

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Schwerpunkt Kardiologie
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkennziffer 1180)

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH

Standort Marburg (Lahn)

Direktor: Prof. Dr. B. Schieffer

Prognostische Bedeutung zentraler Schlafapnoen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

Dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Antonina Sosnovskaya

aus Bad Nauheim

Marburg 2016

Dekan:	Prof. Dr. H. Schäfer
Referent:	Prof. Dr. med. W Grimm
Korreferent:	Prof. Dr. med. U. Koehler
Eingereicht am:	24. Februar 2016
Prüfungstermin:	3. Mai 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

am

7. April 2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Fragestellung	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Fragestellung	2
2. Methodik	3
2.1 Studiendesign	3
2.1.1 Ein- / Ausschlusskriterien.....	3
2.1.2 Patientenrekrutierung.....	5
2.1.3 Einverständniserklärung und Ethik	5
2.2 Untersuchungen.....	5
2.2.2 Echokardiographie.....	6
2.2.3 Elektrokardiogramm.....	7
2.2.4 Laboruntersuchungen (Nierenfunktion)	7
2.3 Nachbeobachtung	8
2.4 Statistik	8
3. Ergebnisse	10
3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs	10
3.2 Ergebnisse der polysomnographischen Untersuchung	12
3.3. Vergleich von Patienten anhand des Schweregrades der zentralen Schlafapnoe	13
3.4 Prädiktoren für das Überleben ohne Herztransplantation.....	17

4. Diskussion.....	20
4.1 Prävalenz und prognostische Bedeutung der zentralen Schlafapnoe	20
4.2 Therapie der zentralen Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz.....	24
4.3 Limitationen der vorliegenden Arbeit	25
4.4 Schlussfolgerung	26
5. Zusammenfassung	27
6. Summary	28
7. Literaturverzeichnis	29
8. Anhang.....	35
8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer.....	35
8.2 Danksagung	35
8.3 Ehrenwörtliche Erklärung	36

1. Einleitung und Fragestellung

1.1 Einleitung

Bisher wurde in zahlreichen Studien eine obstruktive Schlafapnoe als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Bluthochdruck, Arteriosklerose und Hirninfarkt nachgewiesen. Insbesondere bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz ist die Häufigkeit und der Einfluss einer obstruktiven Schlafapnoe auf die Prognose von Patienten gut untersucht worden [7,8].

Im Gegensatz dazu gibt es nur wenige Studien, welche die Bedeutung der zentralen Schlafapnoe (ZSA) als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen, insbesondere bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht haben [27,43].

Es ist aus den Ergebnissen verschiedener Arbeitsgruppen bekannt, dass Patienten mit einer chronischen Herzinsuffizienz mit einer Prävalenz von ca. 21-82% an einer zentralen Schlafapnoe leiden [2,25,26]. Damit ist die zentrale Schlafapnoe die häufigste Atmungsstörung bei diesen Patienten und kommt in der Regel als Cheyne-Stokes-Atmung zum Ausdruck. Die große Spannweite der Prävalenz von zentraler Schlafapnoe in den Studien ist zum einen sicherlich durch Unterschiede in den untersuchten Patientenkollektiven und zum anderen durch unterschiedlich verwendete Definitionen zu erklären. Allgemein ist bekannt, dass die Symptome einer zentralen Schlafapnoe sich typischerweise meist recht unspezifisch äußern, die Beschwerden relativ gering sind und denen einer chronischen Herzerkrankung ähneln können. Daher werden von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, die z.B. unter einer vermehrten Müdigkeit leiden, als auch von den behandelnden Ärzten solche Symptome wahrscheinlich teilweise nicht als mögliche Symptome einer Schlafstörung wahrgenommen. Deswegen wird die zentrale Schlafapnoe trotz ihrer Häufigkeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufig nicht diagnostiziert und es besteht eine Unsicherheit hinsichtlich der Prävalenz der zentralen Schlafstörung bei chronischen Herzinsuffizienzpatienten [31,32].

Eine frühere Studie von Bradley et al. 2005 hat gezeigt, dass eine CPAP Behandlung einer zentralen Schlafapnoe bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zwar verschiedene Surrogatparameter für die Prognose verbessern konnte, aber es zeigte sich

keine Verbesserung hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit von behandelten gegenüber unbehandelten Patienten [9].

Bis heute ist unklar, inwiefern die Komorbidität und der Schweregrad einer zentralen Schlafapnoe bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz deren Prognose im Vergleich zu Patienten, die keine oder lediglich eine milde zentrale Schlafapnoe haben, beeinflusst. Bisher gibt es keine Studien, die den prädiktiven Wert von einer mittel- bis schwergradigen zentralen Schlafapnoe für die Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz im Vergleich zu Patienten ohne oder mit nur einer milden zentralen Schlafapnoe in einer prospektiven Kohortenstudie untersucht haben.

1.2 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit zum prospektiven Register bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz sollen folgende Fragen geklärt werden:

1. Wie hoch ist die Prävalenz der zentralen Schlafapnoe bei stabiler systolischer Herzinsuffizienz?
2. Ist der Schweregrad einer zentralen Schlafapnoe bei stabiler Herzinsuffizienz mit der Mortalität und/oder der Notwendigkeit einer Herztransplantation assoziiert?
3. Welche anderen Patientencharakteristika sind mit der Mortalität und/oder der Notwendigkeit einer Herztransplantation bei Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz assoziiert?

2. Methodik

Die vorliegende Promotionsarbeit befasste sich mit der Durchführung der letzten Nachbeobachtung der bereits vor Beginn dieser Promotion in diese prospektive Registerstudie eingeschlossenen 267 Patienten, sowie mit der Analyse der Ergebnisse und der Diskussion dieser Ergebnisse mit der vorhandenen Literatur.

2.1 Studiendesign

Die Studie war als prospektive Kohortenstudie angelegt. Der Studienablauf ist in Abbildung 1 zusammenfassend dargestellt.

2.1.1 Ein- / Ausschlusskriterien

In diese Studie wurden Patienten im Alter von 18 bis 80 Jahre mit einer ischämischen oder nichtischämischen Kardiomyopathie mit einer LV Ejektionsfraktion unter 50% eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren:

- Herzinsuffizienz NYHA Stadium IV
- Patienten mit bekanntem Malignom (außer Basaliom),
- Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung
- Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (definiert als berechnete GFR < 15 ml/min pro 1.73 m² Körperoberfläche),
- Patienten mit Alkohol- oder Drogenabusus,
- Patienten mit eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit,
- Patienten mit schweren Infektionskrankheiten (z.B. HIV, infektiöse Hepatitis, Tuberkulose),
- Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen,
- Patienten mit bekannten schlafbezogenen Atmungsstörungen

Von den 300 gescreenten Patienten wurden 267 Patienten in unsere Analyse eingeschlossen. Ausgeschlossen wurden alle Patienten mit nicht auswertbarer, nicht vorliegender oder fehlerhaft durchgeführter Polysomnographie sowie Patienten mit polysomnographisch diagnostizierter, obstruktiver Schlafapnoe. Ein Patient wurde aufgrund fehlender Einwilligung ausgeschlossen.

