

Links- und rechtsventrikuläre myokardiale Funktion bei obstruktiver Schlafapnoe

-Eine prospektive echokardiographische Studie-

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Martin Wiesen
aus Mechernich

2013

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. D. Skowasch
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. F. Bootz

Tag der Mündlichen Prüfung: 16.10.2013

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. G. Nickenig

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	8
1.1 Die obstruktive Schlafapnoe.....	8
1.1.1 Epidemiologie und Definition.....	8
1.1.2 Schlafstörungen-Historisches und Klassifikationen.....	9
1.1.3 Ätiologie und Symptomatik.....	11
1.1.4 Diagnostik der OSA.....	11
1.1.5 Therapie der OSA.....	13
1.2 Kardiovaskuläre Komplikationen.....	15
1.2.1 Pathophysiologie.....	15
1.2.1.1 Erhöhung des Sympathikotonus.....	15
1.2.1.2 Vasoaktive Substanzen.....	16
1.2.1.3 Intrathorakale Druckschwankungen.....	17
1.2.2 Folgeerkrankungen.....	18
1.2.2.1 Systemarterielle Hypertonie.....	18
1.2.2.2 Herzinsuffizienz.....	19
1.2.2.3 Myokardiale Ischämie und Myokardinfarkt.....	19
1.2.2.4 Pulmonalarterielle Hypertonie.....	20
1.3 Echokardiographie.....	21
1.3.1 Grundlagen.....	21
1.3.1.1 Allgemeines.....	21
1.3.1.2 Der Dopplereffekt.....	21
1.3.2 Transthorakale Echokardiographie des linken Herzens.....	23
1.3.2.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	23
1.3.2.2 Der pulmonalarterielle Druck.....	24

1.3.2.3	Untersuchung der linksventrikulären diastolischen Funktion mittels.. Gewebedoppler	25
1.3.2.4	Der linksventrikuläre myokardiale Performance-Index.....	26
1.3.3	Transthorakale Echokardiographie des rechten Herzens.....	28
1.3.3.1	Allgemeines.....	28
1.3.3.2	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion.....	29
1.3.3.3	Der rechtsventrikuläre myokardiale Performance-Index.....	30
1.3.4	TDI-Strain-Imaging.....	31
1.3.4.1	Historisches.....	31
1.3.4.2	Grundlagen.....	31
1.3.5	2D-Speckle-Tracking-Analyse des rechten Ventrikels.....	34
1.3.5.1	Grundlagen.....	34
1.4	Fragestellung der Arbeit.....	37
2.	Material und Methoden.....	38
2.1	Patienten und Follow-Up.....	38
2.2	Diagnosestellung der OSA und Einleitung der CPAP-Therapie.....	41
2.3	Transthorakale Echokardiographie.....	43
2.4	2D-Speckle-Tracking-Analyse des rechten Ventrikels.....	45
2.5	Statistische Analyse.....	46
3.	Ergebnisse.....	47
3.1	Klinische Charakteristika der Patienten.....	47
3.2	Vergleich des OSA-Schweregrades mit demographischen und..... echokardiographischen Daten	51
3.3	Vergleich von AHI und ESS sowie der echokardiographischen..... Parameter vor und nach CPAP-Therapie	56
3.4	Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit der globalen und regionalen.... Analyse der rechtsventrikulären Funktion	61

4.	Diskussion.....	62
4.1	Diskussion der Methode.....	62
4.1.1	Patientenkollektiv.....	62
4.1.2	Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchungen.....	64
4.1.3	Wertigkeit der 2D-ST-Analyse.....	65
4.2	Diskussion der Pathophysiologie.....	66
4.3	Vergleich der echokardiographischen Ergebnisse mit der Literatur.....	68
4.3.1	Globale myokardiale Funktion (LV-MPI und RV-MPI).....	69
4.3.2	Linksventrikuläre diastolische Funktion (E/E'- und E'/A'-Ratio).....	70
4.3.3	Globale rechtsventrikuläre Funktion (TAPSE).....	70
4.3.4	Globale und regionale rechtsventrikuläre Funktion (Strain-Imaging).....	71
4.4	Auswirkungen auf den klinischen Alltag und Schlussfolgerung.....	73
4.5	Limitationen.....	74
5.	Zusammenfassung der Arbeit.....	75
6.	Anhang: Publikationen.....	77
7.	Literaturverzeichnis.....	78
	Danksagung.....	92

Abkürzungsverzeichnis

2D	Zweidimensional
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AHT	Arterielle Hypertonie
APAP	Automatic-continuous positive airway-pressure
ASDA	American Sleep Disorders Association
ASE	American Society of Echocardiography
BiPAP	Biphasic-positive airway-pressure
BMI	Body-Mass-Index
cm H₂O	Zentimeter Wassersäule
CPAP	Continuous-positive airway-pressure
CSA	Zentrale Schlafapnoe
cw	Continuous-Wave
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth-Sleepiness-Scale
HI	Herzinsuffizienz
ICD	International Classification of Disorders
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
KHK	Koronare Herzkrankheit
kHz	Kilohertz

LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVET	Linksventrikuläre Ejektionszeit
LV-MPI	Linksventrikulärer myokardialer Performance-Index
MHz	Megahertz
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MRT	Magnetresonanztomographie
MV-AE-Zeit	Mitralklappen-Zeit von Ende der Diastole bis Anfang der Systole
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PAD	Positiver Atemwegsdruck
PH	Pulmonalarterielle Hypertonie
pw	Pulsed-wave
RDI	Respiratory-Disturbance-Index
ROC	Receiver-Operated-Characteristics
RR	Riva Rocci
RVEF	Rechtsventrikuläre Ejektionsfraktion
RVET	Rechtsventrikuläre Ejektionszeit
RV-MPI	Rechtsventrikulärer myokardialer Performance-Index
RVSI	Rechtsventrikulärer longitudinaler Strain
SaO₂	Sauerstoffsättigung
(s)PAP	(systolischer) pulmonalarterieller Druck
SR	Strain Rate
ST	Speckle Tracking
TAPSE	Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TDI	Tissue Doppler Imaging
ZVD	Zentralvenöser Druck

1. Einleitung

1.1 Die obstruktive Schlafapnoe (OSA)

1.1.1 Epidemiologie und Definition

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) wird im Rahmen der Schlafstörungen den schlafbezogenen Atmungsstörungen zugerechnet. Sie zeichnet sich dadurch aus, dass während des Schlafs rezidivierend Episoden kompletter (Apnoe) oder inkompletter (Hypopnoe) Obstruktion der extrathorakalen Atemwege auftreten. Die Apnoe- und Hypopnoe-Phasen führen nicht selten zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut und werden durch kurze Weckreaktionen (Arousals) beendet (Duchna, 2006). *Abbildung 1* zeigt die anatomischen Verhältnisse der oberen Atemwege während einer kompletten und inkompletten Obstruktion im Rahmen einer OSA.

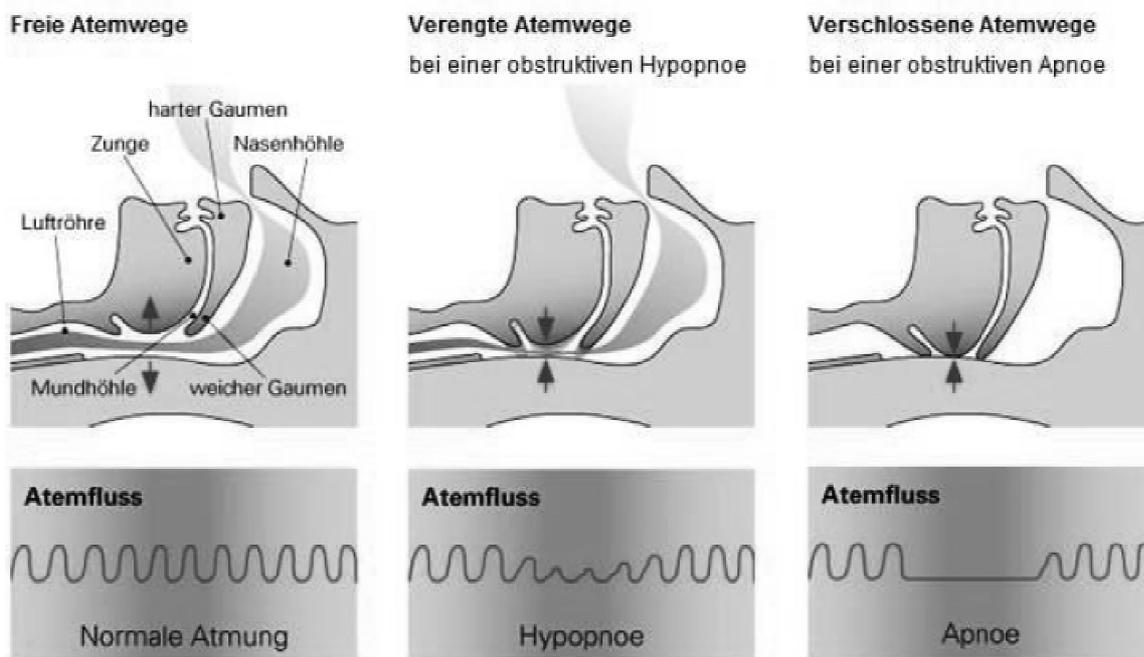


Abb.1: Mechanismus der obstruktiven Apnoe und Hypopnoe (mit freundlicher Genehmigung der ResMedGmbH & Co. KG, 2010)

Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) führte im Jahr 2005 im Rahmen der ICSD-2-Klassifikation (s.u.) einheitliche Diagnosekriterien für das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ein (Duchna, 2006). Danach spricht man von einem OSAS bei gleichzeitigem Vorliegen einer positiven Anamnese mit nächtlichen Atemstillständen, lautem Schnarchen und erheblicher Tagesmüdigkeit, mindestens fünf respiratorischen Ereignissen (Apnoe und/oder Hypopnoe) pro Stunde in der Polysomnographie-Messung und dem Ausschluss einer anderen zugrundeliegenden internistischen oder neurologischen Erkrankung. Das alleinige Vorliegen von mindestens 15 respiratorischen Ereignissen pro Stunde reicht bei gleichzeitigem Ausschluss einer anderen zugrundeliegenden Erkrankung für die Diagnosestellung aus.

Die Bedeutung der OSA hat in den letzten Jahren stetig zugenommen. Es tritt in allen Altersklassen, bevorzugt jedoch im mittleren und höheren Lebensalter auf. Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) schätzt die Prävalenz in der westlichen Welt bei einer Altersgruppe zwischen 30 und 60 Jahren auf etwa 4 % in der männlichen und auf etwa 2 % in der weiblichen Bevölkerung (Duchna, 2006). Andere Studien sprechen von Inzidenzen zwischen 5 und 20 % bei mittleren Altersklassen in Europa und Nordamerika (Somers et al., 2008; Young et al., 1993).

1.1.2 Schlafstörungen - Historisches und Klassifikationen

Die ersten Beschreibungen der OSA reichen bis ins späte 19. Jahrhundert zurück. Der englische Neurologe William Henry Broadbent beobachtete damals bei seinen laut schnarchenden Patienten zwischendurch auftretende Phasen völliger Ruhe, in denen ineffektive Brustbewegungen auftraten, gefolgt von mehreren kompensatorischen tiefen Inspirationen. Er deutete dieses Phänomen zutreffend als Unfähigkeit der Inspiration, den Widerstand des Rachens zu überwinden (Schäfer, 1996). Der Begriff der OSA wird jedoch erst seit 1965 einheitlich verwendet. Im Jahr 1981 kamen mit Einführung der CPAP-Therapie und der Uvulopalatopharyngealplastik die ersten effektiven Therapiemaßnahmen zur Anwendung (Fujita et al., 1981; Sullivan et al., 1981).

1979 veröffentlichte die American Sleep Disorders Association (ASDA) erstmals eine einheitliche Einteilung von Schlafstörungen, deren Grobstruktur bis heute gültig ist: Die internationale Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD) unterteilte die Hauptstörungsgruppen des Schlafes in Insomnien, Parasomnien, zirkadiane Rhythmusstörungen und Hypersomnien (Duchna, 2006). Aufgrund des sich ständig weiterentwickelnden Wissensstands und der inzwischen großen Heterogenität der Schlafstörungen führte die American Academy of Sleep Medicine (AASM) im Jahr 2005 eine Neuauflage der ICSD ein, die aktuell im klinischen Alltag einheitlich zur Anwendung kommt. Die ICSD-2 unterteilt die Schlafstörungen nach aktuellem Wissensstand und in Übereinstimmung mit international gebräuchlichen Systemen wie der ICD-10 in acht Kategorien (Epstein et al., 2009):

- Insomnien
- **Schlafbezogene Atmungsstörungen**
- Hypersomnien zentralen Ursprungs, nicht bedingt durch Störungen der zirkadianen Rhythmik, schlafbezogene Atmungsstörungen
- Störungen der zirkadianen Rhythmik
- Parasomnien
- Schlafbezogene Bewegungsstörungen
- Einzelne Symptome, Normvarianten und ungelöste Fragestellungen
- Andere Schlafstörungen.

Im Wesentlichen nach der unterschiedlichen Ätiologie und Pathophysiologie unterteilt die ICSD-2 die schlafbezogenen Atmungsstörungen weiter in (Epstein et al., 2009):

- Zentrale Schlafapnoesyndrome
- **Obstruktive Schlafapnoesyndrome**
- Schlafbezogene Hypoventilation / hypoxämische Syndrome
- Schlafbezogene Hypoventilation / Hypoxämie bei internistischen und neurologischen Erkrankungen
- Andere schlafbezogene Atmungsstörungen.

1.1.3 Ätiologie und Symptomatik

Während die Ätiologie der OSA selbst unbekannt ist, sind prädisponierende Faktoren gut beschrieben. So können neben intrinsischen Faktoren wie Adipositas auch extrinsische Faktoren wie Alkoholabusus eine Kollapsität der extrathorakalen Atemwege begünstigen (Scrima et al., 1982; Shah und Roux, 2009).

Als Leitsymptome bei OSA-Patienten sind neben lautem Schnarchen während des Schlafs beobachtete Atemstillstände und eine exzessive Tagesmüdigkeit beschrieben, wobei letztere nicht selten zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität der Patienten führt (Flemons, 2002). Zusätzlich können Symptome wie depressive Verstimmungen, Persönlichkeitsveränderungen und Minderung der geistigen Leistungsfähigkeit auftreten (Bardwell et al., 2007; Bardwell et al., 1999).

1.1.4 Diagnostik der OSA

In der Diagnostik der OSA hat sich in den letzten Jahren ein stufenweises Vorgehen etabliert (Epstein et al., 2009). Eine ausführliche Anamnese, in der neben den o.g. Leitsymptomen auch Begleiterkrankungen, insbesondere das kardiovaskuläre Risikoprofil mit systemarterieller Hypertonie, stattgehabten Schlaganfällen und Herzinfarkten abgefragt wird, kann bereits entscheidende Hinweise liefern. Patientenaussagen zur Tagesmüdigkeit und -schläfrigkeit können mit der Epworth-Sleepiness-Scale (ESS), welche mit standardisierten Fragebögen ermittelt wird, objektiviert werden (Johns, 1991). In *Abbildung 2* ist ein derartiger Fragebogen exemplarisch dargestellt.

	0	1	2	3
Beim Sitzen und Lesen				
Beim Fernsehen				
Im Theater oder Kino				
Als Beifahrer nach mind. einer Stunde Autofahrt				
Wenn ich mich am Nachmittag hinlege				
Während eines Gesprächs (im Sitzen)				
Beim Sitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol)				
Als Fahrer eines Autos während eines Halts (z.B. im Stau)				

Abb.2: Die Ermittlung der Epworth-Sleepiness-Scale. Ich würde niemals einschlafen=0, ich würde mit geringer Wahrscheinlichkeit einschlafen=1, ich würde mit mittlerer Wahrscheinlichkeit einschlafen=2, ich würde mit hoher Wahrscheinlichkeit einschlafen=3 (frei nach: Johns, 1991).

Bei der folgenden körperlichen Untersuchung sollte besonderes Augenmerk auf das respiratorische, neurologische und kardiovaskuläre System gelegt werden (Kushida et al., 2006). Zusätzlich können ein erhöhter Nackenumfang, ein Body-Mass-Index >30 und ein Mallampati-Index von 3 oder 4 die Verdachtsdiagnose einer OSA erhärten (Friedman et al., 1999). Scheint aus den in der Anamnese und in der klinischen Untersuchung erhobenen Daten das Vorliegen einer OSA wahrscheinlich, so kann die Indikation zur nächtlichen Polysomnographie- bzw. Polygraphie-Messung in der Klinik gestellt werden (Flemons, 2002). Dabei werden während des Schlafs verschiedene Parameter aufgezeichnet. Dazu zählen Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyographie (EMG) im Bereich des Kinns und der unteren Extremitäten. Außerdem tragen Messungen von Atemfluss, paradoxen thorakalen und abdominalen Atembewegungen, Sauerstoffsättigung des Blutes, Elektrokardiogramm (EKG) und Schlafposition zur Detektion obstruktiver Ereignisse bei. Die Frequenz obstruktiver Ereignisse wird als Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) angegeben (Epstein et al., 2009). Die Diagnosekriterien der OSA wurden bereits in Kapitel 1.1.1 beschrieben. *Abbildung 3* zeigt eine simultane Darstellung von Atemfluss, thorakalen und abdominalen Exkursionen sowie der arteriellen Sauerstoffsättigung während einer OSA.

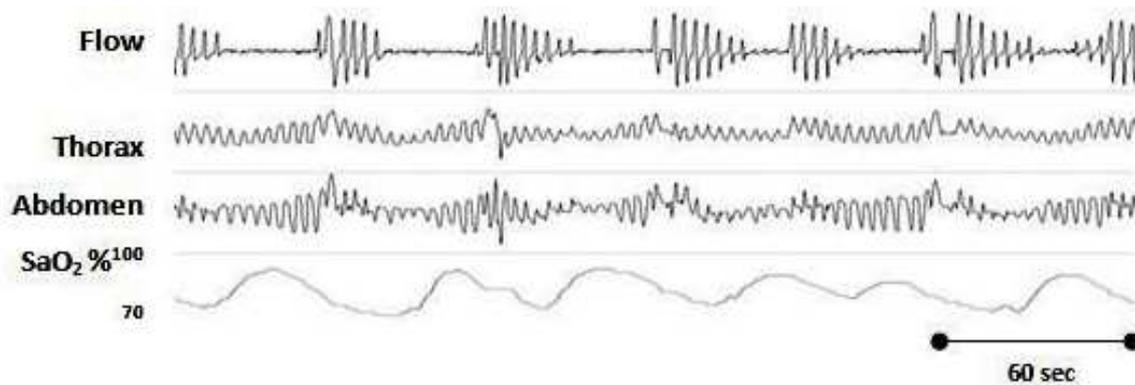


Abb.3: Eine OSA in schematischer Darstellung: An den paradoxen thorakalen und abdominellen Exkursionen sind die frustranen Atemanstrengungen zu erkennen.

1.1.5 Therapie der OSA

Die Patienten sollten im Vorfeld ausführlich über die verschiedenen Therapieoptionen und deren Konsequenzen aufgeklärt werden (Epstein et al., 2009). Goldstandard in der Therapie der OSA ist die nächtliche Applikation von positivem Atemwegsdruck (PAD). Sullivan et al. wendeten das Verfahren im Jahr 1981 erstmals erfolgreich bei OSA-Patienten an (Sullivan et al., 1981). Weitere Studien zeigten, dass durch die Anwendung von PAD bei OSA-Patienten nicht nur eine erhebliche Reduktion des AHI (Gay et al., 2006), sondern auch eine Verbesserung der Lebensqualität und der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit der Patienten erreicht werden kann (Engleman et al., 1994; Lin et al., 2004; Sforza und Krieger, 1992). In der Therapie mit PAD sind verschiedene Modi etabliert, die in ihrer klinischen Effektivität gleichwertig sind (Hussain et al., 2004). Initial wird eine Therapie im CPAP-Modus empfohlen (Kushida et al., 2006). Dabei werden die Atemwege mit einem kontinuierlich positiven Druck von 5 bis 15 cmH₂O während des gesamten Atemzyklus offen gehalten. *Abbildung 4* zeigt einen Patienten bei der nächtlichen Anwendung eines CPAP-Gerätes.



Abb.4: Ein CPAP-Gerät und dessen Anwendung (mit freundlicher Genehmigung der ResMedGmbH & Co. KG, 2010).

Dadurch können die Atemwege während der Inspiration nicht mehr kollabieren und es wird ein ungehinderter Gasaustausch ermöglicht. Zeigen sich die Patienten gegenüber CPAP intolerant, so stellen eine Reduktion des PAD oder ein Wechsel zum BiPAP- oder APAP-Modus mögliche Alternativen dar (Ballard et al., 2007). Ein häufiges Problem bei der CPAP-Therapie ist jedoch eine schlechte Compliance seitens der Patienten. Studien sprechen von einer Akzeptanz von teilweise nur 70 % (Collard et al., 1997; Yetkin et al., 2008).

Eine etablierte Alternative zur CPAP-Therapie sind chirurgische Verfahren wie die Uvulopalatopharyngealplastik (Fujita et al., 1981). Obwohl die Langzeitergebnisse mit denen der CPAP-Therapie vergleichbar sind, bleibt die Indikation aufgrund der Invasivität und der perioperativen Traumatisierung denjenigen Patienten vorbehalten, die eine CPAP-Therapie bei hohem Leidensdruck nicht tolerieren (Chandrashekar et al., 2008; Robinson et al., 2009).

Zusätzlich zur PAD-Therapie sollten die Patienten über mögliche Änderungen ihrer Verhaltensgewohnheiten aufgeklärt werden. Insbesondere führen diätetische Maßnahmen mit Gewichtsreduktion zu einer Abnahme des AHI und zu einer Verbesserung der klinischen Symptomatik (Morgenthaler et al., 2006). Schlafen in Rückenlage kann die extrathorakalen Atemwege einengen und somit eine Obstruktion in der Rachenregion begünstigen. Ein Positionstraining, das die Patienten veranlasst, vermehrt in Seitenlage zu schlafen, ist speziell bei Patienten mit niedrigem AHI neben der PAD-Therapie eine sinnvolle Zusatzoption (Pevernagie et al., 1995).

Medikamentöse Ansätze haben sich in der Therapie der OSA nicht bewährt. Lediglich bei anhaltender Tagesmüdigkeit trotz laufender CPAP-Therapie hat sich die symptomatische Therapie mit dem Psychostimulans Modafinil als sinnvoll erwiesen (Morgenthaler et al., 2006).

1.2 Kardiovaskuläre Komplikationen

Die OSA konnte in den letzten Jahren als Risikofaktor zahlreicher kardiovaskulärer Erkrankungen etabliert werden. Hierzu zählen unter anderem die systemarterielle Hypertonie (Chobanian et al., 2003), die koronare Herzerkrankung (Shahar et al., 2001), die Herzinsuffizienz (Javaheri et al., 1998) und die pulmonalarterielle Hypertonie (Marrone und Bonsignore, 2002). Die gegenseitigen Einflüsse zwischen respiratorischem System, kardiovaskulärem System und Zentralnervensystem sind sehr komplex. Die wesentlichen pathophysiologischen Zusammenhänge sollen im folgenden Kapitel veranschaulicht werden.

1.2.1 Pathophysiologie

1.2.1.1 Erhöhung des Sympathikotonus

Die rezidivierenden Obstruktionen der oberen Atemwege im Schlaf verursachen wiederholte Episoden von Hypoxämien und Hyperkapnien im arteriellen Blut (Caples et al., 2007). Diese Blutgasveränderungen bedingen eine chemorezeptorvermittelte Erhöhung des Sympathikotonus in den peripheren Gefäßen mit einer daraus resultierenden peripheren Vasokonstriktion (Somers et al., 1989; Somers et al., 1993). Insbesondere am Ende der Apnoe-Episoden können infolge der erhöhten sympathischen Aktivität Blutdruckwerte von bis zu 240/130 mmHg gemessen werden (Somers et al., 1995).

Die Chemorezeptoren im Sinus caroticus vermitteln über mindestens zwei neuronale Verbindungen die OSA-assoziierten Blutgasveränderungen an den Hirnstamm. Zum

einen führen die registrierten arteriellen Blutgasveränderungen direkt zu einer Aktivierung der sympathischen Zentren. Zum zweiten wird über eine Verbindung zum Atemzentrum in der *Formatio reticularis* eine verstärkte Aktivität der Atemmuskulatur hervorgerufen (Narkiewicz et al., 1999).

Eine mögliche Ursache hierfür könnte in einer erhöhten Sensibilität der Chemorezeptoren gegenüber abnormen Blutgasschwankungen liegen, wie sie von Narkiewicz et al. in einer klinischen Studie beobachtet wurde (Narkiewicz et al., 1999). In einer weiteren Untersuchung gelang es der Arbeitsgruppe, durch Applikation von 100% Sauerstoff die sympathische Aktivität deutlich zu senken, was die Vermutung eines direkten Zusammenhanges zwischen Apnoe-Episoden und erhöhtem Sympathikotonus zusätzlich erhärtet (Narkiewicz et al., 1998). Antagonistisch zu den Chemorezeptoren arbeiten die Barorezeptoren, die ebenfalls in großer Zahl im Sinus caroticus und im Aortenbogen zu finden sind. Ihre Aufgabe liegt im Wesentlichen darin, die bei abnorm erhöhtem Sympathikotonus auftretenden Blutdruckschwankungen abzupuffern und über zusätzliche neuronale Verbindungen den Sympathikotonus sekundär zu senken (Heistad et al., 1974; Somers et al., 1991). Im Rahmen einer bestehenden arteriellen Hypertonie scheint jedoch die Funktion der peripheren Barorezeptoren beeinträchtigt zu sein, was wiederum indirekt zu einer zusätzlichen Verstärkung der chemorezeptorvermittelten sympathischen Aktivität führt (Hedner et al., 1992). Bei OSA-Patienten scheint somit die erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems auf einer gestörten Balance zwischen von Chemo- und Barorezeptoren ausgehenden Reflexantworten zu beruhen.

1.2.1.2 Vasoaktive Substanzen

Klinische Studien zeigen, dass bei OSA-Patienten während nächtlichen Phasen ausgeprägter Hypoxämie verschiedene vasoaktive Substanzen verstärkt sezerniert werden. So fanden Phillips et al. im Serum von OSA-Patienten erhöhte Endothelin – Spiegel, die durch fünfstündige Applikation von CPAP signifikant gesenkt werden konnten (Phillips et al., 1999). Pratt-Ubunama et al. stellten bei OSA-Patienten mit gleichzeitiger arterieller Hypertonie eine positive Korrelation zwischen dem AHI und den Aldosteron-Spiegeln im Serum fest (Pratt-Ubunama et al., 2007).

