

Autonome Dysregulation aufgrund einer Arteriosklerose-
bedingten Störung der carotiden Baro- und
Chemorezeptorfunktion
Pathophysiologische und klinische Implikationen

Kumulative Habilitationsschrift

zur

Erlangung der Venia legendi

für das Fach

„Humanmedizin“

vorgelegt am 08.09.2020

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von

Dr. med. Sven Rupprecht M.Sc.

aus Leinefelde

Gutachter

- 1.) Prof. Dr. Otto Witte, Jena
- 2.) Prof. Dr.-Ing. habil. Jens Haueisen
- 3.) Prof. Dr. Thomas Penzel, Berlin

Erteilung der Lehrbefähigung am 08.02.2022

Inhaltsverzeichnis

1.	Kurze Einführung in die Thematik	5
1.1	Autonome Dysregulation und kardiovaskuläres Risiko	5
1.2	Baro- und Chemoreflex als wesentliche Komponenten der zerebralen Kreislauf- und Atemregulation und ihrer Störungen	7
1.2.1	Baroreflex	7
1.2.2	Chemoreflex	8
1.3	Methodische Ansätze zur Charakterisierung der autonomen Funktion	12
1.3.1	Herzfrequenzvariabilität	12
1.3.2	Spontane Baroreflexsensitivität	15
1.3.3	Chemoreflexsensitivität	16
1.4	Ziele der Arbeit	18
2.	Autonome Dysregulation bei arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen des Bulbus caroticus und der proximalen Arteria carotis interna	22
2.1	Störung der Barorezeptorfunktion	22
2.2	Störung der Chemorezeptorfunktion	23
2.2.1	Störung der respiratorischen Chemoreflexsensitivität	23
2.2.2	Störung der kardial-autonomen Chemoreflexsensitivität	27
3.	Klinische Konsequenzen der autonomen Dysregulation	29
3.1	Effekte einer autonomen Dysregulation aufgrund arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen des Bulbus caroticus und der proximalen Arteria carotis interna auf das kardiovaskuläre Risikoprofil	29
3.2	Systemische Entzündungsreaktion als Folge einer autonomen Dysregulation bei arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen des Bulbus caroticus und	31

	der proximalen Arteria carotis interna	
3.3	Septisch/infektiöse Komplikationen nach koronarer Bypass-Operation	35
	aufgrund einer Störung des Chemoreflexes bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung	
4.	Effekte einer elektiven Carotisrevaskularisation (Thrombendarteriektomie vs. perkutaner transluminale Angioplastie) auf Baro- und Chemorezeptorstörung und autonome Dysregulation bei Patienten mit asymptomatischer extrakranieller Stenose der proximalen Arteria carotis interna	38
5.	Zusammenfassung und Ausblick	42
6.	Literaturverzeichnis	45
7.	Danksagung	58
8.	Ehrenwörtliche Erklärung	59
9.	Der Arbeit zugrunde liegende Publikationen, Editorials und Comments	61

1. Kurze Einführung in die Thematik

1.1 Autonome Dysregulation und kardiovaskuläres Risiko

Kardiovaskuläre Ereignisse sind die häufigste Todesursache in den modernen Industrienationen und bedingen 40% aller Sterbefälle in Deutschland (Finger, Busch et al. 2016). Im primär- und sekundärprophylaktischen Ansatz kommt somit der Modifikation der kardiovaskulären Risikofaktoren die größte Bedeutung zu. Kardiometabolische Erkrankungen wie Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, Hypercholesterinämie, systemische Entzündungsreaktion, aber auch Aspekte des Lebensstils, wie körperliche Bewegung, Übergewicht, Rauchen und Alkoholkonsum haben einen direkten oder indirekten Einfluss auf den arteriosklerotischen Gefäßumbau und sind somit Hauptrisikofaktoren für Herzinfarkt und Schlaganfall (Finger, Busch et al. 2016).

Neben den etablierten arteriosklerotischen Risikofaktoren scheint eine Störung der Funktion des autonomen Nervensystems mit seinem sympathischen und parasympathischen Anteil ein wesentlicher Mediator kardiovaskulärer Ereignisse zu sein. So ist in populationsbezogenen Studien eine autonome Dysregulation mit einer erhöhten kardiovaskulären und Gesamtmortalität assoziiert und somit ein wesentlicher prognostischer Faktor für die kardiovaskuläre Gesundheit (Tsuji, Venditti et al. 1994, Tsuji, Larson et al. 1996, Dekker, Schouten et al. 1997, de Bruyne, Kors et al. 1999, Dekker, Crow et al. 2000, Barthelemy, Pichot et al. 2007, Xhyheri, Manfrini et al. 2012). Eine autonome Dysregulation, charakterisiert durch Sympathoexzitation und Verlust des vagalen Tonus, bewirkt systemisch eine Verstärkung der etablierten kardiovaskulärer Risikofaktoren inklusive Hypertonus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und systemischer Entzündungsreaktion. Auf vaskulärer Ebene verstärkt eine autonome Dysregulation die endotheliale Dysfunktion mit Reduktion der Vasodilatationsleistung und forciert dadurch im Zusammenspiel mit der erhöhten

systemischen Entzündungsreaktion und vermehrten Produktion von Sauerstoffradikalen den arteriosklerotischen Gefäßumbau (Sheng and Zhu 2018).

