

Aus der Medizinischen Klinik des St. Josef Krankenhauses Haan

Direktoren: Dr. med. Justus de Zeeuw (Pneumologie)
Dr. med. Henning Henke (Gastroenterologie)
Dr. med. Ingo Röhrig (Diabetologie)

**Beeinflussung der diastolischen Dysfunktion
und der Diabeteseinstellung bei Patienten mit
obstruktivem Schlafapnoesyndrom und
Diabetes mellitus durch eine dreimonatige
CPAP - Behandlung**

Dissertation

zur Erlangung des Grades
eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

Heike Griesbach

2008

Als Inauguraldissertation gedruckt mit
der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

gez: Univ. Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Hans-Jürgen Cüppers
Korreferent: Prof. Dr. med. Werner Scherbaum

Für Uwe und meine Eltern

Inhalt

1. Einleitung	4
2. Grundlagen	6
2.1 Das Obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom	6
2.2 Diastolische Herzinsuffizienz	17
3. Methodik und Patientenkollektiv	26
4. Ergebnisse	34
5. Diskussion	42
6. Zusammenfassung	49
7. Tabellenanhang	50
8. Literaturliste	58
9. Verzeichnis der Abkürzungen	66
10. Lebenslauf	68

1. Einleitung

Bei Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) besteht oft gleichzeitig eine arterielle Hypertonie sowie ein Diabetes mellitus Typ 2 mit einer Häufung kardiovaskulärer Komorbiditäten [2,5,7,51,111]. In klinischen Studien [1,9,17,35,74] konnte gezeigt werden, dass eine drei- bis sechsmonatige effektive Therapie der OSAS mit Überdruckbeatmung (CPAP = continuous positive airway pressure) die arteriellen Blutdruckwerte signifikant senken kann. Ebenfalls wurde eine Verbesserung der systolischen linksventrikulären Funktion beobachtet [1,2,17,60,81].

In der inneren Abteilung des St. Josef-Krankenhauses Haan mit diabetologischem und schlafmedizinischem Schwerpunkt wurde bei dem entsprechenden Patientengut mit OSAS und Diabetes mellitus Typ 2 echokardiographisch gehäuft auch eine diastolische Funktionsstörung beobachtet. Diese geht mit einer vierfach erhöhten Mortalität einher [8].

Diese Arbeit soll untersuchen, ob eine dreimonatige CPAP-Behandlung die echokardiographischen Parameter der diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und Diabetes mellitus Typ 2 verbessert.

Dazu wurden von Juli 2005 bis Februar 2007 insgesamt 23 Patienten mit neu diagnostiziertem OSAS und bekanntem, stabil eingestelltem Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung und nach drei Monaten effektiver CPAP-Therapie

echokardiographisch untersucht. Ausschlusskriterien waren vorbestehende schwere kardiale und pulmonale Erkrankungen, wie höhergradige Klappenvitien, systolische Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion $< 45\%$, schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD-Stadien III und IV nach GOLD) und Lungenemphysem.

2. Grundlagen

2.1 Das Obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom

a) Definition

Unter obstruktiver Schlafapnoe / Hypopnoe wird ein periodisches Sistieren (Apnoe) oder eine periodische Reduktion (Hypopnoe) der Atmung im Schlaf verstanden, die durch eine komplette oder inkomplette Verlegung der oberen Atemwege bei fortbestehender Aktivität der Atmungsmuskulatur zu einer Abnahme der O₂-Sättigung im Blut führt. Die daraus resultierenden Weckreaktionen (Arousals) verursachen eine Schlaffragmentierung mit Verminderung der Tief- und REM-Schlafphasen und Herabsetzung der Schlafqualität [38,109].

Ein Schlafapnoesyndrom liegt dann vor, wenn aufgrund der schlafbezogenen Atemstörungen Folgesymptome wie exzessive Tagesmüdigkeit aber auch uncharakteristische Beschwerden wie Reizbarkeit, Antriebslosigkeit, Nykturie, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen oder Potenzstörungen bestehen [10].

Lautes, unregelmäßiges Schnarchen und Atemstillstände werden häufig von den Lebenspartnern beobachtet und leiten zu der Diagnose.

b) Einteilung

Zwei Gruppen der schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS) werden unterschieden [101]:

- 1) SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege
 - obstruktive bzw. gemischte Schlafapnoe
 - obstruktives Schnarchen

- 2) SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege
 - primäre alveoläre Hypoventilation
 - sekundäre alveoläre Hypoventilation
 - zentrale Schlafapnoe und Cheyne-Stokes-Atmung

Zur Quantifizierung der Atemstörung wird die durchschnittliche Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Schlafstunde, der Apnoe / Hypopnoe-Index AHI, berechnet. Eine Apnoe bezeichnet eine fehlende Atmung, eine Hypopnoe eine deutlich herabgesetzte Atmung, wobei die Atempause mindestens 10 sec. betragen muss. Die Atempause führt zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung von mindestens 4 % [109]. Ein AHI > 10 / h gilt als pathologisch, da in epidemiologischen Studien ab diesem Wert das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, auf die in Folge noch weiter eingegangen wird, erhöht ist [51,52,60,95].

Die Schlafapnoe wird hinsichtlich des Schweregrades eingeteilt in [109]:

- leichtgradiges OSAS mit AHI 5 - 15 / h
- mittelgradiges OSAS mit AHI 15 - 30 / h
- schwergradiges OSAS mit AHI größer als 30 / h

Die Therapiebedürftigkeit richtet sich nach subjektiven Symptomen wie Tagesmüdigkeit, Schlafeffizienz und kardiologischen Begleiterkrankungen.

Ingesamt gilt aber, dass spätestens ab einem AHI von > 40 / h von einem unbedingt therapiebedürftigen Befund auszugehen ist [10].

Zur Beurteilung der Auswirkung des OSAS auf den Alltag der Patienten haben sich psychometrische Tests bewährt (zum Beispiel die Epworth -Schläfrigkeitsskala, Schlafqualitätsbögen, Fahrsimulatorenmessung, Einschlaf latenzmessung).

c) Prävalenz

Im mittleren Lebensalter zwischen 30 und 60 Jahren ist bei 9 % aller Frauen und 24 % aller Männer ein AHI > 5 / h nachzuweisen [107]. Circa 2 % der Frauen und 4 % der Männer berichten über eine gesteigerte Tagesmüdigkeit oder andere Symptome, wie Reizbarkeit, Konzentrationsstörungen, Antriebslosigkeit, Nykturie, Kopfschmerzen und erfüllen damit die Kriterien eines Schlafapnoesyndroms [10].

Männliches Geschlecht, Adipositas und arterielle Hypertonie sind eng mit dem Krankheitsbild assoziiert. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist eine Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe mit 20 – 30 % beschrieben [28,86].

d) Pathophysiologie

Beim OSAS kommt es insbesondere durch den inspiratorisch im Pharynx entstehenden Unterdruck zu einem Verschluss der oberen Atemwege, wenn ein kritischer Druck unterschritten wird [10,94,109]. Dieser Druck ist abhängig von Körpergewicht, Schlafposition (z.B. Rückenlage), Muskeltonus und Schlafstadium.

Der Verschluss der oberen Atemwege führt zu einer mangelnden Sauerstoffzufuhr mit konsekutiver Sauerstoffentsättigung. Diese bedingt eine zentralnervöse Weckreaktion (Arousal). Das nachfolgende „Schnarchgeräusch“ signalisiert die wiedereinsetzende, durch die relative Enge im Pharynx beschleunigte Atmung. Diese sich ständig wiederholenden Vorgänge führen zu einer chronisch intermittierenden Hypoxie [93]. Die Hypoxie bewirkt eine Aktivierung des Sympathikus (nachgewiesen in einer erhöhten Nervenaktivität des N. suralis und Urinkatecholaminkonzentration bei OSAS-Patienten [36,47,63,64,66]) mit Erhöhung von Herzfrequenz, Blutdruck, ventrikulärer Nachlast und Zunahme kardialer Arrhythmien [51,52]. Gleichzeitig senkt der erhöhte Sympathikotonus signifikant die Insulinsensitivität [15,39,40], was wiederum die Glukosehomöostase verschlechtert und die endotheliale Dysfunktion begünstigt. Die gesteigerte Sympathikusaktivität als Folge der Hypoxie ist nicht nur nachts, sondern auch während des nachfolgenden Tages zu verzeichnen.

Die Hypoxie bedingt auch eine Störung des vaskulären Mikromilieus: In Granulozyten von OSAS-Patienten werden vermehrt freie Sauerstoffradikale gefunden, und die gefäßprotektiven NO-Metaboliten Nitrit und Nitrat sind erniedrigt [95]. Über den dadurch bedingten oxidativen Stress kommt es zur endothelialen Dysfunktion. Diese ist sonographisch an der A. brachialis durch Bestimmung der sogenannten flussmedierten Vasodilatation (FMD) messbar, die bei Patienten mit OSAS vermindert ist [48,53,84]. Inflammatorische Mediatoren wie Endothelin, der potenteste Vasokonstriktor, und VEGF (vascular epidermal growth factor) werden freigesetzt [96]. Letztendlich führen diese Veränderungen zur Intimaproliferation durch Adhäsions- und Inflammationsprozesse. Zusätzlich beeinflussen Sauerstoffradikale den Fettstoffwechsel über eine Erhöhung des LDL-Cholesterins, wodurch atheromathöse Einlagerungen im Intimabereich entstehen [95].

Die endotheliale Dysfunktion ist sowohl Wegbereiter für eine arterielle Hypertonie als auch Frühform der Arteriosklerose. Eine nicht invasive Messmethode zur Abschätzung der Endothelfunktion ist die sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke in der Arteria carotis communis. OSA-Patienten haben eine im Vergleich zur Normalpopulation verbreiterte Intima-Media-Dicke [18,53,62,105].

Auch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System wird durch nächtliche Sauerstoffentsättigungen aktiviert, wodurch es zu einer Blutdruckerhöhung kommt [70,95].

Die frustranen Atembewegungen gegen den verschlossenen Hypopharynx bedingen einen erhöhten negativen intrathorakalen Druck mit Erhöhung der ventrikulären Vorlast und Verminderung von Schlagvolumen und Herzzeitvolumen. Wasserretention und mechanischen Kräfte (negativer intrathorakaler Druck und damit abnehmendes Herzzeitvolumen) begünstigen die Entstehung einer Herzinsuffizienz. Die oben beschriebenen Mechanismen des oxidativen Stresses wirken ebenfalls auf Kardiomyozyten; letztendlich entsteht über eine myozelluläre Hypertrophie und Fibrose ein pathologisches Füllungsverhalten des linken Ventrikels: die diastolische Dysfunktion [17,53]. Diese wird in Kapitel 2.2 noch genauer erläutert.

Diese pathophysiologischen Veränderungen bewirken bei Patienten mit OSAS ein erhöhtes Morbiditätsrisiko für folgende Erkrankungen:

- Arterielle Hypertonie

Bis zu 60 % der OSAS-Patienten haben eine arterielle Hypertonie mit Blutdruckwerten über 160/90 mmHg [4,69]. Typisch ist bei diesen Patienten die fehlende Nachtabenkung in der 24 h - Blutdruckmessung, bedingt durch die erhöhte Sympathikusaktivität [10]. OSAS ist die häufigste Ursache einer sekundären Hypertonie und liegt in der Häufigkeit damit noch vor dem Hyperaldosteronismus, der Hyperthyreose, dem Hypercortisolismus, der Nierenarterienstenose und anderen renalen Erkrankungen [96].

- Koronare Herzerkrankung, linksventrikuläre Hypertrophie, systolische und diastolische Herzinsuffizienz

Es gibt einen gesicherten Zusammenhang zwischen OSAS und KHK [4,18,19,51,52,56]. Insgesamt liegt die Prävalenz einer KHK bei OSAS-Patienten bei 20 - 30 % [90,95]. Bei Patienten mit unbehandeltem, schwergradigem OSAS (AHI > 30 / h) sind Myokardinfarkte und Schlaganfälle signifikant häufiger [60]. Zeichen einer linksventrikulären Hypertrophie sind ebenfalls vermehrt nachweisbar [2,20,34,55].

5 – 10 % der OSAS Patienten leiden an einer systolischen Herzinsuffizienz, unter anderem bedingt durch die negativ inotropen Effekte durch die erheblichen intrathorakalen Druckschwankungen [17,109]. Die diastolische Dysfunktion wird ausführlich im Kapitel 2.2 erläutert. Bradykarde Herzrhythmusstörungen, insbesondere Sinusbradykardien und SA-Blockierungen sind in bis zu 10 % der betroffenen Patienten nachweisbar [31,32,52], jedoch treten auch tachykarde Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, supraventrikuläre und ventrikuläre

Tachykardien vermehrt auf [4,30,37,51,61,68,110]. Eine herabgesetzte Herzfrequenzvariabilität im Schlaf als Zeichen einer autonomen Dysfunktion ist nachweisbar [52,57,68,81,110].

- Pulmonalarterielle Hypertonie

10 – 30 % aller Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen entwickeln eine pulmonalarterielle Hypertonie mit einem mittleren Druck > 20 mmHg [17,22,27,51,52,84,103]. Wesentliche Ursache hierfür sind zum einen die durch die Hypoxie bedingte pulmonale Vasokonstriktion und zum anderen die intrathorakalen Druckänderungen [52,103,109].

- Ischämischer Schlaganfall

Schlaganfälle finden sich in der Anamnese der OSAS-Patienten in bis 5 – 10 % [51,53,95]. Verantwortlich dafür ist sowohl die OSAS-assoziierte arterielle Hypertonie als auch die durch die endotheliale Dysfunktion bedingte Arteriosklerose der hirnversorgenden Gefäße. Das erhöhte Auftreten von Vorhofflimmern begünstigt embolische Schlaganfälle.

- Diabetes mellitus Typ 2

Es existiert ein Zusammenhang zwischen schlafbezogenen Atemstörungen und Diabetes mellitus Typ 2. So haben Patienten mit einem AHI >15 / h eine Diabetesprävalenz von 14,7 % verglichen mit 2,8 % bei Patienten mit einem AHI < 5 / h [77,79,80]. Diese Assoziation ist unabhängig von Alter, Geschlecht und Körperstatur, damit sind die schlafbezogenen Atemstörungen als unabhängiger

Risikofaktor zur Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 anzusehen [49,86]. Ursächlich hierfür ist die gesteigerte Insulinresistenz, die mit dem Schweregrad des OSAS zunimmt und damit eine Verschlechterung der Stoffwechsellage bedingt [15,25,29,79].

Andererseits weisen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durch den in der Regel erhöhten Body-Mass-Index (BMI) mehr obstruktive und zentrale Atemstörungen auf als nicht diabetische Personen [28,29,109].

- Unfälle

Aufgrund der Tagesmüdigkeit sind Patienten mit OSAS vermehrt in Verkehrsunfälle verwickelt. Das Unfallrisiko kann durch Fahrsimulatoren abgeschätzt werden. Die Unfallhäufigkeit wird durch CPAP-Therapie signifikant gesenkt [38,90].

- Leistungsfähigkeit und Lebensqualität

Ebenfalls bedingt durch die Tagesmüdigkeit leiden viele Patienten unter mangelnder Leistungsfähigkeit und Lebensqualität. Depressionen und depressive Verstimmungen sind bei OSAS-Patienten häufiger als in Vergleichspopulationen [10].