1.2.1.3 Intrathorakale Druckschwankungen

Durch die forcierte Inspiration gegen die obstruierten oberen Atemwege werden stark negative intrathorakale Drücke hervorgerufen. Während dieser Vorgänge, die auch als „Müller-Manöver“ bezeichnet werden, können im Thorax Druckwerte von bis zu -65 mmHg gemessen werden. Die dabei auftretenden hohen transmuralen Wandspannungen am Herzen und an den Blutgefäßen können erhebliche Beeinträchtigungen der kardialen Funktion und der gesamten hämodynamischen Stabilität im Brustbereich hervorrufen (Buda et al., 1979; Floras und Bradley, 2007; Somers et al., 2008). Die stark negativen intrathorakalen Drücke bedingen einen vermehrten venösen Rückstrom zum rechten Herzen, sodass insbesondere am Ende der Apnoe-Episoden die rechtsventrikuläre Vorlast stark ansteigt (Andreas et al., 1991). Wird der rechte Ventrikel über einen längeren Zeitraum rezidivierend diesen akuten Volumenbelastungen ausgesetzt, so kann dies zu einer Rechtsherzdilatation führen (Thalhofer et al., 1991). Weiterhin kommt es im Rahmen der rechtsventrikulären Volumenbelastung zu einer Verschiebung des atrialen Septums nach links, dem sogenannten „Rechts-Links-Shift“ (Shiomi et al., 1991). Die linkskardialen hämodynamischen Schwankungen, die sich daraus ergeben, resultieren gleichermaßen in einer systolischen und diastolischen linksventrikulären Dysfunktion. Der gestörte Blutfluss im linksventrikulären Einflusstrakt führt zu einer verminderten linksventrikulären enddiastolischen Füllung mit einer konsekutiv reduzierten linksventrikulären Auswurfleistung (Garpestad et al., 1992). Eine weitere Folge der abnormen Druckverhältnisse mit den folglich erhöhten transmuralen Wandspannungen sind ein erhöhter linksventrikulärer Afterload mit einer Zunahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs (Somers et al., 2008).

Die abnormen neurohumoralen und mechano-pneumatischen Vorgänge, wie sie im Rahmen der OSA während den akuten Apnoe-Episoden auftreten, führen gleichermaßen zu einer pathologischen Affektion kardialer und vaskulärer Strukturen. Die daraus resultierenden klinischen Manifestationen und deren Konsequenzen in diagnostischen und therapeutischen Abläufen werden im folgenden Kapitel erläutert.

1.2.2 Folgeerkrankungen

1.2.2.1 Systemarterielle Hypertonie (AHT)

Der Zusammenhang zwischen der OSA und der AHT ist in der Literatur gut beschrieben. Studien sprechen bei OSA-Patienten für die AHT von einer Prävalenz von 50% (Silverberg et al., 1998). Andererseits ist eine bestehende AHT in bis zu 30% der Fälle mit einem OSA assoziiert. Die Zahl der nicht diagnostizierten OSA-Fälle bei Patienten mit bekannter AHT wird jedoch weit höher vermutet (Fletcher et al., 1985; Vardan et al., 1986; Williams et al., 1985). Unabhängig von anderen Faktoren, wie beispielsweise einem erhöhten BMI konnte zwischen dem AHI und den durchschnittlichen Blutdrücken aus Langzeit-RR-Messungen eine lineare Korrelation festgestellt werden (Young et al., 1997). In der Wisconsin Sleep Cohort Study wurde die OSA als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer AHT eingestuft. Dabei war die Odds-Ratio für die Manifestation einer AHT vier Jahre nach der Baseline – Untersuchung direkt proportional zum Baseline-AHI (Peppard et al., 2000). Der lineare Zusammenhang zwischen dem AHI und der späteren Entwicklung einer AHT ist bei Patientenkollektiven zwischen 40 und 60 Jahren besonders stark ausgeprägt (Haas et al., 2005).

Inwieweit eine effektive CPAP-Therapie auch generell positive Effekte auf eine bestehende AHT hat, ist in der Literatur umstritten. AHT-Patienten mit hochgradiger OSA scheinen am meisten von einer CPAP-Therapie zu profitieren. Die Studien liefern widersprüchliche Ergebnisse darin, ob CPAP in erster Linie den Tages-RR oder den nächtlichen RR beeinflusst (Becker et al., 2003; Dimsdale et al., 2000; Hla et al., 2002; Pepperell et al., 2002). In anderen Untersuchungen wiederum blieben die gemessenen Blutdrücke durch CPAP gänzlich unbeeinflusst (Campos-Rodriguez et al., 2006).

Aufgrund der derzeitigen Datenlage wird ein OSA-Screening im Rahmen der Ursachenforschung in der AHT-Diagnostik empfohlen (Chobanian et al., 2003).

1.2.2.2 Herzinsuffizienz (HI)

Die Prävalenz die OSA bei HI-Patienten wird in klinischen Studien unterschiedlich beziffert. In der Literatur sind Zahlen zwischen 11 und 37% zu finden, wobei männliche Patienten häufiger betroffen sind als weibliche (Javaheri et al., 1998; Sin et al., 1999). Wie im vorangegangenen Kapitel bereits beschrieben, sind OSA-Patienten tagsüber wie auch nachts einem erhöhten Sympathikotonus ausgesetzt, was häufig zu einer Entwicklung einer AHT führt. Das gleichzeitige Vorhandensein einer AHT und den erhöhten transmuralen Wandspannungen im Rahmen der rezidivierenden Müller – Manöver mit erhöhtem LV-Afterload bedingen einen Anstieg des myokardialen Sauerstoffbedarfs. Gleichzeitig kommt es während den Apnoe-Episoden zur Hypoxämie mit vermindertem Sauerstoffangebot an die Kardiomyozyten (Somers et al., 2008). Das somit entstehende metabolische Missverhältnis führt zu einer Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität (Kusuoka et al., 1986). Zusätzlich entwickeln Patienten mit AHT häufiger eine hypertrophe Kardiomyopathie als Patienten ohne AHT (Portaluppi et al., 1997). Somit spielen die Apnoen im Rahmen einer OSA mit den abnormen intrathorakalen Druckverhältnissen und dem metabolischen Missverhältnis in den Kardiomyozyten nicht nur eine entscheidende Rolle in der Entstehung von Herzinsuffizienzen, sondern auch von myokardialen Ischämien (Cohn et al., 2000). In klinischen Studien führte bereits die konservative OSA-Therapie mit Gewichtsreduktion und Alkoholkarenz gleichermaßen zu einer Reduktion der Schweregrade von OSA und HI. Mit einer effektiven CPAP-Therapie konnten die linksventrikuläre systolische Funktion und die Mortalitätsraten verbessert werden (Kaneko et al., 2003; Rutherford et al., 1991).

1.2.2.3 Myokardiale Ischämie und Myokardinfarkt

Ein epidemiologischer Zusammenhang zwischen einer OSA und einer koronaren Herzerkrankung (KHK) ist aus der derzeitigen Datenlage ersichtlich. Die Prävalenz einer OSA ist bei Patienten mit KHK verschiedenen Studien zufolge doppelt so hoch wie bei Patienten ohne KHK (Mooe et al., 1996; Sanner et al., 2001). Mehrere Untersuchungen zeigen bei bestehender Komorbidität von OSA und KHK signifikant erhöhte

Mortalitätsraten (Hung et al., 1990; Mooe et al., 2001). Ebenso weisen OSA-Patienten häufiger eine Familienanamnese mit KHK-bedingten Todesereignissen auf als Patienten ohne OSA (Gami et al., 2007).

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Pathophysiologien scheinen Mechanismen wie endovaskuläres Remodelling mit erhöhten Spiegeln von endothelialen Wachstumsfaktoren und vermehrten Kalzifizierungen der Koronargefäße eine entscheidende Rolle in der Entstehung myokardialer Ischämien im Rahmen der OSA zu spielen (Schulz et al., 2002; Sorajja et al., 2008).

Die myokardiale Ischämie wird bei vielen OSA-Patienten auch aus EKG-Untersuchungen ersichtlich. Etwa ein Drittel der OSA-Patienten zeigen im EKG markante ST-Streckensenkungen (Hanly et al., 1993), die nach Applikation von CPAP rückläufig sind (Peled et al., 1999).

Eine effektive CPAP-Therapie beeinflusst die klinischen Auswirkungen der KHK bei OSA-Patienten positiv. In mehreren Studien konnte das Neuauftreten kardiovaskulärer Ereignisse nach Anwendung von CPAP signifikant gesenkt werden (Doherty et al., 2005; Milleron et al., 2004).

1.2.2.4 Pulmonalarterielle Hypertonie (PH)

Der direkte Zusammenhang zwischen OSA und PH wird derzeit in der Literatur noch kontrovers diskutiert. Zwar ist als Reaktion auf eine alveoläre Hypoxie der Euler-Liljestrand-Reflex bekannt, bei dem sich zur Aufrechterhaltung eines adäquaten Ventilations-/Perfusionsverhältnisses die pulmonalen Gefäße zusammenziehen und sich konsekutiv der Gefäßwiderstand in der Lungenstrombahn erhöht (Schulz et al., 2002; Voelkel, 1986). Jedoch gibt es keine Langzeitstudien, die eine Kausalität zwischen bestehender OSA und der Entwicklung einer klinisch manifesten PH belegen. Epidemiologische Daten nennen für die PH bei OSA-Patienten Prävalenzen zwischen 17 und 42% (Chaouat et al., 1996; Laks et al., 1995; Sanner et al., 1997; Yamakawa et al., 2002).

Die Annahme, dass die OSA eine direkte Ursache für die Entwicklung einer PH darstellt, wird durch Studien erhärtet, in denen sowohl der pulmonalarterielle Druck (PAP) selbst, als auch die pulmonale vaskuläre Reaktivität auf alveoläre Hypoxien durch die

Anwendung von CPAP signifikant gesenkt werden konnte (Sajkov et al., 1999; Sajkov et al., 2002). Andererseits werden Aussagen über einen kausalen Zusammenhang zwischen OSA und PH bei den Patienten durch das Vorliegen weiterer Komorbiditäten und die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten durch die Patienten limitiert (Caples et al., 2007). Dennoch wird das Schlafapnoesyndrom in der aktuellen Klassifikation der PH als eine der vielen Ätiologien geführt (Galiè et al., 2009).

Ebenso sind bei OSA-Patienten erhöhte Prävalenzen kardialer Arrhythmien und zerebrovaskulärer Insulte beschrieben, die jedoch an dieser Stelle nicht näher erläutert seien (Guilleminault et al., 1983; Somers et al., 2008).

1.3 Echokardiographie

1.3.1 Grundlagen

1.3.1.1 Allgemeines

Die Echokardiographie ist das wichtigste nichtinvasive Instrument im Rahmen der kardiologischen Diagnostik und gehört zum täglichen Werkzeug des kardiologisch tätigen Arztes. Beim Ultraschall handelt es sich um Druckwellen mit einer Grundfrequenz oberhalb von 20kHz, die sich im Gegensatz zu Materiewellen nicht im Vakuum, wohl aber in gasförmigen, flüssigen und festen Medien ausbreiten können. Betrachtet man einen ortsfesten Punkt im Ausbreitungsbereich des Ultraschalls, so wechseln sich dort in periodischen Abständen Über- und Unterdruckphasen gleichmäßig ab. Die in der Echokardiographie verwendeten Schallfrequenzen liegen üblicherweise im Bereich zwischen 2 und 7 MHz und speziell in der transthorakalen zweidimensionalen (2D) Echokardiographie bei 2,5 MHz (Flachskampf, 2001).

1.3.1.2 Der Dopplereffekt

Der Dopplereffekt wurde erstmals im Jahre 1842 vom österreichischen Physiker und Mathematiker Christian Andreas Doppler beschrieben. Doppler untersuchte, wie sich

eine Relativbewegung zwischen Sender und Empfänger einer Schallwelle auf die Frequenz der Schallwelle auswirkt und kam dabei zu folgendem Ergebnis: Bewegen sich Sender und Empfänger einer Schallwelle aufeinander zu, so ist die vom Empfänger wahrgenommene Frequenz höher als die vom Sender ausgesendete Frequenz. Bewegen sie sich voneinander weg, so ist die vom Empfänger wahrgenommene Frequenz niedriger als die vom Sender ausgesendete Frequenz. Die auftretende Frequenzverschiebung ist dabei der Relativgeschwindigkeit zwischen Sender und Empfänger proportional. In der Echokardiographie können auf Grundlage des Dopplereffektes Blutflussgeschwindigkeiten und Bewegungsgeschwindigkeiten von Myokardstrukturen während Systole und Diastole gemessen werden (Diebold et al., 1983; Gulati et al., 1996). Dabei kommen drei verschiedene Doppler-Verfahren zum Einsatz: Der kontinuierliche (cw)-Doppler, der gepulste (pw)-Doppler und der Gewebedoppler (TDI).

Kontinuierlicher Doppler: Beim cw-Dopplerverfahren wird durch den Schallkopf kontinuierlich ein linearer Ultraschallstrahl einer Frequenz zwischen 1,8 und 2 MHz ausgesendet. Im 2D-Echokardiographiebild kann eine Messzelle (Sample Volume) an die gewünschte Stelle navigiert werden, an der Blutflussgeschwindigkeiten gemessen werden sollen. Aus der Frequenzverschiebung zwischen gesendetem und empfangenem Ultraschallsignal wird die Flussgeschwindigkeit der Erythrozyten berechnet. Da das Ultraschallsignal kontinuierlich ausgesendet wird, kann kein Zeitintervall zwischen Aussenden und Empfangen des Signals bestimmt werden. Somit ist im kontinuierlichen Doppler-Verfahren keine räumliche Zuordnung der untersuchten Strukturen möglich.

Gepulster Doppler: Beim gepulsten Doppler wird das Ultraschallsignal in Form von einzelnen Wellenpaketen in einer bestimmten Pulsrepetitionsfrequenz ausgesendet. Da für jedes einzelne Wellenpaket das Zeitintervall zwischen Aussenden und Empfang gemessen werden kann, ist eine räumliche Zuordnung der untersuchten Strukturen möglich.

Gewebedoppler: Das Gewebedoppler-Verfahren ist vom Prinzip her ein gepulstes Doppler-Verfahren. Die gemessenen Gewebedopplerdaten können als 2D-Farbdopplerbild und als gepulstes Dopplersignal wiedergegeben werden. Im 2D-Farbdopplerbild werden gleichzeitig in zahlreichen Messzellen die

Momentangeschwindigkeiten der untersuchten Strukturen in Echtzeit wiedergegeben und durch Farbtöne kodiert. Im gepulsten Dopplersignal werden in einer bestimmten Messzelle die Bewegungsgeschwindigkeiten eines bestimmten Gewebesegments gegen die Zeit aufgetragen (Flachskampf, 2001).

1.3.2 *Transthorakale Echokardiographie des linken Herzens*

1.3.2.1 Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) ist der wichtigste globale Funktionsparameter der linksventrikulären Funktion, der sich aufgrund seiner einfachen Bestimmbarkeit in der klinischen Routineuntersuchung durchgesetzt hat (Flachskampf, 2011). Die aktuellen Leitlinien der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie aus dem Jahr 2005 erlauben anhand der LVEF eine Einteilung in eine normale (> 55%), leicht- (45-55%), mittel- (30-45%) und hochgradig (<30%) eingeschränkte linksventrikuläre systolische Funktion (Lang et al., 2005).

Die LVEF lässt sich durch verschiedene Methoden bestimmen, von denen sich im klinischen Alltag im Wesentlichen zwei Verfahren durchgesetzt haben (Lang et al., 2005):

Die Simpson-Methode: Bei der Simpson-Methode wird das gesamte linksventrikuläre Volumen aus 20 aneinandergereihten ellipsoiden Scheiben zusammenaddiert. In der monoplanen Methode werden die Volumina der einzelnen Scheiben aus dem apikalen Vierkammerblick berechnet, wobei angenommen wird, dass die Scheiben zylinderförmig sind. Genauer ist die biplane Methode, bei der die Volumina der einzelnen Scheiben aus den gemessenen Radien im apikalen Zwei- und Vierkammerblick berechnet werden.

Die Flächen-Längen-Methode: Bei der Flächen-Längen-Methode wird angenommen, dass sich das linksventrikuläre Volumen durch Drehung der 2D-Ventrikelfläche um seine eigene lange Achse annähern lässt. Die Volumenberechnung kann ebenso monoplan in einer 2D-Ebene oder biplan in zwei 2D-Ebenen erfolgen.

Ein Zusammenhang zwischen LVEF und OSA konnte bereits im Jahre 1991 festgestellt werden, als Krieger et al. bei Patienten mit OSA im Verlauf einer CPAP-Therapie mittels

Radionuklid-Angiographie einen signifikanten Anstieg der LVEF diagnostizierten (Krieger et al., 1991).

Angesichts der aktuellen Studienlage wird die Bestimmung der LVEF in der klinischen Routineuntersuchung von der Amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (ASE) ausdrücklich empfohlen (Gottdiener et al., 2004).

1.3.2.2 Der pulmonalarterielle Druck (PAP)

Die echokardiographische Untersuchung mit Messung des PAP hat sich in den vergangenen Jahren als wichtigste Screening-Methode in der Diagnostik der pulmonalarteriellen Hypertonie etabliert. Laut den aktuellen Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Kardiologie kann anhand der Messung des trikuspidalen Regurgitationsjets eine Einteilung der pulmonalen Hypertonie erfolgen (Olschewski et al., 2007).

Der pulmonalarterielle Druck wird mithilfe der Bernoulli-Gleichung aus dem Refluxjet über der Trikuspidalklappe berechnet. Gemäß dem Energieerhaltungssatz aus der Physik bleibt in einem geschlossenen System die Gesamtenergie stets konstant (Feynman et al., 2007). Passiert also das Blut bei seinem Fluss durch das Herz eine Engstelle, in diesem Falle eine insuffiziente Trikuspidalklappe, so herrscht vor dieser Engstelle eine hohe Druckenergie, jedoch eine niedrige kinetische Energie. In der Engstelle wird ein großer Teil der Druckenergie in kinetische Energie umgewandelt, das Blut fließt schneller. Somit kann aus der Differenz der Flussgeschwindigkeiten in und vor der Engstelle auf den Druckgradienten in und vor der Engstelle rückgeschlossen werden. Zur Berechnung des PAP wird schließlich der zentralvenöse Druck (ZVD), der dem Druck im rechten Vorhof entspricht mit dem in der Bernoulli-Gleichung ermittelten Druckgradienten addiert (Flachskampf, 2001).

Ein Zusammenhang zwischen OSA und erhöhtem PAP wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen (Marrone et al., 1992; Podszus et al., 1990). Laks et al. fanden 1997 heraus, dass zwischen nächtlichem Abfall der Sauerstoffsättigung und Anstieg des PAP ein direkter Zusammenhang besteht (Laks et al., 1997). In einer Studie von Sajkov et al. aus dem Jahre 2002 konnte durch suffiziente CPAP-Therapie der PAP signifikant gesenkt werden (Sajkov et al., 2002).

Die ASE empfiehlt die Bestimmung des PAP mittels vereinfachter Bernoulli-Gleichung bei Vorliegen eines trikuspidalen Refluxjets als Hinweis auf das Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie (Lang et al., 2005).

1.3.2.3 Untersuchung der linksventrikulären diastolischen Funktion mittels Gewebedoppler

Waggoner et al. untersuchten im Jahre 2001 Patienten, die nach akutem Myokardinfarkt eine kombinierte Bypass-OP mit linksventrikulärer Aneurysmektomie erhalten hatten. Sie bestimmten systolische und diastolische Exkursionsgeschwindigkeiten des Mitralklappenringes durch Messungen im apikalen Vierkammerblick mittels gepulstem Gewebedoppler. Dabei wurden die Sample Volumes in die Bereiche der septalen und lateralen Insertationsstellen der Mitralklappensegel navigiert (Waggoner und Bierig, 2001). In *Abbildung 5* ist die Messung von E' und A' exemplarisch dargestellt. Nagueh et al. bestimmten bei 125 Individuen mittels Gewebedoppler analog zu den transmitralen Flussgeschwindigkeiten während Früh- und Spätdiastole diverse Parameter. Dazu zählten E' und A' (Nagueh et al., 1997).

E' wird maßgeblich durch den linksventrikulären Preload und die linksventrikuläre Relaxation bestimmt (Nagueh et al., 2001; Ommen et al., 2000; Sohn et al., 1997). Acikel et al. konnten 2010 bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie signifikant höhere E' -Werte feststellen als bei gesunden Patienten (Acikel et al., 2010). Johnson et al. konnten in einer Studie aus dem Jahr 2008 keinen direkten Einfluss der OSA auf E' bzw. E/E' - und E/A -Ratio nachweisen (Johnson et al., 2008).

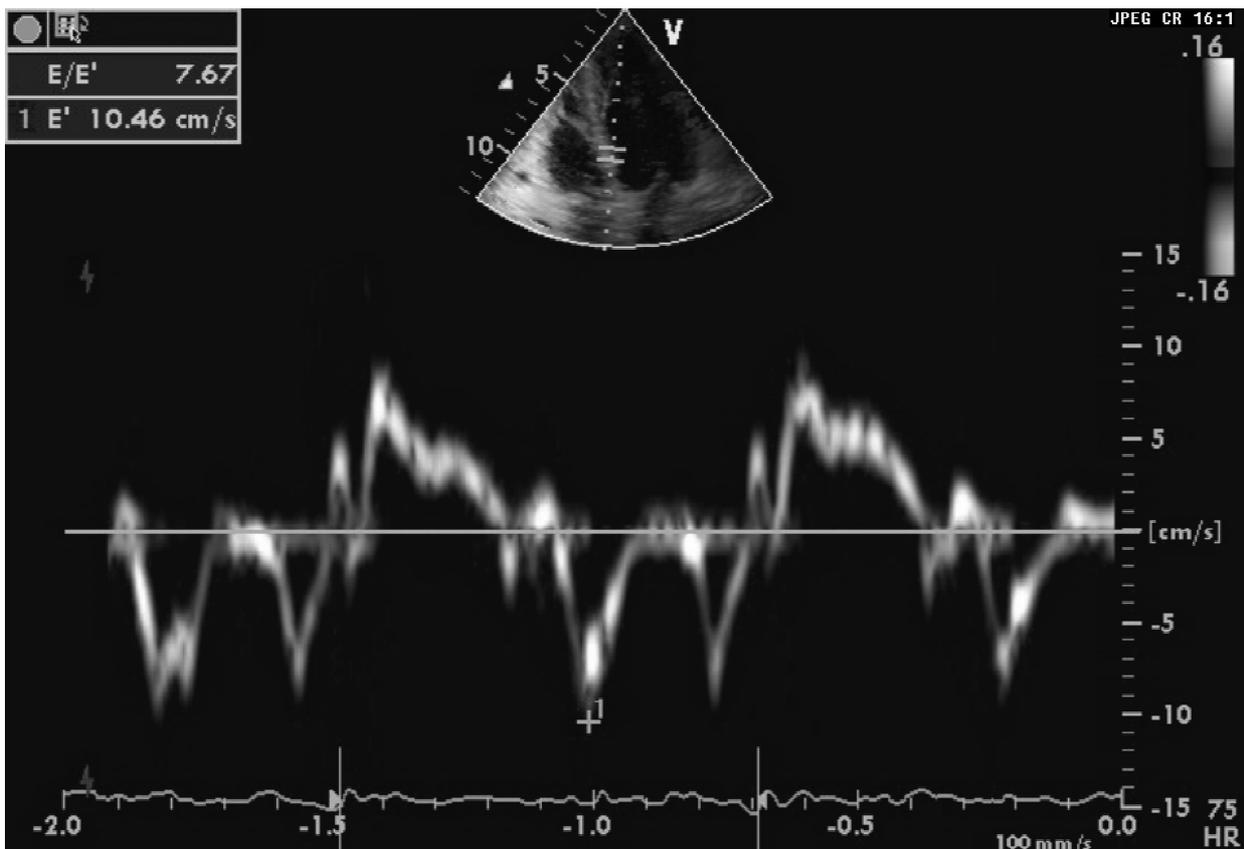


Abb.5: Messung von E' und A' bei einem 57-jährigen Patienten mit OSA. E': Frühdiastole'; A': Atrial'

1.3.2.4 Der linksventrikuläre myokardiale Performance Index (LV-MPI)

Der linksventrikuläre myokardiale Performance-Index (LV-MPI) wurde erstmals im Jahre 1995 von Tei et al. beschrieben (Tei et al., 1995). Tei bestimmte mit seiner Arbeitsgruppe mittels gepulstem Doppler im mitralen Flussprofil die Zeit zwischen Ende und Beginn des transmitralen Flusses (MV-AE-Zeit). Davon subtrahierte er die mittels kontinuierlichem Doppler über dem linksventrikulären Ausflusstrakt gemessene aortale Ejektionszeit (LVET). Das Verfahren ist in den *Abbildungen 6* und *7* veranschaulicht. Die so ermittelte Summe aus isovolumetrischer Kontraktionszeit (IVCT) und isovolumetrischer Relaxationszeit (IVRT) wurde wiederum durch die LVET dividiert und man erhielt den LV-MPI. Varol et al. ermittelten 2010 bei Patienten mit hochgradiger OSA signifikant höhere LV-MPIs als bei einer gesunden Kontrollgruppe, während

Patienten mit leicht- und mittelgradiger OSA keine signifikant erhöhten LV-MPIs aufwiesen (Varol et al., 2010).

Der LV-MPI stellt in der Diagnostik vieler Herzerkrankungen zwar keinen Goldstandard dar, kann aber dennoch in der Quantifizierung und Risikoeinschätzung bestimmter kardialer Pathologien als verlässlicher Parameter angesehen werden (Lakoumentas et al., 2005).