Eine wesentliche Prädilektionsstelle der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen ist, aufgrund des ungünstigen hämodynamischen Strömungsprofils, der Bulbus caroticus mit der Aufzweigung in den internen und externen Carotisast. Der Bulbus caroticus ist Sitz der carotiden Baro- und Chemorezeptoren, als wesentliche Komponenten der autonomen phasischen und tonischen Kreislauf- und Atemregulation. Hypothetisch können arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen im Bereich des Bulbus mit der Funktion dieser Rezeptoren interferieren und über eine Störung der autonomen Regulation das kardiovaskuläre Risiko verstärken (Doux and Yun 2005).

Obwohl arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen der Arteria carotis mit einem Risiko von 2-3% pro Jahr die häufigste Ursache für einen atherothrombotischen Schlaganfall sind, (Rothwell 2000), ist die Inzidenz für kardiovaskuläre Ereignisse mit 10% pro Jahr bei diesen Patienten deutlich höher (Rothwell 2000). Des Weiteren bestimmen insbesondere die kardiovaskulären und nicht die zerebrovaskulären Ereignisse das Langzeitüberleben von Patienten mit Carotisstenosen (Cohen, Hobson et al. 1993, Sabeti, Schlager et al. 2007). Die Ursache für die unterschiedliche Häufigkeit kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse bei diesen Patienten ist unklar (Sabeti, Schlager et al. 2007). Inwieweit hier ein kausaler Zusammenhang zwischen autonomer Dysregulation aufgrund einer durch die Arteriosklerose bedingten Baro- und Chemorezeptorstörung und dem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit Carotisstenose besteht, ist, obwohl plausibel (Doux and Yun 2005), bisher nicht ausreichend untersucht.

1.2 Baro- und Chemoreflex als wesentliche Komponenten der zerebralen Kreislauf- und Atemregulation und ihrer Störungen

1.2.1 Baroreflex

Der Baroreflex hält den systemischen Blutdruck unter verschiedenen Anforderungen an das Herz-Kreislaufsystem um einen Sollwert konstant und ist eine wesentliche Komponente der adaptiven aber auch langfristigen Blutdruckregulation (Lanfranchi and Somers 2002). Die arteriellen carotiden Barorezeptoren, als maßgebliche Messfühler des Regelkreises, sprechen als Pressorezeptoren in der Gefäßwandwand auf pulsatile arterielle Dehnungsreize an, wobei das Maß der Aktivierung vom Grad der Gefäßwanddehnung und somit vom arteriellen Blutdruck abhängig ist (Lanfranchi and Somers 2002). Über den vagal vermittelten efferenten Schenkel des Baroreflexes werden direkt, über Anpassung von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen, sowie indirekt über Modulation der sympathischen Gefäßinnervation, der periphere Gefäßwiderstand und systemische Blutdruck im Sinne einer negativen Feedbackschleife um einen Sollwert konstant gehalten (Lanfranchi and Somers 2002). Die Effektivität dieses Regelkreises, d.h. die Baroreflexsensitivität, wird dabei maßgeblich durch das Ansprechverhalten der arteriellen Barorezeptoren determiniert (Lanfranchi and Somers 2002). Die Baroreflexsensitivität kann anhand der Baroreflex-vermittelten beat-to-beat Oszillationen der Herzfrequenz, z.B. über die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität (siehe auch Kapitel 1.3), in Abhängigkeit von Blutdruckschwankungen erfasst werden (deBoer, Karemaker et al. 1987, Lanfranchi and Somers 2002, Laude, Elghozi et al. 2004, Rupprecht, Finn et al. 2016). Eine verminderte Baroreflexsensitivität, d.h. ein vermindertes Ansprechverhalten der Barorezeptoren bei normotensiven Blutdruckwerten, bedingt eine Sollwertverschiebung der Baroreflex-vermittelten systemisch-arteriellen Blutdruckregulation in Richtung höherer Sollblutdruckwerte (Lanfranchi and Somers 2002, Cooper, Pearson et al. 2005, Doumas, Guo et al. 2009). Die Abschwächung des afferenten Inputs von den

Barorezeptoren bedingt weiterhin eine Störung der Reflexefferenz im Sinne eines auf Hirnstammniveau (Nucleus tractus solitarii) vermittelten, verminderten zentral-vagalen Tonus (Lanfranchi and Somers 2002).

Der verminderte zentral-vagale Tonus ist wahrscheinlich ursächlich für die beobachtete erhöhte Mortalität bei Patienten mit verminderter Baroreflexsensitivität und kardiovaskulären Erkrankungen (La Rovere, Bigger et al. 1998, Lanfranchi and Somers 2002). Insbesondere scheint eine verminderte Baroreflexsensitivität und verminderter zentral-vagaler Tonus mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten höhergradiger Herzrhythmusstörungen in diesem Patientengut assoziiert zu sein. Die Ursache der Assoziation ist unklar, wahrscheinlich spielt eine sympathische Dysinhibition eine maßgebliche Rolle in der Vermittlung dieser proarrhythmogenen Effekte (Lanfranchi and Somers 2002).

Bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen im Bereich des Bulbus caroticus bzw. des proximalen Abschnittes der Arteria carotis interna ist, aufgrund einer verminderten Dehnbarkeit der Gefäßwand, die Ansprechrate der Barorezeptoren auf pulsatile Dehnungsreize reduziert (Milei, Lavezzi et al. 2009). Eine verminderte Baroreflexsensitivität ist schon bei leichtgradigen, subklinischen arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen (erhöhte Intima-Media-Dicke in der Dopplersonographie) nachweisbar (Gianaros, Jennings et al. 2002). Die verminderte Baroreflexsensitivität geht auch hier mit einer Störung der Efferenz des Baroreflexes, d.h. vermindertem zentral-vagalen Tonus, einher. (Chao, Chern et al. 2003, Nasr, Pavy-Le Traon et al. 2005, Eiken, Nowak et al. 2006, Rupprecht, Finn et al. 2019).

1.2.2 Chemoreflex

Der periphere Chemoreflex kontrolliert über eine negative Feedbackschleife Atemfrequenz und Atemtiefe primär in Abhängigkeit von der arteriellen Sauerstoffspannung. Eine

Reflexaktivierung, z.B. über einen hypoxischen Stimulus, bedingt eine Steigerung des Atemantriebs mit konsekutiver Hyperventilation. Neben dieser respiratorischen Komponente ist der periphere Chemoreflex auch ein wesentlicher Modulator der Aktivität des autonomen Nervensystems. So geht eine gesteigerte Reflexantwort mit einer sympathischen Aktivierung und Steigerung von Herzfrequenz, des Herzminutenvolumens, des peripheren Gefäßwiderstands und des systemischen Blutdrucks einher (Kara, Narkiewicz et al. 2003).

Diese kardiorespiratorische Kopplung wird auf Hirnstammniveau als Interaktion zwischen dem respiratorischen (ventral-respiratorische Neuronengruppe inklusive Prä-Bötzinger-Kernkomplex und den Arealen der rostroventrolateralen Medulla) und kardiovaskulären Netzwerk (rostroventrolateralen Medulla, Locus coeruleus, Nucleus tractus solitarii) vermittelt (Prabhakar 2001). Der Chemoreflex interagiert außerdem mit dem Baroreflex (Nucleus tractus solitarii) wobei der Baroreflex inhibitorische Eigenschaften auf die Chemoreflexaktivität aufweist. Eine verminderte Baroreflexaktivität führt zu einer Dysinhibition des Chemoreflexes und kann dadurch Atemantrieb und sympathische Aktivierung verstärken (Heistad, Abboud et al. 1974, Heistad, Abboud et al. 1975, Donoghue, Felder et al. 1984, Henry, Lu et al. 1998, Halliwill, Morgan et al. 2003).

Die wichtigsten Messfühler des Regelkreises sind die peripheren arteriellen Chemorezeptoren im Glomus caroticum (Typ I Glomus-Zellen), welche primär den Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut messen (Kara, Narkiewicz et al. 2003). Ein Abfall des Sauerstoffpartialdruckes durch Hypoxie bzw. Ischämie bedingt eine vermehrte Aktivität der Chemorezeptoren und über den verstärkten afferenten Input eine Aktivierung des zentralen kardiorespiratorischen Netzwerks mit efferenter Steigerung des Atemantriebes und sympathischer Aktivierung (Kara, Narkiewicz et al. 2003).

Die Chemoreflexsensitivität wird analog zur Baroreflexsensitivität maßgeblich über das Ansprechverhalten der arteriellen peripheren Rezeptoren im Glomuskörperchen (hier

Chemorezeptoren) determiniert. Die respiratorische als auch die kardiale-autonome Komponente der Chemoreflexsensitivität sind getrennt messtechnisch zugänglich (siehe Kapitel 1.3.3). Die respiratorische Chemoreflexsensitivität kann über die Veränderung der Atemfrequenz bzw. des Atemzugvolumens bei definierten hypoxischen Stimuli bestimmt werden. Die kardial-autonome Chemoreflexsensitivität lässt sich über Veränderung der Herzfrequenz bzw. Herzfrequenzvariabilität nach einem hyperoxischen Stimulus verifizieren (Schmidt, Francis et al. 2005, Rupprecht, Finn et al. 2016).

Respiratorisch führt eine verminderte Chemoreflexsensitivität, z. B. nach chirurgischer Denervation der Glomuskörperchen, aufgrund einer verminderten Kreisverstärkung (loop gain) des Reflexbogens zu einem verminderten Atemantrieb mit verringerter hypoxisch-ventilatorischer Response (d.h. Reflexaktivierung erst bei niedrigeren Sauerstoffpartialdrücken). Daraus resultiert eine Hypoventilation (Kriechverhalten des Regelkreises bei vermindertem loop gain). Die atemregulatorische Termination der jeweiligen Apnoe-Hypoventilationphasen erfolgt dann primär über zentrale, CO₂-vermittelte Mechanismen (Anstieg des CO₂-Partialdruck als atemsensitiver Stimulus) (Nakayama, Smith et al. 2003, Timmers, Wieling et al. 2003).