- Gastroösophagealer Reflux

Die thorakalen Druckschwankungen auf den unteren Ösophagustonius bewirken eine Kardiainsuffizienz mit Erhöhung des gastroösophagealen Reflux. Zusätzlich führt der erhöhte intraabdominale Druck bei Adipositas zu vermehrtem Reflux [12].

e) Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe

Bei klinischem Verdacht auf eine OSA (z.B. Schnarchen, Tagesmüdigkeit) erfolgt zunächst ambulant zur Diagnosesicherung leitliniengemäß der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) eine Polygraphie, bei der Atemfluss, Atemexkursionen, O_2 -Sättigung, Puls und Schnarchereignisse abgeleitet werden.

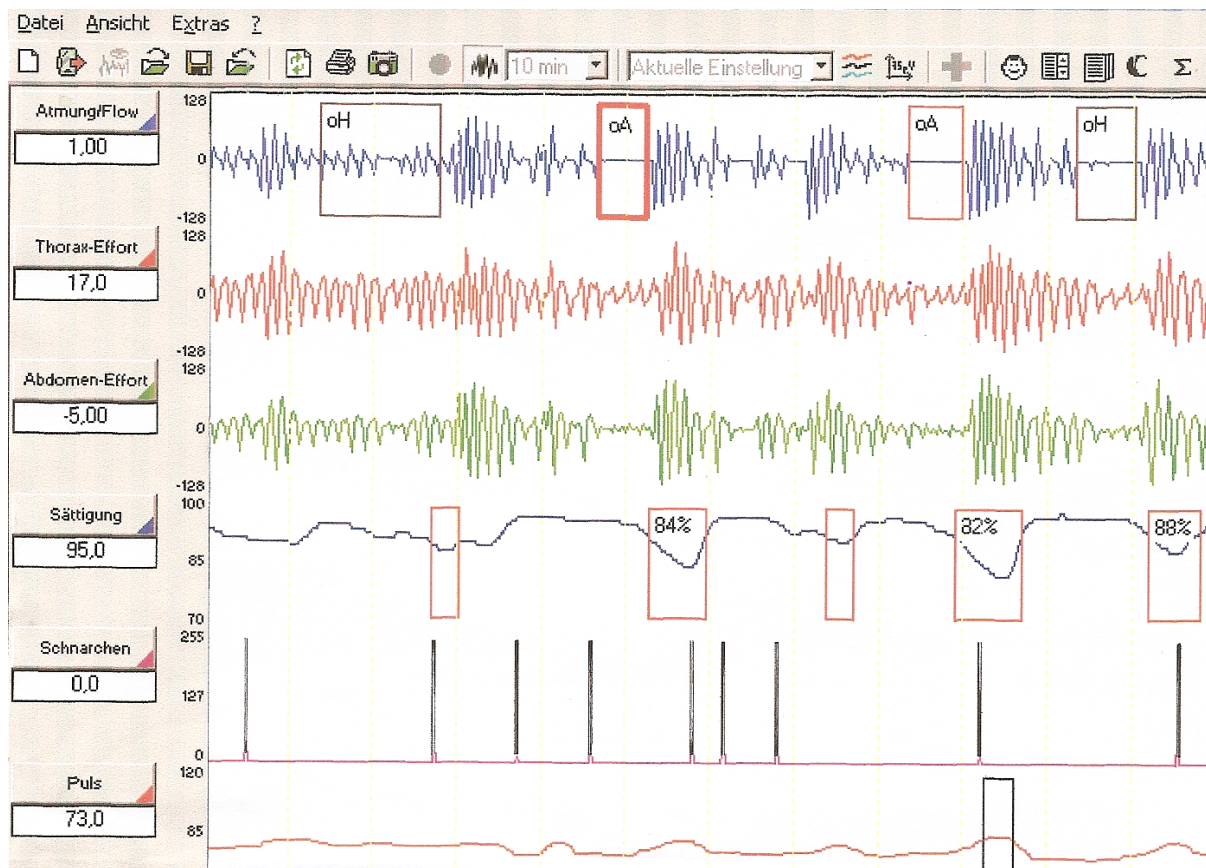


Abb. 1: Polygraphie eines Patienten mit mehreren obstructiven Hypopnoen (oH) und obstructiven Apnoen (oA) sowie konsekutiven O_2 -Entsättigungen bis 82%

Bestätigt sich der Verdacht eines Schlaf-Apnoe-Screenings wie in Abb. 1, erfolgt stationär im Schlaflabor eine Polysomnographie, bei der zusätzlich noch eine Elektroenzephalographie (EEG), eine Elektroofokulographie (EOG), eine Elektromyographie (EMG) und eine Elektrokardiographie (EKG) abgeleitet werden. Wie bereits beschrieben, liegt ein relevantes OSAS vor, wenn mehr als 10 Apnoen/ Hypopnoen je Stunde Schlaf gefunden werden und eine entsprechende klinische Symptomatik vorliegt.

f) **Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe**

Die Standardtherapie der obstruktiven Schlafapnoe ist die nichtinvasive kontinuierliche Überdruckbeatmung (CPAP) mittels einer Nasen- oder Mund-Nasenmaske. Durch pneumatische Schienung erfolgt ein Offenhalten der oberen Atemwege, dadurch werden Apnoen vermindert und die klinische Symptomatik und insbesondere die Tagesmüdigkeit verbessert.

Ungefähr 20 % der Patienten tolerieren eine konventionelle CPAP-Therapie schlecht und können auf folgende zwei Modifikationen eingestellt werden [10]:

- **BIPAP** (Bilevel Positive Airways Pressure) arbeitet mit unterschiedlichem Druckniveau in In- und Expiration
- **APAP** (Adaptive Positive Airway Pressure) arbeitet mit jeweils minimalem Druck, der sich automatisch den Erfordernissen anpasst (z.B. der Körperlage im Schlaf).

Beide Therapieformen stellen Alternativen zum konventionellen CPAP dar und werden von den Patienten vor allem wegen der geringeren expiratorischen Drücke besser toleriert. Werden keine Atmungshilfen toleriert, kann bei milder OSA ein Behandlungsversuch mit einer Unterkiefervorverlagerungsschiene erfolgen [10].

Chirurgische Therapien werden nur noch in seltenen Fällen in spezialisierten Zentren durchgeführt:

Die Uvulopalatopharyngeoplastik (UPPP) soll über eine Resektion der Tonsillen und Teile des weichen Gaumens und der Pharynxschleimhaut zur Erweiterung des Pharynx führen. Eine suffiziente Behandlung des OSAS erfolgt hierbei in bis zu 25 %. Da diese Operation neben allgemeinen Operationsrisiken weitere Komplikationen (Stimmveränderungen, nasale Regurgitation) birgt und bei Misserfolg eine CPAP-Therapie nicht mehr möglich ist, wird sie nur noch in Ausnahmefällen empfohlen [10].

Andere Operationen der pharyngealen Obstruktion sind die Zungenreduktionsplastik, die Gaumensegelstraffung, die Hyoid- und Zungensuspension und die Dysgnathiekorrektur bei Kieferfehlstellung [109]. Die maxillomandibuläre Osteotomie (MMO) trennt Ober- und Unterkiefer und lagert beide um 10 – 15 mm vor, um eine Aufweitung der pharyngealen Atemwege zu erzielen. Diese Patienten müssen durch spezielle Voruntersuchungen als geeignet klassifiziert werden und können dann in Zentren operiert werden [10,109].

2.2 Diastolische Herzinsuffizienz

Bei 40 – 50 % der Patienten mit den klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz wie Ruhe- oder Belastungsdyspnoe oder Beinödemen liegt zuerst eine diastolische linksventrikuläre Funktionsstörung mit echokardiographisch normaler systolischer Funktion vor [33]. Vor allem bei hypertensiver Herzerkrankung, KHK, Vitien und Diabetes mellitus wird eine diastolische Herzinsuffizienz vermehrt nachgewiesen [89]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 liegt die Prävalenz der diastolischen Dysfunktion bei 30 % [7]. Die Häufigkeit der linksventrikulären Füllungsstörung korreliert dabei mit der Blutzuckereinstellung [7]. Aber auch beim OSAS ist ein gestörtes Füllungsverhalten des linken Ventrikels beschrieben worden [11,14,30,53,55,65,71].

Pathophysiologisch können sich bei der systolischen Dysfunktion die Herzmuskelfasern (kontraktile Myofilamente) nicht adäquat verkürzen, während bei der diastolischen Dysfunktion die Myokardfilamente nicht ausreichend schnell oder nur unvollständig zu ihrer Ausgangslänge zurückkehren. So kann in der Diastole der linke Ventrikel das Blut in der passiven Füllungsphase aufgrund dieser verminderten Dehnbarkeit nur verzögert aufnehmen, die aktive Füllung durch den linken Vorhof wird verstärkt. Die ventrikuläre Füllung ist verlängert und wird mit Zunahme des linksventrikulären Drucks unvollständig. Der dadurch entstehende erhöhte Druck im linken Vorhof führt auch zur Druckerhöhung in den Pulmonalvenen. Im fortgeschrittenen Stadium dilatiert der linke Vorhof mit der möglichen Folge von Vorhofflimmern und Überfüllung der Lungengefäße bis hin zum Lungenödem.

Dieser Kreislauf wird durch Zunahme des Herzzeitvolumens und durch Tachykardie begünstigt, da diese die diastolische Füllungsphase noch weiter verkürzen.

Die Erfassung der diastolischen Dysfunktion kann entweder invasiv durch direkte Messung des linksventrikulären enddiastolischen Drucks im Rahmen einer Herzkatheteruntersuchung erfolgen, wobei kennzeichnend eine herabgesetzte Druckabfallgeschwindigkeit (dp/dt) als Ausdruck einer verminderten Relaxationsgeschwindigkeit ist. Als nicht invasive Untersuchung bietet sich die Echokardiographie an. Es sind mehrere echokardiographische Parameter notwendig, um eine diastolische Dysfunktion zu diagnostizieren. Bei Heranziehen aller im Weiteren erläuterten Parameter ist die Echokardiographie mit einer hohen Sensitivität der invasiven Druckmessung als nahezu ebenbürtig anzusehen [25].

Bei fast allen Patienten lässt sich auch bei eingeschränkter Beschallbarkeit im Vierkammerblick das Mitralklappenprofil im Pulsed-Wave (PW) -Doppler darstellen. Das Verhältnis des schnellen Ventrikeleinstromes E und der aktiven Vorhofkontraktion A sind sensible echokardiographische Parameter der diastolischen Herzfunktion.

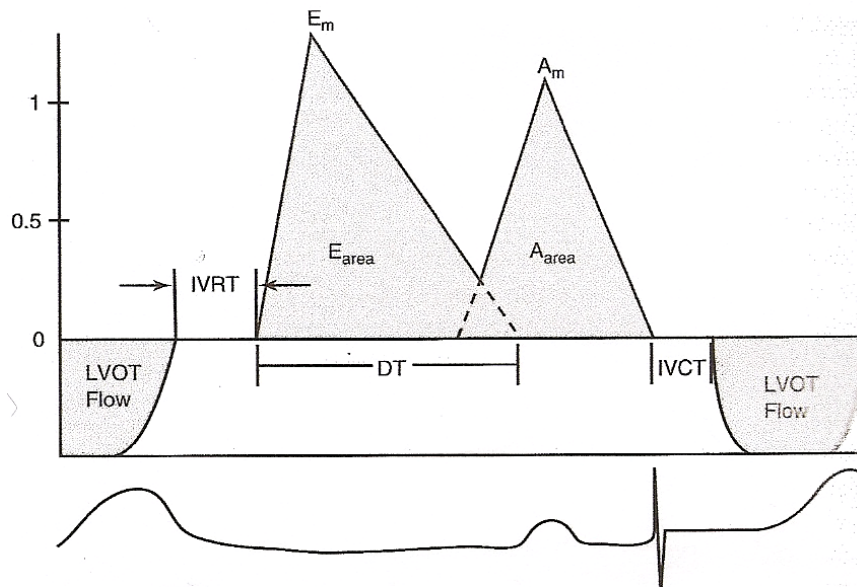


Abb. 2: Schema Mitralklappenprofil [26]: normales Mitralklappenprofil mit passiver Ventrikelfüllung E nach Öffnung der Mitralklappe mit steilem Druckabfall und anschliessender aktiver Ventrikelfüllung durch die Vorhofkontraktion. E ist größer A.

IVCT: isovolumetrische Kontraktionszeit (Zeit, in der sich der Ventrikel bei geschlossenen Klappen anspannt)

IVRT: isovolumetrische Relaxationszeit (Zeit, in der sich der Ventrikel bei geschlossenen Klappen entspannt)

LVOT-Flow: Linksventrikuläre Auswurfzeit

DT: Dezelerationszeit

Ebenso ist die Darstellung der Bewegung des Mitralklappenrings im Gewebedoppler in ausreichender Qualität fast immer möglich und ein sensibler Parameter sowohl der systolischen als auch der diastolischen Funktion [42,44,45]. Je geringer die Geschwindigkeit des diastolischen LV-Einstroms, gemessen an der Geschwindigkeit der Mitraringverkürzung im Gewebedoppler (E'), desto eingeschränkter sind die Relaxationseigenschaften des Ventrikels. E' sollte über 8 cm/s betragen [33].

Die pulmonalvenösen Flussprofile könnten ebenfalls zur Beurteilung der diastolischen Dysfunktion verwendet werden, sind aber bei dem überwiegend

deutlich adipösen Patientengut mit OSAS und Diabetes mellitus Typ 2 nicht hinreichend verwertbar.

Das Verhältnis E-Welle im PW-Doppler zu E'-Welle im Gewebedoppler ist ebenfalls ein Marker für die diastolische Dysfunktion; bei Fehlen einer relevanten Mitralinsuffizienz ist ein Wert über 10 als pathologisch anzusehen [25,65,108].

Die Herzhöhlen sind zu Beginn der isolierten diastolischen Dysfunktion normal groß. Der linke Vorhof kann im weiteren Verlauf aufgrund des erhöhten diastolischen Drucks und der vermehrten Füllung vergrößert sein. In fortgeschrittenen Stadien kommt es daher häufig zum Vorhofflimmern [21,31,32,37].

Der Tei-Index (myocardial performance index) ist ein Parameter, der die systolische und die diastolische Funktion gleichzeitig beschreibt [107]. Dies ist sinnvoll, da schwere systolische Funktionsstörungen des linken Ventrikels auch immer diastolische Funktionsstörungen nach sich ziehen.

Der Tei-Index ist auch bei Patienten mit eingeschränkten Schallbedingungen echokardiographisch leicht abzuleiten, reproduzierbar und weitgehend unabhängig von Herzfrequenz und Blutdruck [3,13,91,104,107], wenn alle Parameter innerhalb eines Herzzyklus abgeleitet werden. Er wird berechnet aus dem Verhältnis von isovolumetrischer Kontraktion und isovolumetrischer Relaxation (ICT + IVRT) zur linksventrikulären Ausflusszeit (Ejectiontime ET) [107].

