Gegenüberstellung des Zeitpunktes der 3. zur 2. Messung (Zentrale Apnoen FU – Zentrale Apnoen 1 $p=0,024$).

Zwischen dem Zeitpunkt der 2. und 1. Messung stellt sich keine signifikante Abweichung dar (Zentrale Apnoen 1 – Zentrale Apnoen 0 $p=0,651$).

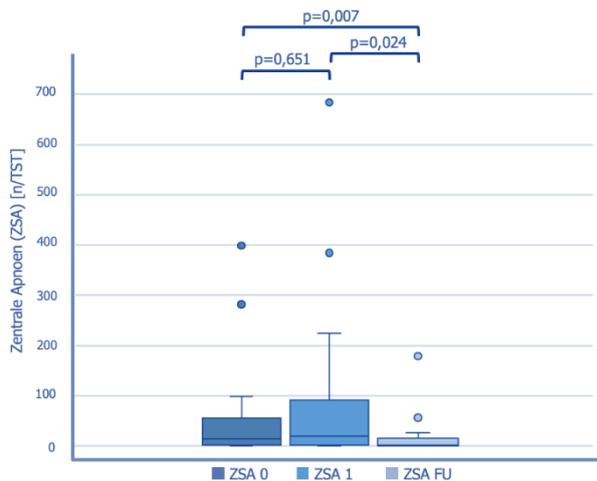


Abbildung 12 Anzahl der zentralen Apnoen (ZSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach, 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (ZSA 0 $51,9 \pm 99,3$ /TST vs. ZSA 1 $89,1 \pm 161,8$ /TST vs. ZSA FU $16,2 \pm 38,7$ /h; ZSA 0 – ZSA 1 $p=0,651$; ZSA 0 – ZSA FU $p=0,007$; ZSA FU – ZSA 1 $p=0,024$; $n=22$)

3.8 Veränderungen der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung

Zum Ausgangszeitpunkt zeigten 40,9% der ($n=44$) eine periodische Atmung im Sinne einer Cheyne-Stokes-Atmung.

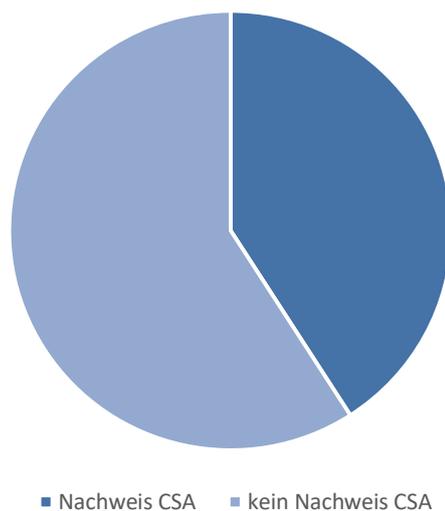


Abbildung 13 Prävalenz der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Nachweis von CSA bei 40,9%, kein Nachweis von CSA bei 59,1%; $n=44$)

Die Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung wurde gemessen in Minuten der gesamten Schlafzeit. Die durchschnittlichen Werte aller Patienten, die an den jeweiligen Messungen teilgenommen haben, liegen bei $32,2 \pm 72,3$ min (1. Messung mit $n=44$), $81,3 \pm 125,1$ min (2. Messung mit $n=36$) und $17,5 \pm 55,2$ min (3. Messung mit $n=27$).

Bezieht man allein die 22 Patienten ein, an denen die vollständigen Messdaten vorliegen, erzielt man folgende Mittelwerte: zum Zeitpunkt der ersten Messung $47,1 \pm 94,2$ min, der zweiten Messung $74,1 \pm 121,0$ min und im 3-Monats-Follow-up $12,1 \pm 44,7$ min. Der paarweise Vergleich zeigt, dass in der 3-Monats-Kontrolle nach TAVI die Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung während des Schlafes signifikant kleiner ist als zum Ausgangszeitpunkt (CSA FU – CSA 0 $p=0,013$). Eine Verringerung der Dauer der CSA im Sinne eines statistischen Trends ist in der Gegenüberstellung des 3-Monats-Follow-ups zur postinterventionellen Messung zu sehen (CSA FU – CSA 1 $p=0,024$). Veranschaulicht wird das Ergebnis im Boxplot-Diagramm Abbildung 14. Dem sind auch zwei Ausreißer zu entnehmen. Der Patient 37 wurde mit einem akut auf chronischen Nierenversagen aufgenommen. Zudem lag mit einem BMI von $33,7 \text{ kg/m}^2$ eine Adipositas vor. Auch der Patient 44 war stark adipös (BMI 46 kg/m^2).

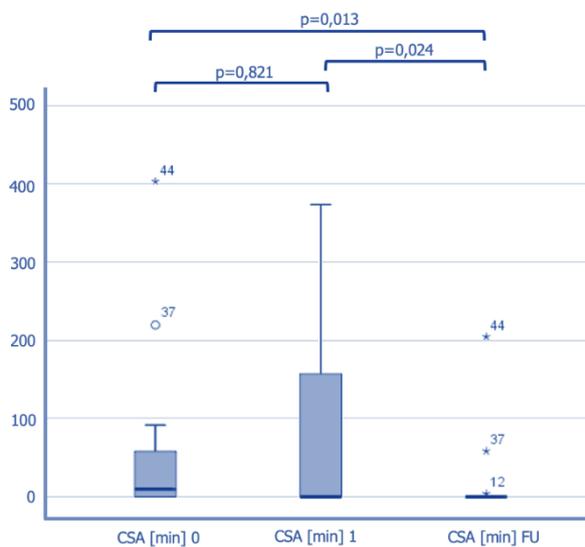


Abbildung 14 Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach, 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (CSA 0 $47,1 \pm 94,2$ min vs. CSA 1 $74,1 \pm 121,0$ min vs. CSA FU $12,1 \pm 44,7$ min; CSA 1 – CSA 0 $p=0,821$; CSA FU – CSA 1 $p=0,024$; CSA FU – CSA 0 $p=0,013$; $n=22$)

3.9 Veränderung der kardiologischen Parameter in der Echokardiographie

Anhand der Echokardiografie zu allen drei Zeitpunkten zeigte sich bei Erstuntersuchung eine LVEF von $48,65 \pm 10,22\%$ (n=27), nach Intervention von $50,10 \pm 9,29\%$ (n=41) und in der Kontrolluntersuchung nach drei Monaten von $49,85 \pm 8,39\%$ (n=38). Im Vergleich der einzelnen Messzeitpunkte miteinander sind keine signifikanten Unterschiede ersichtlich.

Das Vorwärtsschlagvolumen wurde im Mittel zum Zeitpunkt 0 mit $69,04 \pm 12,87$ ml/beat (n=25) gemessen, zum Zeitpunkt 1 mit $75,89 \pm 9,56$ ml/beat (n=28) und zum Zeitpunkt 2 mit $77,48 \pm 11,45$ ml/beat (n=20).

Von präinterventionell zum 3-Monats-Follow-up zeigte sich eine signifikante Erhöhung dessen unter Berücksichtigung derer, von denen zu beiden Messzeitpunkten die entsprechenden Werte vorliegen ($71,74 \pm 13,63$ ml/beat vs. $81,9 \pm 11,48$ ml/beat; SVforw 0 – SVforw FU p=0,014; n=10).

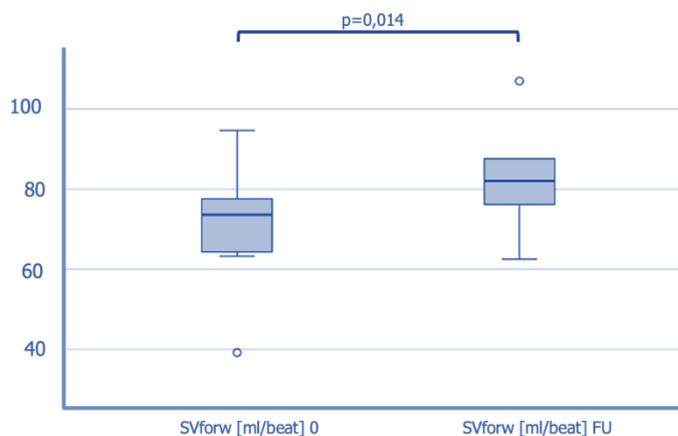


Abbildung 15 Vorwärtsschlagvolumen bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor und 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (SVforw 0 $71,74 \pm 13,63$ ml/beat vs. SVforw FU $81,9 \pm 11,48$ ml/beat; SVforw 0 – SVforw FU p=0,014; n=10)

Das linksatriale Volumen (LAV) umfasste in der Echokardiographie vor der TAVI $118,42 \pm 37,65$ ml (n=27), nach TAVI $107,76 \pm 36,08$ ml (n=41) und im Follow-up nach 3 Monaten $110,13 \pm 37,23$ ml (n=37).

Im Vergleich der Zeitpunkte zeigte sich eine signifikante Verringerung des LAV von präinterventionell zu postinterventionell ($119,6 \pm 37,42$ ml/beat vs. $113,3 \pm 35,37$ ml; LAV 0 – LAV 1 $p=0,031$; $n=21$).