Umgekehrt führt eine tonisch erhöhte Aktivität des peripheren Chemorezeptors zu einer gesteigerten Chemoreflexsensitivität. Die gesteigerte Chemoreflexsensitivität bedingt, aufgrund des erhöhten loop gain des Reflexbogens, eine Steigerung des Atemantriebes. Die daraus resultierende Hyperventilation führt zur ventilatorischen Instabilität mit periodischer Atmung und reflektorischer zentraler Apnoe (erhöhte Schwingungsneigung des Regelkreises bei erhöhtem loop gain). Die Hyperventilation bedingt ein vermehrtes Abatmen des CO₂, wobei der Abfall des CO₂-Partialdruck unter die Apnoe-Schwelle in die reflektorische Apnoekomponente mündet (Nakayama, Smith et al. 2003, Timmers, Wieling et al. 2003).

Kardial-autonom bedingt eine erhöhte Chemoreflexsensitivität eine sympathische Überaktivität. Diese trägt als neurogene Komponente ursächlich zur Entwicklung eines arteriellen essentiellen (primären) Hypertonus bei (Trzebski, Tafil et al. 1982, Cooper, Pearson et al. 2005, Abdala, McBryde et al. 2012, Fisher and Paton 2012, Sinski, Lewandowski et al. 2012), Bei Erkrankungen wie chronischer Niereninsuffizienz oder schlafbezogenen Atemstörungen, die mit einer erhöhten Chemoreflexsensitivität einhergehen, kann die sympathische Aktivierung zusätzlich zur Fixierung eines sekundären Hypertonus beitragen (Somers and Abboud 1993, Narkiewicz, van de Borne et al. 1999, Cutler, Swift et al. 2004, Hering, Zdrojewski et al. 2007, Despas, Detis et al. 2009, Freet, Stoner et al. 2013). Die aus einer gesteigerten Chemoreflexsensitivität resultierende sympathischen Überaktivität bedingt außerdem ein erhöhtes Risiko für höhergradige Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz oder koronarer Herzerkrankung (Narkiewicz, Pesek et al. 1999, Hennersdorf, Niebch et al. 2000, Hennersdorf, Niebch et al. 2002, Kara, Narkiewicz et al. 2003, Budeus, Hennersdorf et al. 2004, Budeus, Hennersdorf et al. 2006, Despas, Detis et al. 2009, Despas, Lambert et al. 2012).

Die Blutversorgung der carotiden Chemorezeptoren im Glous caroticum erfolgt direkt aus der Gefäßwand entspringenden Arterien bzw. Arteriolen (Jago, Heath et al. 1982). In Autopsieuntersuchungen von Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen der Arteria carotis findet sich unabhängig vom Alter deutliche morphologische Veränderung der Glomuskörperchen und der zuführenden Arterien. Die Veränderungen umfassen neben Atrophie und Fibrose des Glomuskörpers selbst, eine verminderte Vaskularisierung, atrophische Veränderungen der versorgenden Nerven sowie eine deutliche Störung der arteriellen Gefäßtextur mit fibrointimaler Hyperplasie und Lumeneinengung (Milei, Lavezzi et al. 2009). Die Veränderungen der zuführenden Gefäße, zusammen mit der verminderten Vaskularisierung des Glomuskörperchens, legen einen verminderten lokalen Blutfluss zum

bzw. im Glomuskörperchen nahe. Eine Minderperfusion mit konsekutiver Ischämie des Glomuskörperchens würde dann als systemische Hypoxie fehlinterpretiert und reflektorisch Chemoreflexsensitivität und Atemantrieb gesteigert werden (Ding, Li et al. 2007, Kumar and Prabhakar 2007, Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Ding, Li et al. 2011). Somit ist bei Patienten mit arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen im Bereich des Bulbus caroticus bzw. des proximalen Abschnittes der Arteria carotis interna, hypothetisch, eine Störung der peripheren Chemorezeptoren zu erwarten (Doux and Yun 2005). Während der Einfluss der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen auf die Aktivität des carotiden Barorezeptoren in Ansätzen verstanden ist (Chao, Chern et al. 2003, Nasr, Pavy-Le Traon et al. 2005, Eiken, Nowak et al. 2006), sind die potenziellen Auswirkungen der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen auf die peripheren Chemorezeptoren im Glomus caroticum bisher nicht untersucht.