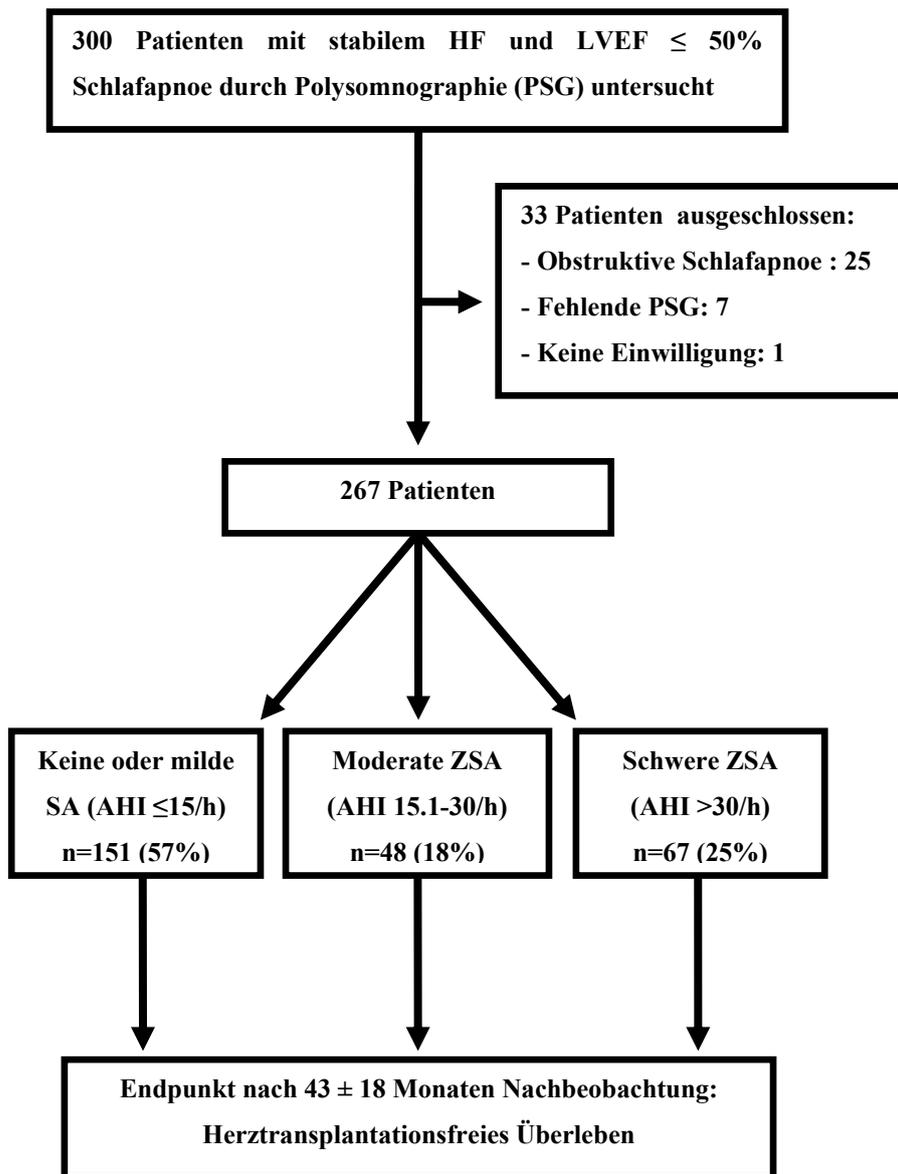


Abbildung 1: Studienablauf

2.1.2 Patientenrekrutierung

Für diese prospektiv angelegte Studie wurden zwischen August 2007 und Juni 2011 insgesamt 300 Patienten aus dem Zentrum für Innere Medizin der Universitätsklinik in Marburg untersucht.

2.1.3 Einverständniserklärung und Ethik

Alle Patienten wurden zu Beginn der Erhebung über den Ablauf und die Bedeutung der Untersuchungen ausführlich aufgeklärt und das Einverständnis wurde schriftlich fixiert.

Der Ethikantrag zum SAHERZ-Projekt erhielt 2007 die Zustimmung der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg.

2.2 Untersuchungen

Bei allen Patienten wurden eine Polysomnographie, eine Echokardiografie, ein EKG und eine Blutentnahme durchgeführt.

2.2.1 Polysomnographie

Die Polysomnographie wurde nach international anerkannten Standards durchgeführt [35]. Zur Aufzeichnung und Speicherung der Daten wurde das Polysomnographie-system SOMNOcheck 2 R&K der Firma Weinmann aus Hamburg eingesetzt. Die Auswertung erfolgte durch speziell geschulte Mitarbeiter des Zentrums für Schlafmedizin der Universitätsklinik in Marburg gemäß der Empfehlung der American Academy of Sleep Medicine (AASM) aus dem Jahr 2005 [35] mit der Ausnahme, dass die Schlafstadien 3 und 4 zusammengefasst wurden. Apnoen wurden gemäß Empfehlung als ein Atemstillstand, das heißt Reduktion des Luftflusses um 50% oder mehr, über eine Dauer von mindestens 10 Sekunden definiert. Als Hypopnoe wurde eine Reduktion des Luftflusses bei gleichzeitiger Sauerstoffentsättigung um mehr als 3% gewertet. Alternativ wurde eine Reduktion des Luftflusses in Kombination mit plötzlichem Erwachen (Arousal) als Hypopnoe erfasst. Die Reduktion des Luftflusses wurde mit einer oro-nasalen Fluss-Druck-Sonde bestimmt. Apnoen wurden als obstruktiv gewertet bei Erfüllung der Apnoekriterien und gleichzeitiger

Atemanstrengung für die Dauer des Atemstillstands. Als Atemanstrengung galten thorakoabdominelle Bewegungen. Apnoen wurden als zentral gewertet bei Erfüllung der Apnoekriterien ohne Atemanstrengung während des Atemstillstands. Cheyne-Stokes-Atmung wurde als zentrales Ereignis erfasst.

Folgende Parameter wurden berechnet: der obstruktive Apnoe-Index (OAI, Anzahl der obstruktiven Apnoen pro Stunde), der zentrale Apnoe-Index (ZAI, Anzahl der zentralen Apnoen pro Stunde), der gemischte Apnoe-Index (GAI, Anzahl der obstruktiven und zentralen Apnoen pro Stunde), der Hypopnoe-Index (HI, Anzahl aller Hypopnoen pro Stunde), der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, Anzahl der obstruktiven und zentralen Apnoen und Hypopnoen pro Stunde), der obstruktive Apnoe-Hypopnoe-Index (OAHl, Anzahl der obstruktiven Apnoen und Hypopnoen pro Stunde) und die Schlafeffizienz (Anteil der Schlafzeit an der Zeit im Bett).

Die Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) dient der Ermittlung der subjektiven Beeinträchtigung durch Tagesschläfrigkeit. Ein Fragebogen erfasst anhand einer vierstufigen Skala rückblickend die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken in acht Alltagssituationen (z.B. während eines Gesprächs, als Beifahrer im Auto etc.). Es können in der Summe 0 bis 24 Punkte erreicht werden. Ein ESS-Scorewert > 10 Punkte deutet auf das Vorliegen einer hohen Tagesschläfrigkeit hin [30]. Die ESS wird im Rahmen des Screenings auf eine pathologische Einschlafneigung eingesetzt. Ein ESS Fragebogen wurde auch an die Patienten des SAHERZ-Registers ausgegeben und die ermittelten Scorewerte wurden in die Auswertung der vorliegenden Arbeit einbezogen.

2.2.2 Echokardiographie

In der kardiologischen Abteilung der Universitätsklinik in Marburg wurde bei allen Patienten eine zweidimensionale echokardiografische Untersuchung mit einem Vingmed Vivid Seven™-Gerät (General Electronics Medical System, Solingen, Germany) durchgeführt. Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) wurde im apikalen Vierkammerblick und orthogonalen Zweikammerblick mittels Scheibchensummationsmethode (modifiziert nach Simpson, biplan) berechnet, der enddiastolische Durchmesser des linken Ventrikels (LVEDD) wurde ebenfalls gemessen. Die echokardiographischen Untersucher hatten keinen Einblick in die

Ergebnisse der polysomnographischen Schlafuntersuchungen. Die echokardiografische Untersuchung erfolgte innerhalb der ersten Woche nach Studieneinschluss zu einem Zeitpunkt an dem die Patienten eine stabile chronische Herzinsuffizienz ohne Einfluss durch Veränderungen der kardiologisch medikamentösen Therapie hatten.

2.2.3 Elektrokardiogramm

Am gleichen Tag wie die Polysomnographie wurde ein Langzeit-EKG (12-Kanal) aufgezeichnet und durch einen Arzt der kardiologischen Universitätsklinik Marburg ausgewertet.

2.2.4 Laboruntersuchungen (Nierenfunktion)

Die laborchemischen Untersuchungen des Blutes bei Studieneinschluss umfasste mehrere Parameter, von denen allerdings nur das Brain Natriuretic Peptide (BNP) und die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in dieser Datenanalyse berücksichtigt wurden. BNP wurde bei 251 der 267 Patienten (94%) bestimmt. Die glomeruläre Filtrationsrate wurde nach der Modification of Diet in Renal Disease Formel (MDRD-Formel) berechnet [38]. Das Vorliegen einer chronischen Niereninsuffizienz wurde definiert als eine mindestens zweimal im Abstand von mindestens 3 Monaten gemessene GFR von <60 ml/min pro 1.73 m² Körperoberfläche.

2.2.5 Herzkatheteruntersuchung

Wenn eine medizinische Indikation bestand, erfolgte unabhängig von der vorliegenden Studie eine Herzkatheteruntersuchung des linken Herzen im Herzkatheterlabor der kardiologischen Universitätsklinik in Marburg. Die Ergebnisse der Herzkatheteruntersuchung wurden zur Definition der Kardiomyopathie (ischämisch vs. nicht ischämisch) als Ursache der Herzinsuffizienz genutzt.

2.3 Nachbeobachtung

Die prospektive Verlaufsbeobachtung der Patienten erfolgte in jährlichen oder kleineren Abständen vom Zeitpunkt des Studieneinschlusses und der Polysomnographie bis zum Studienende im Dezember 2013. Die Mehrzahl der Patienten mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz im Stadium NYHA I und II wurde regelmäßig alle 12 Monate in der kardiologischen Ambulanz untersucht. Patienten mit einer fortgeschrittenen chronischen Herzinsuffizienz (NYHA Stadium III) sowie alle Patienten mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) oder einer kardialen Resynchronisationstherapie bzw. einer Kombination aus einer kardialer Resynchronisationstherapie und einem ICD (CRT-D) wurden in kürzeren Zeiträumen von üblicherweise 6 Monaten verlaufskontrolliert. Patienten mit einer Verschlechterung ihrer Symptome, einem Progress des Herzversagens oder symptomatischen Arrhythmien wurden entsprechend der Notwendigkeit in kürzeren Zeitabständen in der kardiologischen Ambulanz kontrolliert. Wenn ein Patient keine klinische Visite in der kardiologischen Ambulanz wahrnehmen konnte, wurde die Nachbeobachtung mittels standardisierten Telefoninterviews der Patienten durchgeführt und wurde ergänzend die hausärztliche Dokumentation genutzt.