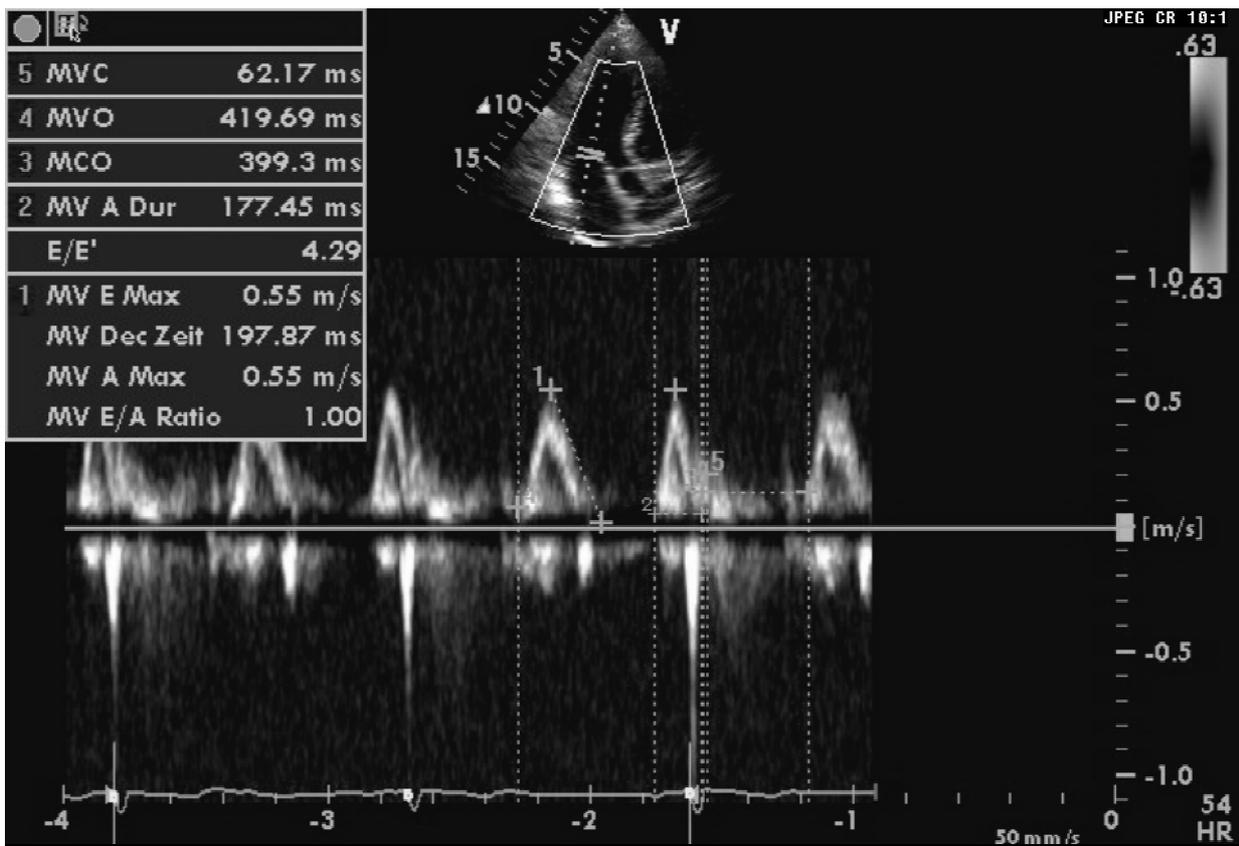


Abb.6: Messung der MV-AE-Zeit bei einem 57-jährigen Patienten mit OSA. MV-AE-Zeit: Mitralklappenöffnungszeit während Diastole

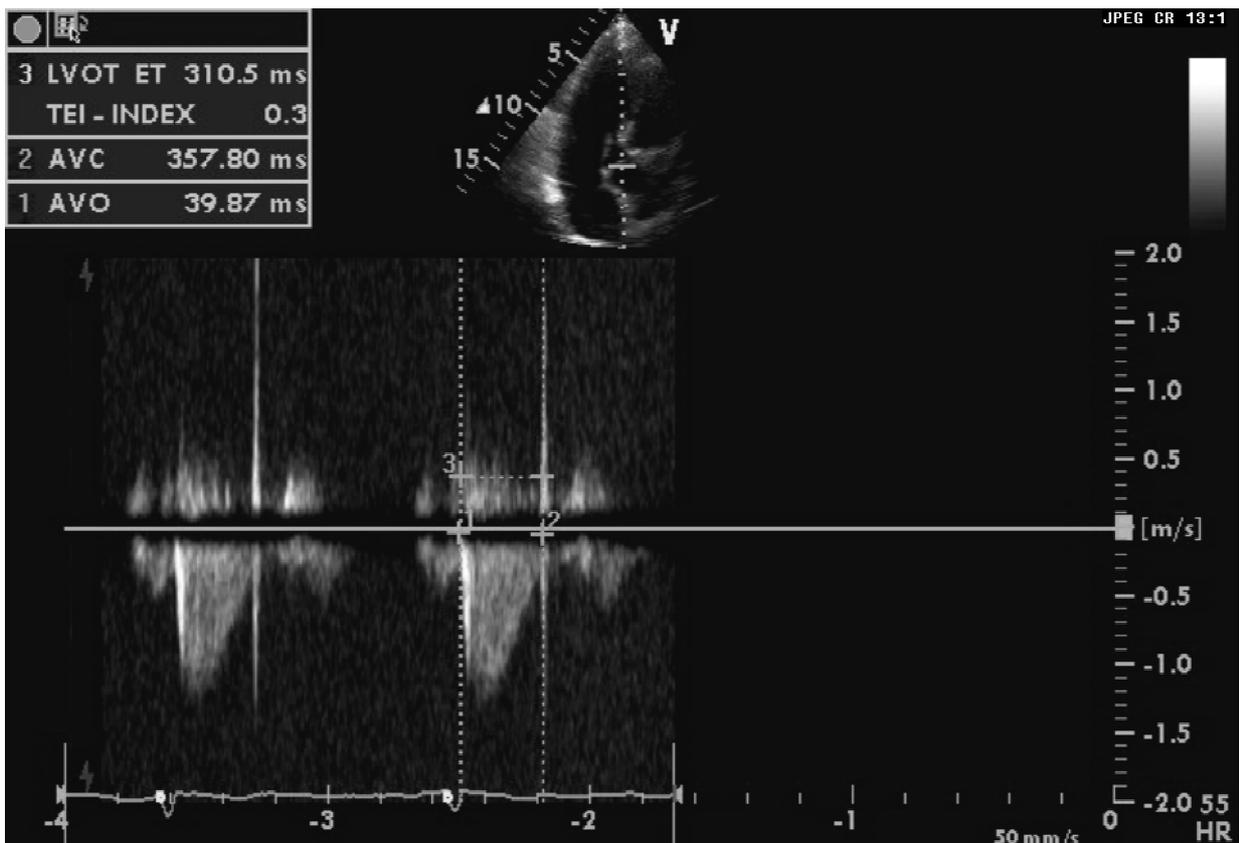


Abb.7: Messung der LVET bei einem 57-jährigen Patienten mit OSA. LVET: linksventrikuläre Ejektionszeit

1.3.3 Transthorakale Echokardiographie des rechten Herzens

1.3.3.1 Allgemeines

Der rechte Ventrikel unterscheidet sich vom linken Ventrikel in seiner Anatomie, in seiner Geometrie und in seinen Bewegungseigenschaften während Systole und Diastole. Insbesondere seine Kontraktionseigenschaften und seine dreidimensionale Geometrie sind weitaus komplexer als diejenigen des linken Ventrikels. Deshalb ist die Quantifizierung der globalen und regionalen rechtsventrikulären Funktion sehr viel komplizierter, als dies beim linken Ventrikel der Fall ist (Barnard und Alpert, 1987; Dell'Italia, 1991). Die Eigenschaften und Unterschiede zwischen den beiden Ventrikeln sind am ehesten embryologisch bedingt, da der rechte Ventrikel im Gegensatz zum

linken aus zwei funktionellen Einheiten, nämlich dem Sinus und dem Infundibulum besteht (Armour et al., 1970).

Seit Mitte der 1980er Jahre wurden eine Reihe rechtsventrikulärer Parameter mittels Echokardiographie untersucht. Dazu zählten rechtsventrikuläre Volumina, Ejektionsfraktion und Verkürzungen der rechtsventrikulären langen Achse durch systolische und diastolische Exkursionen des Trikuspidalklappenringes, welche dann als nicht-invasiv-bestimmbare Indizes der rechtsventrikulären Funktion vorgeschlagen wurden (Karatasakis et al., 1998; Mendes et al., 1994; Panidis et al., 1983). Mitte der 1990er Jahre lagen zur rechtsventrikulären systolischen Funktion einige Studien vor, wohingegen die rechtsventrikuläre diastolische Funktion weitgehend unerforscht war (Gorcsan et al., 1996; McConnell et al., 1996; Naito et al., 1995).

Die Einführung der Doppler-Technologie in den klinischen Alltag eröffnete in der echokardiographischen Untersuchung der rechtsventrikulären Funktion eine Vielzahl neuer Möglichkeiten (Oki et al., 1998; Pai und Gill, 1998). So wurden in den letzten Jahren Parameter etabliert, die es ermöglichten, zuverlässige und reproduzierbare Aussagen über die globale und regionale rechtsventrikuläre Funktion zu machen:

1.3.3.2 Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE)

Die systolische Exkursion des basalen Segmentes der freien rechtsventrikulären Wand ist eine der Bewegungen mit den größten Amplituden, die echokardiographisch nachweisbar sind (Rudski et al., 2010). Die TAPSE gibt die Strecke an, die der Trikuspidalklappenring während der Systole entlang der rechtsventrikulären langen Achse zurücklegt. Gemäß den Empfehlungen der ASE wird die TAPSE gemessen, indem im apikalen Vierkammerblick ein M-Mode-Sample-Volume im Bereich der lateralen Insertionsstelle der Trikuspidalklappensegel platziert wird. Im M-Mode wird anschließend die TAPSE gemessen (*Abb.8*). Das Verfahren wurde erstmals im Jahre 1984 von Kaul et al. beschrieben. Der Arbeitsgruppe gelang es, bei 30 gesunden Individuen eine enge Korrelation zwischen TAPSE und rechtsventrikulärer Ejektionsfraktion (RVEF) nachzuweisen (Kaul et al., 1984). Die TAPSE wurde in weiteren Studien als wichtiges Werkzeug in Diagnostik und Quantifizierung einer

globalen rechtsventrikulären systolischen und diastolischen Dysfunktion etabliert (Miller et al., 2004; Tamborini et al., 2007). Es stellte sich heraus, dass bei Patienten mit OSA die TAPSE signifikant niedriger ist als bei gesunden Individuen (Tavil et al., 2007; Tugcu et al., 2009).

Die ASE empfiehlt in der klinischen Untersuchung die Bestimmung der TAPSE zur Abschätzung der globalen rechtsventrikulären Funktion (Rudski et al., 2010).

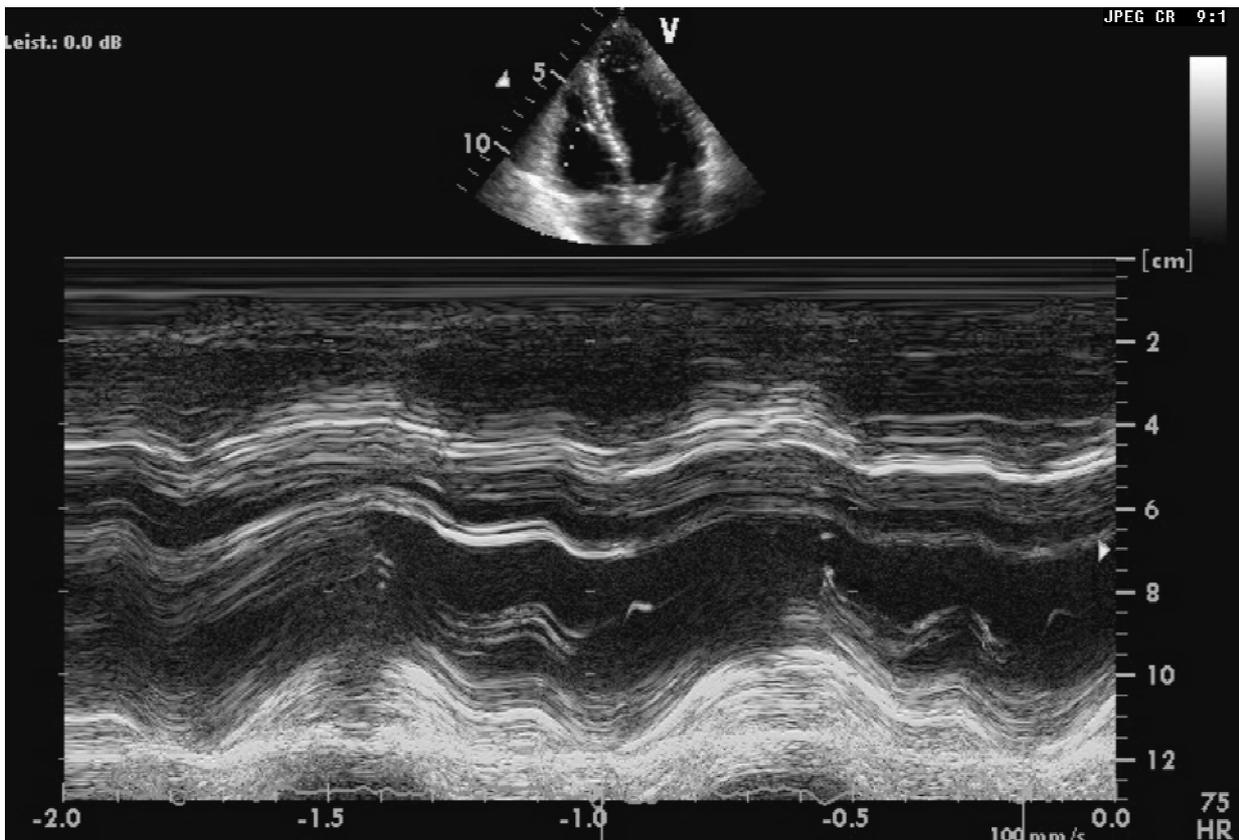


Abb.8: M-Mode über dem lateralen Trikuspidalklappenannulus zur Messung der TAPSE bei einem 59-jährigen Patienten mit OSA. TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion

1.3.3.3 Der rechtsventrikuläre myokardiale Performance Index (RV-MPI)

Analog zum LV-MPI im linken Ventrikel ist auch der RV-MPI geeignet, um Aussagen über die rechtsventrikuläre systolische und diastolische Funktion zu treffen (Tei et al., 2011). Die Bestimmung erfolgt analog zur Messung des LV-MPI mittels gepulstem und

kontinuierlichem Doppler durch Division der Summe aus IVRT und IVCT durch die rechtsventrikuläre Ejektionszeit (RVET).

Die OSA hat nach bisherigen Untersuchungen einen direkten Einfluss auf den RV-MPI. Der RV-MPI korreliert positiv mit dem AHI und seine Abnormität ist nach Durchführung einer effektiven CPAP-Therapie teilweise reversibel (Dursunoglu et al., 2005; Dursunoglu et al., 2006).

Laut Einschätzung der ASE sollte der RV-MPI zur Beurteilung der globalen rechtsventrikulären Funktion in Verbindung mit weiteren quantitativen und nicht-quantitativen Messungen herangezogen werden (Rudski et al., 2010).

1.3.4 TDI-Strain-Imaging

1.3.4.1 Historisches

Die TDI-basierte Strain- und Strain-Rate-Bildgebung wurde in den späten 1990er Jahren an der norwegischen Universität für Wissenschaft und Technologie in Trondheim entwickelt. Sie war das Ergebnis einer erfolgreichen Zusammenarbeit technischer und medizinischer Forschung. Dr. Stoylen etablierte die Methode im Rahmen seiner Forschungen zur longitudinalen linksventrikulären Funktion. Er suchte nach einer Methode, die es ermöglichte, auch regionale Segmente des linken Ventrikels einer quantitativen Analyse zugänglich zu machen. Das Verfahren wurde in Validierungsstudien gegenüber der Ultramikrosonometrie (Urheim et al., 2000) und der Kardio-MRT (Edvardsen et al., 2002) erfolgreich validiert (Stoylen, 2011).

1.3.4.2 Grundlagen

Strain ist definiert als die Verformung eines Objektes im Verhältnis zu seiner ursprünglichen Größe und hat die Einheit %. Die Verformung kann in alle Richtungen erfolgen, wobei bei eindimensionalen Objekten die Verformung nur in Form von Verlängerung oder Verkürzung erfolgen kann. Betrachtet man den Verformungsprozess als eine Aneinanderreihung vieler infinitesimal kleiner Zeitintervalle, so kann man den

gesamten Prozess berechnen, indem man mittels Integralbildung diese vielen infinitesimal kleinen Prozesse zusammenaddiert.

Beim menschlichen Herzen handelt es sich um ein dreidimensionales Objekt, das sich linear entlang der x-, y- und z-Achse in drei Richtungen und in Form von Verzerrung durch Relativbewegungen zweier sich gegenüberliegender Grenzen in sechs Richtungen verformen kann. Somit lassen sich die Bewegungs- und Verformungsabläufe des Herzens mit insgesamt neun Strain-Komponenten vollständig beschreiben. Lineare Verformungen treten dabei in longitudinalen, radialen und zirkumferentiellen Komponenten auf. Dabei entspricht die radiale Komponente Wandverdickungen und -verdünnungen während Systole bzw. Diastole. Die longitudinalen und zirkumferentiellen Komponenten spiegeln Verlängerungen und Verkürzungen der Herzhöhlen entlang kurzer und langer Achse während Systole und Diastole wieder. Die sechs Verzerrungskomponenten entsprechen im Wesentlichen Torsionsbewegungen, wie sie beispielsweise bei myokardialen Kontraktionsbewegungen zu beobachten sind (D'hooge und Rademakers, 2006).

Die Strain Rate (SR) ist die Geschwindigkeit, mit der Verformungsbewegungen ablaufen. Die SR ist somit die prozentuale Verformung eines Objektes differenziert nach der Zeit und hat die Einheit 1/s. Können bei einem dreidimensionalen Objekt neun Strain-Komponenten definiert werden, so gibt es analog auch neun SR-Komponenten (D'hooge und Rademakers, 2006).

Im rechten Ventrikel werden Strain und SR im apikalen Vierkammerblick im gepulsten Gewebedopplermodus im Bereich der freien rechtsventrikulären Wand gemessen (Kowalski et al., 2001). Anschließend erfolgt offline eine Platzierung von Messfenstern im Bereich der basalen, midventrikulären und apikalen Segmente der freien rechtsventrikulären Wand. Das Verfahren ist in *Abbildung 9* illustriert. Grundlage der TDI-basierten Strain- und SR-Bildgebung ist das gepulste Gewebedopplersignal aus den drei o.g. Messfenstern. Aus der im TDI-Signal gemessenen Geschwindigkeitskurve erfolgt mittels räumlicher Integration die Berechnung der SR-Kurve und aus dieser wiederum mittels zeitlicher Integration die Berechnung der Strain-Kurve (Stoylen, 2011). Der Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärer Funktion und TDI basierter Strain- und SR-Bildgebung ist bislang nur wenig untersucht. Es liegen praktisch keine Untersuchungen vor, in denen in großen, gesunden Populationen verlässliche und

reproduzierbare Referenzwerte für Strain und SR definiert werden konnten (Rudski et al., 2010). Bislang befassten sich nur wenige klinische Studien mit dem Einfluss einer OSA auf rechtsventrikuläre Strain-Werte (Dambrauskaite et al., 2007; Kepez et al., 2009; Tugcu et al., 2010). Dabei fanden die Autoren heraus, dass eine OSA mit global und regional verminderten Strain-Werten einhergeht.

Basierend auf der derzeitigen Datenlage, insbesondere aufgrund der bislang unzureichend definierten Referenzwerte behalten die Empfehlungen der ASE die Bestimmung von Strain und SR zur Zeit experimentellen Studien vor (Rudski et al., 2010).

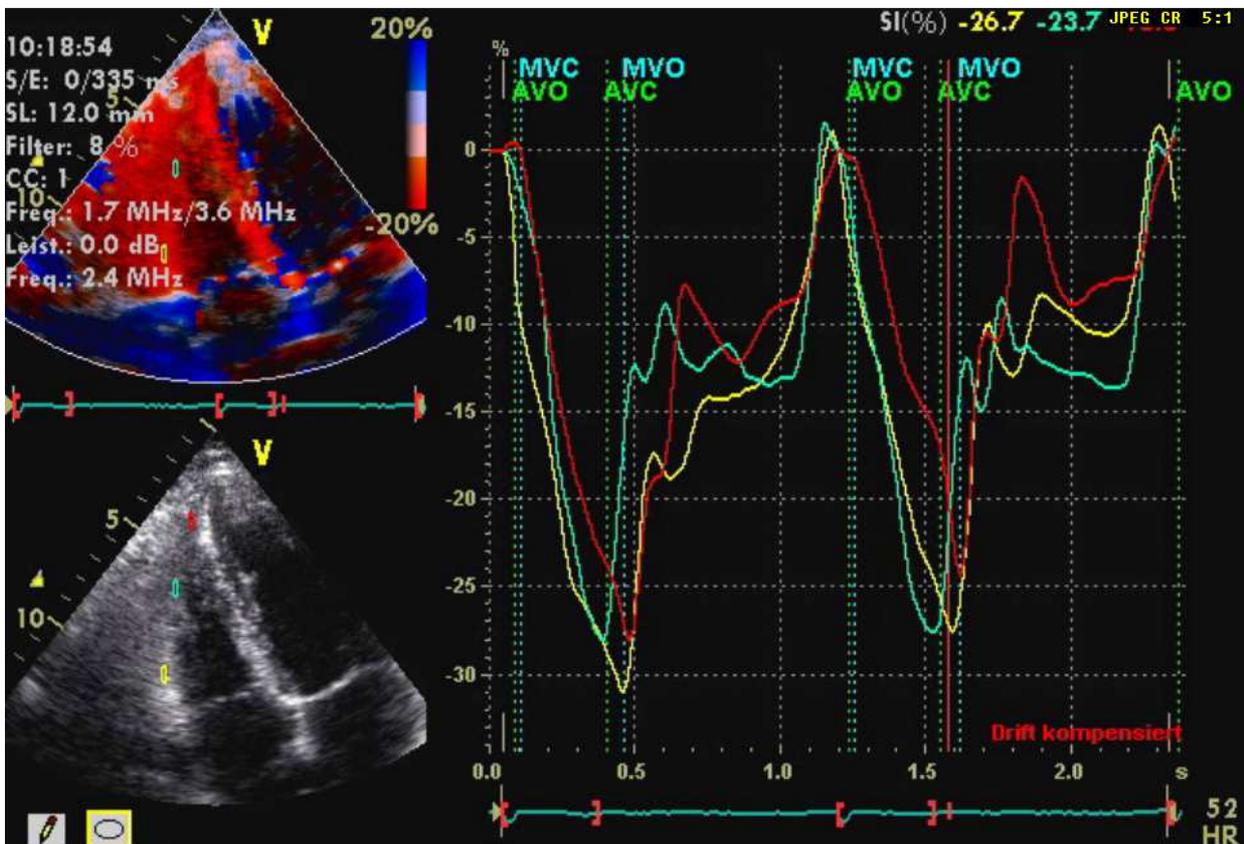


Abb.9: Aufzeichnung der TDI-Strain-Kurven im Rahmen der Follow-Up-Untersuchung eines 41-jährigen Patienten. TDI: Tissue-Doppler-Imaging

1.3.5 2D-Speckle-Tracking (ST)-Analyse des rechten Ventrikels

1.3.5.1 Grundlagen

Eine Alternative zur TDI-basierten Strain- und SR-Bildgebung in der Analyse der rechtsventrikulären Funktion stellt die auf der 2D-Echokardiographie basierende ST-Analyse dar (Teske et al., 2008). Zum Verständnis stelle man sich eine große Anzahl von Buckelwalen vor, die gemeinsam in gleicher Richtung durch den Ozean schwimmen. Alle Buckelwale haben auf der Unterseite ihrer Heckflosse ein unterschiedliches Fleckmuster. Anhand dieses Fleckmusters kann jeder Buckelwal theoretisch zu jeder Zeit an jedem Ort wiedererkannt werden. Analog zu den Heckflossen der Buckelwale hat auch jedes einzelne Myokardsegment sein eigenes, spezifisches Fleckmuster, anhand dessen es zu jeder Zeit an jedem Ort wiederidentifiziert werden kann. Dieses Prinzip macht sich die Computersoftware bei der 2D-ST-Analyse zu Nutzen. Ist ein Myokardsegment durch sein spezifisches Fleckmuster einmal definiert, so bezeichnet man dieses als Kernel. Der zweidimensionale örtliche Verschiebungsablauf eines jeden einzelnen Kernels kann in einer Abfolge von Bildern nachverfolgt und aufgezeichnet werden. Aus den graphisch dargestellten Ortsverschiebungskurven der einzelnen Kernels erfolgt mittels räumlicher Integration die Berechnung der Strain-Kurve, aus dieser wiederum mittels Ableitung nach der Zeit die Berechnung der SR-Kurve (Stoylen, 2011).

Teske et al. führten im Jahr 2008 mit einfachen Athleten, Elite-Athleten und einer Kontrollgruppe eine Studie durch. Die Arbeitsgruppe zeichnete im apikalen Vierkammerblick drei kardiale Zyklen auf. Die Bilder wurden anschließend exportiert, um mittels kommerziell erhältlicher Software offline die ST-Analyse durchführen zu können. Dabei wurden manuell durch die Untersucher die Kernels gleichmäßig vom basalen bis zum apikalen Segment der freien rechtsventrikulären Wand platziert, um dann die ermittelten Strain- und SR-Werte zu analysieren (Teske et al., 2009). In den *Abbildungen 10* und *11* ist die Methode exemplarisch dargestellt.

Während die Beurteilbarkeit der linksventrikulären Funktion mittels 2D-ST-Analyse bereits in zahlreichen Studien untersucht wurde, ist der Zusammenhang zwischen rechtsventrikulärer Funktion und 2D-ST-Analyse bislang nur wenig erforscht (Donal et

al., 2009; Ishizu et al., 2010). Bei Patienten mit OSA konnte in mehreren Studien mit ansteigendem AHI eine zunehmende Verminderung der 2D-Strain-Werte im Bereich der freien rechtventrikulären Wand evaluiert werden (Kepez et al., 2009; Tugcu et al., 2009). Aufgrund der derzeit spärlichen Datenlage sehen die aktuellen Empfehlungen der ASE die Einschätzung der rechtsventrikulären Funktion mittels 2D-ST-Analyse ebenso wie die TDI-basierte Strain- und SR-Bildgebung als Gegenstand experimenteller Studien (Rudski et al., 2010).