1.3 Methodische Ansätze zur Charakterisierung der autonomen Funktion

1.3.1 Herzfrequenzvariabilität

Die durch das autonome Nervensystem vermittelte Modulation der Herzfrequenz ist ein leicht zugänglicher und etablierter Index der autonomen Funktion. Basierend auf einer EKG-Standardableitung können spontane Fluktuationen der Herzfrequenz und die Herzfrequenzvariabilität (d.h. spontane Veränderungen des zeitlichen Abstandes zwischen zwei Herzschlägen, Heart Rate Variability: HRV) nach entsprechender Artefaktkorrektur (z.B. Interpolation der RR-Abstände bei Extrasystolen) und Überführung in eine normale Intervallfolge (NN-Intervall: Abstand zweier normaler Herzschläge, normal to normal) analysiert werden (Abb.1). Die Parameter der HRV können in der Zeit- und Frequenzdomäne ausgewertet werden, wobei die HRV-Indices verschiedenen Funktionszuständen des autonomen Nervensystems zugeordnet werden können (Camm, Malik et al. 1996). Dadurch

sind auch die wesentlichen autonom-efferenten Effekte aufgrund einer Störung des Baro- und Chemoreflexes einer Analyse zugänglich.

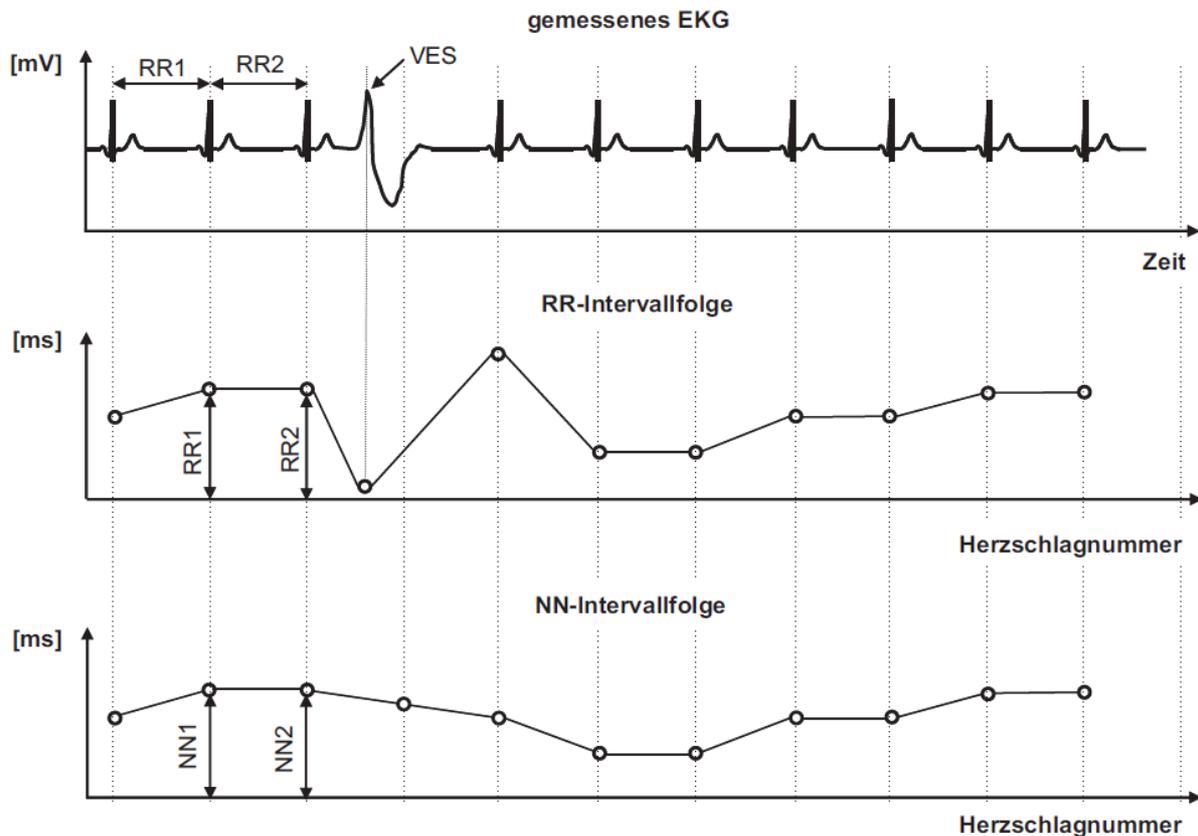


Abb. 1 Signalvorbereitung vom EKG zur NN-Intervallfolge (NN-Intervall: Abstand zweier normaler Herzschläge, normal to normal) : Aus dem als Rohsignal gemessenen EKG (Oben) werden die Zeitpunkte der Herzschläge detektiert und in eine RR-Intervallfolge überführt (Mitte). Nach Artefaktkorrektur und Interpolation einer ventrikulären Extrasystole (VES) wird eine normale Intervallfolge erzeugt (Unten), die als Grundlage der HRV-Analyse dient (Hoyer 2009), © 2019 Elsevier.

Die HRV-Indices in der Zeitdomäne sind verschiedene Streuungsmaße, die die Verteilung (Histogramme) der NN-Intervalle der Messreihe quantifizieren (Abb.2). Dabei werden die SDNN (Standardabweichung aller NN-Intervalle) als Maß der Gesamtvariabilität der HRV primär der sympathischen Modulation bzw. die RMSSD (Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten NN-Intervallen) der parasympathischen Modulation der HRV zugeordnet (Camm, Malik et al. 1996).