2.4 Statistik

Die generellen Patientencharakteristika des gesamten Kollektivs wurden mittels deskriptiver Statistik in Tabelle 1 beschrieben. Die Angabe erfolgte bei kategorialen Merkmalen in absoluter Anzahl zuzüglich der Häufigkeit in Prozent in Klammern, bei kontinuierlichen Variablen wurde der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Das Patientenkollektiv wurde anhand des Schweregrades der zentralen Schlafapnoe in drei Gruppen eingeteilt: Patienten ohne oder mit lediglich milder zentraler Schlafapnoe (AHI <15 / h), Patienten mit mittelgradiger zentraler Schlafapnoe (AHI 15-30 / h) und Patienten mit schwerer zentraler Schlafapnoe (AHI > 30 / h). Die klinischen Merkmale dieser 3 Patientengruppen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (Baseline-Visite) sind in Tabelle 2 dargestellt. Bei der Auswertung wurde die Annahme berücksichtigt, dass zwischen den 3 Gruppen ein Zusammenhang besteht, welcher sich mit zunehmenden Schweregrad der Erkrankung in über die Gruppen ansteigenden bzw. abfallenden

Werten äußert. Deshalb wurden anstelle gebräuchlicher statistischer Verfahren, die lediglich auf einen Unterschied zwischen verschiedenen Gruppen testen (z.B. der nicht-parametrische Kruskal-Wallis-Test bei kontinuierlichen Variablen oder der Chi-Quadrat-Test bei kategorialen Variablen) sogenannte Trend-Tests eingesetzt. Entsprechen wurden zwischen den 3 Gruppen die Ergebnisse kontinuierlicher Variablen mit dem Jonckheere-Trend-Test verglichen, und für nominale Variable der Cochran-Armitage-Trend-Test sowie für ordinale Variablen der Kendall-Tau-b-Test genutzt. Die wichtigsten Parameter der Ergebnisse der polysomnographischen Untersuchungen für das gesamte Kollektiv wurden mittels deskriptiver Statistik in Tabelle 3 zusammengefasst, bei allen Parametern handelt es sich um kontinuierliche Variablen für welche der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben wurde. Die zugehörigen p-Werte wurden mittels des Jonckheere Trend Test ausgewertet. Für die longitudinale Analyse der Verlaufsbeobachtung mit dem Endpunkt „Herztransplantationsfreies Überleben“ wurden potentielle Prädiktoren in einem ersten Schritt mittels univariater Cox-Regressionsanalyse ermittelt. Im zweiten Schritt wurde ein multivariates Modell aufgebaut, bei welchem das „beste“ multivariate Cox-Modell durch eine schrittweise Prozedur gebildet wurde, bei welcher die einzelnen Variablen aus der univariaten Cox-Regressionsanalyse mit jeweils einem p-Wert $< 0,2$ als potentiell wichtige Prädiktoren eingeschlossen wurden. Frühere Studien haben gezeigt, dass eine schwere zentrale Schlafapnoe gegenüber leichten und milden Formen ein besonders wichtiger prädiktiver Faktor hinsichtlich des Überlebens ist [33,37,38]. Deshalb wurde ergänzend ein weiteres Cox-Modell mit einer dichotomisierten Variable für schwere zentrale Schlafapnoe ($AHI \leq 30$ vs. $AHI > 30$) berechnet. Die Wahrscheinlichkeiten für ein ereignisfreies Überleben wurden mit dem Kaplan-Meier-Verfahren geschätzt.

Alle angegebenen Wahrscheinlichkeitswerte wurde mittels eines zweiseitigen Testverfahrens bestimmt und ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant definiert. Die statistische Auswertung erfolgte durch Frau Dr. Timmesfeld vom Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg. Für alle statistischen Auswertungen wurde die R-Software-Version 3.02 (www.R-project.org) mit dem R-Paket „survival“ verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die 267 eingeschlossenen Patienten waren im Mittel 60 ± 14 Jahre alt, dreiviertel der Patienten waren Männer. Der BMI lag mit einem Mittelwert von 28 Punkten im leicht übergewichtigen Bereich. Ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Patienten hatte eine Herzinsuffizienz im Stadium I oder II nach der NYHA-Klassifikation, während die andere Hälfte eine Herzinsuffizienz Stadium NYHA III aufwies. Patienten mit NYHA IV waren von der Studie ausgeschlossen. Neben der Herzinsuffizienz lagen bei vielen Patienten weitere Erkrankungen vor, von denen die wichtigsten eine chronische Niereninsuffizienz und ein Diabetes mellitus waren. 84 Patienten (32%) litten an einer chronischen Niereninsuffizienz. Nahezu genauso viele Patienten (28%) litten an einem Diabetes mellitus. Echokardiographisch war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion mit im Mittel $34 \pm 10\%$ deutlich reduziert. Eine chronische Nierenerkrankung von mindestens Stadium 3 wurde bei 84 Patienten (32%) diagnostiziert (definiert als zweimal mit einem Abstand von mindestens 3 Monaten gemessene GFR-Werte unterhalb von $60 \text{ ml / min pro } 1,73 \text{ m}^2$). Eine Übersicht der wichtigsten klinischen Patientenmerkmale sowie der Herzinsuffizienz-Medikation ist in Tabelle 1 gezeigt.

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der 267 Patienten mit Herzinsuffizienz

Patientenmerkmale	Patienten (gesamtes Kollektiv, (n=267))
Alter, Jahre	60±14
Männer, n (%)	201 (75)
Body mass index, kg/m ²	28±5
Diabetes mellitus, n (%)	75 (28)
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	84 (32)
Elektrokardiografie	
Vorhofflimmern	70 (26)
Linksschenkelblock	50 (19)
Echokardiografie	
LV-Ejektionsfraktion, %	34±10
LV-Enddiastolischer Durchmesser, mm	61±9
Kardiale Grunderkrankung	
Ischämische Kardiomyopathie	124 (46)
Nicht-Ischämische Kardiomyopathie	143 (54)
Brain Natriuretic Peptide (BNP)	685±852
Herzinsuffizienz Stadium nach NYHA	
Klasse I	39 (15)
Klasse II	99 (37)
Klasse III	129 (48)
Implantierter Defibrillator	
Ein- oder Zweikammer-ICD	86 (32)
CRT-ICD	34 (13)
Medikation	
ACE-Hemmer oder ARBs	177 (66)
Diuretika	194 (73)
Aldosteron-Antagonisten	105 (39)
Betablocker	211 (79)

3.2 Ergebnisse der polysomnographischen Untersuchung

Die Ergebnisse des schlafbezogenen Fragebogens (Epworth-Schläfrigkeits-Skala) und der polysomnographischen Untersuchungen für das gesamte Kollektiv sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Polysomnographie bei 267 Patienten mit Herzinsuffizienz

	Alle Patienten
Patienten, n (%)	267 (100)
AHI, n/h	19.1±18.9
Epworth sleepiness scale	6.3±3.6
Zentraler Apnoe-Index, n/h	14.8±17.4
Obstruktiver Apnoe-Index, n/h	0.6±1.9
Gemischter Apnoe-Index, n/h	0.9±3.8
Hypopnoe-Index, n/h	2.7±4.9
Gesamtzeit im Bett, min	512±43
Gesamtschlafzeit (TST), min	304±96
Weckreaktionen (Arousals), n/h	15±9
Schlafstadium 1, % TST	20±17
Schlafstadium 2, % TST	47±15
Schlafstadium 3 und 4, % TST	19±13
Rapid eye movement (REM) Schlaf, % TST	15±8
Schlafeffizienz, %	60±18
Schlaflatenz, min	45±51
Mittlere Sauerstoffsättigung, %	94.7±3.1
Sauerstoffsättigung <90%, % TST	20±33