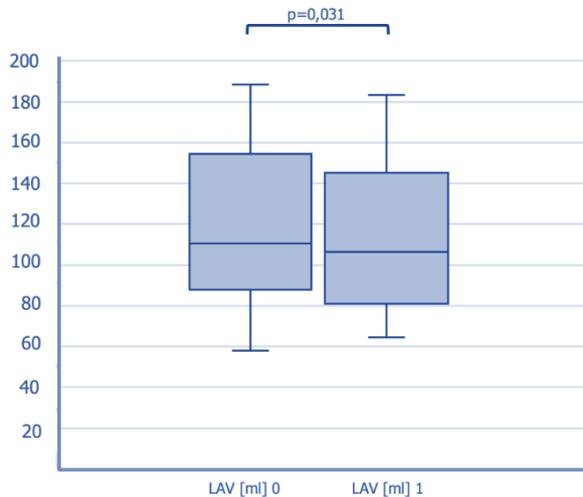


Abbildung 16 Linksatriales Volumen (LAV) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor und nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (LAV 0 $71,74 \pm 13,63$ ml/beat vs. LAV 1 $81,9 \pm 11,48$ ml/beat; LAV 0 – LAV 1 $p=0,031$; $n=21$)

Die Fläche des rechten Vorhofs (RAarea) wurde zum Zeitpunkt 0 mit $22,66 \pm 6,13$ cm² ($n=27$) gemessen. Zum Zeitpunkt 1 betrug sie $21,18 \pm 5,95$ cm² ($n=42$) und zum Zeitpunkt 2 $21,47 \pm 6,35$ cm² ($n=37$). Hier war keine Signifikanz zwischen den jeweiligen Messungen nachweisbar.

Unter Einbeziehung der jeweiligen Werte, die zu allen Messzeitpunkten vorliegen ($n=22$), ergeben sich folgende Mittelwerte: RAarea 0 $23,6 \pm 5,94$ cm², RAarea 1 $23,4 \pm 6,4$ cm², RAarea FU $23,7 \pm 6,62$ cm². Es konnte keine Signifikanz im Vergleich der Messungen erhoben werden ($p=1,000$).

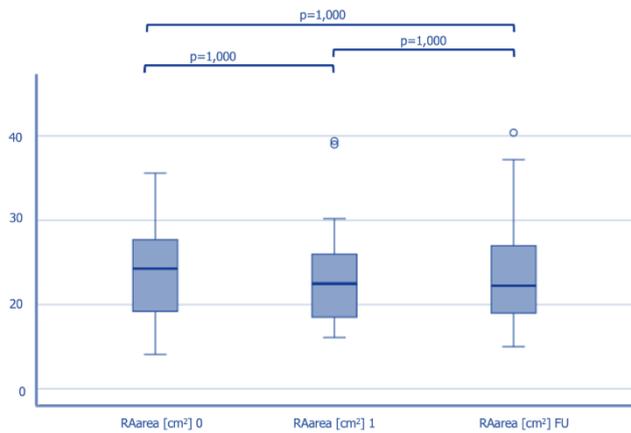


Abbildung 17 Fläche des rechten Vorhofs (RAarea) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach und 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (RAarea 0 $23,6 \pm 5,94 \text{ cm}^2$ vs. RAarea 1 $23,4 \pm 6,4 \text{ cm}^2$ vs. RAarea FU $23,7 \pm 6,62 \text{ cm}^2$; RAarea 0 – RAarea 1 $p=1,000$; RAarea 1 – RAarea FU $p=1,000$; RAarea 0 – RAarea FU $p=1,000$; $n=22$)

Die TAPSE betrug im Mittel $2,00 \pm 0,50 \text{ cm}$ ($n=23$) in der Erstuntersuchung. In der zweiten Echokardiographie zeigte sich ein Mittelwert von $2,09 \pm 0,45 \text{ cm}$ ($n=26$) und in der dritten von $2,10 \pm 0,42 \text{ cm}$ ($n=29$).

Die jeweiligen Werte, die zur 1. und 3. Messung vorliegen, ergaben einen Mittelwert von $2,0 \pm 0,50 \text{ cm}$ sowie $2,0 \pm 0,43 \text{ cm}$. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Messungen ($p=1,000$).

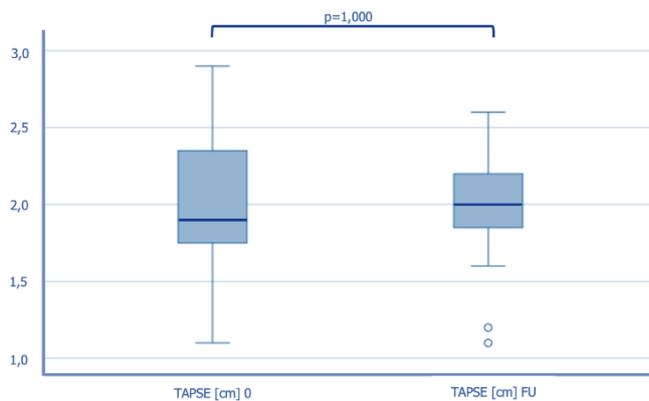


Abbildung 18 TAPSE bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor und 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAPSE 0 $2,0 \pm 0,50 \text{ cm}$ vs. TAPSE FU $2,0 \pm 0,43 \text{ cm}$; TAPSE 0 – TAPSE FU $p=1,000$; $n=15$)

3.10 Hämodynamik und Sättigung im Rechtsherzkatheter

Untersucht wurden zum Aufnahmezeitpunkt die systolischen, diastolischen und mittleren Druckverhältnisse im rechten Vorhof (RA), rechten Ventrikel (RV), in der Pulmonalarterie (PA), im linken Ventrikel (LA) und der Aorta (AO) sowie der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP).

Systolisch betrug der Druck im rechten Vorhof im Mittel $12,37 \pm 5,66$ mmHg (n=19), diastolisch $10,14 \pm 5,78$ mmHg (n=22) und der mittlere Druck zeigte $8,59 \pm 4,94$ mmHg (n=22).

Die Druckverhältnisse im rechten Ventrikel stellten sich wie folgt dar: systolisch $47,00 \pm 16,46$ mmHg, diastolisch $4,00 \pm 3,28$ mmHg (n=22).

In der Pulmonalarterie wurde ein systolischer Druck von $45,14 \pm 15,41$ mmHg gemessen. In der Diastole betrug er im Mittel $17,09 \pm 6,70$ mmHg und der Mitteldruck lag bei $28,50 \pm 10,67$ mmHg (n=22).

Der pulmonalkapilläre Verschlussdruck (PCWP_{mean}) betrug $19,27 \pm 7,89$ mmHg (n=22).

Im linken Ventrikel wurden folgende Werte gemessen: systolisch $192,95 \pm 28,64$ mmHg, diastolisch $9,35 \pm 6,64$ mmHg (n=22).

Die Druckverhältnisse in der Aorta lagen im Mittel systolisch bei $155,50 \pm 30,92$ mmHg und diastolisch bei $63,85 \pm 10,40$ mmHg. Der Mitteldruck betrug $98,85 \pm 16,88$ mmHg (n=20).

Weiterhin wurde die Sauerstoffsättigung in der Vena cava superior, Vena cava inferior, Pulmonalarterie und in der Aorta gemessen sowie der pulmonale Widerstand.

Die Sättigung in der oberen Hohlvene lag im Mittel bei $67,50 \pm 7,29\%$, in der unteren Hohlvene bei $68,17 \pm 7,94\%$ (n=18). In der Pulmonalarterie wurde eine Sauerstoffsättigung von $66,15 \pm 6,72\%$ und in der Aorta von $95,65 \pm 3,25\%$ (n=20) gemessen. Der Mittelwert des pulmonalen Widerstands lag bei $220,81 \pm 99,85$ dyn*sec*cm⁵ (n=19).

3.11 Korrelation Schlaf- und Echokardiographieparameter präinterventionell (Zeitpunkt 0)

Die Ausgangssituation bei Patienten, die eine Aortenstenose aufzeigten mit SBAS als Komorbidität, ließ folgende Zusammenhänge nachweisen. Die Signifikanz wird 2-seitig angegeben.

Zwischen dem Vorwärtsschlagvolumen und der CSA bestand ein signifikanter Zusammenhang ($r=0,570$; $p=0,003$; $n=25$). Ebenso zwischen dem Vorwärtsschlagvolumen und der Anzahl der zentralen Apnoen ($r=0,410$; $p=0,042$; $n=25$).