Der Normwert des Tei-Index liegt bei 0,25 - 0,3. Werte über 0,5 gelten als pathologisch. Werte über 1,1 sind mit einer sehr schlechten Prognose behaftet [107].

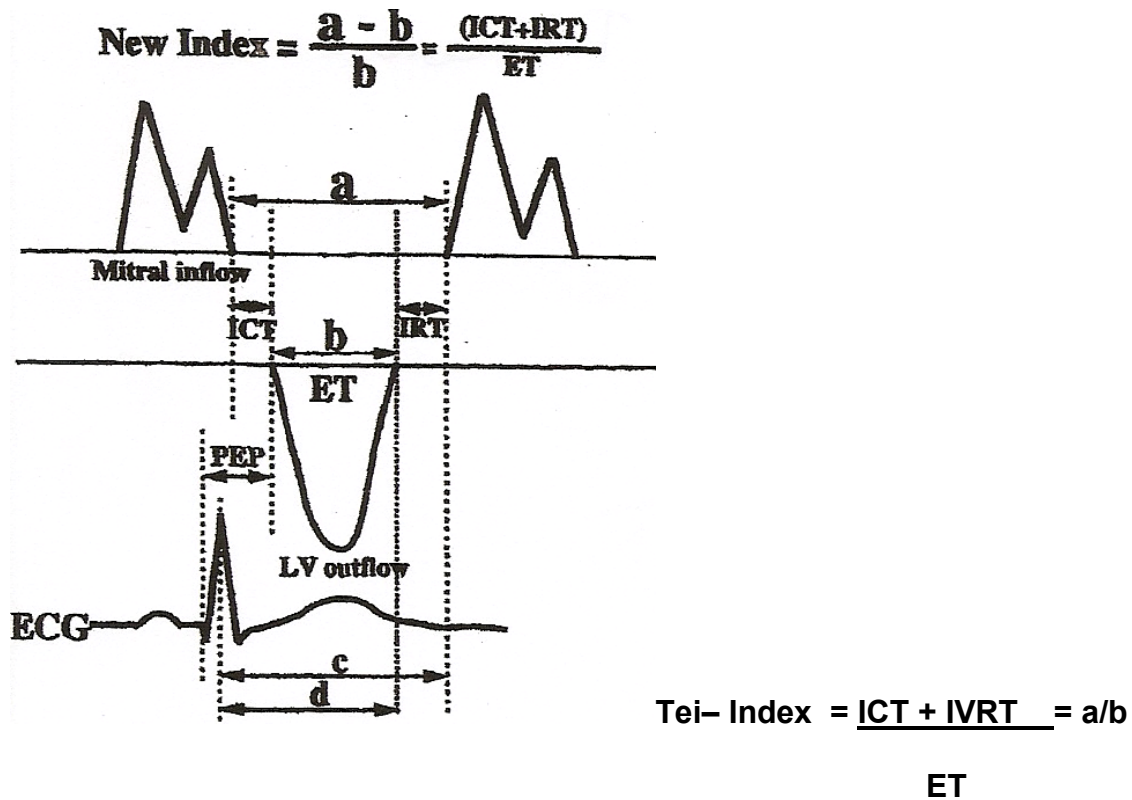


Abb. 3: Graphische Darstellung der TEI-Index-Berechnung [107]: berechnet wird das Verhältnis von isovolumetrischer Kontraktionszeit und isovolumetrischer Relaxationszeit zur Ausflussgeschwindigkeit

Schweregradeinteilung der diastolischen Dysfunktion :

Messparameter sind die Flussgeschwindigkeiten des schnellen Ventrikeleinstroms (E) und der atrialen Kontraktion (A), die isovolumetrische Relaxationszeit IVRT, die Dezelerationszeit DT und der Tei-Index [25,107].

Normales Füllungsmuster (Schweregrad 0):

Bei Menschen unter 50 Jahren ist das Verhältnis E/A größer als 1. Im höheren Lebensalter kann das Mitralströmungsprofil physiologisch umgekehrt sein (<1).

Verzögerte Relaxation (Schweregrad 1):

Bei Patienten mit verzögerter Relaxation (Entspannung des Ventrikels in der Diastole), erkennbar durch einen verminderten Ventrikeleinstrom bei noch normaler Compliance (Dehnbarkeit), ist das E/A- Verhältnis kleiner als 1, die IVRT > 100ms, die DT > 220 ms und der Tei-Index erhöht.

Pseudonormalisierung (Schweregrad 2):

Relaxation und Compliance sind nun beide vermindert, E/A ist wieder >1.

Im Gewebedoppler ist jedoch $E' < A'$. Es findet sich eine deutlich herabgesetzte frühdiastolische Mitralringverkürzungsgeschwindigkeit $E' < 8$ cm/s.

Ohne Gewebedoppler ist die Unterscheidung zum Schweregrad 0 nur möglich durch Nachweis der Umkehrung des E/A Verhältnis unter Nitro-Gabe oder durch Valsalva-Manöver (Vorlastsenkung) [25,33,104].

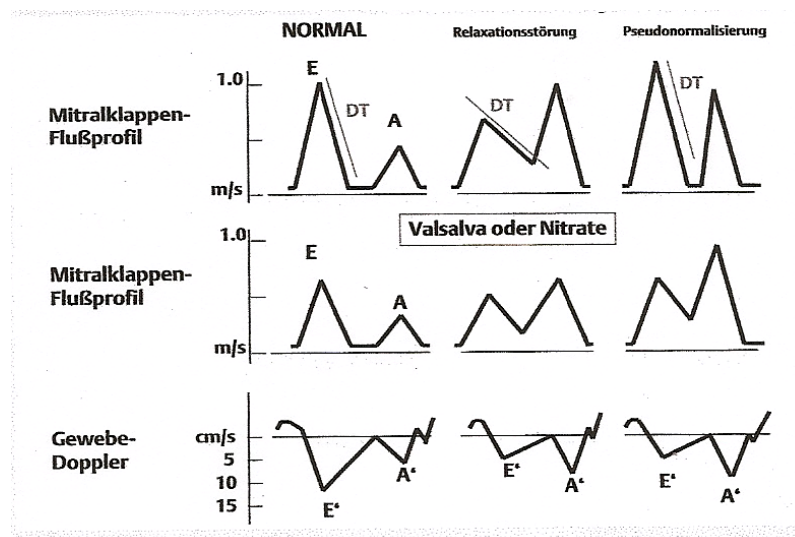


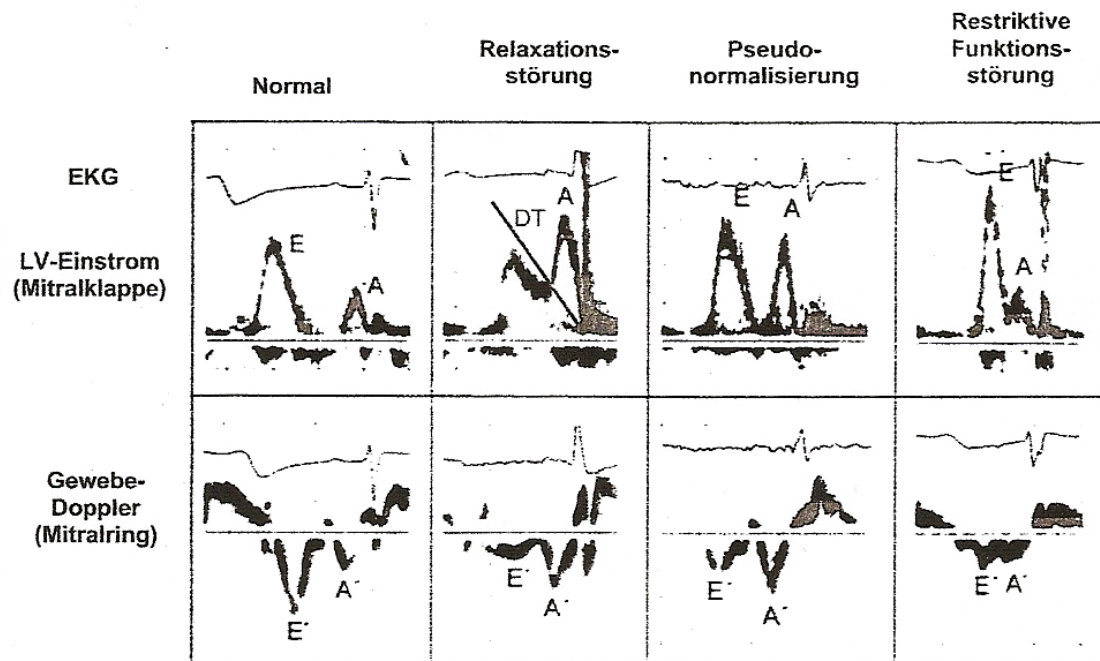
Abb. 4: Mitralklappenflussprofil und Gewebedoppler bei diastolischer Dysfunktion[33]

Restriktives Füllungsmuster (Schweregrad 3):

Die Patienten leiden unter den klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz, das E/A-Verhältnis ist deutlich überhöht (> 2), die DT < 150 msec. Die isovolumetrische Relaxationszeit IVRT ist mit < 60 ms deutlich verkürzt. Durch die kurze, ineffektive passive Füllung ist der enddiastolische Druck so erhöht, dass die Vorhofkontraktion trotz stark erhöhtem Vorhofdruck keinen adäquaten Anteil an der Füllung des linken Ventrikels hat.

Im Gegensatz zum Schweregrad 2 ist durch Gabe eines direkten Vasodilatators, beispielsweise Glyceroltrinitrat oder durch Valsalva-Manöver keine Umkehrung des E/A-Verhältnisses zu erreichen, was für eine Irreversibilität der Funktionsstörung und damit für ein schwereres Krankheitsbild spricht.

Eine Restriktion kann es im Endstadium mehrerer Herzerkrankungen geben, zum Beispiel bei einer ausgeprägten Hypertrophie durch eine arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Anämie oder durch Stoffwechselerkrankungen wie Amyloidose, Morbus Wilson u.a. [33].



LV-Einstrom (MK) und Pulmonaivenfluss [9,36]

E/A (cm/s)	> 1	< 1	1 – 1,5	> 1,5
DT (ms)	< 220	> 220	150 - 200	< 150
IVRT (ms)	< 100	> 100	60 - 100	< 60

Gewebe-Doppler [3]

E' (cm/s)	> 8	< 8	< 8	< 8
E / E'	< 10	< 10	> 10	> 10
PLVED (mmHg)	< 15	< 15	> 15	> 15

Abb. 5: Übersicht der echokardiographischen Parameter der diastolischen Dysfunktion in den einzelnen Phasen der diastolischen Funktionsstörung PLVED = enddiastolischer linksventrikulärer Druck [25]

Da die Prognose von Patienten mit diastolischer Herzinsuffizienz im Vergleich zur Normalbevölkerung mit einer jährlichen Letalität von 8 % zu 4 % des nicht herzinsuffizienten Vergleichskollektivs deutlich schlechter ist [8,93], sollte eine frühzeitige Therapie erfolgen, um ein Fortschreiten des Krankheitsbildes zu verhindern. Im Gegensatz zur systolischen Herzinsuffizienz existieren hierfür noch keine entsprechenden Leitlinien. Therapieempfehlungen sind im Wesentlichen an die Leitlinien zur Therapie der systolischen Herzinsuffizienz angelehnt: Vor- und Nachlastsenkung, optimale Blutdruckeinstellung, Frequenzkontrolle beziehungsweise

Rhythmisierung eines eventuell vorhandenen Vorhofflimmerns und ausreichende Oxygenisierung sind die wichtigsten Maßnahmen. Weitere Komorbiditäten (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Anämie) sollten möglichst optimal behandelt werden.

3. Methodik und Patientenkollektiv

In der Zeit von Juli 2005 bis Februar 2007 wurde bei 33 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein behandlungsbedürftiges Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom festgestellt.

Die Diagnosestellung erfolgte gemäß den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Alle Patienten wurden mittels Polysomnographie (Somnolab, Firma Weinmann, Hamburg oder Schlaf V₂, Firma Compumedics, Abbotsford, Australien) unter Standardbedingungen gemäß der American Sleep Disorders Association (ASDA) untersucht. Die Analyse der Schlafstadien erfolgte nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [82]. Respiratorische Ereignisse wurden gemäß nachfolgender Kriterien definiert: Apnoe als die vollständige Unterbrechung des Atemflusses, Hypopnoe als Unterbrechung des Atemgasstromes um mehr als 50 %, einhergehend mit einer Weckreaktion oder einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 4 %. Die Diagnose eines OSAS wurde bei einem AHI > 10/h in Verbindung mit dem Vorliegen von Tagesmüdigkeit und vermehrter Einschlafneigung gestellt.

29 Patienten hatten zuvor ambulant ein Schlaf-Apnoe-Screening aufgrund des klinischen Verdachtes auf Schlafapnoe erhalten, zwei Patienten rekrutierten sich aus stationären Patienten der inneren Abteilung des St. Josef-Krankenhauses Haan im Rahmen der Hypertoniediagnostik, bei zwei Patienten wurde der Verdacht während eines stationären Aufenthaltes im Diabeteszentrum geäußert.

Während der Aufnahmeuntersuchung im Schlaflabor wurden die Patienten mit ihrem Einverständnis in die Studie aufgenommen. Ausschlusskriterien waren eine mehr als mittelgradig eingeschränkte Ventrikelfunktion ($EF < 45 \%$), ein höhergradiges Klappenitium, eine schwergradige COPD (GOLD III und IV) und ein Lungenemphysem. Die Ausschlusskriterien wurden so gewählt, um ein möglichst homogenes Patientenkollektiv zu erhalten.

27 Patienten wurden auf eine CPAP-Therapie eingestellt, drei Patienten erhielten ein APAP-Gerät, drei Patienten erhielten aufgrund einer komplexen Atmungsstörung ein BIPAP-Gerät. Die Einstellung erfolgte stationär im Schlaflabor unter polysomnographischer Kontrolle über drei Tage. Vor der ersten Nacht mit dem Therapiegerät wurde bei allen Patienten eine echokardiographische Untersuchung durchgeführt.

Laborchemisch wurden das HbA_{1c} als Marker der Blutzuckereinstellung und die Konzentration des BNP als Marker der ventrikulären Wandspannung bestimmt. Anschließend wurden die Patienten mit Therapiegerät und -maske entlassen.

Drei Monate nach Ersteinstellung erfolgte im Schlaflabor die polysomnographische Kontrollmessung, eine Auslesung des Therapiegeräts zum Nachweis der Benutzungsdauer durch die Patienten und eine erneute echokardiographische Untersuchung sowie eine HbA_{1c} - und BNP-Bestimmung.

Außerdem wurden die Patienten zum Blutdruckverhalten und über eine Änderung der antihypertensiven Medikation befragt. Medikamentenpläne, wenn vorhanden, wurden verglichen. Ebenfalls wurden Änderungen der Diät, der oralen Diabetesmedikation und der Insulinmedikation dokumentiert.