3.3. Vergleich von Patienten anhand des Schweregrades der zentralen Schlafapnoe

Hinsichtlich der Ergebnisse der polysomnographischen Untersuchung lag keine oder eine lediglich leichte ZSA (definiert als AHI <15/h) bei 151 Patienten (57%) vor. Demgegenüber wurde bei 49 Patienten (18%) eine moderate ZSA (AHI 15-30 / h) und bei 67 Patienten (25%) eine schwere ZSA mit einem AHI > 30 / h diagnostiziert. Anhand dieser Schweregradeinteilung wurden die Patientencharakteristika zwischen den 3 Gruppen verglichen. Beim Vergleich zwischen den drei Gruppen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Epworth-Schläfrigkeitsskala, wenngleich tendenziell höhere Werte bei Patienten mit schwerer ZSA vorlagen. Mit dem Schweregrad der zentralen Schlafapnoe einhergehend wurde ein Anstieg des Alters und ein höherer Anteil von Männern beobachtet. Bei Patienten mit schwerer ZSA waren die LV Ejektionsfraktion tendenziell niedriger und die Prävalenz von Vorhofflimmern tendenziell höher als bei Patienten ohne schwere ZSA. Ein Überblick der Patientencharakteristika und Unterschiede zwischen den 3 Gruppen ist in Tabelle 3 gezeigt. Im univariaten Vergleich von den drei Patientengruppen zeigt sich ein signifikanten Zusammenhang zwischen Schweregrad der ZSA und Alter, männliches Geschlecht, Body-Mass-Index, Diabetes, chronische Nierenerkrankungen, LV enddiastolischen Durchmesser, Brain Natriuretic Peptide und die Verwendung von Ein- oder Zweikammer-ICDs. Bei 43% der Patienten wurde eine zentrale Schlafapnoe diagnostiziert. Die Patienten mit ZSA sind denen ohne Schlafapnoe sowie der Gesamtheit der analysierten Patienten gegenübergestellt. Patienten mit schwerer ZSA hatten mehr Weckreaktionen (Arousals) und verbrachten weniger Zeit in den tieferen Schlafstadien 3 und 4. Zudem war der Anteil des REM-Schlafes geringer im Vergleich zu Patienten ohne schwere ZSA. Darüber hinaus war die Zeit der Sauerstoffsättigung unter 90% signifikant länger bei Patienten mit schwerer ZSA. Das Alter der Patienten mit ZSA war im Vergleich zu Patienten ohne Schlafapnoe signifikant höher (64 ± 12 Jahre vs. 58 ± 15 Jahre, $p < 0.001$). Das Analysekollektiv bestand zu 75% aus Männern mit einem signifikant höheren Anteil männlicher Patienten in der ZSA-Gruppe (86% vs. 67%, $p = 0.001$). Bei knapp 70% aller Probanden lag eine arterielle Hypertonie vor. ZSA-Patienten waren mit 73% versus 65% im Vergleich häufiger davon betroffen,

jedoch ohne Signifikanz ($p=0.14$). Entsprechendes galt für das Vorliegen eines Diabetes mellitus (36% vs. 22%). Elektrokardiografisch zeigten sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede: circa 75% aller Patienten waren im Sinusrhythmus, der Anteil an Patienten mit Vorhofflimmern war in der ZSA-Gruppe geringfügig höher (28% vs. 25%), Blockbilder waren gleich häufig nachweisbar. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich demgegenüber beim linksventrikulären enddiastolischen Durchmesser (LVEDD), dieser war bei Probanden mit ZSA im Mittel auf 63 ± 9 mm erhöht ($p=0.001$). Die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) bei allen Patienten betrug im Mittel $34 \pm 10\%$ ohne signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Die Herzinsuffizienz war bei insgesamt mehr als 50% der Patienten nicht-ischämischer Genese. Bei Patienten mit ZSA war die ischämisch bedingte Herzinsuffizienz allerdings tendenziell häufiger (52% vs. 42%, $p=0.13$).

Es waren überwiegend Patienten mit NYHA-Stadium III vertreten, in der ZSA-Gruppe machte dieses Patientenkollektiv mit 51% gut die Hälfte aus. In der Gruppe mit zentraler Schlafapnoe war die Zahl der Patienten mit implantierbarem Ein- und Zweikammer Kardioverter-Defibrillator (ICD) fast doppelt so hoch wie in der Gruppe ohne Schlafapnoe (42% vs. 25%). Die kardialen Resynchronisationssysteme (CRT) eingeschlossen, trug bei Studieneinschluss jeder zweite Patient mit zentraler Schlafapnoe ein ICD-Gerät. Die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz unterschied sich dagegen bei allen Beteiligten nicht signifikant. Eine chronische Nierenerkrankung von mindestens Stufe 3 wurde bei 84 Patienten (32%) diagnostiziert. Zusätzlich war die linksventrikuläre Ejektionsfraktion tendenziell niedriger und die Prävalenz von Vorhofflimmern tendenziell höher bei Patienten mit schwerer ZSA im Vergleich zu Patienten ohne schwere ZSA (Tabelle 1). Patienten mit schwerer ZSA hatten mehr Arousals und verbrachten weniger Zeit in den Schlafstadien 3 und 4 und im REM-Schlaf im Vergleich zu Patienten ohne schwere ZSA. Darüber hinaus war die Zeit der Sauerstoffsättigung unter 90% signifikant länger bei Patienten mit schwerer ZSA.

Tabelle 3: Vergleich von Patienten mit verschiedenen Schweregraden einer ZSA

	Keine ZSA/ milde ZSA	Moderate ZSA	Schwere ZSA	P
Patienten, n (%)	151 (57)	49 (18)	67 (25)	
Alter, Jahre	58±15	62±14	65±11	<0.001
Männer, n (%)	101 (67)	42 (86)	58 (87)	0.001
Body mass index, kg/m ²	27±5	28±5	29±5	0.037
Diabetes mellitus, n (%)	33 (22)	16 (33)	26 (39)	0.008
Chronische Niereninsuffizienz, n (%)	41 (27)	15 (31)	28 (42)	0.037
Vorhofflimmern	38 (25)	5 (10)	27 (40)	0.070
Linksschenkelblock	29 (19)	11 (22)	10 (15)	0.545
LV-Ejektionsfraktion, %	35±10	34±9	32±10	0.064
LV- Enddiastolischer Durchmesser, mm	60±8	62±9	64±9	0.001
Ischämische Kardiomyopathie	64 (42)	22 (45)	38 (57)	0.057
Nicht-Ischämische Kardiomyopathie	87 (58)	27 (55)	29 (43)	
Brain natriuretic peptid*	550±705	647±872	1015±1041	<0.001
Klasse I	25 (17)	8 (16)	6 (9)	0.240
Klasse II	56 (37)	18 (37)	25 (37)	
Klasse III	70 (46)	23 (47)	36 (54)	
Ein- oder Zweikammer ICD	37 (25)	17 (35)	32 (48)	0.047
CRT-ICD	20 (13)	9 (18)	5 (7)	
ACE-Hemmer oder ARBs	99 (66)	36 (74)	42 (59)	0.841
Diuretika	106 (70)	37 (76)	51 (76)	0.328
Aldosteron-Antagonisten	56 (37)	22 (45)	27 (40)	0.551
Betablocker	120 (80)	40 (82)	51 (76)	0.642

**Tabelle 4: Polysomnographie bei Patienten ohne ZSA oder mit milder ZSA,
Patienten mit moderater ZSA und Patienten mit schwerer ZSA**

	Keine oder milde ZSA	Moderate ZSA	Schwere ZSA	P
Patienten, n (%)	151 (57)	49 (18)	67 (25)	
AHI, n/h	5.6±4.4	21.7±4.6	47.4±12.1	<0.001
Epworth Schläfrigkeitsskala	6.2±3.6	6.2±4.2	6.7±3.5	0.407
Zentraler Apnoe Index, n/h	3.0±3.7	16.6±7.2	40±14	<0.001
Obstruktiver Apnoe Index, n/h	0.4±1.4	0.6±1.6	1.1±2.8	0.470
Gemischter Apnoe Index, n/h	0.1±0.3	0.6±1.9	3.1±6.9	<0.001
Hypopnoe-Index, n/h	2.1±2.9	3.9±4.8	3.2±7.6	0.131
Zeit im Bett, min	519±32	497±66	506±42	0.010
Schlafdauer, min	311±94	298±99	293±99	0.115
Weckreaktionen (Arousals), n/h	12±7	15±9	20±12	<0.001
Schlafstadium 1, % TST	17±15	20±17	25±20	0.003
Schlafstadium 2, % TST	47±14	46±15	49±17	0.289
Schlafstadium 3 und 4, % TST	20±12	19±10	14±10	<0.001
Rapid eye movement, % TST	16±9	15±6	13±8	0.04
Schlafeffizienz, %	60±18	60±19	58±19	0.445
Schlaflatenz, min	52±58	40±44	31±35	0.005
Mittlere O ₂ -Sättigung, %	95.2±3.1	94.3±3.3	93,9±2.8	<0.001
O ₂ -Sättigung <90%, % TST	17±27	21±43	28±30	<0.001