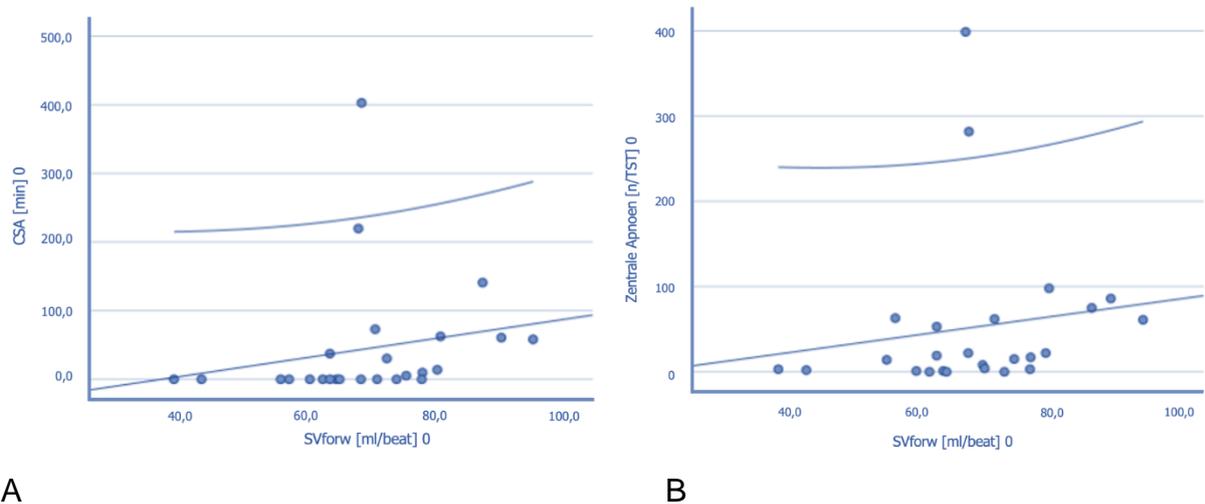
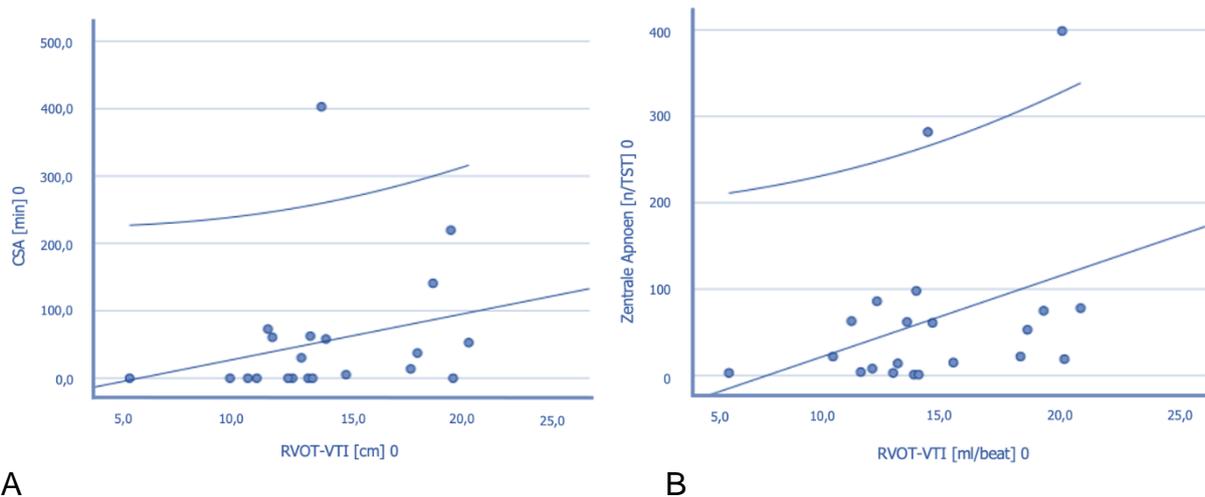


Abbildung 19 (A) Abhängigkeit der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) vom Vorwärtsschlagvolumen (SVforw) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,570$; $p=0,003$; $n=25$) (B) Abhängigkeit der Anzahl der zentralen Apnoen vom Vorwärtsschlagvolumen (SVforw) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,410$; $p=0,042$; $n=25$)

Ein statistischer Trend konnte zwischen dem linksatrialen Volumen und der CSA erhoben werden mit $r=0,325$ ($p=0,098$; $n=27$).

Das Zeitintegral der Geschwindigkeit des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT-VTI) zeigte eine signifikante Korrelation zu der CSA mit $r=0,434$ ($p=0,49$; $n=21$) sowie ein statistischer Trend mit der Anzahl der zentralen Apnoen ($r=0,381$; $p=0,088$; $n=21$).



A *Abbildung 20 (A)* Abhängigkeit der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) vom Zeitintegral der Geschwindigkeit des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT-VTI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,434$; $p=0,49$; $n=21$) **(B)** Abhängigkeit der Anzahl der zentralen Apnoen vom Zeitintegral der Geschwindigkeit des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT-VTI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,381$; $p=0,088$; $n=21$)

Ebenfalls bestand im Vergleich der TAPSE und der minimalen Sauerstoffsättigung bei SBAS ein statistischer Trend ($r=0,383$; $p=0,071$; $n=23$).

Auch bei der Aortenöffnungsfläche korreliert mit der Dauer der CSA war ein statistischer Trend zu verzeichnen ($r=0,353$; $p=0,083$; $n=25$).

3.12 Korrelation Schlaf- und Echokardiographieparameter postinterventionell (Zeitpunkt 1)

Nach erfolgter TAVI wurden erneut Messungen hinsichtlich Schlaf und kardialer Funktion an den Studienteilnehmern durchgeführt.

Ein statistischer Trend bestand zwischen der LVEF und der minimalen Sauerstoffsättigung ($r=0,335$; $p=0,053$; $n=34$).

Signifikante Zusammenhänge konnten zwischen der LAV und dem Index aller SBAS ($r=0,353$; $p=0,04$; $n=34$) und der LAV und der minimalen Sauerstoffsättigung bei SBAS ($r=-0,357$; $p=0,038$; $n=34$) erhoben werden. Bei Letzterem bestand eine negative Korrelation.

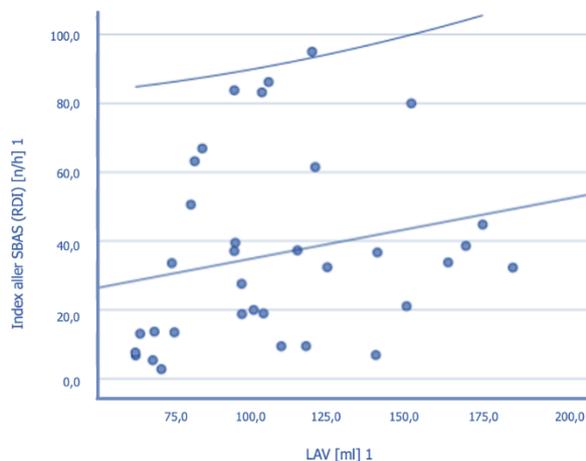


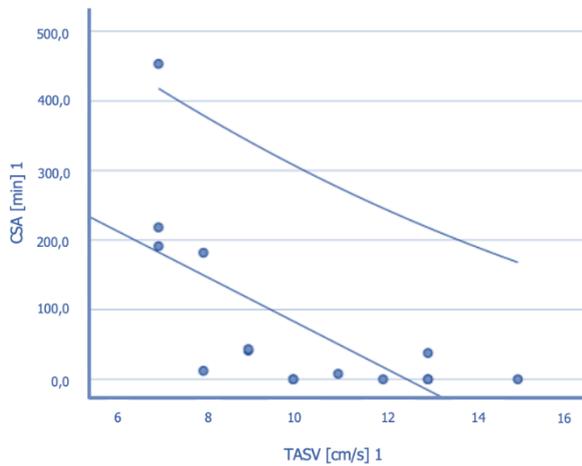
Abbildung 21 Abhängigkeit des Index der SBAS (RDI) vom linksatrialen Volumen (LAV) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,353$; $p=0,04$; $n=34$)

Die RAarea korrelierte signifikant mit der Dauer der CSA ($r=0,346$; $p=0,042$; $n=35$), dem Index aller SBAS ($r=0,363$; $p=0,040$; $n=35$) und negativ mit der minimalen Sauerstoffsättigung bei SBAS ($r=-0,528$; $p=0,001$; $n=35$).

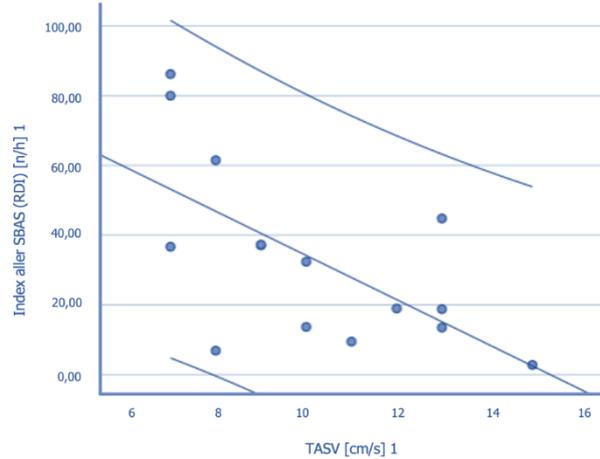
Ebenso eine negative signifikante Korrelation bestand zwischen der RVOTprox und der minimalen Sauerstoffsättigung bei SBAS mit $r=-0,454$ ($p=0,013$; $n=29$).

Des Weiteren zeigten sich negative, signifikante Zusammenhänge zwischen der TAPSE und der Dauer der CSA ($r=-0,425$; $p=0,049$; $n=22$) sowie der TAPSE und der Anzahl der zentralen Apnoen ($r=-0,465$; $p=0,029$; $n=22$).

Auch die TASV korrelierte im Negativen signifikant mit der Dauer der CSA ($r=-0,823$; $p=0,000$; $n=15$), mit dem Index aller SBAS ($r=-0,583$; $p=0,023$; $n=15$) und mit der Anzahl der zentralen Apnoen ($r=-0,708$; $p=0,003$; $n=15$). Ein statistischer Trend im Rahmen einer negativen Korrelation bestand zwischen der TASV und der Anzahl der obstruktiven Apnoen ($r=-0,505$; $p=0,055$; $n=15$).