3.1. Echokardiographie

Die Patienten erhielten eine ausführliche echokardiographische Untersuchung mit dem Ultraschallgerät Vivid 7 Pro der Firma General Electrics (GE – Healthcare, Solingen). Untersucht wurden die echokardiographischen Standardschnitte:

- parasternal kurze und lange Achse
- apikaler 2-,3-,4-, und 5-Kammerblick im B-Bild
- anschließende M-Mode Messung mit Bestimmung der Größe aller Herzhöhlen
- Beurteilung der linksventrikulären Funktion nach Teichholz, bzw. bei Nachweis von Wandbewegungsstörungen mittels der Methode nach Simpson
- Beurteilung von eventuellen Klappenstenosen oder -insuffizienzen im Farbduplex, Pulsed Wave (PW) - und Continuous Wave (CW) - Doppler
- Mitraleinstrom im PW-Doppler und Gewebedoppler (abgeleitet am lateralen Rand des Mitralklappenrings im apikalen 4 – Kammerblick)

Da das Pulmonalvenenflussprofil bei den meist deutlich übergewichtigen Patienten oft nicht sicher darstellbar war, wurde die statistische Auswertung auf folgende echokardiographischen Parameter beschränkt:

- die linksventrikuläre systolische Ventrikelfunktion (EF)
- die linksventrikuläre interventrikuläre Septumdicke (IVS)
- die Größe aller Herzhöhlen, insbesondere des linken Vorhofs (LA)
- das Verhältnis der passiven diastolischen Ventrikelfüllung E zur aktiven diastolischen Ventrikelfüllung A durch die Vorhofkontraktion im gepulsten Doppler (E/A)

- im Gewebedoppler die Geschwindigkeit der räumlichen Verlagerung des Mitralklappenrings durch die E-Welle (E´)
- das Verhältnis $E / E´$
- der Tei-Index als Parameter der systolischen und diastolischen Dysfunktion, in einem Herzzyklus abgeleitet

Die Untersuchungen wurden von zwei echokardiographisch erfahrenen Untersuchern durchgeführt.

3.2. Laborparameter

Die Messung des glykolisierten Hämoglobins HbA_{1c} ist die Standardmethode zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung von Patienten mit Diabetes mellitus. Der Anteil des HbA_{1c} am Gesamthämoglobin ist proportional zum Mittelwert der Blutglukosekonzentrationen während der letzten 6 - 8 Wochen vor der Blutabnahme (der Erythrozytenlebensdauer von 60 Tagen entsprechend).

Die Bestimmung erfolgte nach der HPLC-Methode (Chromatographie) mit dem Gerät HA 8160 der Firma Menarini, der Normalbereich wird bei 4,0 - 6,0 % angenommen.

Das kardiale Gewebshormon BNP (B-type natriuretic peptid) wird freigesetzt durch Dehnung der Herzkammern und wirkt durch Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vasodilatatorisch und natriuretisch-diuretisch [58].

Die Konzentration dieses Hormons ist erhöht bei dekompensierter Herzinsuffizienz [58,106]. Da das Protein renal ausgeschieden wird, kumuliert es bei Niereninsuffizienz und ist daher in diesem Fall nur eingeschränkt beurteilbar. Eine

relevante Niereninsuffizienz mit einer Kreatininclearance kleiner als 90 ml/min bestand im untersuchten Patientengut nicht.

Die Bestimmung erfolgte mittels Chemilumineszenzverfahren mit dem Gerät Access der Firma Beckmann Walter, als Normwert wurde eine Konzentration von unter 100 pg/ml angenommen.

3.3. Patientenkollektiv

Von den 33 Patienten, die zunächst eine Überdrucktherapie erhielten, kamen 25 zur Kontrolluntersuchung. Ein Patient lehnte die CPAP-Behandlung ab und erhielt eine Zahnschiene. Sieben Patienten (4 Männer und 3 Frauen) erschienen nicht zur Kontrolluntersuchung und meldeten sich auch im weiteren Verlauf nicht. Zwei weitere Patienten (ein Mann und eine Frau) kamen zwar zur Kontrolluntersuchung, hatten aber aus unterschiedlichen Gründen das Therapiegerät nicht benutzt und mussten neu eingestellt werden. Die Daten dieser Patienten konnten daher nicht in die Auswertung mit einbezogen werden.

Die Gruppe der Behandelten bestand aus 21 Männern und zwei Frauen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung im Mittel 67 (Spannweite 43 bis 75) Jahre alt. Die Patienten waren alle übergewichtig, der mittlere Body-Mass-Index BMI lag initial bei 35,5 (Spannweite 26,7 bis 43,7). Von den 23 Patienten hatten 20 eine arterielle Hypertonie. Drei Patienten waren normoton. Der Mittelwert des arteriellen Blutdrucks lag bei 147/83 mmHg (Spannweite 120/70 bis 180/90 mmHg). Die Durchführung einer 24h-Blutdruckmessung vor und nach der CPAP-Therapie wurde bei den ersten Studienpatienten durchgeführt, beeinträchtigte aber den Nachtschlaf und damit die Messergebnisse in der Polysomnographie, so dass der Vergleich der Blutdruckwerte auf Spontanmessungen beruht. Alle Patienten mit

arteriellem Hypertonus wurden medikamentös behandelt. Die antihypertensive Medikation war bei jedem Patienten unterschiedlich; es wurden in absteigender Häufigkeit Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Diuretika, β -Blocker, Calciumantagonisten, Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten und Moxonidin eingenommen. Die Medikamentenpläne wurden zu Studienbeginn und bei der Kontrolluntersuchung verglichen, relevante Therapieänderungen traten nicht auf.

Ein Diabetes mellitus bestand bei den Patienten im Mittel seit 10,2 Jahren, bei einem Patienten wurde er diätetisch eingestellt, fünf Patienten erhielten orale Antidiabetika. 17 Patienten wurden mit Insulin behandelt. Von diesen 17 führten 13 eine intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) durch, drei Patienten verabreichten sich zweimal täglich, ein Patient dreimal täglich ein Mischinsulin im Rahmen einer konventionellen Insulintherapie (CT). Die Insulindosis der Patienten mit konventioneller Insulintherapie blieb konstant. Die Insulindosis der Patienten mit ICT blieb auf Nachfrage ebenfalls unverändert, leider führten die Patienten entgegen unserer Bitte keine Blutzuckertagebücher; der numerische Vergleich war daher nicht möglich.

Die Begleiterkrankungen wurden aus vorliegenden Krankenhausberichten oder aus anamnestischen Angaben der Patienten evaluiert.

An diabetischen Folgekomplikationen lag bei drei Patienten eine autonome kardiale Neuropathie, bei vier Patienten eine periphere Polyneuropathie und bei einem Patient ein diabetisches Fußsyndrom mit Zustand nach Vorfußamputation vor.

An weiteren Begleiterkrankungen waren vorhanden:

(s. Tabelle 1 und 2 im Tabellenanhang S.50, Kapitel 7):

- bei zwei Patienten ein intermittierendes Vorhofflimmern
- bei zwei Patienten ein Herzschrittmacher
- bei fünf Patienten eine koronare Herzerkrankung, zum Teil mit Z.n. Myokardinfarkt
- bei zwei Patienten ein Z.n. manifester kardialer Dekompensation
- bei zwei Patienten ein Aortenvitium (leichgradige Aortenstenose, leichtgradige Aorteninsuffizienz)
- bei einem Patienten ein Thrombus im Aortenbogen mit konsekutivem Niereninfarkt
- bei drei Patienten ein Z.n. apoplektischem Insult, bei einer Patientin ein Z.n. Carotis - Thrombendarteriektomie
- bei zwei Patienten eine bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit
- bei einem Patienten ein Asthma bronchiale, bei zwei Patienten eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
- bei einem Patient eine tiefe Beinvenenthrombose mit Lungenembolie
- bei zwei Patienten eine Refluxerkrankung
- bei einem Patienten eine manifeste Osteoporose mit Z.n. BWK 12- Fraktur
- bei einem Patienten ein Z.n. Prostatakarzinom
- bei einem Patienten ein Restless-Legs-Syndrom
- bei einer Patientin eine Erkrankung aus dem depressiven Formenkreis

Der mittlere Apnoe / Hypopnoe-Index lag bei 44,6 / h (Spannweite 10,6 bis 88). Zwei Patienten hatten ein leichtgradiges, sieben Patienten ein mittelgradiges und 14 Patienten ein schwergradiges Schlafapnoesyndrom.

17 Patienten erhielten ein CPAP-Gerät mit mittleren Druckwerten von 12,1 mmHg (Spannweite 10 bis 13 mmHg), drei Patienten bekamen ein APAP-Gerät (Spannweite 5 bis 12 mmHg) und drei Patienten mussten aufgrund komplexer Atmungsstörungen auf ein BIPAP-Gerät eingestellt werden (bei zwei Patienten EPAP 11 mmHg und IPAP 16 mmHg, bei einer Patientin EPAP 13 mmHg und IPAP 25 mmHg).

Bei der Geräteauslesung während der Kontrolluntersuchung lag die Nutzungsdauer des Gerätes im Mittel bei 6,8 Stunden pro Nacht (Spannweite 5,5 h bis 8,1 h). Dies ist als Nachweis einer guten Compliance zu werten.

4. Ergebnisse

An statistischen Berechnungen erfolgten die Bestimmung von Mittelwert und Standardabweichung. Die Signifikanz und damit die Bedeutung der Ergebnisse wurden mit Hilfe des Student-T-Tests für abhängige Stichproben (Paarvergleichstest) bezogen auf ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ berechnet. Die Berechnungen wurden mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows, Student Version 11.0 durchgeführt.

Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind alle Tabellen im Tabellenanhang aufgeführt (Kapitel 7, ab S.50).

4.1 HbA_{1c}

Bei der Eingangsuntersuchung hatten die Patienten im Mittelwert einen Anteil des HbA_{1c} von 7,85 +/-1,0 % (Spannweite 6,4 % bis 9,5 %). In der Kontrolluntersuchung lag der Anteil des HbA_{1c} mit 7,57 +/- 0,9 % (Spannweite 6,1 % bis 9,7 %) signifikant niedriger ($p=0.01$). Eine Änderung der Diät oder der Diabetesmedikation wurde von keinem der Patienten angegeben. Die Patienten mit einer konventionellen Insulintherapie hatten ihre Insulinmengen nicht verändert. Die Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie hatten auf Nachfrage weder ihre Insulineinheit / Broteinheit-Faktoren (IE/BE) noch ihr Insulindosischema geändert. Da diese Patienten variable Insulinmengen spritzen und keine Blutzuckertagebücher zur Kontrolle vorlagen, konnte die tatsächlich verabreichte Insulinmenge leider nicht dokumentiert werden.

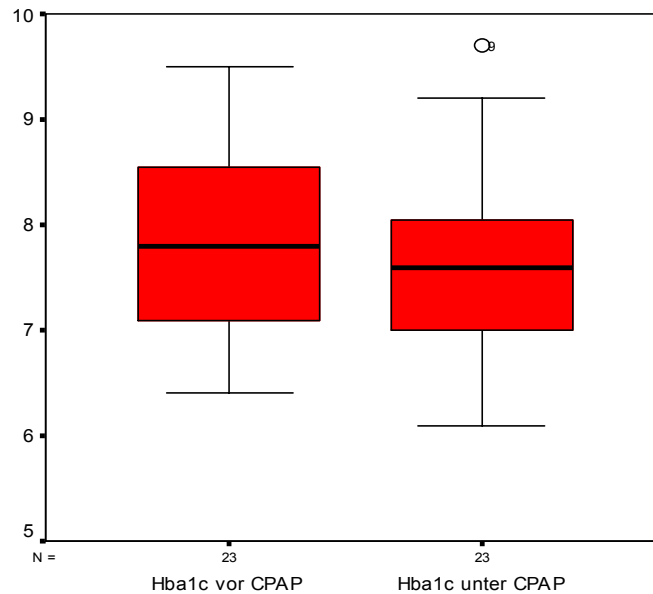


Abb. 6: HbA1c in % vor und nach CPAP-Therapie, dargestellt als Boxplot (Mittelwert, 25- und 75-Prozent-Quartile)

4.2 BNP

Die Patienten hatten bei der ersten Blutabnahme eine mittlere BNP-Konzentration von 37,9 +/- 42,0 pg/ml (Spannweite 8 bis 198 pg/ml), bei der zweiten Blutabnahme lag der Wert im Mittel bei 30,4 +/- 25,5 pg/ml (Spannweite 6 bis 112 pg/ml). Damit sank die BNP-Konzentration unter der CPAP-Therapie geringgradig. Aufgrund der großen Streuung der Werte und der dadurch bedingten Standardabweichung von 42,01 und 25,46 pg/ml (s. Tab. 5 S. 54 im Tabellenanhang) ist diese Änderung statistisch nicht signifikant. Der Normbereich des BNP ist bis 100 pg/ml angegeben.

Bis auf Patient 8 und Patient 12 hatten alle Patienten normwertige BNP-Konzentrationen als Hinweis auf eine niedrige ventrikuläre Wandspannung.

Bei den beiden Patienten mit initial erhöhten BNP-Werten besserten sich diese deutlich (103 pg/ml zu 69 pg/ml und 198 pg/ml zu 112 pg/ml). Die abfallenden BNP-

Werte korrelierten mit einer verbesserten linksventrikulären Funktion: Bei Patient 8 mit einer bekannten hypertensiven Herzerkrankung veränderte sich die Ejektionsfraktion (EF) von 57 % auf 64 %, bei Patient 12 mit einer bekannten koronaren Herzerkrankung und initial mittelgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion von 48 % auf 64 %.

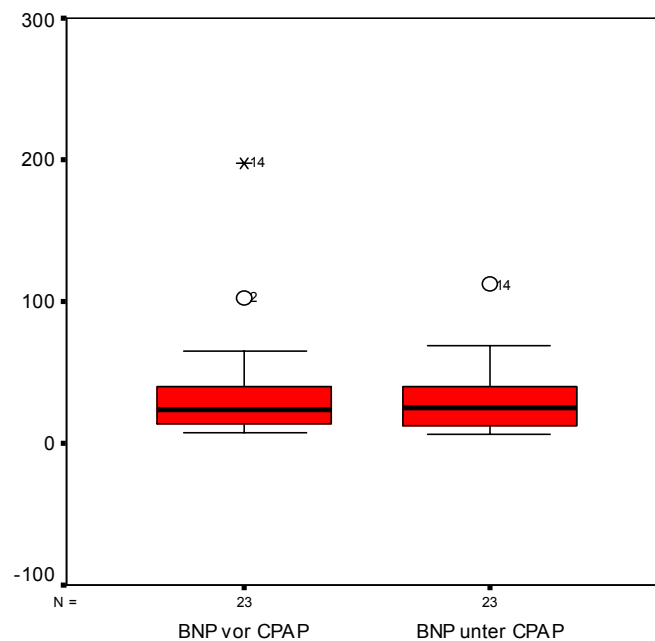


Abb. 7: BNP in pg/ml vor und nach CPAP-Therapie

4.3 Polysomnographie

Alle Patienten wurden einer erneuten Polysomnographie unterzogen. Die Patienten hatten im Mittelwert einen AHI unter CPAP-Therapie von 5,4 +/- 3,1/h (Spannweite 0,7-10,1/h). Bei einer Gerätenutzung von im Mittelwert 6,8 Stunden ist von einer guten Mitarbeit auszugehen (s. Tab. 3, S.52 im Tabellenanhang).