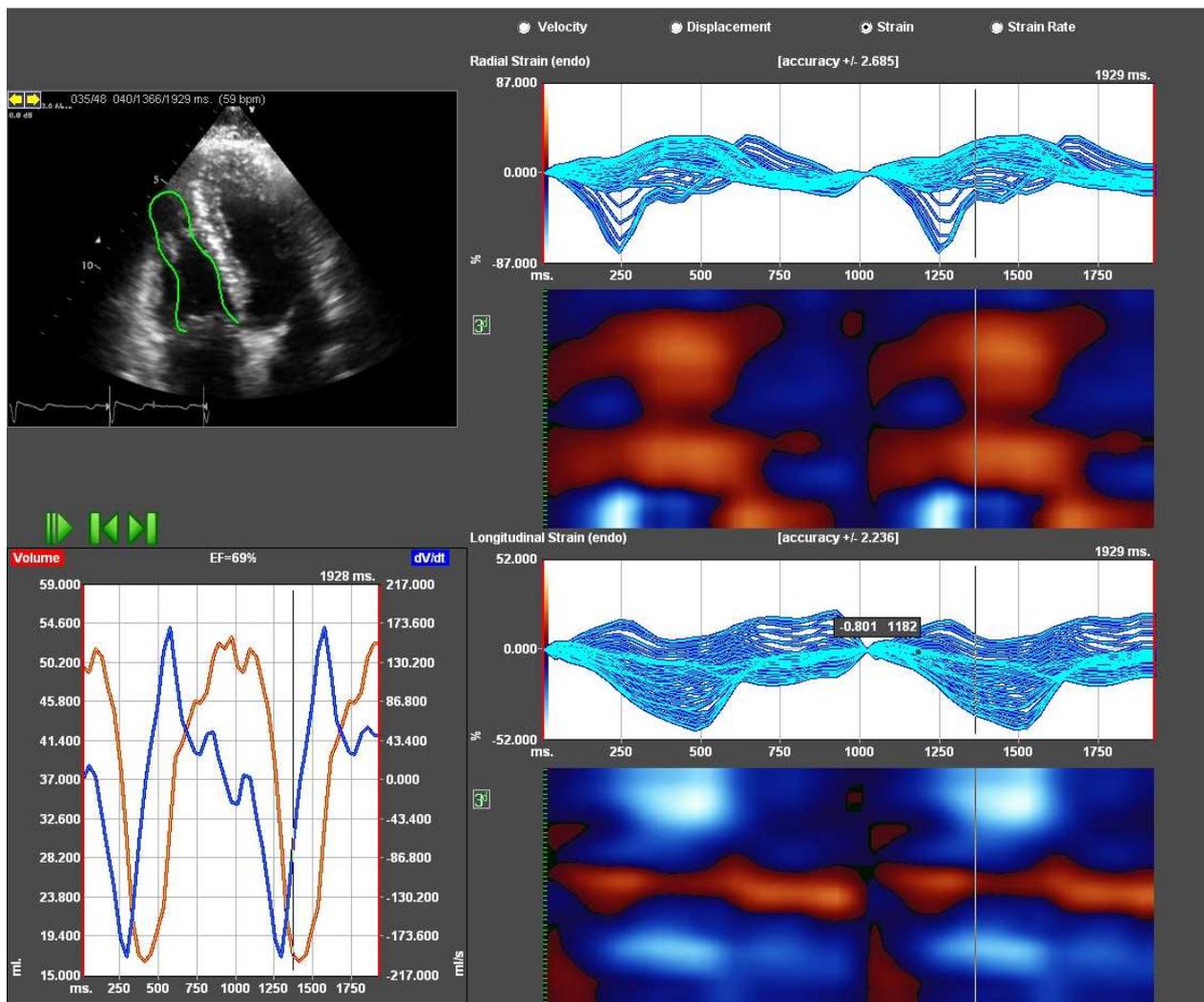


Abb.10: Platzierung der Kernels entlang des rechtsventrikulären Endokards zur Analyse der regionalen mykardialen Funktion

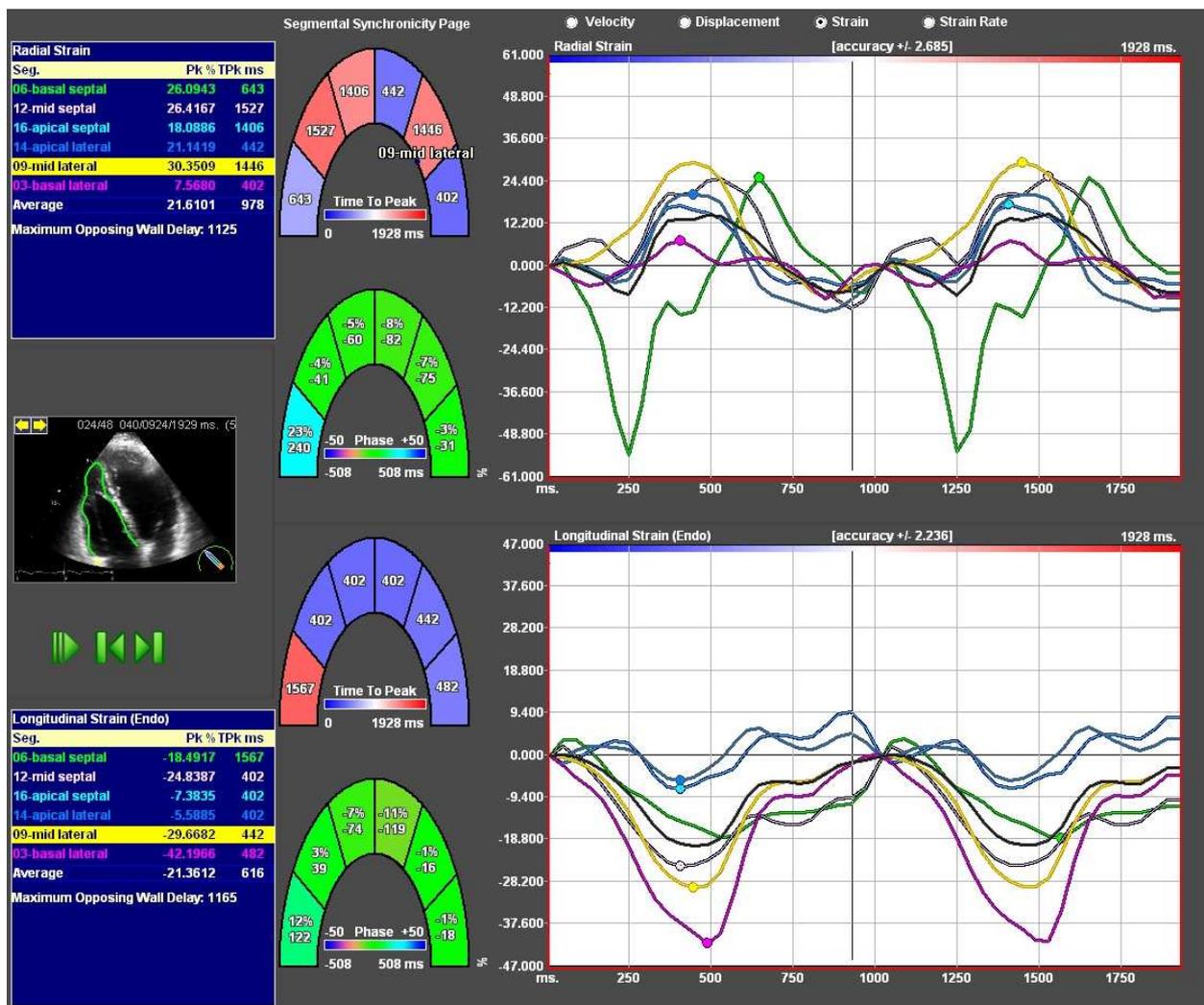


Abb. 11: Anschließende Aufzeichnung der 2D-Strain-Kurven mittels ST-Analyse. 2D: Zweidimensional; ST: Speckle-Tracking

1.4 Fragestellung der Arbeit

Die OSA ist eine schlafbezogene Atmungsstörung mit zunehmenden Inzidenzen in Europa und Nordamerika. Pathologische Auswirkungen auf das gesamte Herz-Kreislaufsystem sind in Abhängigkeit des Schweregrades der OSA in den vergangenen 20 Jahren in zahlreichen Untersuchungen ausführlich beschrieben worden. Hierzu zählen infolge von abnormen intrathorakalen Druckschwankungen und pathologischen Blutgasveränderungen im Wesentlichen eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems, ein erhöhter linksventrikulärer Afterload mit erhöhtem myokardialen Sauerstoffbedarf und klinisch manifesten arteriellen Hypertonien. Ebenso wird die OSA mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht.

Während die Auswirkungen einer unbehandelten OSA auf die systolische und diastolische linksventrikuläre Funktion in zahlreichen klinischen Studien mittels Doppler-Echokardiographie bereits ausführlich untersucht wurden, sind die pathologischen Effekte der OSA auf die rechtsventrikuläre myokardiale Funktion sowie deren Reversibilität unter einer effektiven CPAP-Therapie bislang nur wenig erforscht. So auch klinische Nutzen der 2D-Speckle-Tracking-Analyse im Rahmen der Untersuchung OSA-assoziiierter Veränderungen der rechtsventrikulären myokardialen Performance, einer neuen Ultraschall-basierten Technik zur Quantifizierung der globalen und regionalen myokardialen Funktion.

Die Ziele dieser prospektiven Kohorten-Studie waren (i) den Einfluss der OSA, in Bezug auf dessen Schweregrad, auf die links- und rechtsventrikuläre myokardiale Funktion mittels transthorakaler Echokardiographie und 2D-Speckle-Tracking Analyse zu untersuchen und (ii) die Auswirkungen einer effektiven CPAP-Therapie auf bestimmte in der Echokardiographie messbare Funktionsparameter der links- und rechtsventrikulären myokardialen Funktion zu ermitteln.

2. Material und Methoden

2.1 Patienten und Follow-Up

Im Zeitraum Mai 2009 bis Dezember 2009 wurden in der Medizinischen Klinik und Poliklinik II Schlaflabor-Patienten für die vorliegende Arbeit gescreent. Es handelte sich um Patienten, die sich mit Symptomen einer erhöhten Tagesmüdigkeit und Tagesschläfrigkeit im Schlaflabor vorstellten und bei denen daraufhin aufgrund des begründeten Verdachts auf eine obstruktive Schlafapnoe eine nächtliche polysomnographische Diagnostik erfolgte. Patienten, die einen auffälligen polysomnographischen Befund zeigten, wurde die Einleitung einer nächtlichen Therapie mit kontinuierlich positivem Atemwegsdruck (CPAP) empfohlen. Insgesamt 82 Patienten, bei denen eine CPAP-Therapie initiiert wurde, erfüllten die Kriterien, um in die Studie aufgenommen zu werden (s.u.). Mit diesen Patienten wurden zur etwaigen Anpassung der CPAP-Therapie Termine für klinische Verlaufsuntersuchungen jeweils einen Monat und sechs Monate nach Therapiebeginn vereinbart. Die Verlaufsuntersuchungen führten die Patienten mittels polygraphischer Kontrolle selbstständig ambulant durch. *Abbildung 12* zeigt einen Patienten mit angelegtem Polygraphie-Messgerät.

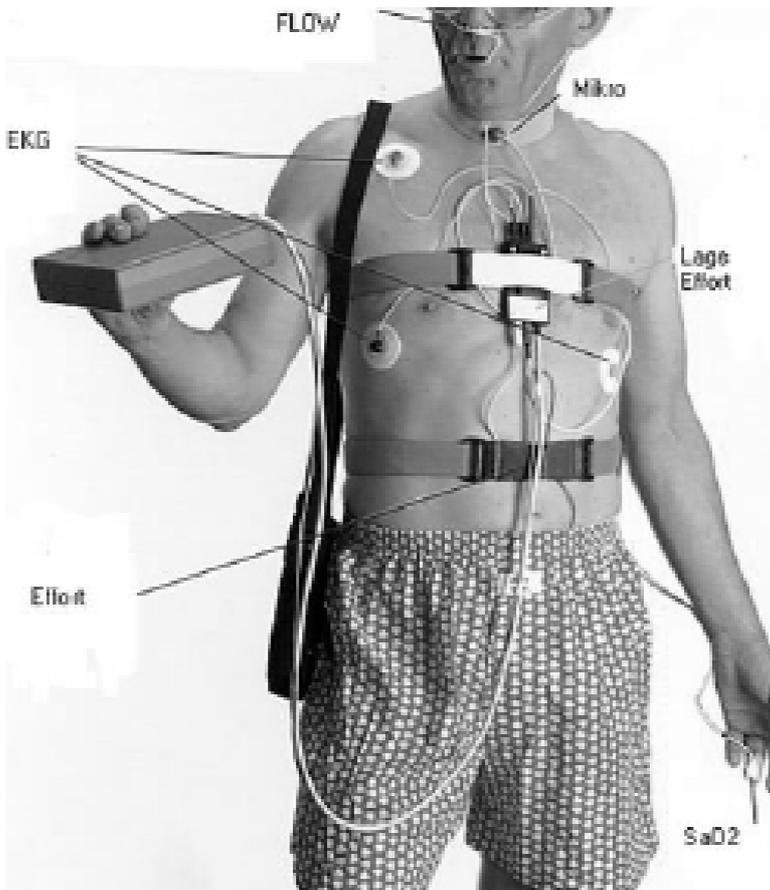


Abb.12: Anwendung eines PolyMesam-Gerätes zur ambulanten Polygraphie (mit freundlicher Genehmigung der ResMed GmbH & Co. KG, 2006).

Im Rahmen der polysomnographischen und polygraphischen Untersuchungen mit Einleitung bzw. Kontrolle der CPAP-Therapie wurden bei den Patienten auch echokardiographische Untersuchungen durchgeführt, um sowohl Schlafapnoe- als auch CPAP-assoziierte Veränderungen bezüglich links- und rechtsventrikulärer myokardialer Funktion zu detektieren. Die echokardiographischen Studien wurden jeweils vor Einleitung der CPAP-Therapie und sechs Monate nach Therapiebeginn aufgezeichnet. Basierend auf der derzeitigen Studienlage stellten wir die Hypothese auf, dass die OSA einen nachteiligen Einfluss auf die links- und rechtsventrikuläre Funktion hat, der nach sechsmonatiger CPAP-Therapie teilweise reversibel sein könnte.

Ziele der prospektiven Beobachtungsstudie waren:

- (i) das Vorliegen echokardiographisch nachweisbarer pathologischer links- und rechtsventrikulärer Funktionsparameter bei den Patienten vor Einleitung der CPAP-Therapie zu evaluieren und
- (ii) echokardiographisch messbare Veränderungen links- und rechtsventrikulärer Funktionsparameter im Verlauf einer CPAP-Therapie der OSA zu untersuchen.

Alle Patienten mussten durch schriftliche Einverständniserklärung auf einem standardisierten Informationsbogen ihre Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie dokumentieren. Die Studie wurde durch eine örtliche Ethikkommission genehmigt und entsprach den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki.

Einschlusskriterien:

- Alle Patienten, die mit nachgewiesenem obstruktiven Schlafapnoesyndrom zur Therapieeinleitung aufgenommen wurden
- Alle Patienten, die selbstständig in der Lage waren, Sinn und Tragweite der Studie zu verstehen und schriftlich in die Studie einzuwilligen.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit Kontraindikationen zur CPAP-Therapie
- Fehlende Einverständniserklärung
- Schwangere, Stillende
- Lebenserwartung <12 Monate
- Vorbestehen einer zentralen Schlafapnoe (CSA)
- Fehlende oder mangelhafte Compliance gegenüber der CPAP-Therapie (Benutzungsdauer <5 Stunden pro Nacht)
- Fehlender Nachweis einer obstruktiven Schlafapnoe (AHI<5).

Lediglich sechs Patienten wiesen bei der Baseline-Untersuchung einen $AHI < 5$ auf. Diese Anzahl an Individuen war zu gering, um für uns eine aussagekräftige Kontrollgruppe zu repräsentieren. Daher wurden diese Patienten nicht in die Studie eingeschlossen.

2.2 Diagnosestellung der OSA und Einleitung der CPAP-Therapie

Alle in die Studie aufgenommenen Patienten durchliefen eine nächtliche polysomnographische Untersuchung vor Einleitung der CPAP-Therapie (SOMNOlab, Weinmann, Hamburg) sowie Polygraphie-Kontrollen nach einem Monat und nach sechs Monaten (Embletta, MedcareFlagaHf, Reykjavik).

Einen Tag nach Aufzeichnung der Schlafmedizinischen Studie wurden die in *Tabelle 1*, Kapitel 3.2 aufgelisteten Baseline-Charakteristika der Patienten bestimmt. Die Epworth-Sleepiness-Scale (ESS) wurde anhand von standardisierten Fragebögen ermittelt, die die Patienten selbständig ausfüllen mussten, um die klinischen Auswirkungen der obstruktiven Ereignisse objektivieren zu können (Johns, 1991). Einen exemplarischen Fragebogen zeigt *Abbildung 2*. Die Bedeutung des ESS im Rahmen der OSA-Diagnostik wurde bereits in Kapitel 1.1.4 beschrieben.

Abbildung 13 illustriert den in unserer Klinik gebräuchlichen Algorithmus zur Einleitung einer CPAP-Therapie:

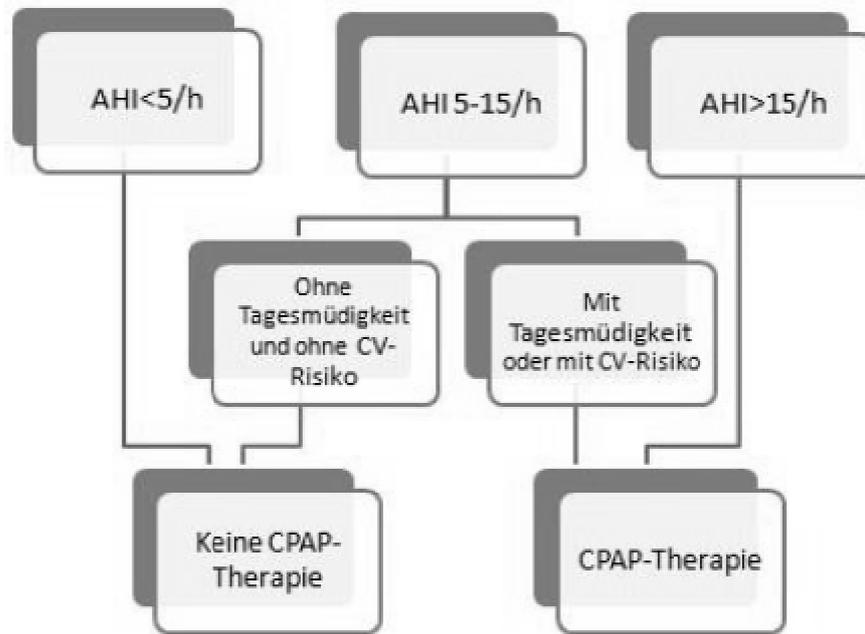


Abb.13: Vorgehen bei OSA und Risikofaktoren. (frei nach: Skowasch et al., 2009).
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, CPAP: continuous-positive airway-pressure, CV: kardiovaskulär.

Thorakoabdominale Exkursionen wurden mittels eines kalibrierten respiratorisch-induzierten Plethysmographen gemessen. Die kontinuierliche Bestimmung der Sauerstoffsättigung erfolgte mittels Pulsoxymetrie. Die durchschnittlich niedrigste Sauerstoffsättigung (SaO_2) wurde berechnet, indem die niedrigsten SaO_2 einer jeden 30 Sekunden-Periode während des Schlafs gemittelt wurden. Ein Apnoe-Ereignis wurde definiert als ein Sistieren des Atemflusses für mindestens zehn Sekunden. Ein Hypopnoe-Ereignis hingegen wurde definiert als eine mindestens 50%-Reduktion des Atemflusses für mindestens zehn Sekunden mit mindestens 3% Abfall der aktuellen SaO_2 . Als Zeichen einer oberen Atemwegsobstruktion mussten gleichzeitig plethysmographisch messbare paradoxe thorakoabdominale Schwankungen vorhanden sein. Die Diagnose eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms wurde entsprechend den aktuellen Leitlinien bei einem Auftreten von insgesamt mindestens fünf Apnoe- und/oder

Hypopnoeereignissen pro Stunde, also einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von mindestens fünf gestellt (Epstein et al., 2009). Zusätzlich wurden zentrale Schlafapnoen und Schnarchereignisse gemessen. Die Analyse und Interpretation der Polysomnographie-Befunde erfolgte verblindet, also ohne Kenntnis des klinischen Zustandes der Patienten.

Die Einleitung einer nächtlichen CPAP-Therapie wurde denjenigen Patienten empfohlen, die einen AHI von mehr als 30 aufwiesen, oder einen AHI zwischen 5 und 30 verzeichneten und sich gleichzeitig durch eine massive Tagesmüdigkeit bzw. Tagesschläfrigkeit in ihren täglichen Aktivitäten eingeschränkt fühlten (Epstein et al., 2009). Die Compliance der Patienten gegenüber der nächtlichen CPAP-Therapie wurde objektiv kontrolliert, indem die in den CPAP-Geräten integrierten Zeitähler bei den Verlaufskontrollen nach sechs Monaten ausgelesen wurden. Eine ausreichende Compliance wurde definiert als eine Nutzungsdauer des CPAP-Gerätes von mindestens fünf Stunden pro Nacht. Die durchgeführte CPAP-Therapie wurde als effektiv eingestuft, wenn in der Follow-Up-Untersuchung mindestens 75% Reduktion des AHI, oder ein AHI kleiner fünf nach sechsmonatiger CPAP-Therapie, sowie ein Abfall des ESS-Wertes um mindestens drei Punkte verzeichnet werden konnte (Epstein et al., 2009).

2.3 Transthorakale Echokardiographie

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten unterliefen vor Einleitung der CPAP-Therapie sowie ein weiteres Mal an einem mit den Patienten jeweils individuell vereinbarten Termin sechs Monate nach Einleitung der CPAP-Therapie eine echokardiographische Untersuchung. Durchgeführt wurden jeweils standardisierte transthorakale 2D-Echokardiographien, um links- und rechtsventrikuläre Funktionsparameter und Dimensionen zu messen. Die Untersuchungsabläufe richteten sich nach den aktuellen Empfehlungen der amerikanischen Gesellschaft für Echokardiographie (Gottdiener et al., 2004).

Hierfür verwendet wurden kommerziell erhältliche Ultraschall-Untersuchungsgeräte (Vivid 7, General Electric Medical Health, Waukesha, Wisconsin, USA; iE33, Philips Medical Systems, Koninklijke N.V.), die mit einem 2,5 MHz Phased-Array-Schallkopf ausgestattet waren. Die echokardiographischen Anlotungen, die jeweils einen apikalen

Zwei- und Vierkammerblick beinhalteten, wurden sowohl im zweidimensionalen, als auch im Farbgewebedoppler-Modus aufgezeichnet. Der Patient befand sich dabei in links-lateraler Dekubitus-Position. Die Flussgeschwindigkeiten über der Mitralklappe wurden mittels gepulstem Dopplersignal (pw-Doppler) gemessen, wobei die Messzelle (sample Volume) in einem apikalen Vierkammerblick im linken atrioventrikulären Einflusstrakt auf Höhe des Mitralklappenanulus platziert wurde. Die im Farbgewebedopplermodus abgeleiteten Geschwindigkeiten wurden sowohl im Bereich des Septums auf Höhe des Mitralklappenringes, als auch am lateralen Rand der rechtsventrikulären Wand auf Höhe des Trikuspidalklappenringes gemessen.

Links- und rechtsventrikuläre myokardiale Performance Indizes (MPI) wurden nach der Methode von Tei et al. bestimmt (Tei et al., 1995). Im Farbgewebedopplermodus wurde dabei mittels eines pulsed-wave (pw)-Doppler-Signals das Intervall zwischen Anfang und Ende des transvalvulären Flusses über Mitralklappe bzw. Trikuspidalklappe bestimmt. Von diesem zeitlichen Intervall wurde jeweils die links- bzw. rechtsventrikuläre Ejektionszeit subtrahiert, und wir erhielten somit die Summe aus isovolumetrischer Kontraktions- (IVCT) und Relaxationszeit (IVRT). Für die Berechnung des MPI wurde schließlich der Quotient zwischen Summe IVCT + IVRT und Ejektionszeit gebildet. In *Abbildung 14* ist die Ermittlung des RV-MPI exemplarisch dargestellt.

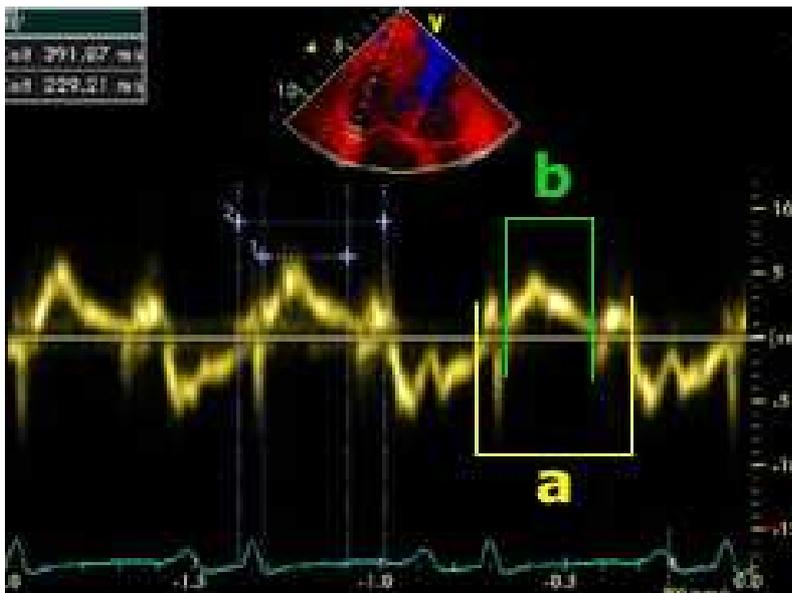


Abb.14: Bestimmung des RV-MPI bei einem 54-jährigen Patienten mit OSA. RV-MPI: Rechtsventrikulärer myokardialer Performance-Index; OSA: Obstruktive Schlafapnoe

Der systolische pulmonalarterielle Druck (sPAP) wurde unter Zuhilfenahme der vereinfachten Bernoulli-Gleichung ($\Delta p = 4v^2$) aus der maximalen systolischen Regurgitationsgeschwindigkeit über der Trikuspidalklappe im kontinuierlichen (cw-) Dopplermodus abgeschätzt.

Zur Bestimmung der rechtsventrikulären longitudinalen Kontraktilität wurde im M-Mode die systolische Exkursion des Trikuspidalklappenringes (TAPSE) gemessen. Zusätzlich wurde die über der gleichen Messzelle im Farbgewebedoppler-Modus bestimmte Geschwindigkeit des Trikuspidalklappenringes während der systolischen Exkursion (TK's) herangezogen.

Alle echokardiographischen Untersuchungen wurden von Dr. med. C. Hammerstingl durchgeführt.

2.4 2D-Speckle-Tracking-Analyse des rechten Ventrikels

Während jeder echokardiographischen Studie wurden von der Leeraufnahme eines apikalen Vierkammerblickes jeweils zwei Herzzyklen aufgezeichnet und in einem echokardiographischen Bildverarbeitungsserver (XCELER, Philips Medical Systems, Koninklijke N.V.) gespeichert. Die Studien wurden aus dem Server exportiert. Anschließend erfolgte mithilfe einer kommerziell erhältlichen Software (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Deutschland) offline die Strainanalyse in den Graustufenbildern aus den genannten transthorakalen echokardiographischen Studien. Dabei wurde das Endokard der freien rechtsventrikulären Wand, beginnend auf Höhe des Trikuspidalklappenannulus bis hin zum rechtsventrikulären Apex auf Höhe der septalen Einmündungsstelle manuell markiert. Die Software verfolgte dann während zwei Herzzyklen die Bewegung des markierten rechtsventrikulären Endokards und stellte diese sowohl graphisch in Diagrammen, als auch numerisch unter Auflistung sowohl longitudinaler und radialer, als auch globaler rechtsventrikulärer Strain-Werte dar. Weiterhin unterteilte die Software die freie rechtsventrikuläre Wand in ein basales, ein midventrikuläres sowie in ein apikales Segment, sodass neben jedem globalen radialen und longitudinalen Strain-Wert zusätzlich drei segmentale Strain-Werte aufgelistet wurden.

Um OSA-bedingte Veränderungen der rechtsventrikulären Kontraktilität zu detektieren, verglichen wir sowohl globale rechtsventrikuläre Funktionsparameter, wie TAPSE, TK's oder RV-MPI, als auch regionale Parameter, wie basale, midventrikuläre und apikale Strain-Werte miteinander.

2.5 Statistische Analyse

Es wurde eine explorative Datenanalyse durchgeführt und für die einzelnen statistischen Tests wurden keine nachträglichen Anpassungen vorgenommen. Zweiseitige p-Werte wurden berechnet. Diese wurden als statistisch signifikant eingestuft, wenn die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten der Nullhypothese einen Wert von kleiner als 0,05 ergab. Stetige Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Vergleiche zwischen zwei Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. one-way-ANOVA-Test durchgeführt, wohingegen für paarweise Vergleiche der gepaarte Wilcoxon-Test verwendet wurde. Für Berechnungen kategorialer Variablen kam Fisher's Exact-Test zum Einsatz. Demographische und echokardiographische Daten wurden evaluiert, um deren Zusammenhang zum Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) bestimmen zu können. Falls bei einer Variablen das Signifikanz-Level in der univariaten logistischen Regression einen Wert von $\leq 0,2$ ergab, so wurde für diese Variable eine weitere multivariate Analyse in Form eines stufenweisen Regressionsmodells durchgeführt.