In der Frequenzdomäne wird spektralanalytisch, z.B. mit diskreter Fouriertransformation, das Leistungsspektrum (spektrale Leistungsdichte) der NN-Intervallfolge in verschiedenen Frequenzbereichen berechnet. Dabei werden 4 verschiedene HRV-Frequenzbänder unterschieden (TP: total power 0.003-0.4 Hz, VLF: very low frequency 0.003-0.04 Hz, LF: low frequency 0.04-0.15 Hz, HF: high frequency 0.15-0.4 Hz) (Camm, Malik et al. 1996). Die Bandleistung im HF-Band lässt sich dabei der parasympathischen, primär Baroreflex-vermittelten Modulation der Herzfrequenz zuordnen. Im LF-Band finden sich sowohl parasympathisch als auch sympathisch vermittelte HRV-Anteile. Das Verhältnis zwischen HF und LF Bandleistung ist ein Marker der sympathovagalen Balance. Den HRV-Oszillationen im VLF Band liegen multifaktorielle Einflüsse inklusive sympathischen Regulation, hormonelle und thermoregulatorische Rhythmen als auch der Chemoreflex zu Grunde (1996, Xhyheri, Manfrini et al. 2012).

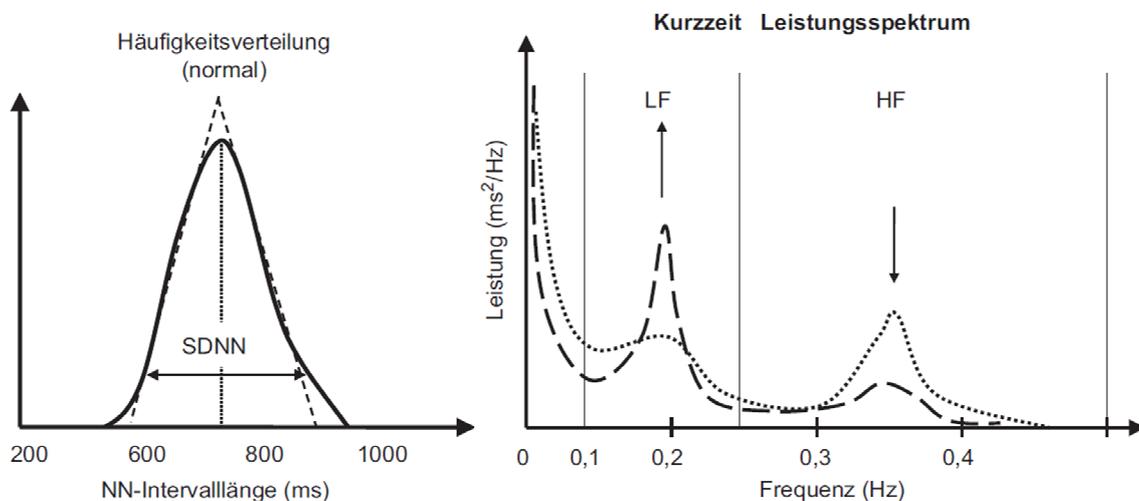


Abb. 2 Schematische Darstellung der Prinzipien der HRV-Berechnung in der Zeit- (links) und Frequenzdomäne (rechts).

Linke Abbildung: Häufigkeitsverteilung (Histogramm) der NN-Intervalle. Die SDNN entspricht der einfachen Standardabweichung der NN-Intervalle. Rechte Abbildung: Typische spektrale Leistungsspektren der HRV mit deutlichem vagalen Ruhегipfel (Gipfel im HF-Band, gepunktete Linie) und Verschiebung der sympathovagalen Balance nach orthostatischer Belastung (gestrichelte Linie, die Verschiebung der spektralen HRV Bandleistungen für das LF und HF-Band sind durch Pfeile gekennzeichnet) (Hoyer 2009), © 2019 Elsevier.

1.3.2 Spontane Baroreflexsensitivität

Die Effektivität des Baroreflexes um auf Blutdruckänderungen zu reagieren, wird als Baroreflexsensitivität gemessen und drückt die inverse Veränderung der Herzfrequenz in Bezug auf Anstieg bzw. Abfall des Blutdrucks aus. Dabei können stimulative Verfahren zur Bestimmung der Baroreflexsensitivität und Messungen der spontanen Baroreflexsensitivität unterschieden werden (deBoer, Karemaker et al. 1987, Parlow, Viale et al. 1995).

Mittels stimulativer Verfahren wird die Änderung der Herzfrequenz nach Blutdrucksteigerung z.B. mittels eines α -Sympathomimetikums (Oxford-Methode) bzw. Stimulation der carotiden Barorezeptoren über eine cervicale Unter/überdruckdruckmanschette (neck chamber) gemessen (Parlow, Viale et al. 1995). Beide Verfahren beinhalten bei Patienten mit höhergradigen Carotistenosen das unkalkulierbare Risiko der Induktion zerebrovaskulärer Ereignisse.