Bei 16 Patienten wurde die CPAP-Einstellung allenfalls leicht modifiziert. Bei den drei APAP Patienten blieb die Einstellung unverändert. Eine Patientin wurde von einem CPAP auf ein BIPAP-Gerät umgestellt, da sich schwere Apnoen und Hypopnoen mit tolerablen Drücken nicht vermeiden ließen. Bei den drei ursprünglichen BIPAP Patienten erfolgten nur leichte Änderungen der BIPAP-Einstellung.

4.4 Echokardiographie

Die Ergebnisse der Echokardiographie sind im Tabellenanhang in Tabelle 6 und 7 (S. 55,56) dargestellt. Bei allen 23 Patienten ließ sich sowohl bei der Erstuntersuchung als auch bei Kontrolle ein durchgehend normfrequenter Sinusrhythmus echokardiographisch und bei der EKG- Registrierung im Schlaflabor dokumentieren.

Drei Patienten hatten initial eine mittelgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF 45 – 55 %), 12 Patienten eine leichtgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF 55 – 70 %), acht Patienten eine gute linksventrikuläre Funktion (EF > 70 %). Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion EF lag bei der Erstuntersuchung im Mittel bei 63,1 +/- 8,6 % (Spannweite 48 % bis 79 %), in der Kontrollechokardiographie bei 68,4 +/- 6,5 % (Spannweite 63 % bis 84 %). Damit lässt sich eine leichte Verbesserung der linksventrikulären Funktion nachweisen, die statistisch signifikant ist ($p=0,048$).

Betrachtet man insbesondere die kleine Gruppe der Patienten mit initial mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, so besserte sich diese deutlich (Patient 12: von 48 % auf 64 %, Patient 15: von 51 % auf 75 % und Patient 17: von 52 % auf 66 %).

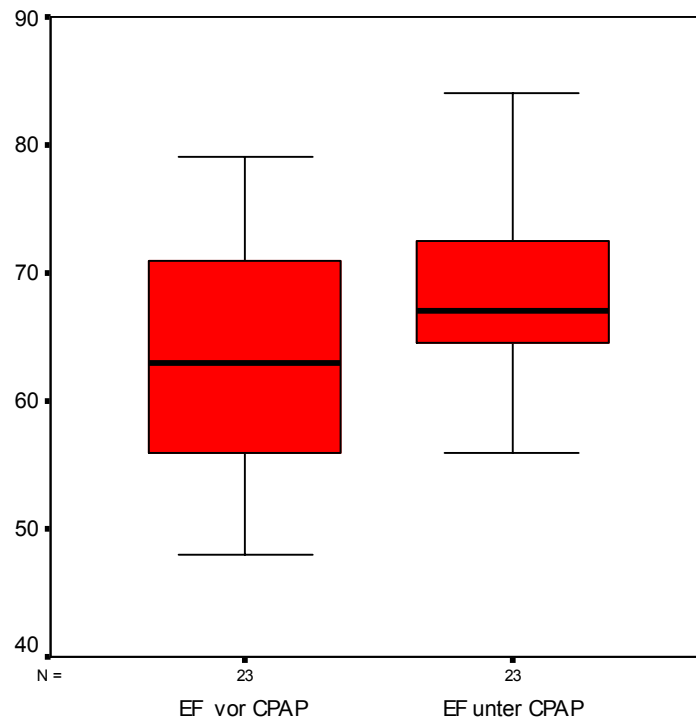


Abb. 8: Ejektionsfraktion in % vor und nach CPAP-Therapie

Der linke Vorhof LA wurde bei der Erstuntersuchung im Mittelwert mit 44,9 +/- 5,2 mm (Spannweite 38 bis 57 mm), bei der Kontrollmessung mit 43,5 +/- 4,5 mm (Spannweite 37 mm bis 53 mm) ausgemessen und verkleinerte sich damit geringgradig. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant (p= 0,063).

Das interventrikuläre Septum IVS wurde im Mittel mit 13,2 +/- 2,7 mm (Spannweite 8 bis 19 mm) bestimmt, in der Kontrolluntersuchung lag der Wert bei 12,3 +/- 2,5 mm (Spannweite 7 bis 18 mm). Auch hier zeigt sich eine Abnahme der Septumdicke, sie ist aber statistisch ebenfalls nicht signifikant (p=0,128).

Das E/A Verhältnis lag bei der Erstuntersuchung bei 0,88 +/- 0,25 (Spannweite 0,5 bis 1,5), bei der Kontrolluntersuchung im Mittel unverändert bei 0,87 +/- 0,25 (Spannweite 0,5 bis 1,4).

Die Geschwindigkeit E' im Gewebedoppler am lateralen Mitralklappenring betrug in der Erstuntersuchung im Mittel $10 \pm 2,5$ cm/s (Spannweite 6 bis 15 cm/s), in der Kontrolluntersuchung $11 \pm 2,0$ cm/s (Spannweite 8 bis 16 cm/s). Auch diese Veränderung ist statistisch nicht signifikant ($p=0,23$).

Das Verhältnis E/E' lag in der Erstuntersuchung im Mittelwert bei $8,0 \pm 2,5$ (Spannweite 5,3 bis 16,1), in der Kontrolle bei $7,2 \pm 2,4$ (Spannweite 3,5 bis 12,0). Eine statistische Verbesserung ist auch hier nicht nachzuweisen ($p=0,234$).

Der Tei-Index konnte in der ersten Echokardiographie im Mittelwert mit $0,51 \pm 0,33$ (Spannweite 0,3 bis 1,12), in der zweiten Echokardiographie im Mittelwert mit $0,37 \pm 0,19$ (Spannweite 0,2 bis 0,8) bestimmt werden. Diese Abnahme ist mit einem $p=0,014$ als signifikant einzustufen, so dass in der Untersuchungsgruppe eine Besserung dieses Parameters als Ausdruck der systolischen als auch diastolischen Herzfunktion verzeichnet werden kann.

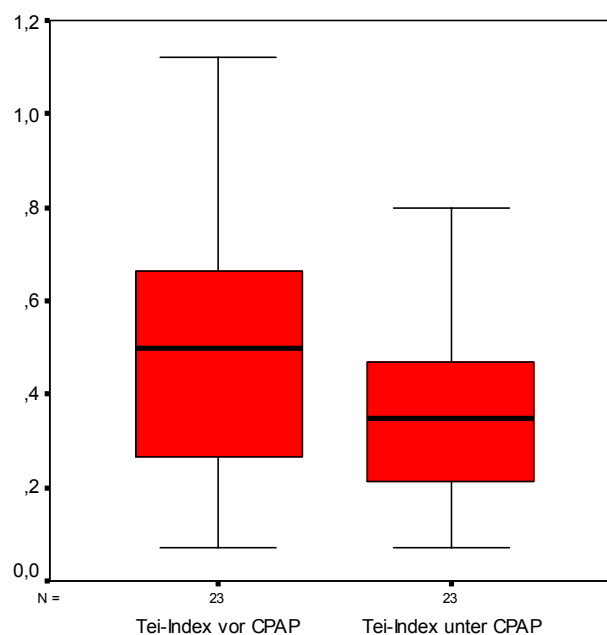


Abb. 9: Tei-Index vor und nach CPAP-Therapie

17 Patienten zeigten das echokardiographische Bild einer diastolischen Dysfunktion im Stadium der Relaxationsstörung (Schweregrad 1). Bei einem Patienten (Nr. 20) fand sich bei der Erstuntersuchung das Bild einer Pseudonormalisierung (Schweregrad 2 der diastolischen Funktionsstörung), bei der Kontrolluntersuchung ein Stadium 1 (Relaxationsstörung). Bei diesem Patienten hatte das E/A Verhältnis sich umgekehrt und der Tei-Index von 1,0 auf 0,4 deutlich abgenommen. Bei gleichbleibender Größe von linkem Vorhof und interventrikulärem Septum ließ sich eine deutliche Zunahme der linksventrikulären Funktion verzeichnen (EF von 55 % auf 70 %). Der Patient hatte außer einer arteriellen Hypertonie und einem Diabetes mellitus ein schwergradiges OSAS mit einem initialem AHI von 88/h, welcher sich unter CPAP-Therapie deutlich auf 4,5/h besserte. Bei einem Patienten (Nr. 12) zeigte sich sowohl in der Erst- als auch in der Kontrolluntersuchung das Stadium der Pseudonormalisierung (Schweregrad 2). Dieser Patient hatte zusätzlich eine bekannte koronare Herzerkrankung mit einer initial mittelgradig eingeschränkten linksventrikulären Funktion (EF 48 %), die sich bei Kontrolle wesentlich verbesserte (EF 64 %), auch wenn keine wesentliche Besserung der diastolischen Parameter nachweisbar war. Insgesamt ist der Befund der diastolischen Dysfunktion (Schweregrad 1 und 2) bei 19 von 23 Patienten zu stellen (82,6 %), restriktive Füllungsmuster traten nicht auf.

Ein Patient hatte zusätzlich zur hypertensiven Herzerkrankung Zeichen einer leichtgradigen pulmonalarteriellen Hypertonie mit einer Trikuspidalinsuffizienz ersten Grades und einem mittleren pulmonalarteriellen Druck von initial 44 mmHg. Diese wurde durch die CPAP-Therapie nicht beeinflusst.

Von den 23 Patienten boten vier Patienten (17 %) keinen relevanten pathologischen Echokardiographiebefund, alle Parameter einschließlich der Messungen der diastolischen Funktionen lagen sowohl bei der Erstuntersuchung als auch bei Kontrolle im Normbereich. Drei dieser Patienten hatten eine arterielle Hypertonie, die jedoch gut eingestellt war.

Die arteriellen Blutdruckwerte änderten sich durch die dreimonatige CPAP-Therapie in unserem Patientengut nicht wesentlich. In der Spontanmessung vor Therapie lag der arterielle Blutdruck im Mittel bei 147/83 mmHg, nach CPAP-Therapie bei 144/80 mmHg. Dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Eine Änderung der antihypertensiven Medikation wurde von den Patienten verneint.

Die Patienten waren mit einem mittleren Body-Mass-Index von 35,5 +/- 4,1 (Spannweite 26,7 - 43,7) deutlich adipös. Nach dreimonatiger CPAP-Therapie hatte sich der mittlere Body-Mass-Index mit 34,9 +/- 4,9 (Spannweite 26,0- 46,7) nicht signifikant geändert ($p= 0,56$).

5. Diskussion

Die obstruktive Schlafapnoe ist mit einem hohen Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen vergesellschaftet [2,5,17,30,41,52,53,54,100]. Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 haben ebenfalls ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, so dass die Kombination beider Erkrankungen einerseits häufig, andererseits besonders gefährlich ist. Beide Erkrankungen sind oft durch eine Adipositas bedingt [15,16,28]; bezogen auf die kardiovaskuläre Morbidität ist das OSAS aber als ein unabhängiger Risikofaktor anzusehen [15,29,36]. In der dieser Promotionsarbeit zugrunde liegenden Studie mit 23 Patienten war kein Patient normgewichtig, zwei Patienten befanden sich in dem Stadium der Präadipositas nach WHO (Body-Mass-Index 25 – 30), alle anderen Patienten waren mit einem mittleren Body-Mass-Index von 35,5 +/- 4,1 deutlich adipös. Dies entspricht dem Patientengut aller größeren Studien [77,79,86]. Nach dreimonatiger CPAP-Therapie hatte sich der mittlere Body-Mass-Index mit 34,9 +/- 4,9 nicht signifikant geändert.

In den Therapieempfehlungen zur Behandlung des OSAS ist neben der suffizienten Behandlung der Erkrankung durch CPAP- / APAP- oder BIPAP-Therapie immer auch eine Gewichtsreduktion anzustreben [10,67,90], im klinischen Alltag wird dies jedoch meist nicht erreicht. Aus kardiologischer Sicht wäre dies aber wichtig, da eine deutliche Zunahme (5-15 %) von Bradyarrhythmien und Asystolien bis 15 sec. bei OSAS-Patienten nachgewiesen wurden und 80 – 90 % der Schrittmacherimplantationen durch eine Kombination von CPAP-Therapie und Gewichtsreduktion verhindert werden könnten [37].

Die primäre Behandlung des Diabetes mellitus Typ 2 beim übergewichtigen Patienten besteht in einer Änderung der Lebensgewohnheiten mit Gewichtsreduktion und vermehrter körperlicher Bewegung, erst bei unzureichendem Erfolg werden Medikamente (orale Antidiabetika und Insulin) eingesetzt. Die CPAP- Behandlung eines Diabetikers mit OSAS als Komorbidität zur Verbesserung der Stoffwechseleinstellung ist ein sehr interessanter Ansatz. Mehrere Studien [6,29,39,40] zeigten eine Abnahme der Nüchtern-Glukose und der HbA_{1c} Werte unter CPAP-Therapie. Bei einer Studie mit 38 Patienten fiel das HbA_{1c} nach durchschnittlich 139 Tagen CPAP-Therapie signifikant von 7,8 +/- 1,4% auf 7,3 +/- 1,3 % [40]. Der pathophysiologische Ansatz einer durch die herabgesetzte Sympathikusaktivität erhöhten Insulinsensitivität und einer dadurch verminderten Insulinresistenz bedeutet für die Patienten einen direkten Eingriff in den fatalen Kreislauf des metabolischen Syndroms. Letztendlich kann mit einem geringeren Insulinbedarf und mit einer Gewichtsabnahme gerechnet werden.

Eine relevante Gewichtsabnahme konnte in unserem Patientenkollektiv nicht dokumentiert werden, wobei ein Beobachtungszeitraum von drei Monaten zu kurz für eine aussagekräftige Bewertung ist. Das HbA_{1c} nahm von 7,85 +/- 1,0 % auf 7,57 +/- 0,9 % nach einer Behandlungszeit von drei Monaten signifikant ab. Eine Veränderung der Diät, der oralen Antidiabetika und der Insulindosis wurde von den Patienten negiert. Leider konnte insbesondere bei den Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie die genaue Menge der verabreichten Einheiten nicht ermittelt werden, da eine schriftliche Dokumentation der verabreichten Insulinmengen nicht vorlag. Eine Abnahme der Insulinmengen wäre aufgrund der durch die CPAP-Therapie herabgesetzten Sympathikusaktivität zu erwarten gewesen. Da nur zwei Patienten unmittelbar vor Beginn der CPAP-Therapie im

Diabeteszentrum stationär waren, dürfte das Ergebnis des Gesamtkollektivs dadurch nicht beeinflusst werden. Die Abnahme des Anteils des HbA_{1c} war in unserem Patientenkollektiv daher Folge der CPAP-Therapie. Eine längere Beobachtungsdauer bei größerem Patientenkollektiv wäre von großem klinischen Interesse, um zu klären, ob der Behandlungserfolg anhält oder sogar noch deutlicher wird. Größer angelegte Studien sollten daher folgen. Da die Häufigkeit der linksventrikulären Füllungsstörung mit der Blutzuckereinstellung korreliert, wäre durch Verbesserung der Blutzuckereinstellung auch eine Verbesserung der Herzfunktion zu erwarten [7].

Im Gegensatz zur Beeinflussung der Stoffwechseleinstellung ist eine Verbesserung der arteriellen Hypertonie durch eine CPAP Therapie hinreichend untersucht [4,9,17,23,35,43,57,59,74,78]. In unserem Patientengut ließ sich der arterielle Blutdruck bei Spontanmessungen durch CPAP-Therapie nicht signifikant beeinflussen (147/83 vs. 144/82 mmHg).