Die Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der echokardiographischen Analyse wurde anschließend überprüft, um die Messvariabilität eines einzelnen Untersuchers und die Messvariabilität zwischen zwei verschiedenen Untersuchern zu quantifizieren. Hierzu wurden zehn zufällig ausgewählte Patienten unabhängig voneinander von zwei verschiedenen Untersuchern beurteilt. Für die Statistische Analyse wurden SPSS für Windows (PASW statistic, Version 17.0.2, SPSS Inc., Chicago, Illinios, USA) sowie Medcalc Statistik Software (MedCalc Software, Version 11.4.1.0, Mariakerke, Belgien) verwendet.

3. Ergebnisse

3.1 Klinische Charakteristika der Patienten

Insgesamt erfüllten 82 Patienten, bei denen eine nächtliche Therapie mit CPAP eingeleitet wurde, die Kriterien, um in unsere Studie aufgenommen zu werden. Nach Auswertung der nächtlichen polysomnographischen Studie wurden die Patienten, entsprechend den aktuellen Empfehlungen aus den Leitlinien der AASM in drei Gruppen eingeteilt (Epstein et al., 2009). Berücksichtigt wurde dabei der Schweregrad der Schlafapnoe, gemessen an dem jeweils bestimmten nächtlichen AHI: Gruppe 1: AHI 5-15, n = 29 (35,37%); Gruppe 2: AHI 15-30, n = 24 (29,27%); Gruppe 3: AHI >30, n = 29 (35,37%). Abb. 15 zeigt die AHI-Verteilung in graphischer Form:

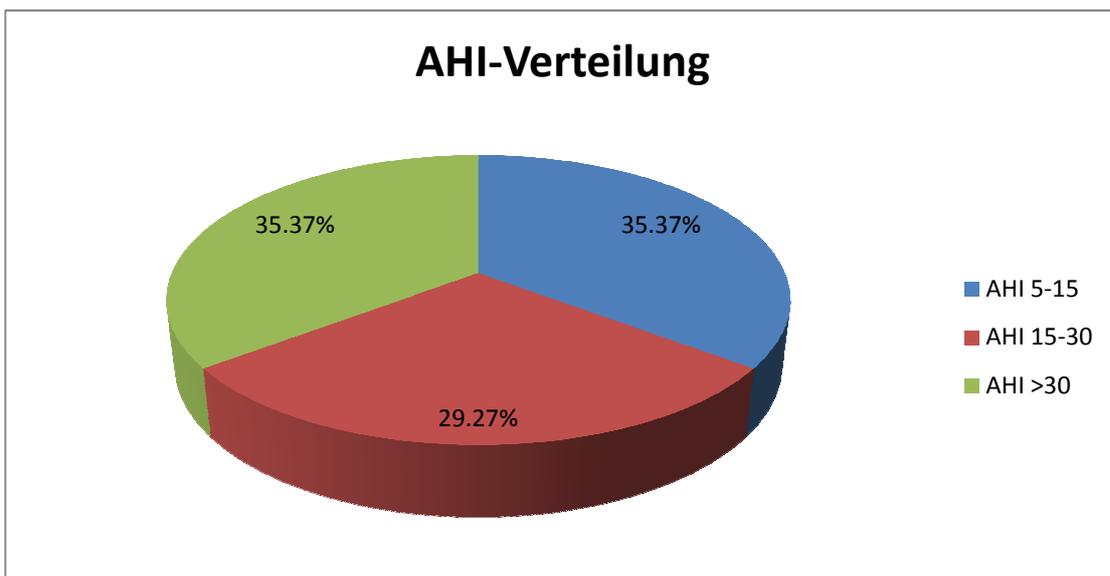


Abb. 15: Prozentuale Verteilung der einzelnen AHI-Gruppen.

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index.

In *Tabelle 1* sind die Baseline-Charakteristika der Patienten aufgelistet:

	Patienten bei Baseline (MW ± SA) (n=82)	Gruppe 1 AHI 5-14 (n=29)	Gruppe 2 AHI 15-30 (n=24)	Gruppe 3 AHI >30 (n=29)	<i>p</i> -Wert*
männl. Geschl.	52 (63.4%)	21 (72.4%)	13 (54.1%)	17 (58.6%)	ns
Alter	63.3 ± 11.5	61.8 ± 13.0	66.3 ± 10.5	62.5 ± 10.7	ns
BMI [kg/m ²]	30.7 ± 5.5	28.9 ± 4.9	30.4 ± 4.5	32.9 ± 6.3	0.026
AHI [n/h]	31.4 ± 26.8	9.0 ± 2.8	22.0 ± 4.4	61.7 ± 22.7	<0.0001
ODI	22.7 ± 23.0	8.4 ± 8.7	19.2 ± 10.2	40.5 ± 28.7	<0.0001
ESS	10.0 ± 5.4	8.5 ± 4.1	9.4 ± 4.9	13.6 ± 4.9	0.03
AHT	44 (53.6%)	13 (44.8%)	15 (62.5%)	16 (55.1%)	ns
HI	16 (19.5%)	4 (13.8%)	4 (16.6%)	7 (24.1%)	ns
Diabetes mellitus	10 (12.2%)	1 (3.4%)	4 (16.6%)	5 (17.2%)	ns
Apoplex	4 (4.9%)	2 (6.8%)	2 (8.3%)	0 (0%)	ns
KHK	11 (13.4%)	3 (10.0%)	5 (20.8%)	3 (10.3%)	ns
Nikotin	30 (36.6%)	10 (34.5%)	7 (29.1%)	12 (41.3%)	ns
HLP	30 (36.6%)	9 (31.0%)	12 (50%)	9 (31%)	ns
Medikation					
ASS	25 (30.5%)	7 (24.1%)	9 (37.5%)	9 (31%)	ns
Beta Blocker	25 (30.5%)	8 (27.6%)	7 (29.2%)	10 (34.5%)	ns
ACEI/ARB	25 (30.5%)	6 (20.7%)	9 (37.5%)	10 (34.5%)	ns
Diuretika	26 (31.7%)	8 (27.6%)	10 (41.7%)	8 (27.6%)	ns
Statin	18 (22%)	6 (20.7%)	7 (29.2%)	5 (17.2%)	ns
OAK	5 (6.1%)	1 (3.4%)	3 (12.5%)	1 (3.4%)	ns

Echokardiographie					
LVEF [%]	60.7 ± 8.4	65.0 ± 6.9	59.5 ± 6.9	57.5 ± 5.6	<0.0001
sPAP [mmHg]	16.9 ± 11.2	18.6 ± 12.3	15.7 ± 10.1	16.4 ± 11.0	ns
IVSd [cm]	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.3	ns
SV [ml]	66.0 ± 23.9	66.0 ± 23.9	68.7 ± 23.7	62.6 ± 21.5	ns
MV e´/a´	0.8 ± 0.9	0.8 ± 0.9	0.9 ± 0.3	0.9 ± 0.4	ns
LV MPI	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.1	ns
e/e´	11.0 ± 6.2	9.9 ± 2.7	10.3 ± 3.2	12.7 ± 9.5	0.045
RV MPI	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.2	0.4 ± 0.4	0.3 ± 0.3	ns
TDI TKS [m/s]	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.02	0.1 ± 0.03	ns
TAPSE [mm]	24.8 ± 5.9	24.2 ± 6.5	24.9 ± 6.0	25.1 ± 6.4	ns
Strain global [%]	-16.9 ± 7.5	-21.5 ± 6.3	-14.3 ± 5.3	-14.5 ± 8.2	<0.0001
Strain apikal [%]	-11.3 ± 8.4	-17.3 ± 8.7	-9.8 ± 6.0	-6.3 ± 5.7	<0.0001
Strain medial [%]	-16.9 ± 8.2	-19.8 ± 5.6	-14.9 ± 6.8	-15.7 ± 10.7	ns
Strain basal [%]	-22.7 ± 13.3	-27.4 ± 13.6	-18.2 ± 8.7	-21.6 ± 14.9	0.03

Tabelle 1: Charakteristika der Patienten bei der Baseline-Untersuchung

* gemessen mittels one-way-ANOVA Test und chi-square test; †, Signifikanz der Veränderungen zwischen Baseline und Follow-up-Messungen <0.05; Strain: 2D rechtsventrikulärer longitudinaler Strain; ACEI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; ARBI: Angiotensin-Rezeptor-Blocker; OAK: orale Antikoagulation; KHK: koronare Herzkrankheit; HI: chronische Herzinsuffizienz; DM: Diabetes Mellitus; BMI: Body Mass Index; e/e´: Frühdiastole/Frühdiastole´; ESS: Epworth-sleepiness-scale; HLP: Hyperlipoproteinämie; IVSd: diastolische interventrikuläre Septumdicke; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV/RV MPI: linksventrikulärer/rechtsventrikulärer myokardialer Performance-Index; MV e´/a´: mitrale Geschwindigkeit Frühdiastole´/atrial; ns: nicht statistisch signifikant; MW: Mittelwert; SA: Standardabweichung; sPAP: systolischer Pulmonalarterieller Druck; SV: Schlagvolumen; TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; TDI TKS: Tricuspid Annular Systolic Tissue Doppler Velocity

Es zeigte sich, dass die bei den Patienten ermittelten Body-Mass-Indizes (BMI, $31,45 \pm 26,83 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,026$) und die ESS-Werte ($10,07 \pm 5,42$, $p = 0,03$) in signifikantem Maße vom Schweregrad des Schlafapnoesyndroms abhängig waren (Abb. 16).

Die Patienten mit hochgradiger obstruktiver Schlafapnoe (AHI>30) waren somit insgesamt adipöser und auch subjektiv zeigten sie sich stärker von den Auswirkungen der OSA betroffen. Echokardiographisch waren bei den Patienten mit hochgradiger OSA die gemessene LVEF und die globalen, basalen und apikalen rechtsventrikulären longitudinalen 2D-Strainwerte signifikant niedriger als bei Patienten mit leicht- und mittelgradiger OSA (Tabelle 1).

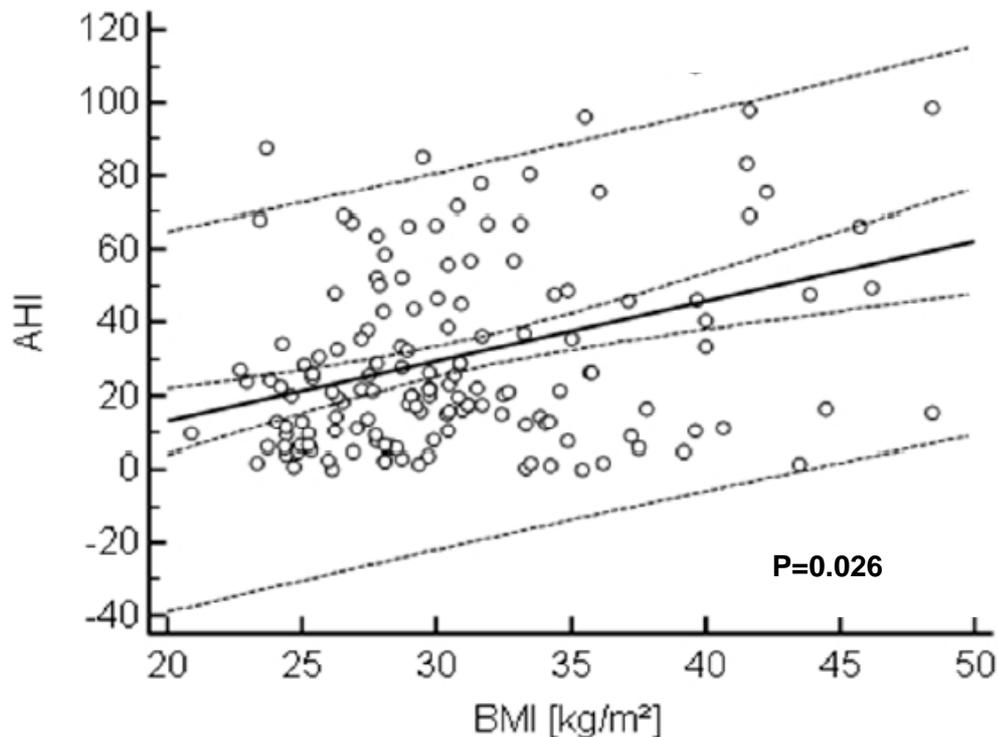


Abb. 16: Abhängigkeit des BMI vom AHI. Mit ansteigendem BMI steigt auch der AHI.
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI: Body-Mass-Index.

3.2 Vergleich des OSA-Schweregrades mit demographischen und echokardiographischen Daten

Der Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) beeinträchtigte die systolische linksventrikuläre Funktion signifikant. So ging ein ansteigender AHI mit einer zunehmend verminderten linksventrikulären Ejektionsfraktion einher (LVEF: $60,7 \pm 8,4\%$, $p < 0,0001$, siehe auch *Abb. 17*). Ebenso waren Parameter zur Quantifizierung der linksventrikulären diastolischen Funktion wie die E/E'-Ratio in signifikantem Maße vom Ausprägungsgrad der OSA abhängig (E/E'-Ratio: $11,0 \pm 6,2$; $p = 0,045$, siehe auch *Abb. 18*).

Die gemessenen rechtsventrikulären (RV) Strainwerte nahmen mit zunehmendem OSA-Schweregrad signifikant ab. Sowohl der globale longitudinale Strain (2D globaler RV SI: $-11,3 \pm 8,4\%$, $p < 0,0001$, siehe auch *Abb. 19*), als auch der longitudinale Strain im apikalen und im basalen Segment der rechtsventrikulären freien Wand (2D apikaler RV SI: $-16,9 \pm 8,2\%$, $p < 0,0001$, siehe auch *Abb. 20*; 2D basaler RV SI: $-22,7 \pm 13,3\%$, $p = 0,03$, siehe auch *Abb. 21*) verschlechterten sich mit zunehmendem AHI, wohingegen der Strain im midventrikulären Segment keine signifikante Abhängigkeit vom AHI-Wert zeigte. Die konventionellen rechtsventrikulären Funktionsparameter wie die TAPSE oder der RV-MPI verschlechterten sich mit ansteigendem AHI nicht (*Tabelle 1*).

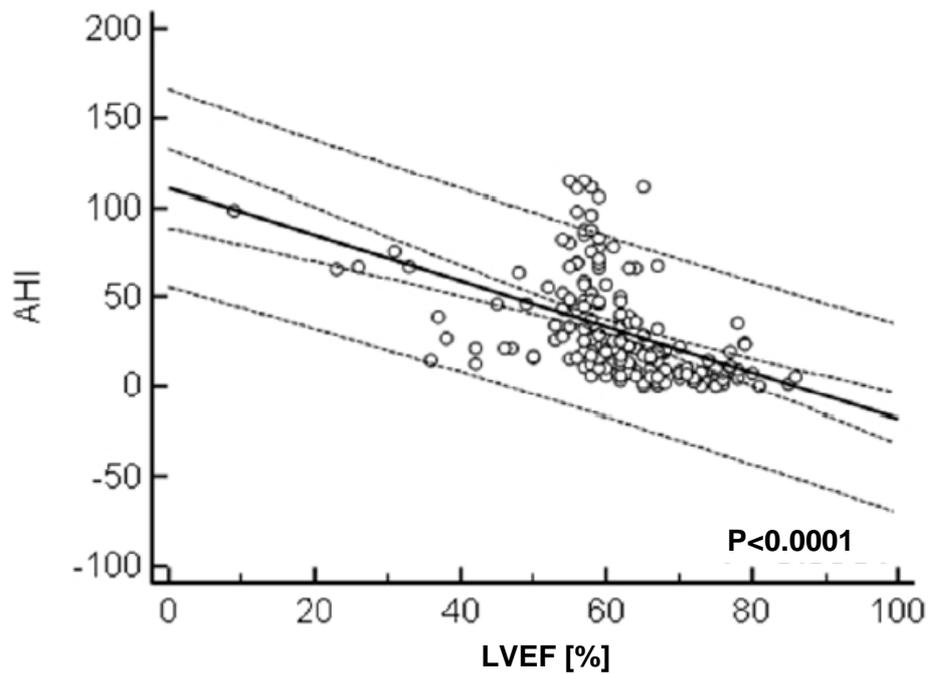


Abb.17: Zusammenhang zwischen LVEF und AHI. Mit ansteigendem AHI sinkt die LVEF. AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion.

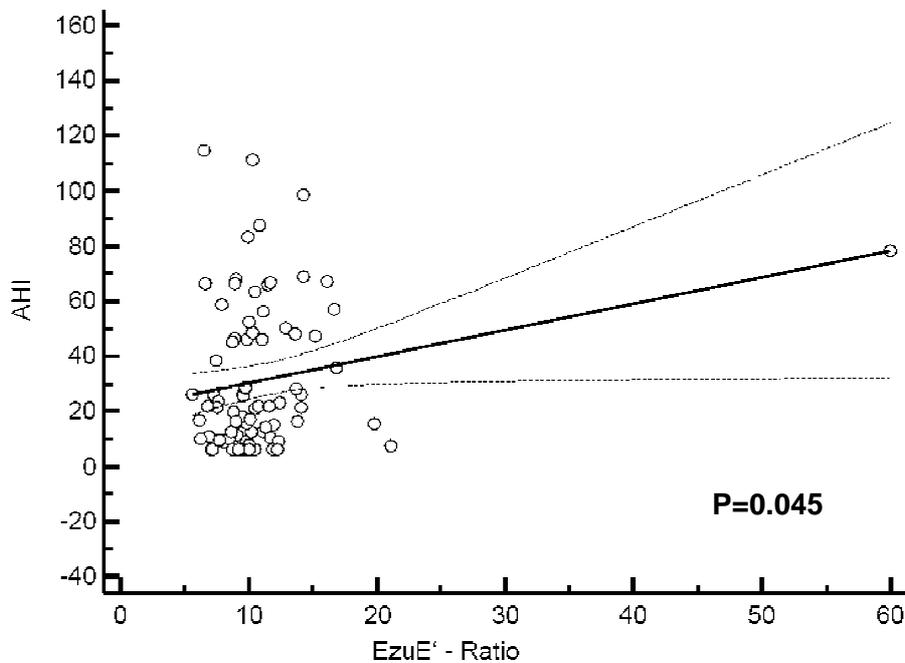


Abb.18: Regression zwischen E/E'-Ratio und AHI. Mit ansteigendem AHI steigt die E/E'-Ratio signifikant. E/E': Frühdiastole/Enddiastole'.

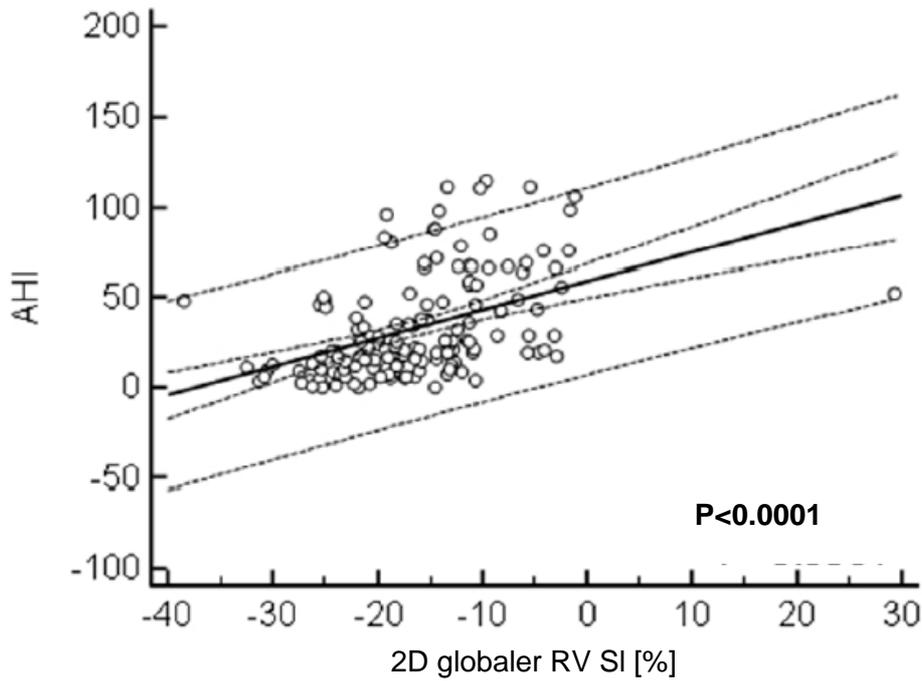


Abb.19: Zusammenhang zwischen globalem RV-2D-Strain und AHI. RV SI: rechtsventrikulärer longitudinaler Strain.

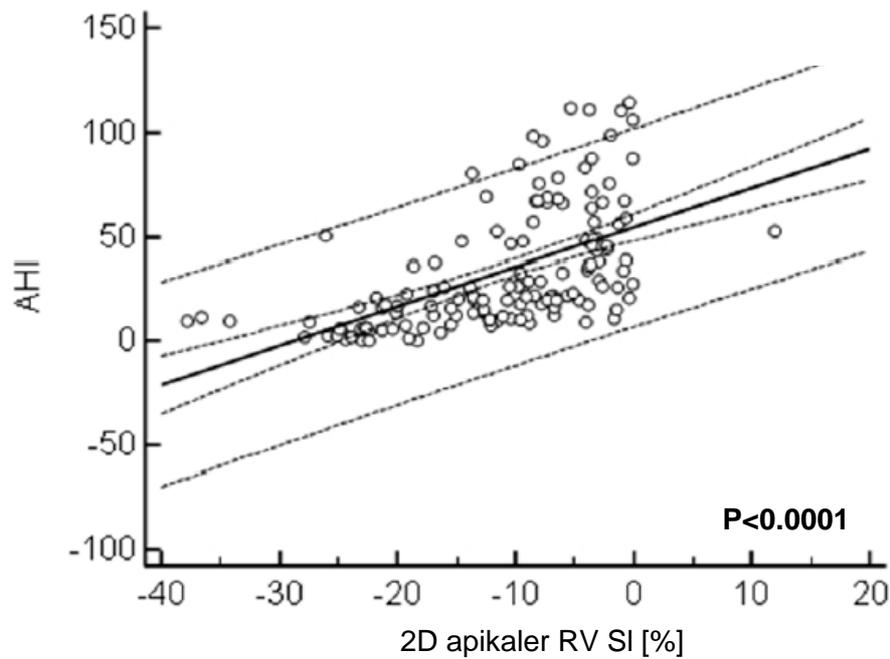


Abb.20: Zusammenhang zwischen apikalem RV-2D-Strain und AHI. RV SI: rechtsventrikulärer longitudinaler Strain.

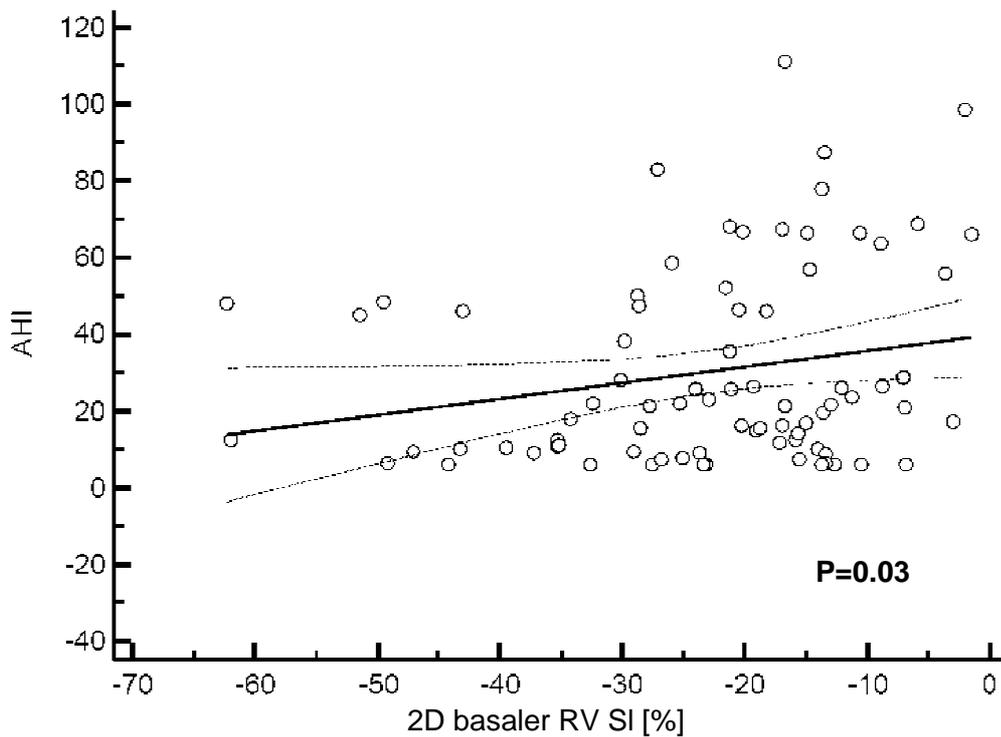


Abb.21: Regression zwischen basalem 2D-RV-Strain und AHI.

RV SI: rechtsventrikulärer longitudinaler Strain.

Kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren wie AHT, KHK, Hyperlipoproteinämie, Diabetes oder stattgehabte Schlaganfälle zeigten keine Korrelation mit der Anzahl apnoeischer bzw. hypopnoeischer Ereignisse.

In einer stufenweisen multivariaten Regressionsanalyse erwiesen sich lediglich der BMI ($p = 0,02$) und der apikale longitudinale 2D-RV-Strain ($p = 0,0002$) als Faktoren, die unabhängig von weiteren Faktoren mit dem Schweregrad der OSA assoziiert waren. Diese Variablen durchliefen anschließend eine Receiver-Operated-Characteristics-(ROC)-Analyse. Dabei stellte sich heraus, dass der apikale longitudinale rechtsventrikuläre Strain stärker mit einem $AHI > 30$ assoziiert ist als der BMI (Abb.22).