3.4 Prädiktoren für das Überleben ohne Herztransplantation

Während der Nachbeobachtungszeit von im Mittel 43 ± 18 Monaten wurde bei 196 Patienten kein Ereignis beobachtet, demgegenüber erreichten 71 Patienten den kombinierten primären Endpunkt: 67 Patienten (25%) verstarben und bei 4 Patienten (1%) wurde während der Beobachtungszeit eine Herztransplantation durchgeführt. Die Patientencharakteristika von Patienten mit und ohne herztransplantationsfreies Überleben zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses und die zugehörigen Ergebnisse der univariaten und multivariaten Cox-Regressionsanalyse für die Verlaufsbeurteilung sind in Tabelle 5 dargestellt. In der univariaten Analyse wurden mehrere statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen mit Hinweisen auf folgende positive Prädiktoren für den Studienendpunkt herztransplantationsfreies Überleben gefunden: jüngeres Alter, weibliches Geschlecht, das Fehlen von Komorbiditäten (wie Diabetes mellitus, chronische Nierenerkrankung und Vorhofflimmern) und eine Kardiomyopathie nicht-ischämischer Ursache. Desweiteren waren ein niedrigeres brain natriuretic peptid und eine seltenere Verwendung von Diuretika als Surrogatparameter für den Schweregrad einer Herzinsuffizienz positive Prädiktoren in der univariaten Analyse, während bei dem Vergleich der NYHA Stadien Patienten mit herztransplantationsfreiem Überleben tendenziell häufiger ein kleineres NYHA Stadium hatten. Für andere potentiellen Prädiktoren wie BMI, enddiastolischer Durchmesser der linken Herzkammer, Schrittmacherträger und andere Medikamente (ACE-Hemmer, Aldosteron-Antagonisten und β -Blocker) zeigte sich kein Hinweis auf einen möglichen Zusammenhang. Interessanterweise waren in der univariaten Analyse der polysomnographischen Resultate weder der AHI noch das durch den AHI definierte Schweregradstadium der zentralen Schlafapnoe mit dem primären Endpunkt herztransplantationsfreies Überleben assoziiert, was graphisch in Abbildung 2 anhand der Kaplan-Meier-Kurven dargestellt ist. In der multivariaten Cox-Analyse konnte ein höheres Alter, männliches Geschlecht, eine chronischer Nierenerkrankung und eingeschränkte LV Ejektionsfraktion, aber nicht eine moderate oder schwere ZSA als Risikofaktor für ein Versterben oder notwendige Herztransplantation identifiziert werden (Tabelle 5).

Tabelle 5: Prädiktoren für das transplantationsfreie Überleben

Charakteristika	Patienten (n=267)	Überleben (n=196)	Tod/HTX (n=71)	P Univ.	P Multiv.	HR (95% CI)
Alter in Jahren	60±14	58±14	67±13	<0.001	0.005	1.18 (1.05 – 1.31)*
Männer, n (%)	201 (75)	138 (70)	63 (89)	0.002	0.005	2.88 (1.37 – 6.06)
Body mass index, kg/m ²	28±5	28±5	27±6	0.714		
Diabetes mellitus, n (%)	75 (28)	48 (24)	27 (38)	0.043		
Chron. Niereninsuffizienz, n (%)	84 (31)	44 (22)	40 (56)	<0.001	0.004	2.18 (1.29 – 3.67)
Vorhofflimmern	70 (26)	43 (22)	27 (38)	0.007		
Linksschenkelblock	50 (19)	40 (20)	10 (14)	0.224	0.187	0.64 (0.32 – 1.25)
LV Ejektionsfraktion, %	34±10	35±10	30±10	<0.001	0.007	1.19 (1.05 - 1.36) †
LV end-diastolischer Durchmesser, mm	61±9	61±9	62±9	0.246		
Ischämische Kardiomyopathie, n (%)	124 (46)	79 (40)	45 (63)	0.001		
Nicht-ischämische Kardiomyopathie, n (%)	143 (54)	117 (60)	26(37)			
Brain natriuretic peptide	684±851	486±623	1229±1123	<0.001		
NYHA Stadium, n (%)						
Klasse I	39 (15)	33 (17)	6 (8)	0.152		
Klasse II	99 (37)	73 (37)	26 (37)			
Klasse III	129 (48)	90 (46)	39 (55)			
Implantierter Defibrillator, n (%)						
Ein-oder zwei -Kammer ICD,	86 (32)	60 (31)	26 (37)	0.537		
CRT-ICD, Anzahl (%)	34 (13)	23 (12)	11 (16)			
Medikation, n (%)						
ACE-Hemmer oder ARBs,	177 (66)	134 (68)	43 (61)	0.210		
Diuretika	194 (73)	131 (67)	63 (89)	<0.001	0.149	1.77 (0.83 – 3.80)
Aldosteron-Antagonisten	105 (39)	80 (41)	25 (35)	0.521		
Betalocker	211 (79)	159 (81)	52 (73)	0.289		
Polysomnographie, n (%)						
AHI, n/h	19.1±18.9	18.2±18.3	21.5±20.4	0.213		
AHI ≤ 15/h	151 (57)	114 (58)	37 (52)	0.250		
AHI 15.1 – 30/h	49 (18)	38 (19)	11 (16)			
AHI > 30/h	67 (25)	44 (22)	23 (32)			
Beatmungstherapie, n (%)	8 (3)	7 (4)	1 (1)	0.388		

* Die Hazard Ratio für das Alter wurde pro Anstieg von 5 Jahren angegeben

† Die Hazard Ratio für die LV Ejektionsfraktion wurde pro Abfall von 5% angegeben

Die Kaplan-Meier-Kurven für ein herztransplantationsfreies Überleben der 267 Herzinsuffizienzpatienten unterschieden nach polysomnographischem Ergebnis mit einem AHI cut-off bei 15/h und 30/h sind in Abbildung 3 dargestellt. Obwohl der univariate Log-Rank-Test einen Trend zu einer verringerten Überlebensrate für Patienten mit schwerer ZSA mit einem AHI > 30/h zeigte ($p = 0,098$), ergab die multivariate Cox-Regressionsanalyse keinen signifikanten Unterschied bezüglich transplantationsfreies Überleben zwischen Patienten mit und ohne schwere ZSA (HR: 0,85; 95% KI: 0,50-1,44; $p = 0,54$).

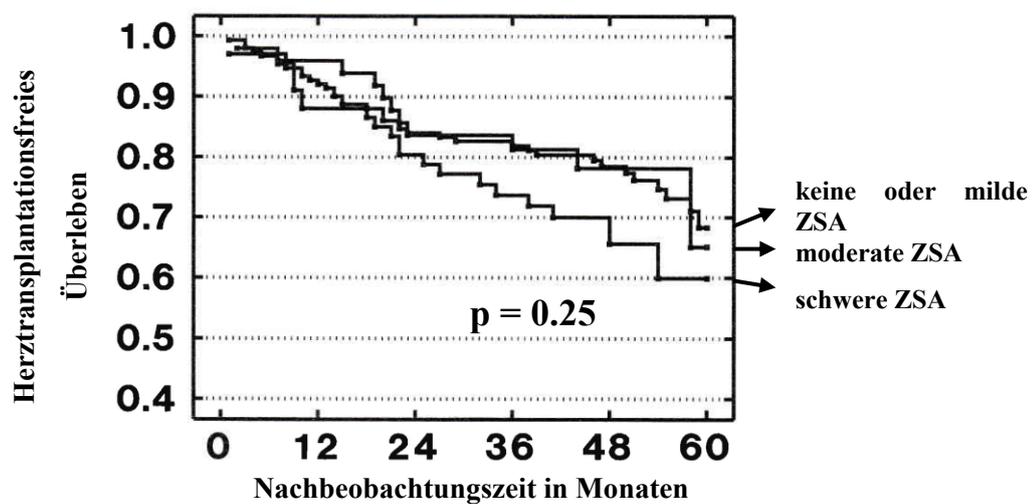


Abbildung 2: Kaplan-Meier Überlebenskurven abhängig vom ZSA-Schweregrad

4. Diskussion

In Rahmen dieser prospektiven Studie wurde bei 267 Patienten mit Herzinsuffizienz eine Polysomnographie durchgeführt. Anschließend wurden die Patienten im Mittel über 43 Monate nachbeobachtet. Eine relevante zentrale Schlafapnoe mit einem AHI über 15/h wurde bei 116 Patienten (43%) diagnostiziert. In der mittleren Nachbeobachtung von 43 Monaten verstarben 67 Patienten (25%) und bei 4 Patienten erfolgte eine Herztransplantation (1%). Die durchgeführte multivariate Cox Analyse zeigte als Prädiktoren für das transplantationsfreie Überleben die Variablen Alter, männliches Geschlecht, chronische Niereninsuffizienz und verminderte linksventrikuläre EF. Zentrale Schlafapnoen waren lediglich ein Marker für den Schweregrad der Herzinsuffizienz, aber kein unabhängiger Prädiktor für das transplantationsfreie Überleben.

4.1 Prävalenz und prognostische Bedeutung der zentralen Schlafapnoe

In früheren Studien wurde eine weite Spannweite von 20% bis 80% hinsichtlich der Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Herzinsuffizienz-Patienten berichtet [16,23,28,37,38,39,46,47,49,52]. Dies beruht insbesondere auf Unterschieden der untersuchten Patienten mit unterschiedlicher Ätiologie und unterschiedlichem Schweregrad der Herzinsuffizienz, sowie auf Unterschieden bei Alter und Geschlecht der Patienten und bei der medikamentösen Therapie. Ein Vergleich der Häufigkeit der ZSA bei Patienten mit Herzinsuffizienz aus unserem Kollektiv mit Ergebnissen aus früheren Studien ist wegen erheblicher Variationen bei der Definition einer Schlafapnoe nur erschwert möglich. Die cut-off Werte des AHI für die Definition einer zentralen Schlafapnoe in publizierten Studien bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz reichen von einem AHI mit 5/h [16,23,28,39,46,49] bis zu einem AHI von 30/h [37,38]. In Studien, die einen AHI von 15/h als Cut-off definierten, zeigte sich eine mit unserem Kollektiv vergleichbar ähnlich hohe ZSA-Prävalenz. So betrug die ZSA-Prävalenz mit einem AHI >15/h 40% in der Studie von Javaheri et al [28], 44% in der Studie von Sin et al. [47] und 53% in der Studie von Vazir et al. [52].

Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen fanden frühere Studien einen Zusammenhang zwischen ZSA Prävalenz und höherem Alter, männlichem Geschlecht,

Vorhofflimmern, dem Schweregrad der Herzinsuffizienz mit einer erhöhten neuro-humoralen Aktivierung, höheren BNP-Spiegeln und erniedrigter LV Ejektionsfraktion [10–12,27,42,45,49,52,53]. In der Literatur finden sich viele Studien, die sich mit einem Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer zentralen Schlafapnoe und der Prognose bei Herzinsuffizienz beschäftigt haben. Leider sind die Ergebnisse dieser Studien widersprüchlich. Neun frühere Studien [7,9,14,16,24,28,29,33,34] berichteten über eine höhere Mortalität von Herzinsuffizienzpatienten mit zentraler Schlafapnoe. Demgegenüber fanden 6 Studien keine erhöhte Mortalität von Herzinsuffizienzpatienten mit zentraler Schlafapnoe [4,23,33,39,46,50]. In der vorliegenden Arbeit konnte weder eine moderate ZSA noch eine schwere ZSA als unabhängiger Prädiktor des herztransplantationsfreien Überlebens identifiziert werden. Dagegen wurden mittels multivariater Cox-Analyse ein höheres Alter, ein männliches Geschlecht, eine chronische Nierenerkrankung und eine niedrigere LV-Ejektionsfraktion als unabhängige Prädiktoren für Mortalität oder Herztransplantation identifiziert.

Die Mehrzahl der vorangegangenen Studien zur prognostischen Bedeutung der ZSA bei Herzinsuffizienz zeigte eine oder mehrere der folgenden Einschränkungen:

- kleine Patientengruppen mit geringer Anzahl von Patienten, die den Endpunkt während der Nachbeobachtungsphase erreichten
- retrospektives Studiendesign mit lückenhafter Nachbeobachtung
- die Verwendung einer Polygraphie statt des Goldstandards Polysomnographie zur ZSA-Diagnostik
- häufige Anwendung einer Beatmungstherapie bei ZSA
- Fehlen einer multivariaten Auswertung der Ergebnisse.

Die erste Studie zur Ermittlung möglicher Auswirkungen einer ZSA auf die Sterblichkeit von Herzinsuffizienzpatienten wurde bereits 1996 von Hanly et al. publiziert [24]. In dieser Arbeit wurde eine Polysomnographie bei lediglich 16 Herzinsuffizienz-Patienten durchgeführt. Trotz der geringen Patientenzahl wurde eine signifikant höhere 3-Jahres-Mortalität von 56% bei 8 Patienten mit ZSA im Vergleich zu 11% in 8 Patienten ohne ZSA berichtet.

Die Ergebnisse mehrerer nachfolgender Untersuchungen mit bis zu 100 Patienten pro Studie waren divergierend und konnten die früheren Ergebnisse von Hanly et al. nicht

bestätigen [4,28,37,46,47,50]. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen haben Roebuck et al. bei 78 Herzinsuffizienz-Patienten, die für eine Herztransplantation überwiesen worden waren, sowohl in der Gruppe mit als auch ohne ZSA eine relativ ähnliche Mortalitätsrate im medianen Verlauf von 52 Monaten beobachtet [46]. Demgegenüber fanden Javaheri et al. bei 88 Herzinsuffizienz-Patienten beim Vorliegen eines erhöhten AHI eine signifikant verminderte mittlere Überlebenszeit im Vergleich zu Patienten mit einem niedrigeren AHI, egal ob der cut-off für die Gruppen bei einem AHI von 5/h, 10/h, 15/h, 20/h, 25/h oder 30/h gemacht wurde [27]. Die in dieser Studie durchgeführte multivariate Analyse hat gezeigt, dass neben der ZSA als weitere Faktoren eine schwere rechtsventrikuläre systolische Dysfunktion und ein niedriger diastolischer Blutdruck unabhängig voneinander mit dem Überleben assoziiert waren.

Bislang haben nur 3 größere Studien mit mehr als 100 Herzinsuffizienz-Patienten prospektiv die prognostische Bedeutung einer ZSA bei Patienten ohne Beatmungstherapie untersucht [14,33,39].

Die erste Studie Corrà et al. umfasste 133 Herzinsuffizienz-Patienten mit einer mittleren LVEF von 23% und 31 beobachteten Todesfällen (23%) während einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 39 Monaten [14]. Corrà et al. fanden einen $AHI > 30/h$ als besten Cut-off-Wert für die Vorhersage der Sterblichkeit. Im Gegensatz zu unseren Studienergebnissen fanden Corrà et al. eine deutlich höhere Mortalität von 39% bei Patienten mit $AHI > 30/h$ verglichen mit einer Mortalität von nur 9% bei Patienten mit $AHI \leq 30/h$, welche auch nach Adjustierung für Begleiterkrankungen mittels multivariater Analyse signifikant blieb. Eine multivariate Analyse potentieller Prädiktoren für ein herztransplantationsfreies Überleben in unserer Studie einschließlich schwerer ZSA als dichotomisierte Variable bei einem AHI von 30/h wie in der Studie von Corrà et al. [14] hat keine unabhängige prognostische Bedeutung einer schweren ZSA ergeben. Eine mögliche Erklärung für den Unterschied der Studienergebnisse zwischen Corrà et al. und unserer Studie könnte in den Unterschieden hinsichtlich der untersuchten Patientengruppe liegen, weil die Patienten in der Studie von Corra et al. eine signifikant niedrigere mittlere LVEF von nur 23% im Vergleich zu einer LVEF von 34% in unserem Patientenkollektiv hatten.

Die zweite prospektive Studie wurde von Luo et al. durchgeführt [39], welche die prognostische Bedeutung von Schlafapnoe bei 124 ausgewählten HF-Patienten untersuchten, die entweder keine Schlafapnoe hatten, oder, wenn sie an einer Schlafapnoe litten, nicht therapiert wurden, weil die Patienten eine zuvor empfohlene Überdruckbeatmung abgelehnt hatten. Patienten mit Schlafapnoe, die einer Überdruckbeatmung zugestimmt hatten, waren ausgeschlossen. Im Gegensatz zu den meisten anderen Studien einschließlich unserer Studie wurde bei Luo et al. eine geringe AHI Schwelle von $\geq 5/h$ zur Definition einer ZSA verwendet. Weitere Untergruppen mit höheren AHI cut-offs wurden nicht definiert, wodurch eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht sinnvoll möglich erscheint.

Die dritte prospektive Studie von Khayats et al. hat in einer großen Kohorte von 784 konsekutiv rekrutierten Herzinsuffizienz-Patienten monozentrisch untersucht, ob eine ZSA bei einem AHI cut-off von 15/h ein Prädiktor für eine stationäre Wiederaufnahme von Patienten innerhalb von 6 Monaten ist. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine ZSA neben der linksventrikulären Funktion ein wichtiger unabhängiger Prädiktor für eine stationäre Wiederaufnahme ist. Allerdings wurde kein Unterschied bezüglich der Sterblichkeit zwischen Patienten mit und ohne ZSA beobachtet. Die Sterblichkeit war mit 16% versus 15% bei Patienten mit versus ohne ZSA fast identisch. Diese Daten unterstützen wiederum die Ergebnisse unserer eigenen Studie. Angemerkt werden muss, dass die Mortalitätsdaten der Studie von Khayats et al. sich nur auf eine kurze mittlere Verlaufsbeobachtung von 6 Monaten beziehen, während in unserer Studie die Patienten im Mittel über einen Zeitraum von 43 Monaten beobachtet wurden.

Inwiefern eine chronische Niereninsuffizienz oder eine obstruktive Schlafapnoe mit einer erhöhten Mortalität bei Patienten mit chronischem Herzversagen einhergehen, ist gut untersucht [19,38]. Es gibt mehrere Studien, in denen die Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe berichtet wurde [3,4,18,21–23]. Allerdings wurden die Ergebnisse der meisten früheren Studien, welche die Bedeutung einer zentralen Schlafapnoe als Risikofaktor für die Mortalität von Herzinsuffizienz Patienten untersucht haben [24,29], in der multivariante Analyse nicht für Niereninsuffizienz als wichtigen prognostischen Risikofaktor adjustiert [20,51].