Nachweislich senkt eine effiziente CPAP-Therapie den Blutdruck von Patienten mit arterieller Hypertonie deutlich um 12/5 mmHg nach einem Monat und um 12/8 mmHg nach zwei Monaten [9,57], sowie um 10,1 mmHg im arteriellen Mitteldruck [9]. Eine Senkung des arteriellen Mitteldrucks um 10 bis 15 mmHg, wie in den entsprechenden Studien beschrieben, ist mit einer medikamentösen Monotherapie kaum zu erreichen, so dass hier von einem effektiven Behandlungsprinzip auszugehen ist [9,57].

Patienten, bei denen in der 24-Stunden-Blutdruckmessung eine fehlende Nachtabsenkung dokumentiert wird, sollten regelhaft hinsichtlich schlafbezogener

Atemstörungen untersucht werden, da Schlafapnoe die häufigste Ursache einer sekundären arteriellen Hypertonie ist [94].

Aufgrund der erhöhten kardiovaskulären Morbidität des untersuchten Patientenkollektivs sollte diese Studie mit Hilfe der Echokardiographie nicht invasiv eine anzunehmende Verbesserung der systolischen und vor allem diastolischen Herzfunktion durch eine suffiziente CPAP–Therapie nachweisen. Bedingt durch das Studiendesign waren Patienten mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 45 % ausgeschlossen. Eine Verbesserung der linksventrikulären Funktion bei Patienten mit einer Ejektionsfraktion kleiner als 45 % ist in der Literatur mehrfach beschrieben und daher nicht Gegenstand unserer Untersuchung. Drei Patienten hatten initial eine mittelgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF 45 – 55 %), 12 Patienten eine leichtgradig eingeschränkte Ejektionsfraktion (EF 55 – 70 %), acht Patienten eine gute linksventrikuläre Funktion (EF > 70 %). Nach dreimonatiger CPAP-Therapie verbesserte sich die linksventrikuläre Funktion niedrig signifikant von 63,9 +/- 8,6 % auf 68,4 +/- 6,4 %. Betrachtet man insbesondere die kleine Gruppe der Patienten mit initial mittelgradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion, so besserte sich diese deutlich (Patient 12: von 48 % auf 64 %, Patient 15: von 51 % auf 75 % und Patient 17: von 52 % auf 66 %). Es scheinen also die Patienten stärker von der CPAP-Therapie zu profitieren, die eine deutlich eingeschränkte linksventrikuläre Funktion haben. Auch wenn die Subgruppenanalyse eine statistische Analyse nicht zulässt, decken sich diese Ergebnisse mit in zahlreichen anderen Untersuchungen beschriebenen Zusammenhängen [1,2,51,60,81,92,102].

Die untersuchten Parameter der diastolischen Herzfunktion besserten sich unter CPAP-Therapie nicht statistisch signifikant, bezüglich der interventrikulären

Septumdicke IVS war jedoch ein leichter Trend zur Abnahme zu verzeichnen (13,2 mm auf 12,3 mm), ebenso wie beim Durchmesser des linken Vorhofes (44,9 mm zu 43,5 mm). Das E/A-Verhältnis, die Geschwindigkeit der Verlagerung des Mitralklappenrings E' und das Verhältnis E/E' als Parameter der diastolischen linksventrikulären Funktion zeigten ebenso eine trendmäßige, statistisch nicht signifikante Abnahme. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die durch diese Parameter beschriebenen pathologischen Veränderungen, insbesondere die linksventrikuläre Hypertrophie, durch eine langjährige Druckbelastung entstehen, und ein längerer Beobachtungszeitraum deutlichere Verbesserungen erwarten lässt.

Bei einem Patienten mit einer fortgeschrittenen diastolischen Störung Stadium 2 (Pseudonormalisierung) war neben einer Verbesserung der Ejektionsfraktion eine Regredienz der diastolischen Dysfunktion in das Stadium 1 (Relaxationsstörung) mit Umkehr des E/A Verhältnisses zu verzeichnen (Patient 20: EF von 55 % auf 70 %, E/A von 1,2 auf 0,5; Tei-Index von 1,0 auf 0,4). Beim Patienten 12 war aufgrund der Vorerkrankungen (koronare Herzerkrankung, mittelgradig eingeschränkte linksventrikuläre Funktion) eine diastolische Funktionsstörung Schweregrad 2 (Pseudonormalisierung) nachweisbar, die sich auch unter Therapie nicht änderte. Die linksventrikuläre Funktion besserte sich aber von 48 % auf 64 % deutlich, der Tei-Index sank von 0,5 auf 0,4, so dass von einer Verbesserung der globalen Herzfunktion ausgegangen werden kann. Auch wenn die Aussagekraft der Studie durch die kleine Patientenzahl eingeschränkt ist, scheinen auch hier die Patienten mit einer schwereren Funktionsstörung besonders von der Therapie zu profitieren.

Der Tei-Index als sensibler Marker einer kombinierten systolischen und diastolischen Dysfunktion verminderte sich in der Studie allerdings signifikant von $0,51 \pm 0,32$ auf $0,37 \pm 0,19$. Aus der Literatur sind uns bisher keine Angaben zum Tei-Index bei Patienten mit Schlafapnoe und Diabetes mellitus bekannt. Es scheint notwendig, diese Veränderungen an einem größeren Kollektiv zu validieren.

Bei der Beurteilung der Konzentration des BNP ließ sich in der Studie ebenfalls ein Trend aber keine statistisch relevante Verbesserung nachweisen ($37,9 \pm 42,0$ pg/ml zu $30,4 \pm 25,4$ pg/ml), wobei die Werte in diesem Patientenkollektiv im eher niedrigen Normbereich lagen (Normwert bis 100 pg/ml). Dies könnte bedeuten, dass es sich um ein Patientenkollektiv mit nur leichtgradigen strukturellen Herzerkrankungen handelte, oder dass eine gegebenenfalls vorhandene systolische oder diastolische Herzinsuffizienz medikamentös optimal behandelt wurde. Eine diastolische Dysfunktion, wie sie bei 19 der Patienten vorlag, muss nicht zwingend mit einer erhöhten Konzentration des BNP einhergehen [58]. Betrachtet man aber nun die beiden Patienten mit erhöhten Werten, so fanden sich wiederum deutliche Verbesserungen (von 103 pg/ml auf 69 pg/ml und von 198 pg/ml auf 112 pg/ml). Auch hier ist die Patientenzahl der Subgruppenanalyse zu klein, um valide Rückschlüsse zu ziehen.

Da sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz deutlich gehäuft (in bis zu 70 %) obstruktive, zentrale und auch gemischte Schlafapnoesyndrome finden [51,72,96], fordern einige Autoren aufgrund der vielfach in der Literatur gezeigten Verbesserung der Herzfunktion durch CPAP-Therapie ein Schlafapnoe-Screening bei allen Patienten mit höhergradiger Herzinsuffizienz [72,96].

Ob die beschriebene Verbesserung der Herzfunktion durch eine Senkung des arteriellen Mitteldrucks oder unabhängig vom Blutdruck zum Beispiel über die vielfältigen Mechanismen im endothelialen oder hormonellen Milieu bedingt sind, sollte ebenfalls Anlass weiterer Forschungen sein. Patienten mit einem unbehandelten obstruktiven Schlafapnoesyndrom haben ein deutlich erhöhtes Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko [17,60,102,111]. Mit einer CPAP -Therapie kann dieses Risiko unter anderem durch die Verbesserung der systolischen und diastolischen Dysfunktion insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und arterieller Hypertonie möglicherweise gesenkt werden.

6. Zusammenfassung

In der Zeit von Juli 2005 bis Februar 2007 wurde im Schlaflabor des St.-Josef-Krankenhauses Haan bei 33 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ein therapiebedürftiges Schlafapnoesyndrom festgestellt. 23 der Patienten stellten sich nach drei Monaten Therapie zur Kontrolluntersuchung vor. Es wurde untersucht, inwieweit eine CPAP-Therapie die echokardiographisch gemessene systolische und insbesondere die diastolische Herzfunktion verbessert und die Stoffwechseleinstellung beeinflusst.

Der Anteil des HbA_{1c} verminderte sich signifikant um 0,28 % während des Beobachtungszeitraumes. Damit ist durch CPAP-Therapie eine Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Diabetikern mit Schlafapnoe zu erzielen.

Bei den untersuchten echokardiographischen Parametern besserten sich die linksventrikuläre Auswurfraction und der Tei-Index als Parameter einer kombinierten systolischen und diastolischen Herzfunktion signifikant; Septumdicke, Vorhofgröße, E/A, E' und E/E' als diastolische Parameter zeigten eine trendmäßige, allerdings statistisch nicht signifikante positive Veränderung.

Bei Einzelanalysen schienen Patienten mit einer ausgeprägteren systolischen und diastolischen Dysfunktion stärker zu profitieren, so dass größer angelegte Studien folgen sollten.

Die hier gewonnen Ergebnisse weisen darauf hin, dass mit der CPAP-Therapie des OSAS nicht nur die Symptomatik, sondern auch die häufig assoziierten Begleit- und Folgeerkrankungen durch Verbesserung der Glukosehomöostase, der arteriellen Hypertonie und der linksventrikulären Funktion positiv beeinflusst werden.

7. Tabellenanhang

	Alter/J.	Geschlecht	Begleiterkrankungen außer Diabetes mellitus u. Adipositas	Hypertonie	RR Mm Hg.	Diabetes- dauer/J.
1	65	m		+	150/80	3
2	71	m	KHK,COPD	+	145/80	10
3	50	m		-	125/65	4
4	69	m	p.AVK, Prostata-Carcinom	+	145/85	20
5	63	m		-	120/70	7
6	63	m	Thrombus im Aortenbogen,Niereninfarkt,PNP	+	145/80	9
7	73	m	COPD, Overlap-Syndrom	+	160/85	22
8	75	m	Z.n. ischämischem Insult	+	140/80	7
9	70	m	Aorteninsuffizienz 1.,Osteoporose	+	120/70	15
10	71	w	Z.n. cardialer Dekompensation,KHK, Z.n. Carotis TEA, ANP,Depression	+	150/80	9
11	70	m	beginn. pulmonalerterielle Hypertonie	+	140/70	10
12	68	m	KHK,Z.n Myocardinfarkt,	+	150/80	15
13	45	m		+	120/70	8
14	56	m	Z.n. Phlebothrombose und Lungenembolie	+	120/70	8
15	68	w	Intermitt..Vorhofflimmern	+	170/80	15
16	43	m		-	125/80	7
17	65	m	gastroösophagealer Reflux	+	125/80	7
18	65	m	Intermitt.Vorhofflimmern, Z.n.apopl.Insult	+	150/80	6
19	60	m	KHK, Aortenstenose I. ^o , PNP,DFS,ANP Z.n Myocardinfarkt, ,Z.n.apopl.Insult	+	130/85	16
20	63	m		+	130/80	9
21	66	m	Asthma bronchiale, Restless-Legs- Syndrom	+	160/80	6
22	63	m	KHK, Z.n. SM, PNP,RD,ANP	+	180/90	12
23	69	m	Z.n. ischämischem Insult	+	170/80	9

Tab. 1: Patientenkollektiv (Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Blutdruck)

Patient	Diabetes- einstellung*	Raucher/ Nichtraucher	Geräte- einstellung/ mm Hg	OSAS L / M / S**	AHI	BMI
1	OAD	N	CPAP 13	S	52	31,8
2	OAD	N	CPAP 10	S	67	32,5
3	D	N	CPAP 12	M	22	35,6
4	OAD	N	CPAP 11	M	27	32,0
5	I	N	APAP 5-12	L	10.6	26,7
6	I	N	CPAP 12	S	61	35,0
7	I	N	CPAP/BIPAP 11-16	M	32	33,1
8	OAD	N	CPAP 10	M	23.5	26.7
9	I	N	CPAP 12	S	38	35.5
10	I	N	BIPAP11/ 16	S	71	39.7
11	I	N	CPAP 12	S	44	26.2
12	I	N	APAP 5-12	S	48	35.5
13	I	N	CPAP 12	S	62	43,7
14	I	N	CPAP 13	S	61	41.3
15	I	N	BIPAP 13/26	S	65	38,9
16	I	N	CPAP 10	M	27	34.8
17	I	N	CPAP 10	S	41	41,1
18	I	N	CPAP 10	M	38	33,1
19	I	N	CPAP 13	L-M	16	38.0
20	OAD	N	APAP 5-12	S	88	33,7
21	I	N	CPAP 11	M	22	33,9
22	I	N	CPAP 10	S	82	40,3
23	OAD	R	CPAP 14	S	48	39,2

* mit OAD = orale Antidiabetika, D = Diät oder I = Insulin

** L = leichtgradig, M = mittelgradig, S = schwergradig

Tab. 2: Patientenkollektiv (Diabetestherapie, Beatmungsform, AHI) vor CPAP

Patient	RR nach CPAP in mm Hg	AHI nach CPAP	Gerätenutzung/h	BMI
1	140/90	8,3	6,0	33,0
2	145/65	3,4	6,7	32,5
3	120/750	3	7,5	37,2
4	140/80	6	5,5	32,5
5	130/80	0,7	7,2	30,4
6	140/85	6	7,2	36,0
7	150/70	3,5	6,7	33,0
8	145/75	3,0	7,5	26,5
9	170/90	8	7,2	35,5
10	145/75	0,6	7,5	38,0
11	140/70	0,6	6,0	26,0
12	170/80	3,5	7,5	33,2
13	130/85	1,0	7,2	46,7
14	130/80	5,0	7,1	41,1
15	160/80	11	6,5	37,9
16	150/75	10	7,1	35,2
17	130/80	0,7	7,3	40,0
18	140/80	7	6,5	31,1
19	125/70	8,6	8,1	39,1
20	130/80	4,5	6,2	30,4
21	160/80	0,6	7,1	35,9
22	180/90	10,1	6,5	42,3
23	125/60	4,9	7,1	33,4

Tab. 3 : Patientenkollektiv nach CPAP-Therapie

Pat. 1	7,2	7,2
Pat. 2	9,5	9,7
Pat. 3	6,4	6,1
Pat. 4	9,2	7,6
Pat.5	6,6	6,8
Pat.6	7,8	7,6
Pat.7	6,7	7,0
Pat.8	7,0	6,4
Pat.9	7,6	7,2
Pat.10	8,1	7,8
Pat.11	7,8	8,4
Pat.12	8,3	8,1
Pat.13	7,8	7,6
Pat.14	7,6	7,0
Pat.15	7,4	7,2
Pat.16	9,5	9,2
Pat.17	6,5	6,8
Pat.18	7,6	7,0
Pat.19	6,5	6,4
Pat.20	9,0	8,1
Pat.21	8,1	7,9
Pat.22	8,8	8,0
Pat. 23	9,5	9,1