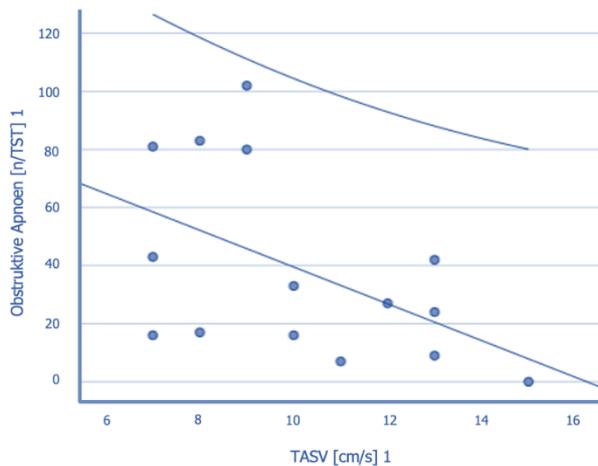


A

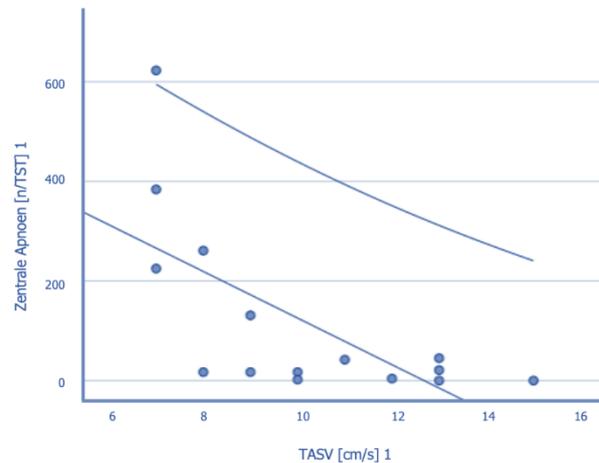


B

Abbildung 22 (A) Abhängigkeit der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) von der TASV nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=-0,823$; $p=0,000$; $n=15$) (B) Abhängigkeit des Index der SBAS (RDI) von der TASV nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=-0,583$; $p=0,023$; $n=15$)



A



B

Abbildung 23 (A) Abhängigkeit der Anzahl der obstruktiven Apnoen von der TASV nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=-0,505$; $p=0,055$; $n=15$) (B) Abhängigkeit der Anzahl der zentralen Apnoen und der TASV nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=-0,708$; $p=0,003$; $n=15$)

Zwischen der Aortenöffnungsfläche und der Dauer der CSA konnte ein statistischer Trend mit $r=0,434$ erhoben werden ($p=0,093$; $n=16$).

3.13 Korrelation Schlaf- und Echokardiographieparameter

Follow up (FU)

Im Follow-up drei Monate nach TAVI zeigten sich unter anderem nicht signifikante Zusammenhänge, die allerdings einen hohen Korrelationskoeffizienten aufwiesen. So zum Beispiel Vorwärtsschlagvolumen (SVforw) und die Dauer der CSA ($r=0,433$; $p=0,107$; $n=15$).

Zwischen dem Vorwärtsschlagvolumen und der Anzahl der zentralen Apnoen konnte ein statistischer Trend mit $r=0,457$ beobachtet werden ($p=0,087$; $n=15$).

Die LAV korrelierte mit dem Index aller SBAS signifikant ($r=0,413$; $p=0,040$; $n=25$) und in der Anzahl der obstruktiven Apnoen lag ein statistischer Trend vor ($r=0,378$; $p=0,062$; $n=25$).

Die RAarea zeigte signifikante Korrelationen mit dem Index aller SBAS ($r=0,559$; $p=0,004$; $n=25$), mit der Anzahl der obstruktiven Apnoen ($r=0,505$; $p=0,010$; $n=25$) und der Anzahl der zentralen Apnoen ($r=0,480$; $p=0,015$; $n=25$).

3.14 Korrelation Schlaf- und Rechtsherzkatheterparameter

präinterventionell (Zeitpunkt 0)

In der Ausgangsuntersuchung ergab sich ein statistischer Trend zwischen dem diastolischen Druck im rechten Ventrikel und dem Index aller SBAS ($r=0,380$; $p=0,081$; $n=22$), ebenso zwischen dem diastolischen Druck in der Pulmonalarterie und der Dauer der CSA ($r=0,421$; $p=0,051$; $n=22$) sowie der Anzahl der zentralen Apnoen ($r=0,417$; $p=0,053$; $n=22$).

Der diastolische Druck in dem linken Ventrikel hing signifikant mit der Dauer der CSA zusammen ($r=0,531$; $p=0,016$; $n=20$) und mit der Anzahl der zentralen Apnoen ($r=0,462$; $p=0,041$; $n=20$). Ein statistischer Trend bestand zwischen dem diastolischen Druck im linken Ventrikel und der Anzahl der obstruktiven Apnoen ($r=0,381$; $p=0,097$; $n=20$) sowie der minimalen Sauerstoffsättigung bei SBAS ($r=-0,442$; $p=0,051$; $n=20$).

Auch zwischen dem mittleren Druck in der Pulmonalarterie und der Dauer der CSA ($r=0,394$; $p=0,070$; $n=22$) und dem mittleren PCWP und der Dauer der CSA ($r=0,416$; $p=0,054$; $n=22$) konnte ein statistischer Trend beobachtet werden.

3.15 Korrelation Schlaf und Sättigung/pulmonaler Widerstand

In der Ausgangssituation konnte ausschließlich ein statistischer Trend zu einer negativen Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie und der Dauer der CSA erhoben werden ($r=-0,390$; $p=0,069$; $n=20$).

4 Diskussion

Diese prospektive klinische Studie zeigte starke Zusammenhänge zwischen fortgeschrittenen Aortenstenosen und schlafbezogenen Atemstörungen sowie einen relevanten Einfluss einer katheterbasierten Therapie des Vitiums.

4.1 Auswertung Patientenkollektiv

Die Prävalenz von SBAS bei Patienten mit Herzinsuffizienz bei Aortenstenose ist sehr hoch (Oldenburg et al. 2007). In dieser Studie zeigten zum Zeitpunkt der Ausgangsuntersuchung 90,9% der eingeschlossenen Patienten einen $AHI \geq 5/h$ und damit per Definition eine SBAS. Bei 38,6% der untersuchten Patienten waren diese schwergradig ausgeprägt. In der Studie von Prinz et al. wurde eine Schlafapnoe bei 71% der Patienten mit schwerer Aortenstenose diagnostiziert, wobei 55% der Patienten unter einem mittelschweren bis schweren Schlafapnoesyndrom litten (Prinz et al. 2011). Wir sahen 65,9% der Patienten mit mittel- bis schwergradigem Schlafapnoesyndrom. Die erfassten Daten konnten weiterhin eine Komorbidität zwischen Herzinsuffizienz und der Cheyne-Stokes-Atmung nachweisen. In ähnlichen Untersuchungen der Vergangenheit wurde die hohe Prävalenz bestätigt. So erfasste eine polnische Studie, die Patienten mit Herzinsuffizienz hinsichtlich SBAS untersuchte, eine analoge Verteilung der Häufigkeiten. Auch hier dominierte ein schwergradiges SAS vor mittelschwerer und leichter Ausprägung. Ungefähr 10% der Probanden zeigten auch in unserer Untersuchung kein SAS (Simionescu et al. 2023).

Ebenfalls war das männliche Geschlecht ein Risikofaktor für das Auftreten schlafbezogener Atemstörungen. Auch ein erhöhter BMI korrelierte signifikant mit dem RDI, wie es auch bereits vorliegende Studien zeigten (Sin et al. 1999; Arzt et al. 2016).

4.2 Schlafparameter

In den vorliegenden Daten veränderten sich diverse Parameter, die im Zusammenhang mit den SBAS stehen. Der RDI war initial signifikant kleiner als postinterventionell und tendenziell kleiner als im 3-Monats-FU.

Die Verschlechterung des RDI von der Ausgangsmessung zur Messung nach TAVI lässt sich durch die Intervention an sich erklären. Hierzu wurde 2015 eine Studie durchgeführt, die das Auftreten von SBAS nach einer Operation untersuchte. Die Daten zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen Alter und RDI präoperativ und dem Auftreten von SBAS postoperativ. Je älter die Patienten und je höher der RDI vor dem Eingriff waren, desto höher war das Risiko für mittelschwere bis schwere SBAS nach der OP. Hierbei kam es vor allem zu einem Anstieg der obstruktiven Apnoen und Hypopnoen, in geringerem Maße der zentralen Apnoen (Chung et al. 2015).

Diese Beobachtung deckt sich mit den hier erhobenen Ergebnissen. Die Anzahl der obstruktiven, hier allerdings auch der zentralen Ereignisse ist postinterventionell angestiegen. Daraus ergibt sich der höhere RDI im Vergleich zur Ausgangsmessung. Im Verlauf blieben die obstruktiven Apnoen auf diesem hohen Level. Zentrale Atemereignisse sowie die für herzinsuffiziente Patienten charakteristische Cheyne-Stokes-Atmung waren 3 Monate nach Intervention signifikant geringer als noch vor TAVI.

Auch die Studie von Linhart et al. befasste sich mit den Auswirkungen der TAVI auf SBAS. Hier bestanden die Resultate in der Reduktion des RDI und deutlicher Verbesserung der Ausprägung der SBAS insbesondere der zentralen Schlafapnoe bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv (Linhart et al. 2013).

In der hier vorliegenden Studie wurden Patienten untersucht, die sich aufgrund einer schweren Aortenstenose einer TAVI unterzogen. Dass die Apnoen, die obstruktiver Genese sind, sich nicht gebessert haben, lässt sich neben der oben beschriebenen schädlichen Wirkung der Intervention auf die SBAS an sich sowie anhand des Pathomechanismus der Entstehung des OSAS erklären. Das OSAS kann als eigenständige Erkrankung angesehen werden, ausgelöst durch den Kollaps des Pharynx im Schlaf (Floras 2014). Eine begleitende Herzinsuffizienz begünstigt das OSAS durch die damit einhergehende Hypervolämie. Die Apnoen führen ihrerseits zu weiteren kardiovaskulären Komplikationen (Bradley und Floras 2003a). Im Gegensatz dazu geht das ZSAS erst als Komplikation der kardialen Dysfunktion hervor und steht des Weiteren in bidirektionalem Verhältnis zur Herzinsuffizienz (Bradley und Floras 2003b). Belegt ist dieser Mechanismus durch die Verbesserung des ZSAS bei

Therapie der Herzinsuffizienz (Sinha et al. 2004). Zudem zählt zu den Risikofaktoren für das OSAS ein hoher BMI (Sin et al. 1999). Von einer relevanten Gewichtsreduktion bei den untersuchten Patienten innerhalb der drei Monate nach Intervention ist nicht auszugehen.