Die Bestimmung der spontanen Baroreflexsensitivität mittels simultaner, fingerplethysmographischer, kontinuierlicher Aufzeichnung von Blutdruck und EKG bietet sich hier als sichere Alternative mit vergleichbarer Validität an. Im Gegensatz zu den stimulativen Verfahren, wo über eine deutliche Steigerung des Blutdrucks die maximale Reflexauslenkung charakterisiert wird, kann hierbei die Baroreflexaktivität in Abhängigkeit von kleinen, spontanen Änderungen des Blutdruckes rund um den Baroreflexsetpoint (Sollwertblutdruck) gemessen werden (Parlow, Viale et al. 1995, Milic, Sun et al. 2009). Die Bestimmung der spontanen Baroreflexsensitivität erfolgt näherungsweise aus der HRV und der systolischen Blutdruckvariabilität (Blood Pressure Variability (BPV) bei paralleler Aufzeichnung. In der Zeitdomäne wird aus einer Folge von 3 oder mehr Herzschlägen, in denen der systolische Blutdruck und das RR-Intervall in gleicher Richtung ansteigen oder abfallen, deren Zusammenhang als Baroreflexsensitivität bestimmt (Sequenzmethode). In der Frequenzdomäne lässt sich die Baroreflexsensitivität aus dem Zusammenhang der

Leistungsspektren von HRV und systolischer BPV bestimmen. Dieser Zusammenhang kann sowohl für den HF als auch den LF Bereich bestimmt werden (α_{HF} und α_{LF} als Ausdruck der Verhältnisses zwischen BPV und HRV in den jeweiligen Frequenzbändern), um den Beitrag der unterschiedlichen Anteile des autonomen Nervensystems einschätzen zu können. Die zur Berechnung herangezogenen hochfrequenten Schwingungsanteile (α_{HF}) aus HRV und BPV werden überwiegend parasympathisch, die niederfrequenten Anteile (α_{LF}) hingegen sowohl sympathisch als auch parasympathisch vermittelt (deBoer, Karemaker et al. 1987).

1.3.3 Chemoreflexsensitivität

Sowohl die respiratorische als auch die kardial-autonome Komponente der peripheren Chemoreflexsensitivität sind getrennten Analysen zugänglich (Schmidt, Francis et al. 2005).

Die Bestimmung der respiratorischen Chemoreflexsensitivität erfolgt im klassischen Ansatz über die Messung der transienten hypoxischen Atemantwort als lineare Funktion der maximalen Ventilation und arteriellen Sauerstoffsättigung nach Stickstoffinhalation in steigender Konzentration (Schmidt, Francis et al. 2005). Dieses Vorgehen beinhaltet bei Patienten mit höhergradigen Carotisstenosen und gestörter zerebraler Autoregulation das unkalkulierbare Risiko einer zerebralen Hypoxie bzw. Ischämie (Chaves, Hreib et al. 2006). Alternativ dazu bietet sich die polysomnographische Einschätzung der nächtlichen Atemaktivität an. Eine erhöhte respiratorische Chemoreflexsensitivität geht aufgrund des gesteigerten Atemantriebes mit einer zentralen Atemregulationsstörung mit periodischem Atemmuster einher (siehe auch Kapitel 1.2.2). Die zentrale Atemregulationsstörung tritt primär nachts auf, wenn die Atmung nicht unter willentlicher sondern homöostatischer Kontrolle ist (zentrale Schlafapnoe) (Kara, Narkiewicz et al. 2003). Der Schweregrad der zentralen Atemregulationsstörung wird polysomnographisch durch den zentralen Apopnoe/Hypopnoe-Index (AHI = ApnoenHypopnoen/h) quantifiziert. Solch eine zentrale Atemregulationsstörung tritt z. B. bei chronischer Herzinsuffizienz als Cheyne-Stokes

Atmung auf. Der zentrale AHI korreliert dabei mit der respiratorischen Chemoreflexsensitivität bestimmt mittels klassischen Ansätzen (Ponikowski, Anker et al. 1999, Ponikowski, Chua et al. 2001, Arzt, Harth et al. 2003, Schmidt, Francis et al. 2005).

Die kardial-autonome Chemoreflexsensitivität, d.h. durch die sympathische Aktivierung vermittelten autonomen Effekte, kann über Veränderung der HRV nach einem hyperoxischen Stimulus (kontinuierliche Sauerstoffgabe mit 10 l/min) bestimmt werden (Schmidt, Francis et al. 2005, Rupprecht, Finn et al. 2016). Durch die Hyperoxygenisierung erfolgt eine funktionelle Deaktivierung der peripheren Chemorezeptoren, was eine sofortige Abnahme des Sympathikotonus zur Folge hat. Das Ausmaß der HRV-Veränderung unter Hyperoxygenisierung im Vergleich zur normoxischen Raumluftventilation (hyperoxisches HRV ratio im TP, VLF, LF und HF Frequenzband) ist ein Index der kardial-autonomen Chemoreflexsensitivität (Schmidt, Francis et al. 2005, Rupprecht, Finn et al. 2016).