Tab. 4: HbA_{1c} in % vor und nach CPAP-Therapie

	vor CPAP	Unter CPAP
Pat. 1	35	26
Pat. 2	65	58
Pat. 3	27	26
Pat. 4	24	33
Pat. 5	7	6
Pat. 6	8	7
Pat. 7	46	44
Pat. 8	103	69
Pat. 9	21	15
Pat.10	12	9
Pat 11	8	9
Pat.12	198	112
Pat.13	26	25
Pat.14	23	16
Pat.15	62	61
Pat.16	12	9
Pat.17	16	11
Pat.18	64	48
Pat.19	20	13
Pat.20	12	23
Pat.21	26	25
Pat.22	35	35
Pat.23	23	20

Tab. 5: BNP in pg/ml vor und nach CPAP-Therapie

Tabelle Echo 1	EF in% vor CPAP	EF in% unter CPAP	LA in mm vor CPAP	LA in mm unter CPAP	IVS in mm vor CPAP	IVS in mm unter CPAP	E/A vor CPAP	E/A unter CPAP
Pat. 1	62	63	39	40	8	7	1,3	1,5
Pat. 2	72	65	44	45	13	14	0,6	0,7
Pat. 3	68	70	42	41	13	11	0,8	0,7
Pat. 4	59	64	57	46	13	14	0,9	0,9
Pat. 5	72	70	38	37	8	9	1,4	1,3
Pat. 6	61	67	46	38	16	11	0,9	0,9
Pat. 7	72	75	49	44	15	16	0,9	0,8
Pat. 8	57	65	52	49	13	12	0,9	1,2
Pat. 9	70	84	50	48	15	13	0,8	0,7
Pat.10	55	65	41	41	15	13	0,8	0,9
Pat 11	65	69	41	45	16	15	0,5	0,9
Pat.12	48	64	56	53	19	16	1,4	1,1
Pat.13	52	65	43	42	12	10	0,8	0,7
Pat.14	79	73	44	43	18	15	0,8	0,8
Pat.15	51	75	40	37	13	13	0,9	0,8
Pat.16	65	68	39	37	9	9	1,1	1,2
Pat.17	52	66	44	41	13	14	0,7	0,6
Pat.18	61	64	47	48	13	10	0,7	0,6
Pat.19	65	78	44	47	12	12	1,0	1,0
Pat.20	55	70	40	40	13	13	1,2	0,5
Pat.21	75	77	48	46	13	11	0,6	0,9
Pat.22	63	65	44	42	12	11	0,6	0,8
Pat.23	73	72	46	51	14	13	0,6	0,6

Tab. 6: Echokardiographische Parameter 1

	E` in cm/s vor CPAP	E` in cm/s nach CPAP	E/E`vor CPAP	E/E`nach CPAP	Tei-Index vor CPAP	Tei-Index nach CPAP
Pat. 1	11	8	5,9	10,3	0,7	0,35
Pat. 2	6	9	12,0	5,2	0,1	0,1
Pat. 3	9	12	5,8	6,4	0,1	0,2
Pat. 4	13	13	7,2	5,8	0,1	0,3
Pat. 5	10	12	8,1	8,26	0,2	0,3
Pat. 6	12	10	6,9	6,9	0,23	0,3
Pat. 7	11	11	5,3	5,0	0,3	0,3
Pat. 8	8	11	10,7	11,5	0,3	0,45
Pat. 9	10	9	10,3	7,12	0,36	0,2
Pat.10	6	9	16,1	10,9	0,4	0,23
Pat.11	8	11	6,5	8,9	0,43	0,2
Pat.12	8	11	8,0	7,8	0,5	0,4
Pat.13	10	11	9,8	6,0	0,5	0,4
Pat.14	12	10	5,3	6,5	0,51	0,7
Pat.15	9	10	6,8	8,3	0,56	0,2
Pat.16	14	16	7,6	6,0	0,6	0,4
Pat.17	9	14	6,5	3,5	0,65	0,7
Pat.18	8	12	8,0	6,5	0,68	0,49
Pat.19	9	8	8,25	9,5	0,84	0,66
Pat.20	8	11	7,5	4,7	1,0	0,4
Pat.21	10	12	8,13	5,0	1,0	0,6
Pat.22	9	9	5,7	12,2	1,1	0,6
Pat.23	11	12	8,7	5,1	1,12	0,8

Tab. 7: Echokardiographische Parameter 2

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	Std.Abw.	Signifikanz p(2-tailed)
Ejektionsfraktion vor CPAP%	23	48,00	79,00	63,1304	8,60393	0,048
Ejektionsfraktion unter CPAP%	23	56,00	84,00	68,4783	6,54265	
Linker Vorhof vor CPAPmm	23	38,00	57,00	44,9565	5,18282	0,063
Linker Vorhof unter CPAPmm	23	37,00	53,00	43,5217	4,53140	
Septumdicke vor CPAPmm	23	8,00	19,00	13,2609	2,71724	0,128
Septumdicke unter CPAP	23	7,00	18,00	12,3913	2,49980	
E/A vor CPAP	23	0,50	1,40	0,8783	0,25576	0,927
E/A unter CPAP	23	0,50	1,50	0,8739	0,24903	
E' vor CPAP	23	6,0	13,0	1,0217	0,24672	0,231
E' unter CPAP	23	8,0	15,0	1,0957	0,20108	
E/E' vor CPAP	23	5,31	16,0	8,0543	2,47508	0,234
E/E' unter CPAP	23	3,50	12,20	7,2774	2,35596	
Tei-Index vor CPAP	23	0,07	1,12	0,5065	0,32821	0,014
Tei-Index unter CPAP	23	0,07	0,80	0,3761	0,19369	
Hba1c vor CPAP	23	6,40	9,50	7,8478	1,01617	0,010
Hba1c unter CPAP	23	6,10	9,70	7,5739	0,91959	
BNP vor CPAP	23	7,00	198,00	37,9565	42,01134	0,072
BNP unter CPAP	23	6,00	112,00	30,4348	25,46803	

Tabelle 8: Statistische Auswertung

8. Literaturliste

- 1) Acosta, B. et al.: Hemodynamic effects of BIPAP on patients with chronic congestive heart failure with systolic dysfunction, CHEST (2000) 118, 1004-1009
- 2) Alchanitis, M. et al.: Evidence of left ventricular dysfunction in patients with OSAS, Eur. Resp. J. (2002), 1239-1245
- 3) Amlöv, J. et al.: Myocardial performance index, a doppler-derived index of global left ventricular function, predicts congestive heart failure in men, Eur Heart J. Dec. (2004); 25(24), 2220-2225
- 4) Anconi, S. et al.: The effect of race and sleep disorder breathing in nocturnal blood pressure dipping. Analysis in an older population, CHEST (2002) 122, 1148-1155
- 5) Andreas, S.: Kardiovaskuläre Folgen schlafbezogener Atemstörungen, Symposium Mannheim (2005)
- 6) Babu, A.R. et al.: Typ 2 diabetes glycaemic control and CPAP, Arch. Int. med. (2005), Feb. 28;165(4), 447-452
- 7) Bell, D. et al.: Diabetic cardiomyopathie Diabetes Care (2003), 26, 2949-2951
- 8) Bhatia, R.S. et al.: Outcome of heart failure with preserved ejection fraction, N. Eng. J. (2006) 107, 68-73
- 9) Becker, H. et Jerentrupp L.: Effect of nasal continuous airway pressure on blood pressure in patients with OSAS. Circulation (2003) 107: 68-73
- 10) Becker, H. et al.: Schlafstörungen und schlafbezogene Atemstörungen, Der Internist 45, Jan. (2004), 57-58
- 11) Bendjelid, K. et al.: Does CPAP improve patients with cardiogen pulmonary edema due to a left ventricular diastolic dysfunction? CHEST (2005) 127, 1053-1058
- 12) Brandenburg, U. : Refluxerkrankungen und Schlaf, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Schulz, R. (Hrsg.) - Kompendium Schlafmedizin – ecomed (2001), Kap. VII – 2.3.1
- 13) Bruch, C. et al.: Tei- index in patients with mild to moderate congestive heart Failure, Eur. Heart J. (2002); 21(22), 1888-1895
- 14) Chan, J. et al.: Prevalence of sleep- disordered breathing in diastolic heart failure, CHEST (1997) June 11 (6), 1488-1493
- 15) Chasens, E.R. et al.: Insulin resistance and obstructive sleep apnea. Is increased sympathetic stimulation the link?, Biol. Res. Nurse (2003) Oct. 5 (2), 87-92

- 16) Coughlin, S.R. et al.: Obstrucive sleep- apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. Eur. Heart J. May (2004) 25(9), 735-741
- 17) Dart, R., Gregoire, J. et al.: The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing Chest (2003) 123, 244-260
- 18) Dhillon, S. et al.: Sleep apnea, hypertension and effects of CPAP. Am. Journ. Hypertension (2005) May 18 (5 pt.1), 594-600
- 19) Doherty, L., Kiely, J. et al.: Long- term effects of nasal CPAP on cardiovascular outcome in sleep apnea syndrome CHEST (2005) 127:, 2076-2084
- 20) Duchna, H. W., Myslinski, W. et al.: Kardiale Funktion bei Patienten mit Obstruktivem Schlafapnoesyndrom und behandelter arterieller Hypertonie. Vorteile durch die CPAP-Therapie ?, Med. Klin. (2006) 101, 1-8(Nr.1)
- 21) Dursunoglu, N. et. al: OSAS, endothelial dysfunction and coronary Arteriosclerosis, Tuberk. Turaks., (2005) 53 (3), 199-206
- 22) Dursunoglu, N. et al.: Impact of OSAS on right ventricular global function; sleep apnea and myocardial Performance index. Respiration 72 (3), 278-84
- 23) Dursunoglu, N. et al.: Acute effects of Auto-CPAP on blood pressure in patients with sleep-apnea and Hypertension, Respiration 72 (2), 150-152
- 24) Elmasry, A. et al.: Sleep- disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men, a population- based study, J. Intern Med. (2001), Feb. 249(2), 153-161
- 25) Erbel, R. et al.: Echokardiographische Diagnostik der diastolischen Herzinsuffizienz, Herz 27, (2002) (2), 99-106
- 26) Feigenbaum, H., Armstrong, W. et al: Echocardiography, Sixth Edition, Verl. Lippincott, Williams and Wilkins, S.172
- 27) Fietze, I.: Pulmonale Hypertonie bei OSAS, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), Schulz, R. (Hrsg.) - Kompendium Schlafmedizin – ecomed 2001, Kap. VII – 2.1.3
- 28) Fischer, J.: Diabetes mellitus und Schlafstörungen DGSM, Schulz, R. - Kompendium Schlafmedizin, ecomed 2001, Kap. VII – 2.2.5
- 29) Fischer, J. et al: Glucose tolerance, insulin resistence and arterial hypertension in patients with OSAS, Pneumologie (1995) 49 Suppl. 1, 131-135
- 30) Fung, J.W. et al.: Severe OSA is associated with left ventricular dysfunction. CHEST (2002), Feb 121(2), 422-429

- 31) Gami, A.S. et al.: Sleep apnea in atrial fibrillation patients. *Journ. Watch cardiology* (2004), 1001-1004
- 32) Gami, A.S. et al.: Association of atrial fibrillation with obstructive sleep, *Circulation* (2004), Jul. 27, 110, 364-367
- 33) Germing, A. et al.: Systolische und diastolische Herzinsuffizienz, *Thieme Kompendium Herz- Kreislauf* (2007); 3 (1),12-16
- 34) Grote, L.: Häodynamische Veränderungen bei obstruktiver Schlafapnoe, *DGSM, Schulz, R. (Hrsg.) - Kompendium Schlafmedizin, ecomed 2001, Kap. VII – 2.1.1*
- 35) Grotz, W. et al.: Schlafapnoe-Behandlung verbessert arterielle Hypertonie *Med. Klinik* (2006), 101, 880-885
- 36) Grassi, G. et al.: Obstructive sleep apnea-dependent and independent adrenergic activation in Obesity, *Hypertension* (2005), 46, 321-325
- 37) Grimm, W. et al.: Obesity, OSAS, and rhythmogenic risk., *Herz* (2006) (3), 213-218
- 38) Hader, C. et al.: Das obstruktive Schlaf-Apnoe–Syndrom, *Diagnostik DMW* (2004) 129, 566-569
- 39) Harsch, I. A. et al.: The effect of CPAP treatment on insulin sensitivity in patients with OSAS and Typ - 2 diabetes, *Respiration* (2004) May - June; 71 (3), 252-259
- 40) Hassaballa, H.A. et al.: The effect of CPAP on glucose controll in patients with severe OSAS, *Sleep Breath* (2005) Nov. 8, 1-5
- 41) Hennersdorf, M.G., Strauer, B.E.: Autonome Dysfunktion bei Herzerkrankungen und Diabetes mellitus, *Der Internist*,(2002),43:1065-1075
- 42) Hedmann, A. et al.: Improvement in diastolic left ventricular function after coronary artery bypass grafting as assessed by recordings of mitral annular velocity using Doppler tissue imaging. *Eur. J. Echocardiography* (2005) 6, 202-209
- 43) Hermida, R.C. et al.: Effects of CPAP on ambulatory blood pressure in patients with OSAS, *Blood Press Mod* (2004), Aug. 9 (4), 193-202
- 44) Hesse, B. et al.: A rapid method to quantify left atrial contractile function: doppler tissue imagine of the mitral annulus during the atrial systole, *Eur. J. of Echokardiography* (2004), 5, 86-92
- 45) Hill, J. et al.: Doppler tissue imaging for the assessment of left ventricular diastolic function: A systematic approach for the sonographer, *Journ. Echo* (2005) Vol. 18 (1), 80-88

- 46) Hu, F.B. et al.: Snoring increases risk for heart disease in women, *Journal Watch Cardiology* (2000) Feb. 35, 308-313
- 47) Imadojemu, V. et al.: Obstructive apnea during sleep is associated with peripheral vasoconstriction, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* (2002) Vol. 165, 61-66
- 48) Ip, M.S. et al.: Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* (2004) Vol. 169, 348-353
- 49) Ip, M.S. et al.: Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance, *Am. J. resp. Crit. Care Med.*(2002) Mar. 1, 165 (5), 670-76
- 50) Kasikcioglu, H.A. et al.: Aortic elastic properties and left ventricular diastolic dysfunction in patients with obstructive sleep apnea, *Heart Vessels*, (2005) Nov. 20 (6), 239-244
- 51) Kiely, J.L. et al.: Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *Eur. Resp. J.* (2000) 16, 128-133
- 52) Koehler, U., Penzel, T. et al.: Schlafapnoe, autonome Dysfunktion und kardiovaskuläre Morbidität, *Der Internist* (2002) 43(9), 1091-1098
- 53) Kraiczi, H. et al.: Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling (Association with the severity of apnea - induced hypoxemia during sleep), *CHEST* (2001) 119, 1085-1091
- 54) Klar, H. et al.: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death, *N. Eng. J. Med.* (2005) 353, 2034-2041
- 55) Kober, J. et al.: Echocardiographic analysis of cardiac size and function in patients with severe obstructive sleep apnea, *Pneumonol. Allerg. Pol.* (1996) 64 Suppl. 2, 187-192
- 56) Lanfranchi, P. et al.: Obstructive sleep apnea and vascular disease *Resp. Res.* (2001) 2, 315-319
- 57) Logan, A.G. et al.: Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and Baroreflex. *Eur. Resp. J.* (2003) 21, 241-247
- 58) Maisel, A.: B-type natriuretic peptide levels: A potential novel "white count" for congestive heart failure, *Journal of Cardiac Failure* Vol. 2 No. 7 (2001), 183-191
- 59) Marcus, C. et al: Blood pressure in children with obstructive sleep apnea, *Am. Resp. crit. Care Med.* (1998) Vol. 157, 1098-1103
- 60) Marin, J. et al.: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with and without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study, *The Lancet*, Vol.365, March 19, (2005), 1046-1053