Patienten mit Herzinsuffizienz neigen zu einem erhöhten PCWP (Andreas et al. 1996). Mit der TAVI wird zudem durch eine Sanierung der Aortenklappenstenose die Nachlast und somit die pulmonale Stauung gesenkt. Die pathophysiologische Kaskade mit der Aktivierung vagaler Rezeptoren in der Lunge durch diese pulmonale Stauung, die ihrerseits zu Hyperventilation und damit zu Hypokapnie führen, die dann wiederum die Unterdrückung der Atmung nach sich zieht, wodurch es zur Apnoe kommt, wird unterbunden (Bradley et al. 2003; Lorenzi-Filho et al. 2002; Guazzi und Naeije 2017).

Aggraviert wird dieser Mechanismus durch die nächtliche Flüssigkeitsverschiebung bei kardial bedingten Ödemen, die in horizontaler Lage nicht nur in den Rachen verlagert werden und eine OSA verursachen, sondern ebenfalls die pulmonale Stauung erhöhen und damit die Entstehung des ZSAS und speziell der CSA beeinflussen (Shepard et al. 1996; Yumino et al. 2010).

4.3 Kardiologische Parameter

In der Studie von Kusunose et al., die Zusammenhänge der Funktion des rechten Herzens und SBAS untersuchte, zeigte sich zwischen den echokardiografischen Merkmalen und dem RDI keine Korrelation. Eine schwache signifikante Korrelation bestand dort zwischen dem linksventrikulären Masseindex und dem RDI (Kusunose et al. 2016). In unserer Studie konnte eine signifikante Korrelation direkt nach TAVI zwischen dem linksatrialen Volumen und dem RDI nachgewiesen werden. Auch weitere Ergebnisse sprachen für einen Zusammenhang zwischen der Funktionalität des Herzens und der Schwere der SBAS. Linhart et al. konnten ähnliche Aussagen treffen. Signifikant verbesserte sich in deren Studie die LVEF. Das linksatriale Volumen verringerte sich nach TAVI (Linhart et al. 2013).

Weiterhin beobachten wir signifikante Korrelationen des SVforw mit der Dauer der CSA ($r=0,570$; $p=0,003$; $n=25$) sowie des SVforw mit den zentralen Apnoen ($r=0,410$; $0,042$; $n=25$) präinterventionell. Ein statistischer Trend wurde zwischen der AÖF und

der Dauer der CSA verzeichnet ($r=0,353$; $p=0,083$; $n=25$). Wir vermuten, dass dies Folgen der daraus resultierenden zentralen Minderperfusion sein könnten. Entsprechend beobachteten wir auch einen statistischen Trend zu einer Abhängigkeit zwischen TAPSE und der minimalen Sauerstoffsättigung bei SBAS präinterventionell.

Die Studie von Dimitriadis et al. bestätigt diese Tendenz der RV-Dysfunktion unter SBAS und deren Verbesserung nach TAVI (Dimitriadis et al. 2013). In der hier vorgestellten Studie sahen wir postinterventionell, dass die RAarea negativ signifikant mit der Dauer der CSA, dem Index aller SBAS (RDI) und der minimalen Sauerstoffsättigung korrelierte. Ebenso bestand eine signifikante negative Korrelation zwischen RVOTprox und der minimalen Sauerstoffsättigung. Auch die TAPSE korrelierte postinterventionell signifikant negativ mit der Dauer der CSA und der Anzahl der zentralen Apnoen. Hier konnte gezeigt werden, dass mit verbesserter rechtsventrikulärer Funktion sich die Dauer der CSA sowie die Anzahl der zentralen Apnoen reduzierte. Diese Aussage wird durch eine ebenfalls signifikante negative Korrelation zwischen TASV und der Dauer der CSA, dem Index aller SBAS und der Anzahl der zentralen Apnoen unterstützt.

Postinterventionell bestanden weiterhin signifikante Zusammenhänge zwischen dem linksatrialen Volumen und dem RDI sowie ein negativer signifikanter Zusammenhang mit der minimalen Sauerstoffsättigung. Javaheri et al. beschrieben bereits, dass das Vorliegen einer zentralen Schlafapnoe signifikant mit einer erhöhten Masse bzw. Volumen des linken Ventrikels assoziiert ist (Javaheri et al. 2017).

Auch im 3-Monats-Follow-up bestätigte sich dieser Zusammenhang zwischen linksatrialem Volumen und dem Index aller SBAS. Ein statistischer Trend zeigte sich zudem mit der Anzahl der obstruktiven Apnoen.

Auch sahen wir eine signifikante Korrelation der RAarea mit dem Index aller SBAS, der Anzahl der obstruktiven und der Anzahl der zentralen Apnoen. Diese Ergebnisse können auf andere Studien übertragen werden, die durch therapeutische Intervention eine Verbesserung der SBAS erzielten, die sich wiederum auf die Herzinsuffizienz auswirkte und vice versa (Magalang et al. 2009).

Ebenso bestand wieder eine negative signifikante Korrelation zwischen TASV und dem Index aller SBAS sowie der Anzahl der obstruktiven Apnoen.

Die Auswirkung der obstruktiven Schlafapnoe auf die Funktion des rechten Herzens mit Vergrößerung des rechten Ventrikels und rechtsventrikulärer Dysfunktion bei mittelschwerer bis schwergradiger Ausprägung des OSAS sind bereits bekannt (Harańczyk et al. 2021).

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass es einiger Zeit bedarf, ehe kardiale Umbauprozesse bei veränderter Hämodynamik nach TAVI stattgefunden haben, was bei Interpretation der postinterventionell gemessenen Werte berücksichtigt werden sollte.

4.4 Rechtsherzkatheter und Schlaf

Dass es zu schlechteren Werten in der Schlafdiagnostik bei Belastung des rechten Herzens kommt, zeigten auch weitere Ergebnisse. So stieg mit dem diastolischen Druck im rechten Ventrikel auch der Index aller SBAS. Der diastolische Druck in der Pulmonalarterie führte ebenfalls zu vermehrter CSA und vermehrten zentralen Apnoen. Auch die Studie von Ulrich et al. bestätigen den Einfluss des rechten Herzens auf SBAS (Ulrich et al. 2008). Bekannt ist zudem, dass SBAS mit der wiederholt eintretenden Hypoxämie in den Apnoen sich ungünstig auf die pulmonale Hämodynamik auswirken, indem der Sauerstoffmangel eine Verengung der Lungengefäße verursacht (Marrone und Bonsignore 2002).

Ebenso war bei erhöhtem diastolischem Druck im linken Ventrikel die Dauer der CSA und auch die Anzahl der zentralen Apnoen erhöht. Ein statistischer Trend zeigte sich bei diastolischem Druck im linken Ventrikel und Anzahl der obstruktiven Apnoen sowie der minimalen Sauerstoffsättigung. Dass ein statistischer Trend auch zwischen dem mittleren Druck in der Pulmonalarterie und der Dauer der CSA besteht sowie zwischen dem mittleren PCWP und der Dauer der CSA, konnten in ähnlicher Weise andere Studien in der Vergangenheit ebenfalls nachweisen. So kamen Oldenburg et al. sowie Bitter et al. zu dem Ergebnis, dass bei vorliegender zentraler Schlafapnoe der pulmonalarterielle Druck und der PCWP signifikant größer waren im Vergleich zu Patienten ohne SBAS (Oldenburg et al. 2009; Bitter et al. 2009).

Auch in unserer Studie war der mittlere Pulmonalarteriendruck im Vergleich zum Normwert erhöht ($28,50 \pm 10,67$ mmHg; $n=22$). Die pulmonale Stauung, die aufgrund

des Rückstaus hinter der Aortenklappenstenose mit zunehmendem Druck im linken Ventrikel hervorgerufen wird, führt ihrerseits zu einer progredienten Belastung des rechten Herzens. Dieser Pathomechanismus, der die fortschreitende Dysfunktion sowohl des linken als auch des rechten Herzens erklärt, führt außerdem im Verlauf zur Verschlechterung der SBAS. Die wiederum wirkt sich negativ auf die Herzerkrankung aus (Hla et al. 2015; Young et al. 2008). Zudem sahen wir einen statistischen Trend im Sinne einer negativen Korrelation zwischen der Sauerstoffsättigung in der Pulmonalarterie und der Dauer der CSA. Dies deckt sich ebenfalls mit den erhobenen Daten der eben genannten Studie, in der Patienten mit zentraler Schlafapnoe eine niedrigere Sauerstoffsättigung in der Lungenarterie zeigten (Oldenburg et al. 2009).

Nach TAVI ist das Herz-Kreislaufsystem neuen hämodynamischen Verhältnissen ausgesetzt. Limitierend in unserer Studie sind die fehlenden Messungen im Rahmen einer Rechtsherzkatheteruntersuchung im weiteren Verlauf. So bleiben die exakten Zusammenhänge von Hämodynamik und Sättigung und den in der Polygraphie gemessenen Parametern ungeklärt. Allerdings muss die Indikation für diese invasive Methode bei nicht zwingender klinischer Notwendigkeit kritisch gestellt werden.