4.2 Therapie der zentralen Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz

Wenngleich das Ziel dieser Arbeit nicht der Vergleich des Überlebens von Herzinsuffizienz-Patienten mit Schlafapnoe abhängig von einer durchgeführten Ventilationstherapie war, legen unsere Ergebnisse nahe, dass eine Ventilationstherapie der zentralen Schlafapnoe in diesem Patientenkollektiv nicht geeignet ist, um die Überlebensprognose der Patienten zu verbessern. Lediglich 8 von 267 Patienten in unserer Studie erhielten eine Beatmungstherapie während des Verlaufsbeobachtungszeitraumes auf Wunsch des Patienten und/oder auf Wunsch des behandelnden Arztes. Nach Adjustierung unserer Ergebnisse für eine Ventilationstherapie mittels multivariater Analyse ergab sich jedoch kein signifikanter Effekt hinsichtlich des Überlebens. Unsere Beobachtung steht im Einklang mit einer früheren Untersuchung von Bradley et al. bezüglich des fehlenden Vorteils einer CPAP-Beatmungstherapie [9] und einer erst kürzlich von Cowie et al. im New England Journal of Medicine publizierten Studie hinsichtlich des fehlenden Nutzens einer adaptiven Servoventilation [15]. In beiden Studien zeigte sich zwar eine Besserung des Schweregrades der zentralen Schlafapnoe gemessen am primären Parameter AHI sowie sekundärer Parameter wie z.B. der nächtlichen Sauerstoffsättigung. Es wurde aber keine signifikante Verbesserung hinsichtlich des langfristigen Überlebens der Patienten gefunden. Eine CPAP-Therapie scheint innerhalb von eineinhalb Jahren nach Therapiebeginn die Sterblichkeit in der Tendenz zu erhöhen, langfristig wurde jedoch ein Verschwinden dieses Effektes mit nach 5 Jahren beobachtet [9]. Demgegenüber hatten mit einer adaptiven Servoventilation-Therapie (ASV-Therapie) behandelte Patienten sogar ein signifikant schlechteres Überleben als unbehandelte Patienten [15]. Diese Ergebnis war unerwartet, weil frühere nicht-randomisierte Beobachtungsstudien und Meta-Analysen zuvor einen positiven Effekt der ASV-Therapie vermuten ließen, weshalb nicht nur Patienten mit Herzinsuffizienz, sondern insbesondere auch Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz mit Schlafapnoe mit ASV-Therapie behandelt wurden [17,41,43]. Die Patientenrekrutierung der ADVENT-HF Studie (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01128816), welche ebenfalls den Effekt einer adaptiven Servoventilation auf das Überleben und die Hospitalisierung von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz untersucht, ist derzeit noch nicht abgeschlossen. Hinsichtlich einer Bilevel Positive Airway Pressure (BIPAP) Therapie wurde zwar

ebenfalls eine Verbesserung des AHI beschrieben [5], allerdings existieren keine Langzeituntersuchungen hinsichtlich eines Effektes auf die Mortalität. Wenn eine Ventilationstherapie für Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und zentraler Schlafapnoe nicht vorteilhaft erscheint, ergibt sich die Frage, ob eine alternative Behandlungsmöglichkeit besteht. Wenn eine kardiale Asynchronität aufgrund eines Linksschenkelblocks im EKG vorliegt, ist eine Therapie der zugrundeliegenden chronischen Herzinsuffizienz mittels kardialer Resynchronisations-Therapie erfolgversprechend [36]. Diese kann nicht nur die Symptome einer zentralen Schlafapnoe reduzieren und die Lebensqualität verbessern, sondern auch die Überlebenswahrscheinlichkeit der betroffenen Patienten erhöhen [13]. Ein anderes mögliches neueres Therapieverfahren besteht in der einseitigen transvenösen Stimulation des Nervus phrenicus [1,6,44,54], allerdings stehen die Ergebnisse von größeren Studien noch aus und es fehlen Langzeitdaten hinsichtlich der möglichen Auswirkung auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten.

4.3 Limitationen der vorliegenden Arbeit

Angesichts der begrenzten Forschungskapazität des Schlaflabors konnten nicht alle Patienten mit Herzinsuffizienz konsekutiv in unsere Studie eingeschlossen und zur polysomnographischen Untersuchung angemeldet werden. Außerdem sollte in unserer Studie der prognostische Wert einer bisher unbehandelten Schlafapnoe ohne Beatmungstherapie zur Therapie einer zentralen Schlafapnoe untersucht werden. Nichts desto trotz wurde bei 8 von 267 Patienten im Verlauf der Nachbeobachtungszeit in gemeinsamer Entscheidung des Patienten mit dem betreuenden Arzt eine Beatmungstherapie zur Behandlung der zentralen Schlafapnoe begonnen, welche unsere Ergebnisse beeinflusst haben könnte. Es handelt sich jedoch nur um einen kleinen Anteil von Patienten. Außerdem wurde in der multivariaten Analyse zusätzlich für eine Beatmungstherapie während der Nachbeobachtungszeit als zusätzlich potentiellen Störfaktor adjustiert, so dass unsere Ergebnisse weitgehend das Risiko von Patienten mit unbehandelter zentraler Schlafapnoe widerspiegeln und für Patienten mit Beatmungstherapie bereinigt wurden.

4.4 Schlussfolgerung

Bei Patienten mit einer stabilen systolischen Herzinsuffizienz erscheint das Vorliegen und/oder der Schweregrad einer zentralen Schlafapnoe das Risiko für Tod oder die Notwendigkeit einer Herztransplantation in der um Störfaktoren bereinigten multivariaten Cox-Analyse nicht zu erhöhen. Im Gegensatz dazu waren in unserem Kollektiv eine chronische Nierenerkrankung, männliches Geschlecht, höheres Alter und eine erniedrigte linksventrikuläre Ejektionsfraktion die wichtigsten unabhängigen Prädiktoren der Gesamtmortalität und/oder einer notwendigen Herztransplantation. Unsere Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass eine zentrale Schlafapnoe kein eigenständiger Risikofaktor für eine negative Prognose bei Herzinsuffizienz-Patienten sondern ein Marker für den Schweregrad einer Herzinsuffizienz ist. Das Ausmaß der zentralen Schlafapnoe korreliert ebenfalls mit dem brain natriuretic peptid und den echokardiographisch erhobenen linksventrikulären Parametern. Dies steht im Einklang mit publizierten randomisiert-kontrollierten Therapiestudien, welche für den Einsatz einer CPAP Therapie oder einer adaptiven Servoventilation-Therapie zwar eine Verbesserung von Parametern der zentralen Schlafapnoe, jedoch keine Verbesserung oder sogar eine signifikante Verschlechterung der Überlebenszeit gezeigt haben. Deshalb kann Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf der Basis unserer Ergebnisse und unter Berücksichtigung der vorhandenen Literatur keine Ventilationstherapie bei zentraler Schlafapnoe empfohlen werden.

5. Zusammenfassung

Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse hinsichtlich der Prognose von Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz in Abhängigkeit von dem Vorliegen einer zentralen Schlafapnoe wurde das Patientenregister SAHERZ gegründet. Im Rahmen dieser Promotionsarbeit wurden die bis Dezember 2013 vorhandenen Verlaufsuntersuchungen von 300 Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, welche zwischen August 2007 und Juni 2011 eine Polysomnographie erhielten und in dieses Patientenregister eingeschlossen wurden, hinsichtlich des herztransplantationsfreien Überlebens ausgewertet. Nach Anwendung definierter Ein- und Ausschlusskriterien gingen die Daten von 267 Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium I bis III in die Analyse ein. Bei 57% der Patienten lag keine oder nur eine milde zentrale Schlafapnoe vor ($AHI \leq 15$), 18 % hatten eine mittelgradige zentrale Schlafapnoe (AHI zwischen 15 und 30) und 25% litten an einer schweren Form der zentralen Schlafapnoe ($AHI > 30$). Das Patientenkollektiv war hinsichtlich der Häufigkeit einer zentralen Schlafapnoe mit anderen Arbeiten vergleichbar, je nach Literaturangabe leiden zwischen 21% bis 82% der Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zusätzlich an einer zentralen Schlafapnoe [25,26]. Die durchschnittliche Verlaufsbeobachtungszeit betrug 43 ± 18 Monate. Während dieses Zeitraums wurde bei 4 Patienten eine Herztransplantation durchgeführt und 67 Patienten verstarben. Mittels multivariater Cox-Regressionsanalyse wurden ein höheres Patientenalter, männliches Geschlecht, chronische Nierenerkrankung und eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion als prädiktive Risikofaktoren für ein herztransplantationsfreies Überleben identifiziert. Das Vorliegen einer zentralen Schlafapnoe war hingegen kein unabhängiger prädiktiver Faktor für ein herztransplantationsfreies Überleben. Weil Patienten mit mittelgradiger oder schwerer zentraler Schlafapnoe sich hinsichtlich des herztransplantationsfreien Überlebens nicht von Patienten ohne zentrale Schlafapnoe unterschieden, stützt dies die Hypothese, dass die zentrale Schlafapnoe weniger im Sinne eines eigenständigen prognostisch relevanten Risikofaktors sondern eher als Marker für den Schweregrad der Herzerkrankung zu interpretieren ist.