- 61) Meslier, N. et al.: Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome, *Eur. Resp. J.* (2003) Jul, 22 (1), 156-160
- 62) Milleron, O. et al.: Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long term follow up study, *Eur. Heart J.* (2004) 25 (9), 728-734
- 63) Minemura, H. et al.: Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24 - hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea, *Intern. Med.* (1998) Dec, 37 (3), 1009-1013
- 64) Moller, D.S. et al.: Abnormal vasoactive hormones and 24 hour blood pressure in obstructive sleep apnea, *Am. J. Hypertension* (2003) Apr. 16 (4), 274-280
- 65) Moro, J.A. et al.: Relationship between echocardiographic abnormalities and sleep apnea-hypopnea syndrome severity, *Rev. Esp. Cardiol.* Jun (2007) 60 (6), 589-596
- 66) Narkiewicz, K. et al.: Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea, *Hypertension* (1998) 32, 1039-1043
- 67) Narkiewicz, K. et al : Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea, *Circulation* (1998) 98, 772-776
- 68) Narkiewicz, K. et al.: Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea, *Circulation* (1998) 98, 1071-1077
- 69) Nieto, F.J. et al.: Sleep apnea and hypertension: A multicenter study (The sleep heart health study), *Journal Watch Cardiology* (2000) April 12, 283, 1829-1836
- 70) Nieto, F.J. et al.: Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults, *AJRCCM* (2004) 169, 354-360
- 71) Niroumand, J. et al.: Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* (2001) Jun 163 (7), 1632-1636
- 72) Oldenburg, O., Lamp, B. et al: Prävalenz schlafbezogener Atemstörungen bei ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz. *DMW* (2007)132, 661-666
- 73) Palecek, T., Linhart, A. et al.: Comparison of early diastolic mitral annular velocity and flow propagation velocity in detection of mild to moderate left ventricular diastolic dysfunction, *Eur. J. Echocardiography* (2004) 5, 196-204
- 74) Peppard, P. et al.: A prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension, *N. Eng. J. Med.* (2000) May 11; 342, 1378-1384

- 75) Pepperell J. et al.: Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial, *Lancet* (2002) 359, 204-210
- 76) Perez-David, E., Garcia-Fernandez, M. et al.: Age related intramyocardial patterns in healthy subjects evaluated with doppler tissue imagine, *Eur. J. Echocardiography* (2005) 6, 175-185
- 77) Poirier, P. et al.: Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation and effect of weight loss, *Circulation* (2006) 113, 898-891
- 78) Peltari, L.H., Hietanen E.K. et al.: Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing, *Am. J. Hypertension* (1998) Mar; 11 , 272-279
- 79) Punjabi, N.M., Shahar, E., Redline, S. et al.: Sleep- disordered breathing; glucose intolerance and insulin resistance; The Sleep Heart Health Study, *Am. J. Epidemiol.* (2004) 106 (6), 521-530
- 80) Punjabi, N.M., Polotski V.Y. et al.: Disorders of glucose metabolism in sleep Apnea, *J. Appl. Physiol.* (2005) Nov. 99(5), 1998-2007
- 81) Riha, R.L., Engleman, H.M. et al.: Continuous positive airway pressure for cardiovascular disease associated with sleep apnea (protocol), *The Cochrane Collaboration* (2005) Issue 2
- 82) Rechtschaffen, A., Kales, A.: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects, 1968 Public Health Service, US Government Printing Office, Washington DC
- 83) Resta, O., Rana, L. et al.: Autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome, *Monaldi Arch. Chest Dis.* (1998) 53 (1), 23-29
- 84) Sajkow, D., Wang, T. et al.: CPAP treatment improves pulmonary hamodynamics in patients with obstructive sleep apnea, *Am. J. Resp. Crit Care Med.* (2002) 165 (2), 152-158
- 85) Saka, B., Oflaz, H. et al.: Non invasive evaluation of endothelial function in hypertension elderly patients, *Arch. Geront. Geriatr.* (2005) 40 (1), 61-71
- 86) Sakakibara, H., Hirata, M. et al.: Diabetes mellitus and sleep apnea syndrome, *Nippon Rinsho* (2000) 58 (8),1707-1710
- 87) Samet, J., Nieto, J. et al.: Sleep-disorderd breathing and hypertension: more research is still needed, *Am. J. Resp. crit care Med.* (2000) 161, 1409-1411
- 88) Sanchez- Armengol, A., Rodriguez-Puras, M. J. et al.: Echocardiographic parameters in adolescents with sleep-related breathing disorders, *Pediatr. Pulmonol.* (2003) 36 (1), 27-33

- 89) Sanders, M.H. et al.: Sleep disordered breathing may not be an independent risk factor for diabetes, but diabetes may contribute to the occurrence of periodic breathing in sleep, *Sleep Med.* (2003) 4 (4), 349-350
- 90) Sanner, B. et al.: Das obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom: Therapie *DMW Nov.* (2004)129, 570-572
- 91) Schaefer, A., Meyer, G.P. et al.: Evaluation of tissue doppler tei-index for global left ventricular function in mice after myocardial infarctation: comparison with pulsed wave Doppler tei index, *Eur. J. Echocardiography* (2005)
- 92) Schlosser, B. et al.: Verbesserung der kardiopulmonologischen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit OSAS unter CPAP–Langzeittherapie, *Med. Klinik* (2006) 101, 107-113
- 93) Schmidt, A., Pieske, B. et al.: Diastolische Herzinsuffizienz, *Diagnostik DMW* (2005) 130 ; 1208-1212
- 94) Schulz, R. et al.: Obstruktive Schlafapnoe - ein wichtiger kardiologischer Risikofaktor, *Deutsches Ärzteblatt* (2006) 12, 775-781
- 95) Schulz, R. et al.: Vaskuläre Folgeerkrankungen bei OSAS, *Med. Klinik* (2006) 101, 321-277
- 96) Schulz, R., Olschewski, H. et al : Obstruktive Schlaf-Apnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen – Hypothese pathophysiologischer Zusammenhänge, *Pneumologie* (2001) 55, 295-301
- 97) Schulz, R. et al.: Schlafbezogene Atemstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz, *Eur. Respir. J.* (2007) 29, 1201
- 98) Sidana, J., Aronow, W.S. et al.: Prevalence of moderate or severe left ventricular diastolic dysfunction in obese persons with obstructive sleep apnea, *Cardiology* (2005) 107 - 9 Jul. 21
- 99) Shivakar, B. et al.: Obstructive sleep apnea syndrome: More insights on structural and functional cardiac alterations and the effects of treatment with continuous positive airway pressure, *J. Am. Coll. Cardiol.* (2006) 47 (7), 1433-1439
- 100) Smith, R., Ronald, J. et al.: What are obstructive sleep apnea patients being treated prior to this diagnosis?, *CHEST* (2002) 121, 164-172
- 101) Stammnitz, A.: Klassifikation der schlafbezogenen Atemstörungen DGSM, Schulz, R. – Kompendium Schlafmedizin, *ecomed* 2001, Kap. VI – 4
- 102) Stradling, J.: Obstructive sleep apnoea, *BMJ* (2007) 335, 313-314

- 103) Steiner, S., Strauer, B. et al.: Funktionelle Dynamik des rechten Ventrikels und des Lungenkreislaufes bei obstruktiver Schlafapnoe, *Der Internist* (2004) 45, 1101-1115
- 104) Su, H.M., Lin, T.H. et al.: Differentiation of left ventricular diastolic dysfunction; identification of pseudonormal / restrictive mitral inflow pattern and determination of left ventricular filling pressure by Tei index obtained from tissue doppler echocardiography, *Echocardiography* (2006) 23(4), 287-294
- 105) Suzuki, T., Nakano, H. et al.: Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness, *Sleep* (2004) 27 (1), 129-133
- 106) Svatikova, A., Shamsuzzaman, A.S. et al.: Plasma brain natriuretic peptide in obstructive sleep apnea, *Am. J. Cardiology* (2005) 95 (5), 708
- 107) Tei, C. et al.: A new non invasive index for combined systolic and diastolic function. *J. Cardiol.* (1995) 26(2), 135-136
- 108) Wallentin Guron, C., Bech-Hanssen, O. et al.: The E / E' filling index and right ventricular pressure in relation to applied international Doppler recommendations of left ventricular filling assessment, *Eur. J. Echocardiographie* (2005) 01 005
- 109) Virchow, C., Staats, R. et al.: *Handbuch Schlafmedizin*, Dustri-Verlag Dr. Karl Feitle, ISBN : 3-871-348-8
- 110) Yang, A., Schaefer, H. et al.: Influence of sleep apnea on heart rate turbulence *Basis Res. Cardiol.* (2005) 100 (5), 439-445
- 111) Young, T., Peppard, P. et al.: Epidemiology of obstructive sleep apnea. A Population health perspective, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* (2002) 165, 1217-1239

9. Verzeichnis der Abkürzungen

AHI	Apnoe/Hypopnoe-Index
ANP	Autonome diabetische kardiale Neuropathie
ASDA	American Sleep Disordered Association
APAP	Adaptive positive airway pressure
BIPAP	Bilevel positive airway pressure
BMI	Body-Mass-Index
BNP	B-type natriuretic peptide
CPAP	Continuous positive airway pressure
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Konventionelle Insulintherapie
DT	Dezelerationszeit
CW	Continuous wave
DGP	Deutsche Gesellschaft für Pneumologie
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyographie
EPAP	Expiratory positive airway pressure
ET	Ejection time (Linksventrikuläre Ausflusszeit)
FMD	Flow mediated dilatation
GOLD	Global initiative for chronic obstructive lung disease
HbA _{1c}	Anteil des glykolisierten Hämoglobin am Gesamthämoglobin
ICT	Intensivierte konventionelle Insulintherapie

ICT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IE/BE	Insulineinheit/Broteinheit
IPAP	Inspiratory positive airway pressure
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVS	Interventrikuläres Septum
KHK	Koronare Herzerkrankung
LA	Linker Vorhof
LV	Linke Ventrikel
LVOT	Linksventrikuläre Ausflusstrakt
MMO	Maxillomandibuläre Osteotomie
NO	Stickstoffmonoxyd
O ₂	Sauerstoff
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PNP	Periphere diabetische Polyneuropathie
PW	Pulsed wave
RD	Retinopathia diabetica
REM	Rapid- eye- movement
RR	Arterieller Blutdruck, gemessen nach Riva- Rocci
SA-Blockierung	Sinuatriale Reizleitungsstörung
SBA	Schlafbezogene Atemstörung
VEGF	Vascular epidermical growth factor
TEA	Thrombendarteriektomie
Z.n.	Zustand nach

10. Lebenslauf

Name	Heike Griesbach, geboren am 29.05.1963 in Herne wohnhaft in Haan , Am Bandenfeld 26
Eltern	Friedrich Heene, Rechtsanwalt Edda Heene, geb. Berenbrock, Lehrerin
Familienstand	verheiratet mit Dr. Uwe Griesbach, Arzt für Innere Medizin
Kinder	Julia, geb. 17.08.1993 Ines, geb. 23.01.1997 Katrin, geb. 29.04.1999

Schulbildung

1969 - 1973	Besuch der Gemeinschaftsgrundschule Auf dem alten Kamp in Bochum
1973 - 1982	Besuch des Albert-Einstein-Gymnasiums in Bochum, Abitur

Hochschulbildung

1982 – 1984	Studium der Biologie (Diplom) an der Ruhr-Universität Bochum, Vordiplom
1984 – 1989	Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine- Universität Düsseldorf, Drittes Staatsexamen am 30.11.1989

Beruflicher Werdegang

01.04.1990 - 30.09.1991	Ärztin im Praktikum in der Inneren Abteilung des St. Josef Krankenhaus Haan
01.10.1991 - 30.06.1993	Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des St. Josef Krankenhaus Haan
01.07.1993 - 31.03.1995	Mutterschutz und Erziehungsurlaub wegen der am 17.08.1993 geborenen Tochter Julia
01.04.1995 - 30.11.1996	Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des St. Josef Krankenhaus Haan

01.12.1996 - 14.03.2001	Mutterschutz und Erziehungsurlaub wegen Ines, geb.23.01.1997 und Katrin, geb.29.04.1999
15.03.2001 - 31.05.2006	Assistenzärztin in der Inneren Abteilung des St. Josef Krankenhaus Haan
27.05.2004	Fachärztin für Innere Medizin
04.05.2006	Fachkunde Echokardiographie und Sonographie der extrakraniellen hirnversorgenden Gefäße
Ab dem 01.07.2006	Partnerin in der hausärztlich-internistischen Gemeinschaftspraxis mit Dres. Claudia und Ulrich Wallstein, Hochdahler Markt 15, 40699 Erkrath

Beeinflussung der Diastolischen Dysfunktion und der Diabeteseinstellung bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und Diabetes mellitus durch eine dreimonatige CPAP – Behandlung

H. Griesbach

Bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom besteht als Komorbidität häufig eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes mellitus. Eine Senkung des arteriellen Blutdrucks und der systolischen Herzfunktion durch eine effektive Überdruckbeatmung (CPAP) ist bereits beschrieben worden. In dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob eine CPAP Therapie bei Patienten mit Diabetes und OSAS auch die diastolische Herzfunktion und die Stoffwechselsituation positiv beeinflussen kann.

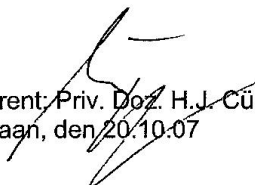
Dazu wurden 33 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen 23 in die Auswertung der echokardiographischen Parameter der systolischen und diastolischen Herzfunktion und der Stoffwechselsituation aufgenommen werden konnten.

Dabei konnte eine signifikante Senkung des HbA1c um 0,28 % und damit eine deutliche Verbesserung der Blutzuckereinstellung nach dreimonatiger CPAP – Therapie erzielt werden.

Bei den echokardiographischen Parametern zeigte sich eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären Auswurfleistung und des TEI – Index als Ausdruck der kombinierten systolischen und diastolischen Herzfunktion. Die weiteren Marker der diastolischen Herzfunktion wie E/A, E' und E/E', Vorhofgröße und Septumdicke verbesserten sich trendmäßig, ohne jedoch eine statistische Signifikanz zu erreichen.

In den Einzelanalysen profitierten die Patienten mit schlechter systolischer und diastolischer Herzfunktion stärker von der CPAP – Therapie.

Die CPAP- Therapie scheint also nicht nur eine Verbesserung der Symptomatik der OSAS zu bewirken, sondern auch die objektiven Kriterien der häufig assoziierten Begleit- und Folgemorbidität wie Diabetes und systolische sowie diastolische Herzfunktion positiv zu beeinflussen.


Referent: Priv. Doz. H.J. Cüppers
Haar, den 20.10.07