Weitere, die Messungen unserer Studie beeinflussende Störfaktoren sind das subjektive Befinden der Patienten präinterventionell mit Blick auf einen Eingriff am Herzen und die ungewohnte Umgebung im Krankenhaus verglichen mit der Untersuchung im häuslichen Umfeld. Vor allem unmittelbar postinterventionell haben sich die erhobenen Messwerte im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung bei zentralen Apnoen und CSA zwar nicht signifikant, aber tendenziell verschlechtert. Einen Einfluss darauf könnte neben den Folgen der Narkose (Chung et al. 2015) auch der allgemeine Stress durch den Eingriff und das Setting auf der IMC haben.

5 Zusammenfassung

Das bereits erforschte bidirektionale Verhältnis von Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atemstörungen konnte auch in unserer Studie herausgestellt werden. Patienten mit schwerer Aortenstenose, die eine TAVI erhielten, zeigten präinterventionell zu 90,9% ein SAS (schwergradig 38,6%, mittelgradig 27,3%, leichtgradig 25,0%). Eine für Herzinsuffizienz typische Cheyne-Stokes-Atmung konnte bei 40,9% der Patienten nachgewiesen werden.

Als weitere Fragestellung wurde in unserer Studie untersucht, ob die TAVI neben der Verbesserung der Herzfunktion Einfluss auf zentrale Atemregulationsstörungen hat. Hier zeigten die Ergebnisse zwar initial einen Anstieg des RDI von präinterventionell zu postinterventionell ($36,5 \pm 26,5/h$ vs. $25,3 \pm 19,0/h$; $p=0,010$). Vergleicht man allerdings die Messung vor der Intervention mit der 3-Monats-Kontrolle, stellten sich positive Auswirkungen im Hinblick auf die Anzahl der zentralen Apnoen und die Dauer der periodischen Cheyne-Stokes-Atmung dar. Die zentralen Apnoen zeigten nach 3 Monaten eine signifikante Reduktion im Vergleich zur präinterventionellen Messung ($16,2 \pm 38,7/TST$ vs. $51,9 \pm 99,3/TST$; $p=0,007$) und auch die Dauer der CSA nahm ab ($47,1 \pm 94,2$ min vs. $12,1 \pm 44,7$ min; $p=0,013$).

Als Fazit lässt sich festhalten, dass es noch weiterer Forschung bedarf, man aber insgesamt von einem Benefit für Patienten mit symptomatischer Aortenstenose, die eine TAVI erhalten, sowohl im Hinblick auf das Herzleiden als auch auf die Schlafqualität ausgehen kann. Um frühzeitig eine begleitende SBAS bei an Herzerkrankungen leidenden Patienten festzustellen und adäquat zu therapieren, sollten standardmäßige Screeninguntersuchungen in Betracht gezogen werden. Auch die Versorgung der Herzerkrankung wie eine TAVI bei schwerer Aortenstenose sollte rechtzeitig erfolgen, da die negativen Effekte bei fortschreitender Erkrankung auch auf den Schlaf wirken und durch die wechselseitige Krankheitsbeeinflussung eine Negativspirale an Komplikationen ausgelöst werden kann. Die positiven Effekte einer interventionellen Therapie begleitend von einer engen interdisziplinären Zusammenarbeit ermöglichen den Patienten einen Zugewinn an Lebensqualität auf verschiedenen Ebenen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Kitahara H, Tsunemoto H et al.: Valve repair improves central sleep apnea in heart failure patients with valvular heart diseases. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 73 (11), S. 2148–2153 (2009).
2. American Academy of Sleep Medicine (Hg.): Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Technologie und technische Spezifikationen. Unter Mitarbeit von Iber C A-I S, Chesson AL, Quan SF. 1. Aufl.: Steinkopff (2008).
3. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H: Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. In: *Journal of the American College of Cardiology* 27 (6), S. 1486–1490 (1996).
4. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J: Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. In: *European heart journal* 27 (9), S. 1106–1113 (2006).
5. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E et al.: Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. In: *JACC. Heart failure* 4 (2), S. 116–125 (2016).
6. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD: Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 172 (11), S. 1447–1451 (2005).
7. Belch JJ, Bridges AB, Scott N, Chopra M: Oxygen free radicals and congestive heart failure. In: *British heart journal* 65 (5), S. 245–248 (1991).
8. Benedict CR, Shelton B, Johnstone DE, Francis G, Greenberg B, Konstam M et al.: Prognostic significance of plasma norepinephrine in patients with asymptomatic left ventricular dysfunction. SOLVD Investigators. In: *Circulation* 94 (4), S. 690–697 (1996).
9. Berssenbrugge, A.; Dempsey, J.; Iber, C.; Skatrud, J.; Wilson, P. (1983): Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. In: *The Journal of physiology* 343, S. 507–524.
10. Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O: Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. In: *European journal of heart failure* 11 (6), S. 602–608 (2009).
11. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS: Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. In: *Chest* 119 (6), S. 1827–1835 (2001).
12. Bradley TD, Floras JS: Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. In: *Circulation* 107 (12), S. 1671–1678 (2003a).
13. Bradley TD, Floras JS: Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. In: *Circulation* 107 (13), S. 1822–1826 (2003b).

14. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K et al.: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. In: *The New England journal of medicine* 353 (19), S. 2025–2033 (2005).
15. Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, Ando S-I, Floras JS: Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. In: *Clinical science (London, England : 1979)* 104 (3), S. 231–238 (2003).
16. Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML: Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. In: *Circulation* 61 (3), S. 626–633 (1980).
17. Brouri F, Hanoun N, Mediani O, Saurini F, Hamon M, Vanhoutte PM, Lechat P: Blockade of beta 1- and desensitization of beta 2-adrenoceptors reduce isoprenaline-induced cardiac fibrosis. In: *European journal of pharmacology* 485 (1-3), S. 227–234 (2004).
18. Buchner S, Eglseer M, Debl K, Hetzenecker A, Luchner A, Husser O et al.: Sleep disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction. In: *The European respiratory journal* 45 (3), S. 680–690 (2015).
19. Carr MJ, Udem BJ: Bronchopulmonary afferent nerves. In: *Respirology* 8 (3), S. 291–301 (2003).
20. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI: Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. In: *Sleep & breathing* 7 (3), S. 105–110 (2003a).
21. Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI: Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. In: *Sleep Medicine* 4 (3), S. 225–228 (2003b).
22. Chung F, Liao P, Yang Y, Andrawes M, Kang W, Mokhlesi B, Shapiro CM: Postoperative sleep-disordered breathing in patients without preoperative sleep apnea. In: *Anesthesia and analgesia* 120 (6), S. 1214–1224 (2015).
23. Churchill ED, Cope O: The rapid shallow breathing resulting from pulmonary congestion and edema. In: *The Journal of experimental medicine* 49 (4), S. 531–537 (1929).
24. Coffey S, Cox B, Williams MJA: The prevalence, incidence, progression, and risks of aortic valve sclerosis: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of the American College of Cardiology* 63 (25 Pt A), S. 2852–2861 (2014).
25. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Lura D, Francis GS et al.: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. In: *The New England journal of medicine* 311 (13), S. 819–823 (1984).
26. Communal C, Singh K, Pimentel DR, Colucci WS: Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the beta-adrenergic pathway. In: *Circulation* 98 (13), S. 1329–1334 (1998).
27. Corrigendum to: 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the

- European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). In: *European heart journal* 44 (15), S. 1312 (2023).
28. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E et al.: Rationale and design of the SERVE-HF study: treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive servo-ventilation in patients with chronic heart failure. In: *European journal of heart failure* 15 (8), S. 937–943 (2013).
 29. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E et al.: Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. In: *The New England journal of medicine* 373 (12), S. 1095–1105 (2015).
 30. Dimitriadis Z, Wiemer M, Scholtz W, Faber L, Piper C, Bitter T et al.: Sleep-disordered breathing in patients undergoing transfemoral aortic valve implantation for severe aortic stenosis. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 102 (12), S. 895–903 (2013).
 31. Floras JS: Sleep apnea and cardiovascular risk. In: *Journal of cardiology* 63 (1), S. 3–8 (2014).
 32. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, Kirlin PC, Nicklas J, Liang CS et al.: Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). In: *Circulation* 82 (5), S. 1724–1729 (1990).
 33. Franklin KA, Sandström E, Johansson G, Bålfors EM: Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 83 (4), S. 1184–1191 (1997).
 34. Guazzi M, Naeije R: Pulmonary Hypertension in Heart Failure: Pathophysiology, Pathobiology, and Emerging Clinical Perspectives. In: *Journal of the American College of Cardiology* 69 (13), S. 1718–1734 (2017).
 35. Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, Levy D, O'Connor GT, Larson MG et al.: Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing: the Framingham Heart Study. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 164 (6), S. 933–938 (2001).
 36. Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD: Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 154 (2 Pt 1), S. 376–381 (1996).
 37. Hanly P, Zuberi-Khokhar N: Daytime sleepiness in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration. In: *Chest* 107 (4), S. 952–958 (1995).
 38. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS: Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153 (1), S. 272–276 (1996).
 39. Harańczyk M, Koniecznyńska M, Płazak W: Influence of obstructive sleep apnea on right heart structure and function. In: *Advances in respiratory medicine* 89 (5), S. 493–500 (2021).