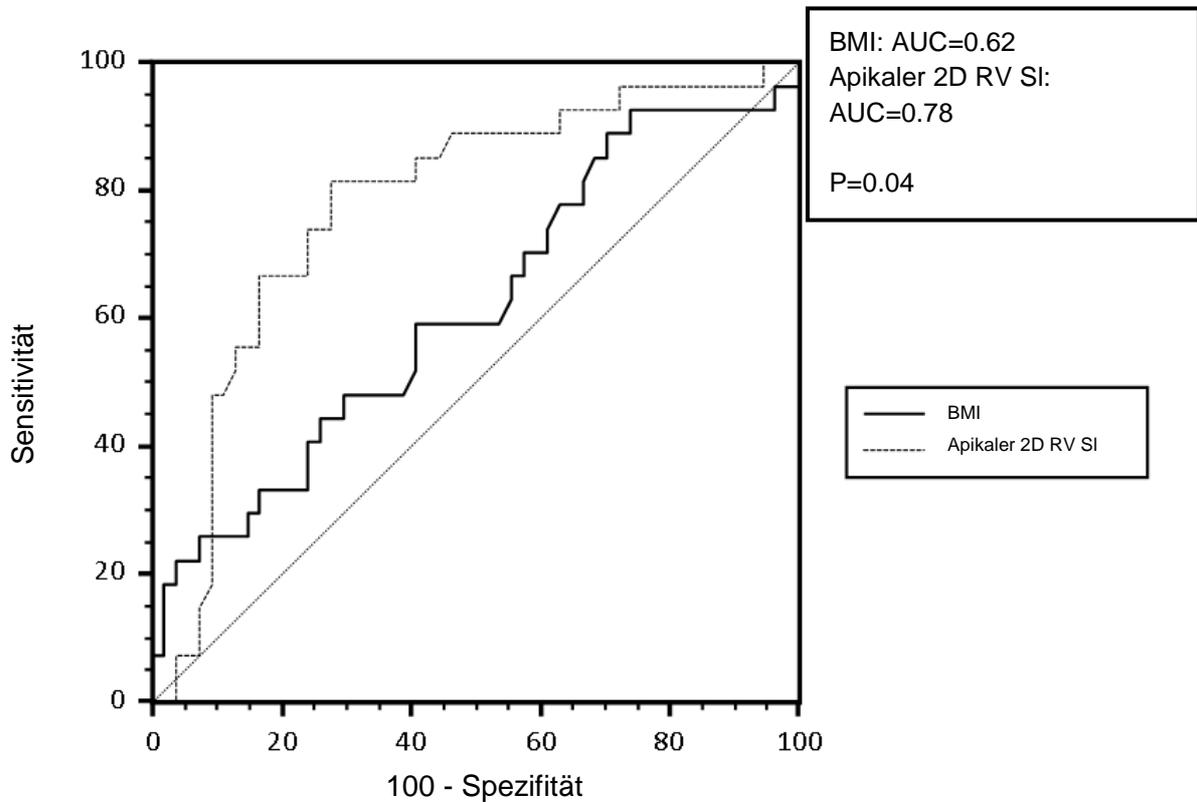


Abb.22: Receiver-Operating-Characteristics-(ROC)-Analyse von BMI und apikalem rechtsventrikulären 2D-Strain zur Identifikation eines AHI von >30. 2D RV SI: zweidimensionaler rechtsventrikulärer longitudinaler Strain; AHI: Apnoe Hypopnoe Index; P:Signifikanz der Differenz zwischen zwei Kurven.

Zusätzlich zeigte der Sauerstoff-Desaturations-Index (ODI) eine signifikante Korrelation mit den klinischen und echokardiographischen Parametern während der Baseline-Untersuchung: Für die Korrelation mit dem AHI betrug $r = 0,72$ und $p < 0,0001$; für die Korrelation mit dem globalen rechtsventrikulären Strain $r = 0,4$ und $p < 0,0001$; mit dem apikalen rechtsventrikulären Strain $r = 0,36$ und $p = 0,001$; mit dem BMI $r = 3,53$ und $p = 0,001$ und mit der LVEF $r = -0,17$ und $p = 0,13$.

3.3 Vergleich von AHI und ESS sowie der echokardiographischen Parameter vor und nach CPAP-Therapie

	Baseline (n=82)	nach CPAP (n=82)	p-Wert*
AHI [n/h]	31.4 ± 26.8	5.6 ± 7.0	<0.0001
ODI [n/h]	22.7 ± 23.0	7.3 ± 10.1	<0.0001
ESS	10.1 ± 5.4	7.5 ± 4.4	<0.0001
LVEF [%]	60.7 ± 8.4	66.2 ± 7.2	0.001
sPAP [mmHg]	17.9 ± 11.2	18.7 ± 11.6	ns
IVSd [cm]	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.3	ns
SV [ml]	66.0 ± 23.9	72.7 ± 21.9	0.03
MV e'/a'	0.8 ± 0.9	0.8 ± 0.4	ns
LV MPI	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.02	0.04
e/e'	11.0 ± 6.2	10.1 ± 3.6	ns
RV MPI	0.4 ± 0.3	0.3 ± 0.2	ns
TAPSE	24.8 ± 5.9	24.3 ± 5.9	ns
Strain global [%]	-16.9 ± 7.5	-17.6 ± 8.5	ns
Strain apikal [%]	-11.3 ± 8.4	-16.0 ± 10.8	0.001
Strain medial [%]	-16.9 ± 8.2	-15.6 ± 10.02	ns
Strain basal [%]	-22.7 ± 13.3	21.5 ± 12.8	ns

Table 2: Echokardiographische und klinische Parameter vor und nach sechsmonatiger CPAP-Therapie; *gemessen mittels gepaartem student's t-Test oder Man-Whitney-U Test; Strain:zweidimensionaler rechtsventrikulärer longitudinaler Strain; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; CPAP: kontinuierlich-positiver Atemwegsdruck; e/e': Frühdiastole/Frühdiastole'; ESS: Epworth-sleepiness-scale; IVSd: diastolische interventrikuläre Septumdicke; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LV/RV MPI: links ventrikulärer/rechts ventrikulärer myokardialer Performance-Index; MV e'/a': mitrale Geschwindigkeit Frühdiastole'/atrial; ns: nicht statistisch signifikant; SA: Standardabweichung; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; SV: Schlagvolumen; TAPSE:Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion; TDI TKS:Tricuspid Annular Systolic Tissue Doppler Velocity

Alle Patienten zeigten sich in hohem Maße gegenüber der CPAP-Therapie tolerabel, was sich in einer mittleren Nutzungsdauer der CPAP-Geräte von $6,5 \pm 1,1$ Stunden pro Nacht in sechs Monaten widerspiegelte.

AHI und ESS sanken nach sechsmonatiger CPAP-Therapie signifikant. Somit hatte die CPAP-Therapie bei den Patienten sowohl klinisch als auch subjektiv einen positiven Einfluss auf die OSA. Einem AHI-Mittelwert von $31,45 \pm 26,83$ bei der Baseline-Untersuchung stand nach sechsmonatiger CPAP-Therapie ein Mittelwert von $5,63 \pm 7,0$ ($p < 0,0001$) gegenüber. Eine signifikante Besserung der SaO_2 äußerte sich darin, dass sich die Anzahl der relevanten Sauerstoffentsättigungen (ODI) von $22,7 \pm 23,0$ pro Stunde auf $7,3 \pm 10,1$ pro Stunde ($p < 0,0001$) nach sechsmonatiger CPAP-Therapie verringerte. Der mittels standardisiertem Fragebogen bestimmte ESS zeigte bei der Baseline-Untersuchung einen Mittelwert von $10,07 \pm 5,42$ und nach Anwendung von CPAP $7,5 \pm 4,45$ ($p < 0,0001$, *Abb.23*).

Verschiedene echokardiographische Parameter wurden nach sechsmonatiger Applikation von CPAP mit den entsprechenden Werten bei der Baseline-Untersuchung verglichen. Dabei verbesserten sich sowohl linksventrikuläre als auch rechtsventrikuläre Funktionsparameter signifikant. Die LVEF und das linksventrikuläre Schlagvolumen (LVSV) wurden durch die CPAP-Therapie am stärksten beeinflusst (LVEF: $60,7 \pm 8,4\%$ vs. $66,2 \pm 7,2\%$, $p = 0,001$; LVSV: $66,0 \pm 23,9$ vs. $72,7 \pm 21,9 \%$, $p = 0,03$). Aus *Abb.24* wird ersichtlich, dass die LVEF bei Patienten mit hochgradiger OSA ($\text{AHI} > 30$) durch eine sechsmonatige CPAP-Therapie am stärksten beeinflusst wird.

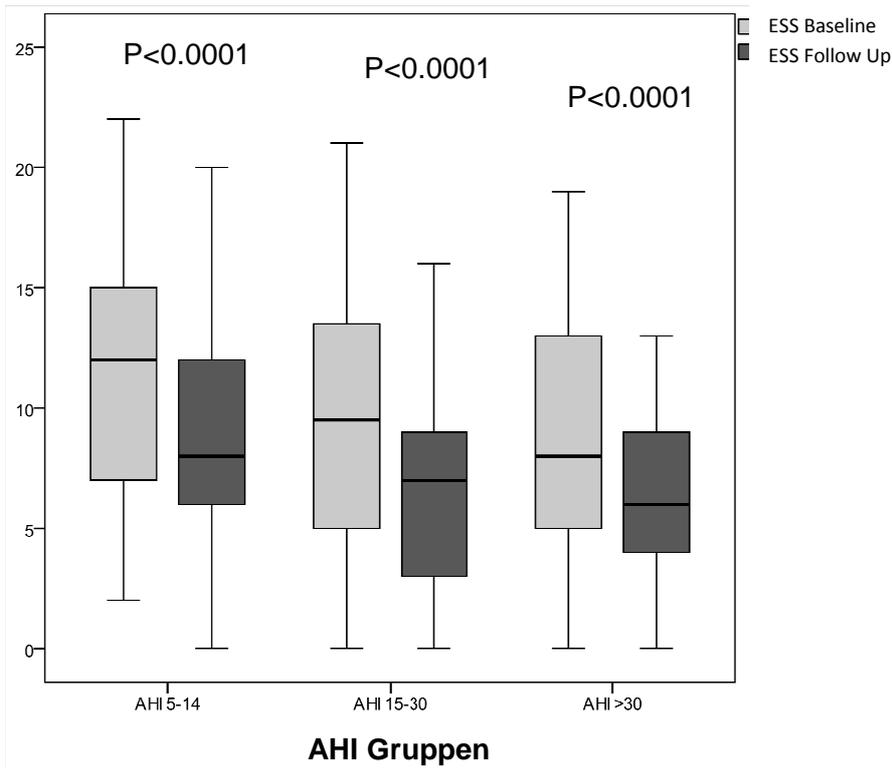


Abb.23: Vergleich des ESS innerhalb der AHI-Gruppen vor und nach CPAP-Therapie. ESS: Epworth-Sleepiness-Scale.

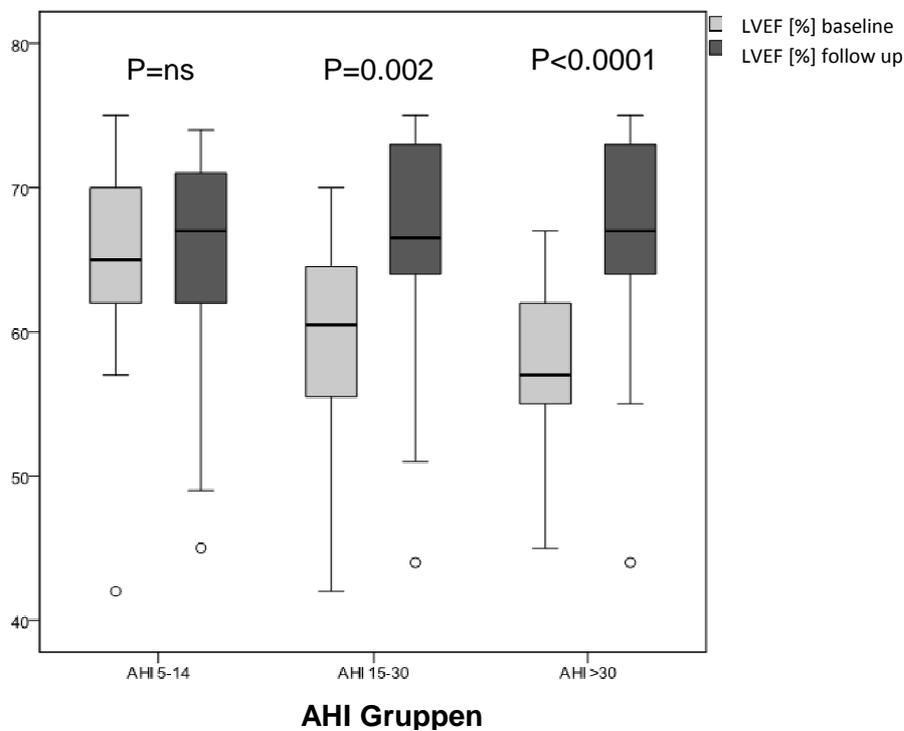


Abb.24: Vergleich der LVEF innerhalb der AHI-Gruppen vor und nach CPAP-Therapie. LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ns: nicht statistisch signifikant.

In der Analyse der rechtsventrikulären Funktionsparameter stiegen lediglich die apikalen 2D-Strain-Werte im Bereich der rechtsventrikulären freien Wand signifikant an ($-11,3 \pm 8,4\%$ vs. $-16,0 \pm 10,8\%$, $p = 0,001$). Zusätzlich zeigt *Abb.25*, dass die positiven Auswirkungen einer CPAP-Therapie auf den longitudinalen RV-2D-Strain im apikalen Segment der RV-freien Wand umso stärker ausfallen, je höher der vorbestehende OSA-Schwergrad bei den Patienten ist. Ebenso konnte der globale RV-2D-Strain durch die sechsmonatige Anwendung von CPAP lediglich bei Patienten mit hochgradiger OSA (AHI>30) verbessert werden (AHI 5-15: $p = \text{ns}$, AHI 15-30: $p = \text{ns}$, AHI>30: $p = 0,04$; *Abb.26*). Der Einfluss der CPAP-Therapie auf die konventionellen rechtsventrikulären Parameter wie TAPSE und RV-MPI war statistisch nicht signifikant (*Tabelle 2*).

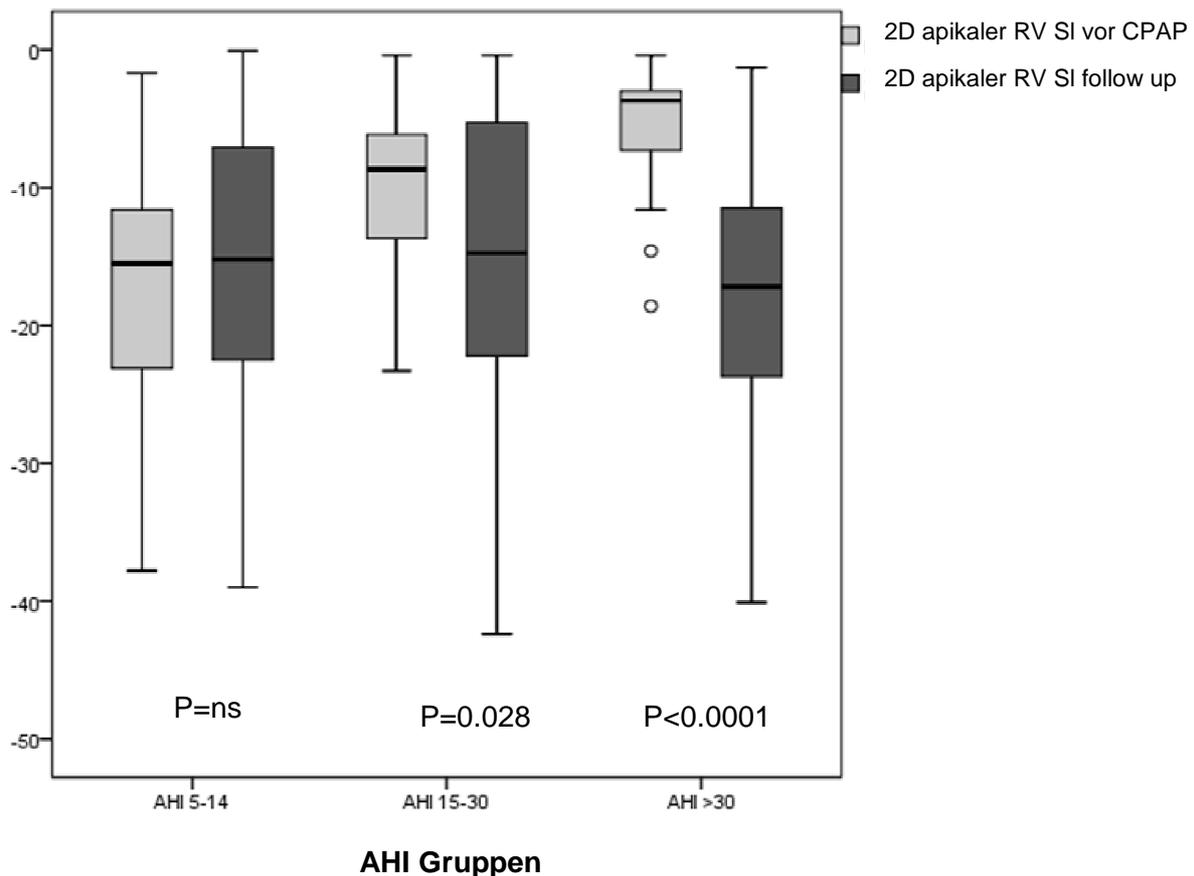


Abb.25: Vergleich der apikalen RV-2D-Strain-Werte innerhalb der AHI-Gruppen vor und nach CPAP-Therapie. RV SI: rechtsventrikulärer longitudinaler Strain; CPAP: continuous-positive airway-pressure; ns: nicht statistisch signifikant.

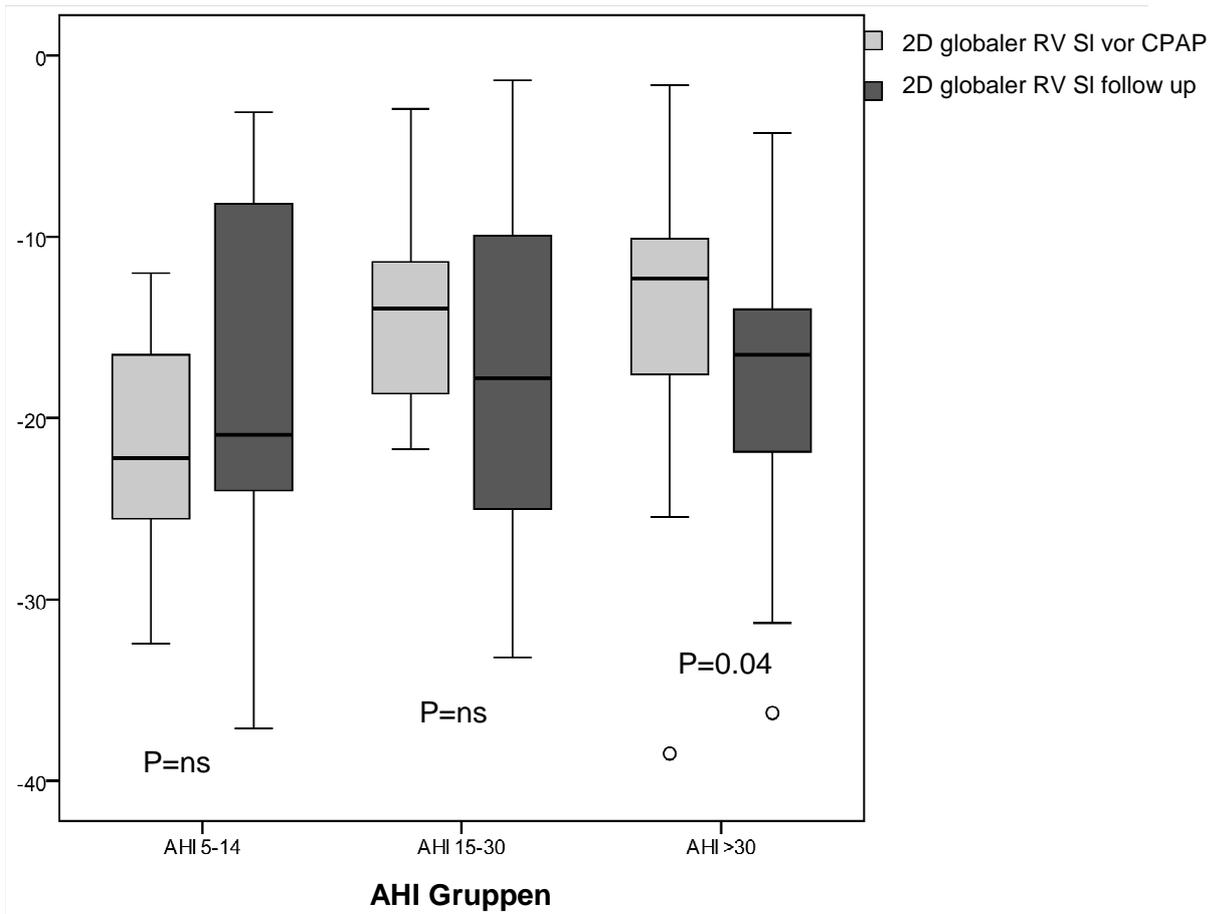


Abb.26: Vergleich der globalen RV-2D-Strain-Werte innerhalb der AHI-Gruppen vor und nach CPAP-Therapie. RV SI: rechtsventrikulärer longitudinaler Strain; ns: nicht statistisch signifikant.

3.4 Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit der globalen und regionalen Analyse der rechtsventrikulären Funktion

Wie in *Tabelle 3* ersichtlich, zeigt die rechtsventrikuläre apikale longitudinale 2D-Speckle-Tracking-Analyse eine gute Intra- und Inter-Untersucher – Reproduzierbarkeit. Im Vergleich zeigt die globale RV-2D-ST-Analyse eine größere Intra- und Inter-Untersucher-Variabilität.

	Intrauntersucher			Interuntersucher		
	MW Differenz ± SA	ICC	<i>p</i> -Wert	MW Differenz ± SA	ICC	<i>p</i> -Wert
2D global RV SI	1.8 ± 7.5	0.88	0.007	2.0 ± 8.9	0.82	0.02
2D apikal RV SI	1.5 ± 1.1	0.96	0.001	2.8 ± 3.1	0.92	0.01
2D mid RV SI	2.0 ± 1.2	0.85	0.01	3.0 ± 2.1	0.79	0.03
2D basal RV SI	1.9 ± 1.5	0.87	0.009	2.5 ± 1.2	0.80	0.03

Tabelle 3: Intra- und Inter-Untersucher-Reproduzierbarkeit der 2D-Strain-Analyse

MW: Mittelwert; 2D RV SI: zweidimensionaler rechtsventrikulärer longitudinaler Strain;
ICC: Interclass-Korrelationskoeffizient; SA: Standardabweichung

4. Diskussion

Die wesentlichen Ergebnisse unserer klinischen Studie sind:

(i) Die OSA hat einen relevanten negativen Einfluss auf die links- und rechtsventrikuläre myokardiale Funktion. (ii) Dieser Einfluss ist durch eine effektive CPAP-Therapie teilweise reversibel. (iii) Patienten mit hochgradiger OSA und einer damit assoziierten myokardialen Dysfunktion profitieren am meisten von einer CPAP-Therapie.

Sofern es die derzeitig publizierte Studienlage hergibt, handelt es sich bei der durchgeführten prospektiven Kohortenstudie um die erste klinische Untersuchung, in der der pathologische Einfluss einer hochgradigen OSA auf die globale und regionale rechtsventrikuläre myokardiale Funktion mittels 2D-ST-Analyse beurteilt wird und in der Aussagen über deren Reversibilität unter einer effektiven CPAP-Therapie getroffen werden.

4.1 Diskussion der Methode

4.1.1 Patientenkollektiv

Gemäß der Klassifikation der AASM wurde unsere Patientenkohorte nach dem in der Polysomnographie gemessenen AHI in drei Gruppen eingeteilt: Ein AHI-Wert von 5-15 entspricht bei gleichzeitigem Vorhandensein einer positiven Anamnese einer leichtgradigen, ein AHI von 15-30 einer mittelgradigen und ein AHI von >30 einer hochgradigen OSA. Die Diagnose einer OSA, und somit der Einschluss des jeweiligen Patienten in die Studie erfolgte demnach ab einem AHI von 5 bei gleichzeitig vorliegender positiver Anamnese (Epstein et al., 2009).

In Anbetracht der peridiagnostischen Konditionen in einer den Patienten ungewohnten klinischen Umgebung und unter Berücksichtigung einiger in den 1980er und 1990er Jahren durchgeführten klinischen Studien stellt sich jedoch die Frage, inwieweit die in unseren polysomnographischen Aufzeichnungen ermittelten AHI-Werte für die tatsächlich vorliegende Anzahl apnoeischer und hypopnoeischer Ereignisse und deren

Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System repräsentativ sind. Eine Studie aus dem Jahre 1984 von Wittig et al. zeigte, dass insbesondere bei leichter Befundausprägung die Nacht-zu-Nacht-Variabilität des AHI stärkeren Schwankungen unterliegen kann (Wittig et al., 1984).

Zwar sprechen die Empfehlungen der AASM vom Vorliegen einer OSA ab einem AHI von 5. Jedoch gibt es klinische Studien mit unterschiedlicher Auffassung darüber, inwieweit der AHI bzw. RDI für den Schweregrad einer OSA und für das Risiko bzgl. des Auftretens kardiovaskulärer Komorbiditäten repräsentativ ist. Mant et al. fanden heraus, dass OSA-Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe keine erhöhte Mortalität aufweisen (Mant et al., 1995). Andererseits erhöhte sich einer Studie von He et al. zufolge das Mortalitätsrisiko mit ansteigendem RDI signifikant (He et al., 1988). Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse liegen möglicherweise darin, dass die Autoren für die Diagnosestellung einer OSA unterschiedliche AHI- bzw. RDI-Werte auswählten. Während Mant et al. die Diagnose einer OSA mit einem Mindest-AHI von 15 definierten, war in den Untersuchungen von He et al. erst ab einem RDI von >20 mit einem regelhaften Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen zu rechnen.

Zudem berichteten während unserer Studie viele Patienten am Tag nach der polysomnographischen Aufzeichnung, dass die ihnen unbekannte klinische Umgebung und die für sie ungewohnten angeschlossenen Messkabel, beispielsweise für die EEG-Messung oder auch die Gurte zur Messung der thorakoabdominalen Exkursionen ihre Schlafqualität beeinträchtigt hätten. Es ist nicht auszuschließen, ob und in welchem Ausmaß die von den Patienten geschilderten Umstände den letztlich gemessenen AHI beeinflusst haben.

Angesichts der Ergebnisse aus den Studien von Wittig, Mant und He einerseits und der subjektiven Patientenberichte während unserer Studie andererseits stellt sich insbesondere in der Patientengruppe mit nur sehr leicht ausgeprägter OSA bei oft fehlenden, bzw. nur leichtgradig ausgeprägten kardiovaskulären Begleiterkrankungen die Frage, inwieweit ein AHI von 5 als punktuell Ein- bzw. Ausschlusskriterium für eine Studie gerechtfertigt ist.

Andererseits sehen die Leitlinien einen AHI von mindestens 5 in Verbindung mit weiteren Faktoren, wie einer positiven Anamnese mit rezidivierend nächtlichem Sistieren des Atemflusses, lautem Schnarchen und exzessiver Tagesmüdigkeit als

Diagnosekriterien für eine OSA. Im Rahmen der ambulanten hausärztlichen Betreuung ist in der Regel anhand der letztgenannten Kriterien eine präklinische Vorselektion der Patienten erfolgt. Demnach ist in unserem Fall gemäß den aktuellen Leitlinien ein AHI von mindestens 5 in der Polysomnographie als alleiniges Einschlusskriterium gerechtfertigt.