6. Summary

The patient registry SAHERZ was founded because of conflicting results regarding the prognosis of patients with chronic heart failure and central sleep apnea. Therefore, 300 patients with chronic heart failure who received a polysomnography between August 2007 and June 2011 were included in the patient registry SAHERZ and evaluated for heart-transplant free survival. After application of predefined inclusion and exclusion criteria, data of 267 patients with heart failure (NYHA class I to III) were available for analysis. 57% of patients had no or only mild central sleep apnea ($AHI \leq 15$) while moderate ($AHI 15-30$) and severe central sleep apnea ($AHI > 30$) were present in 18% and 25% of patients, respectively. With regard to the frequency of central sleep apnea, our patient cohort was comparable with previous cohorts in the literature with a prevalence of central sleep apnea in about 21% up to 82% of patients with chronic heart failure, depending on the reference [25,26]. The average observation time of our cohort was 43 ± 18 months. During the follow-up, 4 patients underwent a heart transplantation and 67 patients died. Multivariate Cox regression analysis identified a higher patient age, male gender, chronic kidney disease and reduced left ventricular ejection fraction as predictive risk factors for a heart transplant-free survival. In contrast, the presence of central sleep apnea was not an independent risk factor for a heart transplant-free survival. The fact that survival of patients with moderate or severe central sleep apnea did not differ from patients with no or mild central sleep apnea supports the hypothesis that central sleep apnea is not an independent prognostic risk factor, but merely a marker of the severity of heart disease.

7. Literaturverzeichnis

1. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, et al. Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC. Heart failure* 2015; 3(5): 360–369
2. AlDabal L, BaHammam AS. Cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Lung* 2010; 188(1): 5–14
3. Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, et al. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest* 2003; 124(4): 1400–1405
4. Andreas S, Hagenah G, Moller C, et al. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1996; 78(11): 1260–1264
5. Arzt M, Wensel R, Montalvan S et al. Effects of dynamic bilevel positive airway pressure support on central sleep apnea in men with heart failure. *Chest* 2008; 134(1): 61–66
6. Augustini R. A novel approach to the treatment of central sleep apnea in patients with heart failure. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2012; 23(1): 9–13
7. Bakker JP, Campbell AJ, Neill AM. Increased mortality risk in congestive heart failure patients with comorbid sleep apnoea: 10-year follow up. *Intern Med J* 2012; 42(11): 1264–1268
8. Barlera S, Tavazzi L, Franzosi MG, et al. Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram. *Circ Heart Fail* 2013; 6(1): 31–39
9. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353(19): 2025–2033

10. Carmona-Bernal C, Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, et al. Brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure and central sleep apnea. *Chest* 2005; 127(5): 1667–1673
11. Chami HA, Devereux RB, Gottdiener JS, et al. Left ventricular morphology and systolic function in sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2008; 117(20): 2599–2607
12. Christ M, Sharkova Y, Fenske H, et al. Brain natriuretic peptide for prediction of Cheyne-Stokes respiration in heart failure patients. *Int J Cardiol* 2007; 116(1): 62–69
13. Cleland JGF, Daubert J, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *The New England journal of medicine* 2005; 352(15): 1539–1549
14. Corra U, Pistono M, Mezzani A, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation* 2006; 113(1): 44–50
15. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *The New England journal of medicine* 2015; 373(12): 1095–1105
16. Damy T, Margarit L, Noroc A, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14(9): 1009–1019
17. Dharia SM, Unruh ML, Brown LK. Central Sleep Apnea in Kidney Disease. *Seminars in nephrology* 2015; 35(4): 335–346
18. Fleischmann G, Fillafer G, Matterer H, et al. Prevalence of chronic kidney disease in patients with suspected sleep apnoea. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25(1): 181–186

19. Fletcher EC. Obstructive sleep apnea and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4(5): 1111–1121
20. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351(13): 1296–1305
21. Grimm W, Hildebrandt O, Nell C, Koehler U. Excessive daytime sleepiness and central sleep apnea in patients with stable heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 176(3): 1447–1448
22. Grimm W, Sass J, Sibai E, et al. Severe Central Sleep Apnea Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014
23. Hagenah G, Zapf A, Schutttert JB. Cheyne-stokes respiration and prognosis in modern-treated congestive heart failure. *Lung* 2010; 188(4): 309–313
24. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(1): 272–276
25. Herrscher TE, Akre H, Overland B, et al. Clinical predictors of sleep apnoea in heart failure outpatients. *Int J Clin Pract* 2014; 68(6): 725–730
26. Ingbir M, Freimark D, Adler Y. Cheyne-Stokes breathing disorder in patients with congestive heart failure: incidence, pathophysiology, treatment and prognosis. *Harefuah* 2001; 140(12): 1209-12, 1227
27. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97(21): 2154–2159
28. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(20): 2028–2034

29. Jilek C, Krenn M, Sebah D et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(1): 68–75
30. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6): 540–545
31. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, et al. Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2007; 105(1): c35-42
32. Kapur V, Strohl KP, Redline S, et al. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath* 2002; 6(2): 49–54
33. Khayat R, Abraham W, Patt B et al. Central sleep apnea is a predictor of cardiac readmission in hospitalized patients with systolic heart failure. *J Card Fail* 2012; 18(7): 534–540
34. Koehler U, Hildebrandt O, Nell C, et al. Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure: only a diagnostic marker or also a cardiovascular risk factor? *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139(19): 1009–1014
35. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28(4): 499–521
36. Lamba J, Simpson CS, Redfearn DP, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace* 2011; 13(8): 1174–1179
37. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99(11): 1435–1440
38. Levey AS, Coresh J, Balk E et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139(2): 137–147

39. Luo Q, Zhang H, Tao X, et al. Impact of untreated sleep apnea on prognosis of patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol* 2010; 144(3): 420–422
40. Mehra R, Gottlieb DJ. A Paradigm Shift in the Treatment of Central Sleep Apnea in Heart Failure. *Chest* 2015; 148(4): 848–851
41. Oldenburg O, Horstkotte D. Heart failure: Central sleep apnoea in HF-what can we learn from SERVE-HF? *Nature reviews. Cardiology* 2015; 12(12): 686–687
42. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(3): 251–257
43. Omran H, Bitter T, Fox H, et al. Assoziation von schlafbezogenen Atmungsstörungen und malignen Arrhythmien bei Patienten mit ischämischer und dilatativer Kardiomyopathie. *Herzschrittmachertherapie & Elektrophysiologie* 2015; 26(1): 27–31
44. Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *European heart journal* 2012; 33(7): 889–894
45. Rao A, Georgiadou P, Francis DP, et al. Sleep-disordered breathing in a general heart failure population: relationships to neurohumoral activation and subjective symptoms. *J Sleep Res* 2006; 15(1): 81–88
46. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, et al. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004; 23(5): 735–740
47. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(4): 1101–1106
48. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102(1): 61–66

49. Solin P, Bergin P, Richardson M, et al. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99(12): 1574–1579
50. Traversi E, Callegari G, Pozzoli M, et al. Sleep disorders and breathing alterations in patients with chronic heart failure. *G Ital Cardiol* 1997; 27(5): 423–429
51. van Deursen, Vincent M, Urso R, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014; 16(1): 103–111
52. Vazir A, Hastings PC, Dayer M, et al. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9(3): 243–250
53. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2): 226–236
54. Zhang X, Ding N, Wang H, et al. Transvenous phrenic nerve stimulation in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure: a safety and proof-of-concept study. *Chest* 2012; 142(4): 927–934

8. Anhang

8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Herren Professoren Alter, Grimm, Köhler, Schäfer und Schieffer.

8.2 Danksagung

Einen besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Wolfram Grimm für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und seine Geduld aussprechen.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Schieffer bedanke ich mich für die Möglichkeit die Arbeit in der Klinik für Kardiologie der Universitätsklinik Marburg durchzuführen.

Ich danke den Kollegen und allen Mitarbeitern der pulmologischen Abteilung der Universitätsklinik Marburg, insbesondere Herrn Prof. Dr. med. Köhler, für die Unterstützung bei der Erhebung und Bereitstellung der Daten zur Anfertigung dieser Arbeit.

Ich danke Frau Dr. Timmesfeld für die statistische Auswertung der Daten.

Schließlich möchte ich meiner Mutter und meinen Freunden herzlich für ihre Unterstützung und ihr Vertrauen danken.

8.3 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Prognostische Bedeutung zentraler Schlafapnoen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz“ in der Klinik für Kardiologie (Direktor Prof. Dr. med. B. Schieffer) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Daten aus der vorliegenden Promotionsarbeit wurden Anfang des Jahres 2015 im Journal of Cardiac Failure publiziert:

Grimm W, Sosnovskaya A, Timmesfeld N, Hildebrandt O, Koehler U.: Prognostic impact of central sleep apnea in patients with heart failure

J Card Fail. 2015 Feb;21(2):126-33. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.10.017

Bad Nauheim, 09.02.2016