40. Hein L, Altman JD, Kobilka BK: Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. In: *Nature* 402 (6758), S. 181–184 (1999).
41. Herold G: Innere Medizin 2014. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln (2014).
42. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ, Peppard PE: Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. In: *Sleep* 38 (5), S. 677–684 (2015).
43. Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ, Brown CR: Effects of nasal O2 on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. In: *Sleep* 22 (8), S. 1101–1106(1999a).
44. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. In: *Circulation* 97 (21), S. 2154–2159 (1998).
45. Javaheri S: A Mechanism of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. In: *The New England Journal of medicine* 341 (13), S. 949–954 (1999b).
46. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L: Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. In: *Journal of the American College of Cardiology* 49 (20), S. 2028–2034 (2007).
47. Javaheri S, Sharma RK, Bluemke DA, Redline S: Association between central sleep apnea and left ventricular structure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. In: *Journal of sleep research* 26 (4), S. 477–480 (2017).
48. Jia L, Fan J, Cui W, Liu S, Li N, Lau WB et al.: Endothelial Cell-Derived Microparticles from Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypoxia Syndrome and Coronary Artery Disease Increase Aortic Endothelial Cell Dysfunction. In: *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology* 43 (6), S. 2562–2570 (2017).
49. Jordan W, Cohrs S, Degner D, Meier A, Rodenbeck A, Mayer G. et al.: Evaluation of oxidative stress measurements in obstructive sleep apnea syndrome. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 113 (2), S. 239–254 (2006).
50. Jung HH, Han H, Lee JH: Sleep apnea, coronary artery disease, and antioxidant status in hemodialysis patients. In: *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 45 (5), S. 875–882 (2005).
51. Kaye DM, Lefkovits J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD: Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. In: *Journal of the American College of Cardiology* 26 (5), S. 1257–1263 (1995).
52. Keith M, Geranmayegan A, Sole MJ, Kurian R, Robinson A, Omran AS, Jeejeebhoy KN: Increased oxidative stress in patients with congestive heart failure. In: *Journal of the American College of Cardiology* 31 (6), S. 1352–1356 (1998).

53. Keymel S, Hellhammer K, Zeus T, Merx M, Kelm M, Steiner S: Severe aortic valve stenosis in the elderly: high prevalence of sleep-related breathing disorders. In: *Clinical interventions in aging* 10, S. 1451–1456 (2015).
54. Koehler U, Apelt S, Augsten M, Dette F, Jerrentrup L, Langanke J, Cassel W: Tagesschläfrigkeit bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) - pathogenetische Faktoren. In: *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 65 (3), S. 137–142 (2011).
55. Koehler U, Hildebrandt O, Nell C, Thiem K, Sibai E, Gross V, Grimm W: Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz: nur diagnostischer „Marker“ oder auch kardialer Risikofaktor? In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 139 (19), S. 1009–1014 (2014).
56. Krieger AC, Green D, Cruz MT, Modersitzki F, Yitta G, Jelic S et al.: Predictors of oxidative stress in heart failure patients with Cheyne–Stokes respiration. Sleep and Breathing. In: *Sleep & Breathing* 15 (4), S. 827–835 (2011).
57. Kusunose K, Phelan D, Seicean S, Seicean A, Collier P, Boden KA et al.: Relation of Echocardiographic Characteristics of the Right-Sided Heart With Incident Heart Failure and Mortality in Patients With Sleep-Disordered Breathing and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. In: *The American journal of cardiology* 118 (8), S. 1268–1273 (2016).
58. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P: Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. In: *Circulation* 99 (11), S. 1435–1440 (1999).
59. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al.: Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 28 (1), 1-39.e14 (2015).
60. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA et al.: Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. In: *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography* 18 (12), S. 1440–1463 (2005).
61. Lavie L: Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. In: *Sleep medicine reviews* 20, S. 27–45 (2015).
62. Leimbach WN, Wallin BG, Victor RG, Aylward PE, Sundlöf G, Mark AL: Direct evidence from intraneural recordings for increased central sympathetic outflow in patients with heart failure. In: *Circulation* 73 (5), S. 913–919 (1986).
63. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG et al.: Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. In: *The New England journal of medicine* 363 (17), S. 1597–1607 (2010).

64. Linhart M, Pabst S, Fistéra R, Ghanem A, Sinning J-M, Hammerstingl C et al.: Transcatheter valve implantation improves central sleep apnoea in severe aortic stenosis. In: *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* 9 (8), S. 923–928 (2013).
65. Linhart M, Sinning JM, Ghanem A, Kozhuppakalam FJ, Fistéra R, Hammerstingl C et al.: Prevalence and Impact of Sleep Disordered Breathing in Patients with Severe Aortic Stenosis. In: *PloS one* 10 (7), e0133176 (2015).
66. Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, Bradley TD: Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. In: *European Respiratory Journal* 19 (1), S. 37–40 (2002).
67. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D: Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. In: *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 60 (4), S. 333–344 (2005).
68. Magalang UJ, Richards K, McCarthy B, Fathala A, Khan M, Parinandi N, Raman SV: Continuous Positive Airway Pressure Therapy Reduces Right Ventricular Volume in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Cardiovascular Magnetic Resonance Study. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 5 (2), S. 110–114 (2009).
69. Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G: Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. In: *Circulation* 85 (2), S. 790–804 (1992).
70. Mansfield D: Raised Sympathetic Nerve Activity in Heart Failure and Central Sleep Apnea Is Due to Heart Failure Severity. In: *Circulation* 107 (10), S. 1396–1400 (2003a).
71. Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye DM, Naughton MT: The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. In: *Chest* 124 (5), S. 1675–1681 (2003b).
72. Marrone O, Bonsignore MR: Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. In: *Sleep medicine reviews* 6 (3), S. 175–193 (2002).
73. Mehra P, Mehta V, Sukhija R, Sinha AK, Gupta M, Girish MP, Aronow WS: Pulmonary hypertension in left heart disease. In: *Archives of medical science : AMS* 15 (1), S. 262–273 (2019).
74. Meredith IT, Eisenhofer G, Lambert GW, Dewar EM, Jennings GL, Esler MD: Cardiac sympathetic nervous activity in congestive heart failure. Evidence for increased neuronal norepinephrine release and preserved neuronal uptake. In: *Circulation* 88 (1), S. 136–145 (1993).
75. Möllmann H, Husser O, Blumenstein J, Liebetrau C, Dörr O, Kim W-K et al.: Lower mortality in an all-comers aortic stenosis population treated with TAVI in comparison to SAVR. In: *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society* 109 (5), S. 611–615 (2020).
76. Naughton MT: Pathophysiology and treatment of Cheyne-Stokes respiration. In: *Thorax* 53 (6), S. 514–518 (1998).
77. Oldenburg O, Lamp B, Töpfer V, Faber L, Teschler H, Horstkotte D: Prävalenz schlafbezogener Atemstörungen bei ischämischer und nicht-ischämischer

- Herzinsuffizienz. In: *Deutsche medizinische Wochenschrift* 132 (13), S. 661–666 (2007).
78. Oldenburg O, Bitter T, Wiemer M, Langer C, Horstkotte D, Piper C: Pulmonary capillary wedge pressure and pulmonary arterial pressure in heart failure patients with sleep-disordered breathing. In: *Sleep Medicine* 10 (7), S. 726–730 (2009).
 79. Paintal AS: Mechanism of stimulation of type J pulmonary receptors. In: *The Journal of physiology* 203 (3), S. 511–532 (1969).
 80. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. In: *The New England journal of medicine* 342 (19), S. 1378–1384 (2000).
 81. Plenge T, Müller-Ehmsen J: Schlafapnoe und Herzinsuffizienz. Herz. In: *Herz* 38 (6), S. 604–609 (2013).
 82. Prinz C, Bitter T, Oldenburg O, Faber L, Horstkotte D, Piper C: Sleep apnoea in severe aortic stenosis. In: *Postgraduate medical journal* 87 (1029), S. 458–462 (2011).
 83. Redeker NS, Hilkert R: Sleep and Quality of Life in Stable Heart Failure. In: *Journal of cardiac failure* 11 (9), S. 700–704 (2005).
 84. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E: Elevation of tumor necrosis factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. In: *Circulation* 101 (18), S. 2149–2153 (2000).
 85. Roberts AM, Bhattacharya J, Schultz HD, Coleridge HM, Coleridge JC: Stimulation of pulmonary vagal afferent C-fibers by lung edema in dogs. In: *Circulation Research* 58 (4), S. 512–522 (1986).
 86. Ryan CM, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D et al.: Shift in sleep apnoea type in heart failure patients in the CANPAP trial. In: *The European respiratory journal* 35 (3), S. 592–597 (2010).
 87. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT: Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? In: *Postgraduate medical journal* 85 (1010), S. 693–698 (2009).
 88. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT: Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. In: *Circulation* 112 (17), S. 2660–2667 (2005).
 89. S3-Leitlinie (2009). In: *Somnologie* 13 (S1), S. 1–160.
 90. Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W.: Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. In: *Archives of internal medicine* 157 (21), S. 2483–2487 (1997).
 91. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H: Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. In: *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 70 (1), S. 1–7 (2006).
 92. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K et al.: Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy.