4.1.2 Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchungen

Der Einfluss einer CPAP-Therapie auf verschiedene echokardiographische Funktionsparameter bei OSA-Patienten wurde in zahlreichen klinischen Studien untersucht. So stellten Bayram et al. nach sechsmonatiger CPAP-Therapie eine Verbesserung der diastolischen und systolischen rechtsventrikulären Funktion fest (Bayram et al., 2008). Dursunoglu et al. fanden ebenfalls nach einem Therapiezeitraum von sechs Monaten eine teilweise Normalisierung des RV-MPI und der Dicke der freien rechtsventrikulären Wand (Dursunoglu et al., 2006).

Ein Zeitraum von sechs Monaten nach Einleitung einer CPAP-Therapie, wie auch wir ihn gewählt haben, scheint somit geeignet, um erste mittels Echokardiographie nachweisbare Einflüsse einer CPAP-Therapie auf die rechtsventrikuläre myokardiale Funktion zu detektieren.

Colish et al. führten Anfang 2011 ebenfalls eine Studie mit OSA-Patienten zur Untersuchung von Veränderungen diverser echokardiographischer Parameter im Verlauf einer CPAP-Therapie durch. Sie fanden bereits nach drei Monaten signifikante Verbesserungen des rechtsatrialen Volumen-Index und des rechtsventrikulären enddiastolischen Diameters. Diese Verbesserungen waren jedoch nach zwölf Monaten bereits sehr viel deutlicher ausgeprägt (Colish et al., 2011).

Ein Ziel unserer Studie war es, neben einer Analyse der pathologischen Auswirkungen einer OSA auf die myokardiale Funktion im Umkehrschluss auch echokardiographische Funktionsparameter zu etablieren, denen im Verlauf einer OSA zuverlässige Aussagen über den momentanen Ausprägungsgrad einer evtl. vorliegende kardialen Dysfunktion getroffen werden können. Der von uns gewählte Follow-Up-Zeitraum von sechs Monaten sollte somit im Kontext der zitierten Literatur wie folgt kritisch hinterfragt werden:

Wären nach einem längeren Follow-Up-Zeitraum (i) bei weiteren Funktionsparametern Veränderungen aufgetreten, die nach sechsmonatiger CPAP-Therapie unbeeinflusst blieben, und wären (ii) die Veränderungen, die in unserer Studie bereits nach sechs Monaten sichtbar waren, nach einem längeren Follow-Up-Zeitraum deutlicher ausgefallen?

Die Antwort sollten in Zukunft weitere Studien liefern, denen die Ergebnisse aus unserer Untersuchung als Anhaltspunkte dienen sollen.

4.1.3 Wertigkeit der 2D-ST-Analyse

Die Beurteilbarkeit der globalen und regionalen linksventrikulären Funktion mittels 2D-ST-Analyse wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht (Donal et al., 2009; Ishizu et al., 2010; van der Zwaan et al., 2011), wohingegen die Aussagekraft der 2D-ST-Analyse bezüglich der rechtsventrikulären Funktion weniger gut belegt ist. Dennoch liefen in den vergangenen Jahren einige Studien, die der 2D-ST-Analyse ein hohes diagnostisches Potenzial zusprachen. So gelang es D'Hooge et al. im Jahr 2000, die 2D-ST-Analyse durch gute Korrelationen mit der RVEF zu validieren (D'hooge et al., 2000). Bei Patientenkollektiven mit diversen Erkrankungen konnte gezeigt werden, dass die 2D-ST-Analyse in der echokardiographischen Diagnostik konventionellen Funktionsparametern überlegen ist. Teske et al. zeigten bei Patienten mit rechtsventrikulärer arrhythmogener Dysplasie, dass kardiale Funktionsabnormalitäten mittels 2D-ST-Analyse und TDI-basierter Strain-Analyse genauer detektiert werden können als mittels Bestimmung der rechtskardialen Dimensionen (Teske et al., 2009). Dambrauskaite validierte mit seiner Arbeitsgruppe die Strain-Imaging-Methode gegenüber dem invasiv gemessenen PAP im Verlauf einer medikamentösen PH-Therapie (Dambrauskaite et al., 2007). Morris war aufgrund seiner Ergebnisse der Auffassung, dass die mittels Strain-Imaging quantifizierte systolische und diastolische rechtsventrikuläre Dysfunktion eine Rolle in der Entstehung der klinischen Symptomatik bei Patienten AHT und normaler LVEF spielen könnte (Morris et al., 2011). Die genannten Studien zeigen, dass die Strain-Imaging-Methode ein verlässliches und reproduzierbares Verfahren ist, um bereits geringfügige Abnormitäten der rechtsventrikulären myokardialen Funktion darzustellen.

Obwohl Messungen aus TDI-basierter Strain- und SR-Bildgebung und aus 2D-ST-Analyse in Vergleichsstudien gut miteinander korrelieren (Cho et al., 2006; Modesto et al., 2006), besitzt die 2D-ST-Analyse aus technischer Sicht einige Vorteile. Während die TDI-basierte Methode lediglich longitudinale Strain- und SR-Komponenten zu messen vermag, werden bei 2D-ST-Tracking-Analyse neben longitudinalen auch transversale Bewegungskomponenten in die Auswertung einbezogen (Stoylen, 2011). Somit ist die ST-Analyse weniger vom Winkel zwischen Ultraschallstrahl und gemessenem Bewegungsvektor abhängig (Rudski et al., 2010). Des Weiteren werden bei der ST-Analyse zur Beurteilung der myokardialen Funktion eine Vielzahl von gleichmäßig über das gesamte zu beurteilende Myokard verteilten Kernels herangezogen, während sich bei der TDI-basierten Methode die Analyse lediglich auf drei definierte Punkte stützt (Stoylen, 2011).

Angesichts der aus der derzeitigen Studienlage hervorgehenden hohen diagnostischen Wertigkeit der Strain-Imaging-Methode und angesichts der technischen Vorteile, die wiederum die 2D-ST-Analyse gegenüber der TDI-basierten Strain-Imaging Methode besitzt, entschieden wir uns dafür, die Abnormitäten der globalen und regionalen rechtsventrikulären Funktion mithilfe der 2D-ST-Analyse zu untersuchen. Unser Ziel dabei war es, das zweidimensionale Verfahren als sensitive Methode zur frühzeitigen Detektion subklinischer pathologischer Veränderungen der rechtsventrikulären Funktion zu etablieren.

4.2 Diskussion der Pathophysiologie

Eine Beeinträchtigung der rechtsventrikulären myokardialen Funktion im Rahmen der OSA ist basierend auf der derzeitigen Studienlage, auf unseren eigenen Ergebnissen und auf der Grundlage der theoretischen Pathophysiologie anzunehmen. Jedoch sind die Pathomechanismen, die im Verlauf einer OSA zu einer rechtsventrikulären Dysfunktion führen können kontrovers und multifaktoriell. Es sind mehrere Theorien denkbar:

Einerseits kommt es, wie bereits in Kapitel 1.2.1. beschrieben, während den nächtlichen Apnoe- bzw. Hypopnoeepisoden durch eine forcierte Inspiration gegen die obstruierten oberen Atemwege zu stark negativen intrathorakalen Drücken, was wiederum zu einem

vermehrten venösen Rückstrom zum rechten Herzen führt. Der dadurch auftretende Anstieg der rechtsventrikulären Vorlast kann bei einer Obstruktion der oberen Atemwege über einen längeren Zeitraum durch die vermehrte Volumenbelastung zu einer Rechtsherzdilatation führen.

Andererseits spielt die im Rahmen der OSA gehäuft auftretende PH in der Pathogenese einer rechtskardialen Dysfunktion eine wichtige Rolle.

Filusch et al. fanden in einer klinischen Studie heraus, dass bei Patienten mit einer idiopathischen PH das Ausmaß der Strain-Reduktion mit dem PAP und mit dem pulmonalen Gefäßwiderstand korreliert (Filusch et al., 2010).

Aus einer Studie von Chaouat et al. geht hervor, dass die PH im Rahmen einer OSA ein Resultat von abnormen Blutgasanalysen während der Tageszeit ist. Diese wiederum sind jedoch nicht das Ergebnis der OSA, sondern vielmehr einer gleichzeitig vorliegenden chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (Chaouat et al., 1996). Die Ergebnisse sind so zu interpretieren, dass eine PH zwar vermehrt im Rahmen einer OSA auftritt, jedoch nicht als primäre Ursache der OSA selbst gesehen werden kann. Die Ergebnisse aus beiden zuvor zitierten Studien lassen einen Zusammenhang zu zwischen einer OSA, einer begleitenden PH und einer daraus entstehenden rechtsventrikulären Dysfunktion, die sich mittels 2D-ST-Analyse quantifizieren lässt.

Unsere Ergebnisse zeigten zwar einen Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der OSA und der rechtsventrikulären Dysfunktion. Jedoch bestand zwischen dem Grad der OSA und einer PH nicht nur kein Zusammenhang, sondern das Auftreten einer PH im Rahmen einer OSA als solches war in unserer Patientenkohorte nicht nachweisbar. Ein Grund für den fehlenden Zusammenhang könnte darin liegen, dass der PAP zwar während den nächtlichen Episoden ausgeprägter Abfälle der Sauerstoffsättigung ansteigt, sich jedoch tagsüber bei suffizienter Sauerstoffsättigung wieder normalisiert (Guardiola et al., 2004). Das Fehlen einer ausgeprägten PH in unserer Studie spricht gegen die Theorie, dass zwischen einer manifesten PH und der Entwicklung einer rechtsventrikulären Dysfunktion ein direkter Zusammenhang besteht. Gleichzeitig untermauert es jedoch die These, dass es im Rahmen der nächtlichen Atemwegobstruktionen zu einem Anstieg der rechtskardialen Vorlast mit einer daraus resultierenden potenziellen Rechtsherzdilatation kommt.

Solange nicht weitere Studien die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen einer OSA und einer rechtskardialen Dysfunktion beleuchten und die verschiedenen erläuterten Theorien in eine eindeutige Richtung lenken, muss aufgrund der bisherigen Untersuchungsergebnisse die Genese einer rechtskardialen Dysfunktion im Rahmen einer OSA weiterhin als multifaktoriell betrachtet werden.

4.3 Vergleich der echokardiographischen Ergebnisse mit der Literatur

Wie in Kapitel 1.2.1. beschrieben, gehen die im Rahmen der rezidivierenden Müller-Manöver auftretenden intrathorakalen Druckschwankungen mit einer Beeinträchtigung der hämodynamischen Stabilität einher. Zusätzlich kommt es durch abnorme Blutgasveränderungen zu einer Reflexantwort vaskulärer Chemo- und Barorezeptoren mit einer konsekutiven Erhöhung des Sympathikotonus und erhöhten Spiegel von vasoaktiven Substanzen. Die Folge ist ein erhöhtes Risiko für die Manifestation verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen, die ihrerseits eine Beeinträchtigung der links- und rechtsventrikulären Funktion bedingen. Inwieweit welche kardialen Funktionsparameter durch eine ausgeprägte OSA beeinflusst werden, ist in der Literatur umstritten. Einerseits konnte in der Framingham Heart Study kein Zusammenhang zwischen dem Ausprägungsgrad der OSA und dem rechtsventrikulären enddiastolischen Durchmesser bzw. der rechtsventrikulären systolischen Funktion nachgewiesen werden (Guidry et al., 2001). Andererseits korrelierte in einer Studie von Sanner et al. die Reduktion der RVEF mit dem AHI (Sanner et al., 1997). Die Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse aus den beiden genannten Studien könnten einerseits in den unterschiedlichen diagnostischen Verfahren (Echokardiographie und Radionuklid-Ventrikulographie) und andererseits in den verschiedenen Patientenkollektiven mit im Mittel unterschiedlich stark ausgeprägter OSA liegen.

Im folgenden Kapitel werden unsere Ergebnisse mit den Resultaten diverser anderer klinischer Untersuchungen verglichen, um durch die Analyse weiterer Funktionsparameter eine Kausalität zwischen einer OSA und der Entwicklung einer myokardialen Dysfunktion zu erhärten.

4.3.1 Globale myokardiale Funktion (LV-MPI und RV-MPI)

Varol et al. teilten ein OSA-Patientenkollektiv nach dem ermittelten AHI in verschiedene Gruppen ein. Außerdem war eine gesunde Kontrollgruppe (AHI<5) Teil ihrer Studie. Die Arbeitsgruppe stellte fest, dass der LV-MPI zwischen der Gruppe mit hochgradiger OSA (AHI>30) und der gesunden Kontrollgruppe signifikante Unterschiede aufwies, wohingegen zwischen den Gruppen mit leicht- und mittelgradiger OSA und der Kontrollgruppe keine Unterschiede bezüglich des LV-MPI bestanden (Varol et al., 2010). Dursunoglu untersuchte mit seiner Arbeitsgruppe den Einfluss der OSA auf den RV-MPI und stellte dabei eine Abhängigkeit des RV-MPI vom gemessenen AHI fest (Dursunoglu et al., 2005). Des Weiteren konnte in seinen Untersuchungen durch eine effektive CPAP-Therapie eine signifikante Verbesserung des RV-MPI erzielt werden (Dursunoglu et al., 2006).

In unseren Ergebnissen hingegen zeigten weder LV-MPI noch RV-MPI eine Korrelation mit dem Ausprägungsgrad der OSA. Durch eine effektive CPAP-Therapie wurde lediglich der LV-MPI geringfügig beeinflusst.

Die Gründe für unsere abweichenden Ergebnisse lassen sich am ehesten durch Unterschiede bzgl. der Patientenkollektive erklären. Voral et al. verglichen in ihren Untersuchungen die Ergebnisse aus einer OSA-Kohorte mit denen aus einer gesunden Kontrollgruppe. Wir hingegen verglichen lediglich die Ergebnisse zwischen den verschiedenen AHI-Gruppen untereinander, ohne jedoch eine gesunde Kontrollgruppe in die Auswertung hinzuzuziehen. In den Arbeiten von Dursunoglu wurden die Patienten vor Einschluss in die Studie nach kardiovaskulären Komorbiditäten vorselektiert. So wurden etwa keine Patienten mit gleichzeitig vorhandener AHT eingeschlossen. In unserer Studie hingegen wiesen etwa 44% der eingeschlossenen Patienten eine gleichzeitige AHT auf.

Ein Einfluss der OSA auf die links- und rechtsventrikulären TEI-Indizes lässt sich somit sicherlich nicht ausschließen, wird jedoch durch weitere Faktoren wie dem Vorhandensein kardiovaskulärer Komorbiditäten und dem jeweiligen Ausprägungsgrad der OSA limitiert.

4.3.2 *Linksventrikuläre diastolische Funktion (E/E'- und E'/A'-Ratio)*

Die linksventrikuläre diastolische Funktion wurde bereits in einigen Studien bei OSA-Patienten auf abnorme Veränderungen untersucht. So stellten Johnson et al. bei Patienten mit gleichzeitiger chronischer Herzinsuffizienz fest, dass der Schweregrad der OSA die linksventrikuläre diastolische Funktion ebenso wenig beeinflusst wie eine siebenwöchige CPAP-Therapie (Johnson et al., 2008). Diese Resultate sind teilweise kompatibel mit den Ergebnissen aus unserer Studie, in der sich die linksventrikuläre diastolische Funktion ebenfalls von der CPAP-Therapie unabhängig zeigte. Jedoch war in unseren Ergebnissen eine geringfügige Abhängigkeit der E/E'-Ratio vom AHI erkennbar.

Johnson et al. untersuchten die Auswirkungen einer CPAP-Therapie auf die linksventrikuläre diastolische Funktion nach sieben Wochen, wohingegen wir unsere Patienten nach sechs Monaten zu den Follow-Up-Untersuchungen einluden. Es ist demnach anzunehmen, dass die linksventrikuläre diastolische Funktion unabhängig vom Zeitpunkt der Follow-Up-Untersuchungen von den Auswirkungen einer CPAP-Therapie unbeeinflusst bleibt. Allerdings sind die Ergebnisse von Johnson et al. wie auch unsere Ergebnisse durch eine relativ geringe Anzahl von untersuchten Patienten limitiert. Um die Unabhängigkeit der linksventrikulären diastolischen Funktion vom Ausprägungsgrad der OSA und seiner Therapie definitiv zu belegen, sind sicherlich weitere Studien mit größeren Patientenkollektiven notwendig.

4.3.3 *Globale rechtsventrikuläre Funktion (TAPSE)*

Mit einem Mittelwert von $24,8 \pm 5,9$ mm war in unserem Patientenkollektiv eine globale rechtsventrikuläre Dysfunktion zwar präsent, sie zeigte jedoch keine Abhängigkeit vom Schweregrad der OSA. Ebenso blieb sie durch die im Anschluss durchgeführte CPAP-Therapie unbeeinflusst.

Unsere Ergebnisse unterschieden sich somit von den Ergebnissen aus einigen anderen klinischen Untersuchungen. Tavit et al. zeigten in einer Studie mit OSA-Patienten eine Abhängigkeit der TAPSE von gleichzeitig vorhandenen kardiovaskulären Komorbiditäten

wie beispielsweise einer AHT. Des Weiteren wies ihre Patientenkohorte eine Korrelation zwischen dem AHI und der Ausprägung einer globalen rechtsventrikulären Dysfunktion auf (Tavil et al., 2007). Tugcu et al. wiesen in ihrem Patientenkollektiv eine Abhängigkeit der TAPSE vom AHI nach (Tugcu et al., 2010).

Auch hier liegen die Gründe für die Diskrepanzen mit unseren Ergebnissen am ehesten in Unterschieden bzgl. der Patientenkollektive. Die signifikanten Unterschiede bzgl. der TAPSE beruhen auf Vergleichen zwischen gesunden Kontrollgruppen und Patientengruppen mit OSA. Zudem kritisiert die ASE zurecht, dass die Beurteilbarkeit der globalen rechtsventrikulären Funktion, die umfangreiche Bewegungsabläufe einer komplexen dreidimensionalen Struktur darstellt durch die Tatsache eingeschränkt wird, dass der Messbereich auf ein punktuell myokardiales Segment begrenzt ist. Zusätzlich ist die Bestimmung der TAPSE stark vom Winkel des Schallkopfes abhängig und es gibt bislang keine Validierungsstudien an großen Patientenkollektiven (Rudski et al., 2010).

Zusammenfassend ist anzunehmen, dass die Bestimmung der TAPSE zur Beurteilung der globalen rechtsventrikulären Funktion im Rahmen einer OSA eine zusätzliche diagnostische Option darstellt, die jedoch stärkeren limitierenden Faktoren unterlegen ist als beispielsweise die Strain-Imaging-Methode oder der RV-MPI.

4.3.4 Globale und regionale rechtsventrikuläre Funktion (Strain-Imaging)

In den vergangenen Jahren liefen einige klinische Studien, in denen die Auswirkungen einer unbehandelten OSA auf die globale und regionale rechtsventrikuläre Funktion mittels TDI-Strain-Imaging und 2D-ST-Analyse untersucht wurden. So ging aus einer Untersuchung von Kepez et al. aus dem Jahr 2008 hervor, dass mit zunehmendem AHI der longitudinale 2D-Strain im apikalen Bereich des rechten Ventrikels abnimmt (Kepez et al., 2009). Tugcu et al. führten bei OSA-Patienten ohne AHT und PH 2D-Strain- und TDI-Strain-Analysen durch. Sie stellten fest, dass die in beiden Methoden gemessenen Werte gut mit dem AHI korrelieren (Tugcu et al., 2010). Dambrauskaite et al. fanden bei PH-Patienten heraus, dass der Strain im apikalen rechtsventrikulären Segment durch die PH stärker beeinträchtigt wird als der Strain im basalen Segment. Zusätzlich wiesen

sie eine Abhängigkeit des rechtsventrikulären apikalen 2D-Strain vom invasiv gemessenen PAP nach (Dambrauskaite et al., 2007).

Die rechtsventrikuläre Funktion wird sowohl in der theoretischen Pathophysiologie, als auch den Ergebnissen aus den Studien von Tugcu, Kepez und Dambrauskaite zufolge bereits bei einer leichtgradig ausgeprägten OSA beeinträchtigt. Das Ausmaß der Beeinträchtigung scheint dabei abhängig vom jeweiligen Schweregrad der OSA abhängig zu sein. Weiterhin zeigen die Ergebnisse aus den genannten Studien von Kepez und Dambrauskaite in Übereinstimmung mit den Resultaten aus unserer eigenen Studie, dass zwischen dem Ausprägungsgrad der OSA und auch bereits subklinischen Abnormitäten des rechtsventrikulären apikalen 2D-Strain eine enge Korrelation besteht. Somit könnte die mittels 2D-ST-Analyse quantifizierte apikale rechtsventrikuläre Funktion in Zukunft als sensitiver Funktionsparameter etabliert werden, um beginnende kardiale Komplikationen bereits im Frühstadium einer OSA zu detektieren. Auch die kardiologische Diagnostik im Rahmen weiterer Erkrankungen, die mit einer Störung der intrathorakalen Hämodynamik einhergehen, wie beispielsweise einer isolierten PH, könnte in der Früherkennung kardialer Komplikationen von der rechtsventrikulären 2D-ST-Analyse profitieren.

Die Reversibilität einer mittels 2D-ST-Analyse bestimmten pathologisch verminderten rechtsventrikulären Funktion ist bislang unbekannt. Die Ergebnisse aus unserer Studie zeigen jedoch nach sechsmonatiger CPAP-Therapie einen signifikanten Anstieg des longitudinalen 2D-Strain im apikalen Segment des rechten Ventrikels. Des Weiteren war die Verbesserung des apikalen Strain bei Patienten mit hochgradiger OSA am stärksten ausgeprägt.

Inwieweit die apikale longitudinale rechtsventrikuläre Funktion während einer CPAP-Therapie neben polysomnographischen Parametern zur Beurteilung der Therapieeffizienz als sensitiver Verlaufsparemeter zur Beurteilung der kardialen Funktion gesehen werden kann, müssen weitere randomisierte Studien mit klinischen Endpunkten zeigen.

4.4 Auswirkungen auf den klinischen Alltag und Schlussfolgerung

Auf Grundlage der in den vorangegangenen Kapiteln zitierten Studien und unserer eigenen Ergebnisse ist anzunehmen, dass eine unbehandelte OSA mit einer rechtsventrikulären Dysfunktion einhergeht und dass diese Dysfunktion unter einer effektiven CPAP-Therapie zumindest teilweise reversibel ist. Daher ist eine frühzeitige umfassende Diagnostik im Rahmen einer OSA wichtig, um der Entstehung bzw. dem weiteren Voranschreiten einer bereits bestehenden kardialen Dysfunktion durch die rechtzeitige Einleitung einer entsprechenden Therapie suffizient begegnen zu können.

Die Ergebnisse aus den genannten Studien legen nahe, dass die 2D-Strain-Analyse im apikalen Bereich des rechten Ventrikels einen sensitiven Parameter darstellt, um subklinische Veränderungen der rechtsventrikulären Funktion bereits im Frühstadium zu detektieren. Eine mögliche Komplikation einer rechtsventrikulären Dysfunktion ist das Voranschreiten zu einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz, unter der sich ein Rückstau des Blutes in die Körpervenien mit Gewebsödemen, vor allem im Bereich der unteren Extremitäten entwickeln kann. In späteren Stadien können Erscheinungen wie die Ausbildung einer Stauungsleber mit Aszites und Pleuraergüssen in den Vordergrund treten (Baenkler et al., 2007).

Um die Entwicklung einer manifesten Rechtsherzinsuffizienz mit einer Ausbildung derartiger Komplikationen im Rahmen einer OSA zu verhindern und ggf. frühzeitig eine entsprechende kardiologische Therapie einleiten zu können, sollte der Einschluss von echokardiographischen Funktionsparametern in die kardiologische Routinediagnostik im Rahmen einer OSA-Abklärung in Erwägung gezogen werden, die eine frühzeitige Erkennung von subklinischen kardialen Dysfunktionen ermöglichen. Die rechtsventrikuläre 2D-ST-Analyse ist aufgrund der zitierten Studien und aufgrund unserer eigenen Ergebnisse eine diagnostische Methode, die in Zukunft in der Etablierung derartiger Funktionsparameter verstärkt Beachtung finden sollte.

Zusätzlich sollte der longitudinalen 2D-ST-Analyse des rechten Ventrikels in zukünftigen prospektiven Studien verstärkt Aufmerksamkeit geschenkt werden, die die Einflüsse einer CPAP-Therapie auf die kardiale Funktion untersuchen. Die Methode ist

möglicherweise ein wertvolles diagnostisches Werkzeug, mit dem sich zuverlässige Aussagen über die Entwicklung insbesondere der regionalen rechtsventrikulären Funktion im Verlauf einer CPAP-Therapie bei Patienten mit höhergradiger OSA treffen lassen.

4.5 Limitationen

Die Ergebnisse unserer Studie sind durch ihren nicht-randomisierten und nicht-verblindeten Charakter limitiert. Unser Patientenkollektiv spiegelt aufgrund seiner begrenzten Anzahl an Individuen möglicherweise nicht die Charakteristika des allgemeinen Patientengutes mit OSA wieder. Da in unserer Studie in den Baseline-Untersuchungen bei einem Großteil der Patienten kardiovaskuläre Komorbiditäten präsent waren, ist nicht auszuschließen, dass die Einflüsse auf die links- und rechtsventrikuläre Funktion durch einen indirekten Effekt der CPAP-Therapie auf diese Komorbiditäten beeinflusst worden sein könnten. Zusätzlich gibt es in der Allgemeinbevölkerung neben der OSA eine Reihe weiterer Faktoren, die die globale und regionale rechtsventrikuläre Funktion möglicherweise beeinflussen. Unsere Schlussfolgerung ist daher auf ein vorselektiertes Patientengut mit diagnostizierter OSA begrenzt.

5. Zusammenfassung der Arbeit

Die OSA ist eine Erkrankung mit steigenden Inzidenzen in Europa und Nordamerika. Die im Rahmen der OSA auftretenden neurohumoralen Veränderungen und teils starken intrathorakalen Druckschwankungen wirken sich nachteilig auf die hämodynamische Stabilität aus, was sich unter anderem auch in einer Beeinträchtigung der kardialen Funktion äußert. So wurden in zahlreichen klinischen Studien Zusammenhänge zwischen einer ausgeprägten OSA und einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion nachgewiesen. Die Auswirkungen einer unbehandelten OSA auf die rechtsventrikuläre Funktion sind hingegen weniger gut untersucht, wie auch die diagnostische Wertigkeit der 2D-ST-Analyse des rechten Ventrikels im Rahmen einer OSA, einer neuen ultraschallbasierten Technik zur Quantifizierung der globalen und regionalen myokardialen Funktion.

Die Ziele unserer Studie waren es, die pathologischen Effekte einer unbehandelten OSA auf die mittels 2D-ST-Analyse quantifizierte links- und rechtsventrikuläre Funktion zu bestimmen und deren Reversibilität unter einer effektiven CPAP-Therapie zu ermitteln.

Dazu durchliefen in unserer Klinik 82 Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer OSA eine polysomnographische Untersuchung. Bestätigte sich der Verdacht, so wurde bei den Patienten eine Therapie mit CPAP initiiert. Um die Effektivität der Therapie zu kontrollieren, erschienen die Patienten jeweils einen und sechs Monate nach Beginn der Therapie zu polygraphischen Verlaufskontrollen. Im Rahmen der polysomnographischen Untersuchungen der Patienten wurden jeweils vor Einleitung der CPAP-Therapie und sechs Monate nach Therapiebeginn echokardiographische Untersuchungen gemäß den aktuellen Empfehlungen der ASE durchgeführt. Dabei erfolgte neben der Auswertung konventioneller echokardiographischer Parameter im Anschluss an die Untersuchungen offline eine 2D-ST-Analyse des rechten Ventrikels.

Vor Einleitung der CPAP-Therapie zeigte der AHI eine positive Korrelation mit dem BMI ($p = 0,026$), mit dem globalen longitudinalen rechtsventrikulären Strain ($p < 0,0001$) und dem apikalen longitudinalen rechtsventrikulären 2D-Strain ($p < 0,0001$). Die LVEF zeigte zum AHI eine negative Korrelation ($p < 0,0001$). Nach einer stufenweisen multivariaten

Regressionsanalyse waren lediglich der BMI und der apikale rechtsventrikuläre 2D-Strain unabhängig von weiteren Faktoren vom Schweregrad der OSA abhängig, wobei der 2D-Strain stärker mit einer hochgradigen OSA assoziiert war als der BMI. Durch eine sechsmonatige CPAP-Therapie verbesserten sich die LVEF ($p < 0,0001$), der LV-MPI ($p = 0,03$), das LVSV ($p = 0,042$) und der apikale longitudinale rechtsventrikuläre 2D-Strain ($p = 0,001$) signifikant, wohingegen konventionelle rechtsventrikuläre Parameter unverändert blieben. Je stärker die OSA vor Einleitung der CPAP-Therapie ausgeprägt war, desto deutlicher wirkten sich die Effekte der CPAP-Therapie auf LVEF und apikalen longitudinalen rechtsventrikulären 2D-Strain aus. (LVEF: AHI 5-14, $p = \text{ns}$; AHI 15-30, $p = 0,002$; AHI>30, $p < 0,0001$. Apikaler longitudinaler rechtsventrikulärer 2D-Strain: AHI 5-14, $p = \text{ns}$; AHI 15-30, $p = 0,028$; AHI>30, $p < 0,0001$.)

Die pathophysiologischen Veränderungen, die im Rahmen einer OSA auftreten, wirken sich in Abhängigkeit vom Ausprägungsgrad des Syndroms zunehmend negativ auf die links- und rechtsventrikuläre Funktion aus. Basierend auf den Ergebnissen einiger klinischer Studien und unseren eigenen Ergebnissen, ist davon auszugehen, dass die 2D-Strain-Analyse des rechten Ventrikels eine sensitive diagnostische Methode darstellt, um bereits subklinische pathologische Veränderungen der globalen und regionalen rechtsventrikulären Funktion im Frühstadium zu detektieren. Die 2D-ST-Analyse des rechten Ventrikels könnte somit in der Früherkennung und Diagnostik sich anbahnender kardiologischer Komplikationen im Rahmen einer OSA wichtige Informationen liefern. Der schädigende Einfluss der OSA auf die regionale rechtsventrikuläre Funktion ist unseren Ergebnissen zufolge zumindest teilweise reversibel. Weitere Studien müssen zeigen, inwieweit die 2D-ST-Analyse als Verlaufsparemeter zur Quantifizierung der rechtsventrikulären Funktion während einer CPAP-Therapie geeignet ist.

6. Anhang: Publikationen

Originalien:

1. Hammerstingl C, Schueler R, Wiesen M, Momcilovic D, Pabst S, Nickenig G, Skowasch D. Effects of untreated obstructive sleep apnea on left and right ventricular myocardial function. *Int J Cardiol* 2012: doi:10.1016/j.ijcard.2011.12.026
2. Hammerstingl C, Schueler R, Wiesen M, Momcilovic D, Pabst S, Nickenig G, Skowasch D. Impact of untreated obstructive sleep apnea on left- and right ventricular myocardial function and effects of CPAP therapy. Results from the Sleeping-Heart-Study. *Chest* 2012: submitted

Abstracts:

1. Hammerstingl C, Wiesen M, Nickenig G, Skowasch D. Einfluss eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms auf die links- und rechtsventrikuläre myokardiale Performance. Rationale und Patientencharakteristika der *Sleeping-Heart-Study*. *Clin Res Cardiol* 2009: P368
2. Hammerstingl C, Wiesen, M, Nickenig G, Skowasch D. The severity of untreated obstructive sleep apnea syndrome correlates with left-ventricular dysfunction and a reduced right ventricular deformation capability – the Sleeping-Heart-Study. *Eur Heart J* 2010; 31 (Abstract Supplement): 753
3. Hammerstingl C, Momcilovic D, Wiesen, M, Nickenig G, Skowasch D. The severity of untreated obstructive sleep apnea syndrome correlates with left-ventricular dysfunction and a reduced right ventricular deformation capability - The Sleeping-Heart-Study. EUROECHO 2010, Copenhagen, Denmark: *Eur J Echocardiogr* 2010; 11 suppl. 2: ii26
4. Schueler R, Wiesen M, Momcilovic D, Pabst S, Skowasch D, Nickenig G, Hammerstingl C. Impact of obstructive sleep apnea on left- and right ventricular myocardial performance and beneficial effects of CPAP therapy. The Sleeping-Heart Study - a single centre prospective study. *Clin Res Cardiol* 2011: P201

7. Literaturverzeichnis

Acikel M, Kose N, Aribas A, Kaynar H, Sevimli S, Gurlertop Y, Erol MK. The effect of pulmonary hypertension on left ventricular diastolic function in chronic obstructive lung disease: A tissue doppler imaging and right cardiac catheterization study. *Clin Cardiol* 2010; 33: E13-E18

Andreas S, Werner GS, Sold G, Wiegand V, Kreuzer H. Doppler echocardiographic analysis of cardiac flow during the mueller manoeuver. *Eur J Clin Invest* 1991; 21: 72-76

Armour JA, Pace JB, Randall WC. Interrelationship of architecture and function of the right ventricle. *Am J Physiol* 1970; 218: 174-179

Baenkler H, Goldschmidt H, Hahn J, Hinterseer M, Knez A, Lafrenz M, Möhlig M, Pfeiffer A, Schmidt H-J, Schmidt M, Spranger J, Witzens-Harig M, Zidek W. *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. 1. Auflage Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2007

Ballard RD, Gay PC, Strollo PJ. Interventions to improve compliance in sleep apnea patients previously non-compliant with continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 706-712

Bardwell WA, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Comparison of the effects of depressive symptoms and apnea severity on fatigue in patients with obstructive sleep apnea: A replication study. *J Affect Disord* 2007; 97: 181-186

Bardwell WA, Berry CC, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Psychological correlates of sleep apnea. *J Psychosom Res* 1999; 47: 583-596

Barnard D, Alpert JS. Right ventricular function in health and disease. *Curr Probl Cardiol* 1987; 12: 418-449

Bayram NA, Ciftci B, Bayram H, Keles T, Durmaz T, Akcay M, Yeter E, Bozkurt E. Effects of continuous positive airway pressure therapy on right ventricular function assessment by tissue doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiography* 2008; 25: 1071-1078

Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73

Buda AJ, Pinsky MR, Ingels NB, Daughters GT, Stinson EB, Alderman EL. Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance. *N Engl J Med* 1979; 301: 453-459

Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, Meida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory bp in patients with sleep apnea and hypertension. *Chest* 2006; 129: 1459-1467

Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007; 30: 291-303

Chandrashekariah R, Shaman Z, Auckley D. Impact of upper airway surgery on CPAP compliance in difficult-to-manage obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134: 926-930

Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1996; 109: 380-386

Cho GY, Chan J, Leano R, Strudwick M, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue velocity based strain and validation with harmonic phase magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1661-1666

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, the national high blood pressure education program coordinating committee. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252

Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569-582

Colish J, Walker JR, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M, Francis A, Bohonis S, Zeglinski M, Kirkpatrick IDC, Sharma S, Jassal DS. Obstructive sleep apnea: Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography and cardiac MRI. *Chest* 2011: ahead of print

Collard P, Pieters T, Aubert G, Delguste P, Rodenstein DO. Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med Rev* 1997; 1: 33-44

D'hooge J, Heimdal A, Jamal F, Kukulski T, Bijnens B, Rademakers F, Hatle L, Suetens P, Sutherland GR. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: Principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154-170

D'hooge J, Rademakers F. Myocardial motion / deformation - principles. In: Sutherland GR, Hatle L, Claus P, D'hooge J, Bijnens BH, HRSG. *Doppler myocardial imaging - A Textbook*. 1. Auflage Hasselt, Belgium: BSWK, 2006: 5-22

Dambrauskaite V, Delcroix M, Claus P, Herbots L, D'hooge J, Bijnens B, Rademakers F, Sutherland GR. Regional right ventricular dysfunction in chronic pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1172-118

Dell'Italia LJ. The right ventricle: Anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 1991; 16: 658-720

Diebold B, Peronneau P, Blanchard D, Colonna G, Guermonprez JL, Forman J, Sellier P, Maurice P. Non-invasive quantification of aortic regurgitation by Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1983; 49: 167-173

Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: A placebo trial. *Hypertension* 2000; 35: 144-147

Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076-2084

Donal E, Bergerot C, Thibault H, Ernande L, Loufoua J, Augeul L, Ovize M, Derumeaux Gv. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: A two-dimensional strain imaging study. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 914-921

Duchna HW. Schlafbezogene Atmungsstörungen - Neuauflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine (AASM). *Pneumologie* 2006; 60: 568-575

Dursunoglu N, Dursunoglu D, Kilic M. Impact of obstructive sleep apnea on right ventricular global function: Sleep apnea and myocardial performance index. *Respiration* 2005; 72: 278-284

Dursunoglu N, Dursunoglu D, Ozkurt S, Gur S, Ozalp G, Evyapan F. Effects of CPAP on right ventricular myocardial performance index in obstructive sleep apnea patients without hypertension. *Respir Res* 2006; 7: 22

Edwardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JAC, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by doppler strain rate echocardiography in humans. *Circulation* 2002; 106: 50-56

Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ, Deary IJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343: 572-575

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-276

Feynman RP, Leighton RB, Sands M. Feynman Vorlesungen über Physik Band II: Elektromagnetismus und Struktur der Materie. 2. Auflage München: Oldenbourg Wissenschaftsverlag, 2007

Filusch A, Mereles D, Gruenig E, Buss S, Katus H, Meyer F. Strain and strain rate echocardiography for evaluation of right ventricular dysfunction in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 491-498

Flachskampf FA. Physikalische und Technische Grundlagen. In: Flachskampf FA, HRSG. Kursbuch Echokardiographie. 1. Auflage Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2001: 7-28

Flachskampf FA. Rechter Vorhof, Vorhofseptum und Trikuspidalklappe. In: Flachskampf FA, HRSG. Kursbuch Echokardiographie. 1. Auflage Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2001: 165-176

Flachskampf FA. Linker Ventrikel: Globale und regionale Veränderungen. In: Flachskampf FA, HRSG. Kursbuch Echokardiographie. 1. Auflage Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 2011: 71-93

Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2002; 347: 498-504

Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. Ann Intern Med 1985; 103: 190-195

Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea. Hypertension 2007; 50: 289-291

Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, Caldarelli D. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. Laryngoscope 1999; 109: 1901-1907

Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. Otolaryngol Head Neck Surg 1981; 89: 923-934

Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Jondeau G, Klepetko W, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G, Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Auricchio A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, McDonagh T, McGregor K, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Airnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Document Review, Sechtem U, Al Attar N, Andreotti F, Aschermann M, Asteggiano R, Benza R, Berger R, Bonnet D, Delcroix M, Howard L, Kitsiou AN, Lang I, Maggioni A, Nielsen-Kudsk JE, Park M, Perrone-Filardi P, Price S, Domenech MTS, Vonk-Noordegraaf A, Zamorano JL. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2009; 30: 2493-2537

Gami AS, Rader S, Svatikova A, Wolk R, Herold DL, Huyber C, Winnicki M, Somers VK. Familial premature coronary artery disease mortality and obstructive sleep apnea. Chest 2007; 131: 118-121

Garpestad E, Katayama H, Parker JA, Ringler J, Lilly J, Yasuda T, Moore RH, Strauss HW, Weiss JW. Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas. J Appl Physiol 1992; 73: 1743-1748

Gay P, Weaver T, Loubé D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006; 29: 381-401

Gorcsan J, Gulati VK, Mandarino WA, Katz WE. Color-coded measures of myocardial velocity throughout the cardiac cycle by tissue doppler imaging to quantify regional left ventricular function. *Am Heart J* 1996; 131: 1203-1213

Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, Morehead A, Kitzman D, Oh J, Quinones M, Schiller NB, Stein JH, Weissman NJ. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1086-1119

Guardiola J, Yu J, Hasan N, Fletcher EC. Evening and morning blood gases in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2004; 5: 489-493

Guidry UC, Mendes LA, Evans JC, Levy D, O'Connor GT, Larson MG, Gottlieb DJ, Benjamin EJ. Echocardiographic features of the right heart in sleep-disordered breathing. The Framingham Heart Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 933-938

Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-494

Gulati VK, Katz WE, Follansbee WP, Gorcsan J, III. Mitral annular descent velocity by tissue doppler echocardiography as an index of global left ventricular function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 979-984

Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension. *Circulation* 2005; 111: 614-621

Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1341-1345

He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14

Hedner JA, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1240-1245

Heistad DD, Abboud FM, Mark AL, Schmid PG. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes. Modulation of the chemoreceptor reflex by changes in baroreceptor activity. *J Clin Invest* 1974; 53: 1226-1236

Hla KM, Skatrud JB, Finn L, Palta M, Young T. The effect of correction of sleep-disordered breathing on bp in untreated hypertension. *Chest* 2002; 122: 1125-1132

Hung J, Whitford EG, Hillman DR, Parsons RW. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264

Hussain SF, Love L, Burt H, Fleetham JA. A randomized trial of auto-titrating CPAP and fixed CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea. *Respir Med* 2004; 98: 330-333

Ishizu T, Seo Y, Enomoto Y, Sugimori H, Yamamoto M, Machino T, Kawamura R, Aonuma K. Experimental validation of left ventricular transmural strain gradient with echocardiographic two-dimensional speckle tracking imaging. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 377-385

Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545

Johnson CB, Beanlands RS, Yoshinaga K, Haddad H, Leech J, de Kemp R, Burwash IG. Acute and chronic effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular systolic and diastolic function in patients with obstructive sleep apnea and congestive heart failure. *Can J Cardiol* 2008; 24: 697-704

Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando Si, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-1241

Karatasakis GT, Karagounis LA, Kalyvas PA, Manginas A, Athanassopoulos GD, Aggelakas SA, Cokkinos DV. Prognostic significance of echocardiographically estimated right ventricular shortening in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1998; 82: 329-334

Kaul S, Tei C, Hopkins JM, Shah PM. Assessment of right ventricular function using two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1984; 107: 526-531

Kepez A, Niksarlioglu E, Hazirolan T, Ranci O, Kabul HK, Demir AU, Kaya EB, Kocabas U, Aytemir K, Sahin A, Tokgozoglu L, Nazli N. Early myocardial functional alterations in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Echocardiogr* 2009; 26: 388-396

Kowalski M, Kukulski T, Jamal F, D'hooge J, Weidemann F, Rademakers F, Bijnens B, Hatle L, Sutherland GR. Can natural strain and strain rate quantify regional myocardial deformation? A study in healthy subjects. *Ultrasound Med Biol* 2001; 27: 1087-1097

Krieger J, Grucker D, Sforza E, Chambron J, Kurtz D. Left ventricular ejection fraction in obstructive sleep apnea. Effects of long-term treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1991; 100: 917-921

Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J, Jr., Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29: 375-380

Kusuoka H, Weisfeldt ML, Zweier JL, Jacobus WE, Marban E. Mechanism of early contractile failure during hypoxia in intact ferret heart: Evidence for modulation of maximal Ca^{2+} -activated force by inorganic phosphate. *Circ Res* 1986; 59: 270-282

Lakoumentas JA, Panou FK, Kotseroglou VK, Aggeli KI, Harbis PK. The Tei index of myocardial performance: Applications in cardiology. *Hellenic J Cardiol* 2005; 46: 52-58

Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995; 8: 537-541

Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary artery pressure response to hypoxia in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 193-198

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the european association of echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463

Lin CC, Lin CK, Wu KM, Chou CS. Effect of treatment by nasal CPAP on cardiopulmonary exercise test in obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 2004; 182: 199-212

Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep* 1995; 18: 433-438

Marrone O, Bellia V, Pieri D, Salvaggio A, Bonsignore G. Acute effects of oxygen administration on transmural pulmonary artery pressure in obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 1023-1027

Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2002; 6: 175-193

McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469-473

Mendes LA, Dec GW, Picard MH, Palacios IF, Newell J, Davidoff R. Right ventricular dysfunction: An independent predictor of adverse outcome in patients with myocarditis. *Am Heart J* 1994; 128: 301-307

Miller D, Farah MG, Liner A, Fox K, Schluchter M, Hoit BD. The relation between quantitative right ventricular ejection fraction and indices of tricuspid annular motion and myocardial performance. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 443-447

Milleron O, Pillière R, Foucher A, de Roquefeuil F, Aegerter P, Jondeau G, Raffestin BG, Dubourg O. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: A long-term follow-up study. *Eur Heart J* 2004; 25: 728-734

Modesto KM, Cauduro S, Dispenzieri A, Khandheria B, Belohlavek M, Lysyansky P, Friedman Z, Gertz M, Abraham TP. Two-dimensional acoustic pattern derived strain parameters closely correlate with one-dimensional tissue doppler derived strain measurements. *Eur J Echocardiogr* 2006; 7: 315-321

Moore T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease. Long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-1913

Moore T, Rabben T, Wiklund U, Franklin KA, Eriksson P. Sleep-Disordered Breathing in Men With Coronary Artery Disease. *Chest* 1996; 109: 659-663

Morgenthaler TI, Kapen S, Lee-Chiong T, Alessi C, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Friedman L, Kapur V, Owens J, Pancer J, Swick T. Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2006; 29: 1031-1035

Morris DA, Gailani M, Vaz Pérez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, Özcelik C. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 886-897

Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533

Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 278-285

Naito H, Arisawa J, Harada K, Yamagami H, Kozuka T, Tamura S. Assessment of right ventricular regional contraction and comparison with the left ventricle in normal humans: A cine magnetic resonance study with presaturation myocardial tagging. *Br Heart J* 1995; 74: 186-191

Narkiewicz K, van de Borne PJH, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97: 943-945

Narkiewicz K, van de Borne PJH, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1999; 99: 1183-1189

Oki T, Tabata T, Yamada H, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, Fujinaga H, Sakabe K, Ikata J, Nishikado A, Iuchi A, Ito S. Right and left ventricular wall motion velocities as diagnostic indicators of constrictive pericarditis. *Am J Cardiol* 1998; 81: 465-470

Olschewski H, Hoepfer M, Borst M, Ewert R, Grünig E, Kleber FX, Kopp B, Opitz C, Reichenberger F, Schmeisser A, Schranz D, Schulze-Neick I, Wilkens H, Winkler J, Worth H. Diagnostik und Therapie der chronischen pulmonalen Hypertonie. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 301-330

Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, Tajik AJ. Clinical utility of doppler echocardiography and tissue doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794

Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998; 11: 105-111

Panidis IP, Ren JF, Kotler MN, Mintz G, Iskandrian A, Ross J, Kane S. Two-dimensional echocardiographic estimation of right ventricular ejection fraction in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 911-918

Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: Effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1744-1749

Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384

Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. 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

Pevernagie DA, Stanson AW, Sheedy PF, Daniels BK, Shepard JW, Jr. Effects of body position on the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 179-185

Phillips BG, Narkiewicz K, Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens* 1999; 17

Podszus T, Peter JH, Guilleminault C, von Wichert P. Pulmonary artery pressure during sleep apnea. *Chest* 1990; 97: 81S

Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, Fersini C, Lugaresi E. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15

Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131: 453-459

ResMed GmbH & Co. KG. ResMed Poly-Mesam. Das individuell konfigurierbare kardio-respiratorische Diagnosesystem für die ambulante und stationäre Polygraphie. Poly Mesam Brochure 06/2006; 562006: 4

ResMed GmbH & Co. KG, 2010: Schlafapnoe. http://www.resmed.com/de/patients_and_families/sleep_apnea/sleepapne.html?nc=patients (23.12.2010)

ResMed GmbH & Co. KG, 2010: Quattro FX-Galerie. http://www.resmed.com/de/products/quattro_fx/imagegallery.html?nc=patients&sec=true (23.12.2010)

ResMed GmbH & Co. KG. AutoSet™ & Elite™ Positive Airway Pressure Devices. S9 Series. Welcome Guide, Deutsch 2010; 2: 2

Robinson S, Chia M, Carney AS, Chawla S, Harris P, Esterman AE. Upper airway reconstructive surgery long-term quality-of-life outcomes compared with CPAP for adult obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2009; 141: 257-263

Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: A report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713

Rutherford R, Xie A, Malone S, Liu PP, Douglas Bradley T, Holloway R. Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: Effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338: 1480-1484

Sajkov D, Wang T, Saunders N, Bune A, Neill A, McEvoy RD. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1518-1526

Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152-158

Sanner BM, Konermann M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 2079-2083

Sanner BM, Doberauer C, Konermann M, Sturm A, Zidek W. Pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2483-2487
Sanner BM, Konermann M, Doberauer C, Weiss T, Zidek W. Sleep-disordered breathing in patients referred for angina evaluation - association with left ventricular dysfunction. *Clin Cardiol* 2001; 24: 146-150

Schäfer J. Schnarchen, Schlafapnoe und obere Luftwege. 1. Auflage Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 1996

Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67-70

Scrima L, Broudy M, Nay KN, Cohn MA. Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: Diagnostic potential and proposed mechanism of action. *Sleep* 1982; 5: 318-328

Sforza E, Krieger J. Daytime sleepiness after long-term continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *J Neurol Sci* 1992; 110: 21-26

Shah N, Roux F. The relationship of obesity and obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 2009; 30: 455-65

Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross-sectional results of the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25

Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894-902

Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing as a of hypertension: Fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 353-357

Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106

Skowasch D, Bönner G, Nickenig G. Obstruktive Schlafapnoe als Risikofaktor der Arteriosklerose. *Somnologie* 2009; 13: 215-220

Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-480

Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904

Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87: 1953-1957

Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2101-2106

Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing. In collaboration with the national heart, lung and blood institute national center on sleep disorders research (national institutes of health). *Circulation* 2008; 118: 1080-1111

Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303-307

Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst* 2008; 44: 253-259

Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008; 133: 927-933

Stoylen A. 2011 January 31: Strain rate imaging. Cardiac deformation imaging by ultrasound / echocardiography. Tissue Doppler and Speckle tracking. <http://folk.ntnu.no/stoylen/strainrate/> (Zugriffsdatum: 28.10.2011)

Sullivan C, Berthon-Jones M, Issa F, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 317: 862-865

Tamborini G, Pepi M, Galli CA, Maltagliati A, Celeste F, Muratori M, Rezvanieh S, Veglia F. Feasibility and accuracy of a routine echocardiographic assessment of right ventricular function. *Int J Cardiol* 2007; 115: 86-89

Tavil Y, Kanbay A, Sen N, Ciftci T, Abaci A, Yalcin M, Köktürk O, Cengel A. Comparison of right ventricular functions by tissue doppler imaging in patients with obstructive sleep apnea syndrome with or without hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007; 23: 469-477

Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: A simple and reproducible measure of cardiac function—a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995; 26: 357-366

Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward JB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2011; 9: 838-847

Teske AJ, De Boeck BW, Olimulder M, Prakken NH, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic assessment of regional right ventricular function: A head-to-head comparison between two-dimensional and tissue doppler-derived strain analysis. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21: 275-283

Teske AJ, Cox MG, De Boeck BW, Doevendans PA, Hauer RN, Cramer MJ. Echocardiographic tissue deformation imaging quantifies abnormal regional right ventricular function in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 920-927

Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, Velthuis BK, Martens EP, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. *Eur Heart J* 2009; 30: 969-977

Thalhofer S, Kaufmann U, Dorow P. Hemodynamic changes with and without CPAP-ventilation in patients with sleep apnea. *Pneumologie* 1991; 45 Suppl 1: 293-295

Tugcu A, Guzel D, Yildirimturk O, Aytakin S. Evaluation of right ventricular systolic and diastolic function in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea syndrome without hypertension. *Cardiology* 2009; 113: 184-192

Tugcu A, Yildirimtürk O, Tayyareci Y, Demiroglu C, Aytakin S. Evaluation of subclinical right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients using velocity vector imaging. *Circulation* 2010; 74: 312-319

Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen Br, Smiseth OA. Myocardial strain by doppler echocardiography: Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-1164

van der Zwaan HB, Geleijnse ML, McGhie JS, Boersma E, Helbing WA, Meijboom FJ, Roos-Hesselink JW. Right ventricular quantification in clinical practice: Two-dimensional vs. three-dimensional echocardiography compared with cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 656-664

Vardan S, Dunsky MH, Hill NE, Mookherjee S, Smulyan H, Warner RA. Systemic systolic hypertension in the elderly: Correlation of hemodynamics, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1030-1034

Varol E, Akcay S, Ozaydin M, Ozturk O, Cerci S, Sahin U. Influence of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and global function: Sleep apnea and myocardial performance index. *Heart Vessels* 2010; 25: 400-404

Voelkel NF. Mechanisms of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 1186-1195

Waggoner AD, Bierig SM. Tissue doppler imaging: A useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-1152

Williams AJ, Houston D, Finberg S, Lam C, Kinney JL, Santiago S. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1019-1022

Wittig RM, Romaker A, Zorick FJ, Roehrs TA, Conway WA, Roth T. Night-to-night consistency of apneas during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 244-246

Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K, Wayakama H, Katada M, Kobayashi T. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 311-312

Yetkin O, Kunter E, Gunen H. CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing* 2008; 12: 365-367

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235

Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-1752

Danksagung

Ich möchte mich an erster Stelle ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dirk Skowasch für die Bereitstellung des Themas, die freundliche fachliche Unterstützung und die abschließende Begutachtung dieser Arbeit bedanken.

Mein weiterer Dank gilt meinem Betreuer Herrn PD Dr. med. Christoph Hammerstingl für die freundliche Betreuung sowie dem gesamten Echokardiographie-Team für die Unterstützung bei der Planung und Durchführung der echokardiographischen Untersuchungen. Des Weiteren danke ich Herrn Dr. med. Robert Schueler für die freundliche und engagierte fachliche Beratung bei den statistischen Auswertungen.

Frau Karin Springmann und dem gesamten Schlaflabor-Team danke ich für die stets freundliche und fachliche Unterstützung bei der Erstellung und Auswertung der polysomnographischen und polygraphischen Studien.

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Georg Nickenig, Direktor der Medizinischen Klinik II, dass er es mir ermöglicht hat, in seiner Klinik die Grundlagen dieser Promotion zu erarbeiten.

Abschließend bedanke ich mich bei meiner ganzen Familie, insbesondere bei meinen Eltern und meiner Freundin, ohne deren freundliche, liebenswerte und konsequente Unterstützung während der gesamten Studienzeit mein Medizinstudium, und somit auch die Anfertigung dieser Promotion nicht möglich gewesen wären.