- In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162 (2 Pt 1), S. 566–570 (2000).
93. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ et al.: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163 (1), S. 19–25 (2001).
 94. Shepard JW, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF: Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 153 (1), S. 250–254 (1996).
 95. Sies H: Oxidative stress: oxidants and antioxidants. In: *Experimental physiology* 82 (2), S. 291–295 (1997).
 96. Simionescu K, Łoboda D, Adamek M, Wilczek J, Gibiński M, Gardas R et al.: Relationships between Heart Chamber Morphology or Function and Respiratory Parameters in Patients with HFrEF and Various Types of Sleep-Disordered Breathing. In: *Diagnostics (Basel, Switzerland)* 13 (21) (2023).
 97. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD: Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 160 (4), S. 1101–1106 (1999).
 98. Sinha A-M, Skobel EC, Breithardt O-A, Norra C, Markus KU, Breuer C et al.: Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. In: *Journal of the American College of Cardiology* 44 (1), S. 68–71 (2004).
 99. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT: Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 162 (6), S. 2194–2200 (2000).
 100. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT: Influence of Pulmonary Capillary Wedge Pressure on Central Apnea in Heart Failure. In: *Circulation* 99 (12), S. 1574–1579 (1999).
 101. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM: Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 67 (5), S. 2101–2106 (1989).
 102. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM: Sympathetic-Nerve Activity during Sleep in Normal Subjects. In: *The New England journal of medicine* 328 (5) S. 303-307 (1993).
 103. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, Yu E, Ando S-I, Kaneko Y et al.: Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 46 (6), S. 1327–1332 (2005).
 104. Takimoto E, Kass DA: Role of oxidative stress in cardiac hypertrophy and remodeling. In: *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)* 49 (2), S. 241–248 (2007).
 105. Tanaka Y, Hino M, Mizuno K, Gemma A: Assessment of the relationship between right ventricular function and the severity of obstructive sleep-

- disordered breathing. In: *The clinical respiratory journal* 8 (2), S. 145–151 (2014).
106. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD: Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 156 (5), S. 1549–1555 (1997).
 107. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, Oral H, Young JB, Mann DL: Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). In: *Journal of the American College of Cardiology* 27 (5), S. 1201–1206 (1996).
 108. Ulrich S, Fischler M, Speich R, Bloch KE: Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary hypertension. In: *Chest* 133 (6), S. 1375–1380 (2008).
 109. van de Borne P, Oren R, Abouassaly C, Anderson E, Somers VK: Effect of Cheyne-Stokes respiration on muscle sympathetic nerve activity in severe congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. In: *The American journal of cardiology* 81 (4), S. 432–436 (1998).
 110. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ: Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. In: *British heart journal* 73 (3), S. 237–241 (1995).
 111. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ et al.: Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. In: *Sleep* 31 (8), S. 1071–1078 (2008).
 112. Yumino D, Kasai T, Kimmerly D, Amirthalingam V, Floras JS, Bradley TD: Differing effects of obstructive and central sleep apneas on stroke volume in patients with heart failure. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 187 (4), S. 433–438 (2013).
 113. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, S, M-C, Smith S, Newton GE et al.: Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. In: *Circulation* 121 (14), S. 1598–1605 (2010).
 114. Zeller J, Hetzenecker A, Arzt M: Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz: Epiphänomen oder wechselseitige Krankheitsbeeinflussung. In: *Pneumologie* 67 (03), S. 150–156 (2013).

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448165/figure/article-19395.image.f1/?report=objectonly>

Abbildung 2: https://www.mpo-mag.com/contents/view_breaking-news/2016-09-19/boston-scientific-receives-ce-mark-for-lotus-edge-valve-system/

Abbildung 3: <https://www.heart-valve-surgery.com/heart-surgery-blog/2012/09/05/corevalve-fda-conditional-approval-medtronic/>

Abbildung 4: <https://www.edwards.com/de/devices/Heart-Valves/Transcatheter-Sapient-3>

Abbildung 5: Flowchart des Patientenkollektivs

Abbildung 6: (A) Geschlechtsspezifische Unterschiede des Index SBAS (RDI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (männlich $34,1 \pm 20,0/h$ vs. weiblich $21,6 \pm 15,7/h$; $p=0,044$) (B) Geschlechtsspezifische Unterschiede der Anzahl der zentralen Apnoen bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (männlich $50,8 \pm 68,0/TST$ vs. weiblich $29,2 \pm 77,8/TST$; $p=0,038$)

Abbildung 7: Geschlechtsspezifische Unterschiede der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (männlich $51,9 \pm 96,7$ min vs. weiblich $18,6 \pm 46,4$ min; $p=0,073$)

Abbildung 8: Abhängigkeit des Index der SBAS (RDI) vom Body-Mass-Index (BMI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($p=0,017$; $r=0,359$; $n=44$)

Abbildung 9: Prävalenz von SBAS bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (kein SAS 9,1%, leichtgradig 25,0%, mittelgradig 27,3%, schwergradig 38,6%; $n=44$)

Abbildung 10: Anzahl der SBAS (RDI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach, 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (RDI 0 $25,3 \pm 19,0/h$ vs. RDI 1 $36,5 \pm 26,5/h$ vs. RDI FU $32,1 \pm 20,6/h$; RDI 0 – RDI 1 $p=0,010$; RDI 0 – RDI FU $p=0,029$; RDI FU – RDI 1 $p=0,706$; $n=22$)

Abbildung 11: Anzahl der obstruktiven Apnoen (OSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach, 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (OSA 0 $25,8 \pm 36,9/TST$ vs. OSA 1 $47,1 \pm 40,9/TST$ vs. OSA FU $58,0 \pm 88,1/TST$; Gesamtttest $p=0,061$; Mehrfachvergleiche wurden nicht durchgeführt; $n=22$)

Abbildung 12: Anzahl der zentralen Apnoen (ZSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach, 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (ZSA 0 $51,9 \pm 99,3$ /TST vs. ZSA 1 $89,1 \pm 161,8$ /TST vs. ZSA FU $16,2 \pm 38,7$ /h; ZSA 0 – ZSA 1 $p=0,651$; ZSA 0 – ZSA FU $p=0,007$; ZSA FU – ZSA 1 $p=0,024$; $n=22$)

Abbildung 13: Prävalenz der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation (Nachweis von CSA bei 40,9%, kein Nachweis von CSA bei 59,1%; $n=44$)

Abbildung 14: Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach, 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (CSA 0 $47,1 \pm 94,2$ min vs. CSA 1 $74,1 \pm 121,0$ min vs. CSA FU $12,1 \pm 44,7$ min; CSA 1 – CSA 0 $p=0,821$; CSA FU – CSA 1 $p=0,024$; CSA FU – CSA 0 $p=0,013$; $n=22$)

Abbildung 15: Vorwärtsschlagvolumen bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor und 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (SVforw 0 $71,74 \pm 13,63$ ml/beat vs. SVforw FU $81,9 \pm 11,48$ ml/beat; SVforw 0 – SVforw FU $p=0,014$; $n=10$)

Abbildung 16: Linksatiales Volumen (LAV) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor und nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (LAV 0 $71,74 \pm 13,63$ ml/beat vs. LAV 1 $81,9 \pm 11,48$ ml/beat; LAV 0 – LAV 1 $p=0,031$; $n=21$)

Abbildung 17: Fläche des rechten Vorhofs (RAarea) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor, nach und 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (RAarea 0 $23,6 \pm 5,94$ cm² vs. RAarea 1 $23,4 \pm 6,4$ cm² vs. RAarea FU $23,7 \pm 6,62$ cm²; RAarea 0 – RAarea 1 $p=1,000$; RAarea 1 – RAarea FU $p=1,000$; RAarea 0 – RAarea FU $p=1,000$; $n=22$)

Abbildung 18: TAPSE bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor und 3-Monats-Follow-up nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAPSE 0 $2,0 \pm 0,50$ cm vs. TAPSE FU $2,0 \pm 0,43$ cm; TAPSE 0 – TAPSE FU $p=1,000$; $n=15$)

Abbildung 19: (A) Abhängigkeit der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) vom Vorwärtsschlagvolumen (SVforw) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,570$; $p=0,003$; $n=25$) (B) Abhängigkeit der Anzahl der zentralen Apnoen vom Vorwärtsschlagvolumen (SVforw) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,410$; $p=0,042$; $n=25$)

Abbildung 20: (A) Abhängigkeit der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) vom Zeitintegral der Geschwindigkeit des rechtsventrikulären Ausflusstraktes (RVOT-VTI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,434$; $p=0,49$; $n=21$) (B) Abhängigkeit der Anzahl der zentralen Apnoen vom Zeitintegral der Geschwindigkeit des rechtsventrikulären

Ausflusstraktes (RVOT-VTI) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose vor Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,381$, $p=0,088$; $n=21$)

Abbildung 21: Abhängigkeit des Index der SBAS (RDI) vom linksatrialen Volumen (LAV) bei Patienten mit schwerer Aortenstenose nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=0,353$; $p=0,04$; $n=34$)

Abbildung 22: (A) Abhängigkeit der Dauer der Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) von der TASV nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=-0,823$; $p=0,000$; $n=15$) (B) Abhängigkeit des Index der SBAS (RDI) von der TASV nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=-0,583$; $p=0,023$; $n=15$)

Abbildung 23: (A) Abhängigkeit der Anzahl der obstruktiven Apnoen von der TASV nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=-0,505$; $p=0,055$; $n=15$) (B) Abhängigkeit der Anzahl der zentralen Apnoen und der TASV nach Transkatheter-Aortenklappenimplantation ($r=-0,708$; $p=0,003$; $n=15$)

8 Danksagung

Die Danksagung ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.

9 Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Einfluss einer katheterbasierten interventionellen Therapie von Aortenvitien auf zentrale Atemregulationsstörungen im Schlaf“

in der Klinik für Pneumologie

der Otto-von-Guericke-Universität / Medizinische Fakultät

Universitätsklinikum Magdeburg A.ö.R.

mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. Jens Schreiber und Dr. med. Sebastian Föllner

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Colbitz, den 11.03.2024

Linda Weigelt

10 Curriculum vitae

Der Lebenslauf ist in der Version aus Datenschutzgründen nicht enthalten.