1.4 Ziele der Arbeit

Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit höhergradigen arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen der A. carotis ist deutlich höher als die Inzidenz zerebrovaskulärer Ereignisse (Rothwell 2000). Die Ursache des unterschiedlichen kardio- und zerebrovaskulären Risikos ist unklar. Ein potenzieller Mediator des erhöhten kardiovaskulären Risiko in diesem Patientengut könnte eine lokal-arteriosklerotisch bedingte Störung der Funktion des autonomen Nervensystems sein (Doux and Yun 2005).

Potenzielle Ursache der autonomen Dysregulation ist eine durch die arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen in der Arteria carotis bedingte Störung der carotiden Baro- und Chemorezeptoren als wesentliche Komponenten der Kreislauf- und Atemregulation. Der Einfluss der arteriosklerotischen Gefäßveränderungen auf die Funktion des carotiden Baro- und Chemorezeptors ist unklar.

Hypothetisch lässt eine durch die Arteriosklerose bedingte vermehrte Rigidität der Gefäßwand eine Störung der Barorezeptoren, sowie eine durch Minderperfusion des Glomus caroticus bedingte Chemorezeptorstörung erwarten (Doux and Yun 2005). Die Störung der Rezeptoren, als maßgeblicher Bestandteil des afferenten Schenkels des Baro- bzw. Chemoreflexes, bedingt dann eine autonome Dysregulation, welche sich in der HRV, als globaler Marker des autonomen Tonus, widerspiegelt. Autonome Dysregulation mit Sympathikoexzitation und Verlust des vagalen Tonus verstärken dann das kardiovaskuläre Risikoprofil (Doux and Yun 2005).

Eine Revaskularisierung der stenotischen Gefäße lässt theoretisch die Reversibilität der autonomen Dysfunktion erwarten. Revaskularisierende Therapieoptionen sind die bezüglich einer Schlaganfallprävention nahezu äquivalenten Verfahren der transluminalen Thrombendarteriektomie (TEA) und der perkutanen Karotisangioplastie (PTA) mit

Stenteinlage bei gleichem periprozeduralen Risiko (Jeng, Liu et al. 2008). Beide Verfahren unterscheiden sich aber substantiell im interventionellen Procedere sowie im Hinblick auf die postinterventionellen Veränderungen der Gefäßstruktur, was einen unterschiedlichen Einfluss der Methoden auf Chemo- und Barorezeptorfunktion erwarten lässt.

Ziele der Arbeit waren die Untersuchung

- 1) der autonomen Funktion bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen im Bulbus caroticus und proximalen Abschnitt der Arteria carotis interna.
- 2) potenzieller Konsequenzen der autonomen Dysregulation hinsichtlich der Verstärkung kardiovaskulärer Risikofaktoren bei diesen Patienten.
- 3) des Beitrages einer bisher nicht untersuchten Chemoreflexstörung auf die postoperative Morbidität nach elektiver koronarer Bypass-OP bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung.
- 4) der Effekte einer elektiven Carotisrevaskularisation (Thrombendarteriektomie vs. perkutaner transluminale Angioplastie) auf die autonome Funktion bei Patienten mit asymptomatischer extrakranieller Stenose der Arteria carotis.

Zu 1 und 2) Zur Beantwortung dieser Fragestellungen wurden in einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie bei n=105 Patienten mit einer asymptomatischen Carotisstenose unterschiedlichen Schweregrades (mindestens $\geq 50\%$ Lumeneinengung nach NASCET-Kriterien) HRV und Chemoreflexsensitivität standardisiert untersucht. Bei allen Patienten wurden Komorbiditäten systematisch erfasst und mittels Blutentnahme die Entzündungsmarker als paraklinische atherogene Risikofaktoren bestimmt (Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Ehrhardt, Schwab et al. 2015, Rupprecht, Finn et al. 2019).

Zu 3) Primäres Ziel der multizentrischen, prospektiven OSARST-Studie (Obstructive Sleep Apnea Risk Stratification Trial) war die Untersuchung, inwieweit schlafbezogene Atemstörungen die postoperative Komplikationsrate bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach elektiver koronarer Bypass-OP beeinflussen. Primärer Kompositendpunkt war das Auftreten schwerwiegender neurologischer, kardialer, respiratorischer, renaler, infektiöser und chirurgischer Komplikationen bzw. Tod. Sekundäre Endpunkte waren die Einzelkomponenten des Kompositendpunktes. Dazu wurden bei n=219 das Vorliegen bzw. Schweregrad der schlafbezogenen Atemstörung zwei Tage vor dem chirurgischen Eingriff polygraphisch dokumentiert und der postoperative Verlauf engmaschig über 7 Tage und nach 30 Tagen überwacht. Separate Post-hoc Analysen für obstruktive und zentrale Schlafapnoe ermöglichten die Einschätzung des Einflusses einer Chemoreflexstörung auf die postoperative Komplikationsrate (Rupprecht, Schultze et al. 2017).

Zu 4) Im Rahmen einer prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie wurde standardisiert die HRV, Chemoreflexsensitivität und Baroreflexsensitivität vor und 4 Wochen nach elektiver Karotisrevaskularisation (TEA und PTA) bei n=56 Patienten mit asymptomatischer hochgradiger Carotisstenose ($\geq 70\%$ Lumeneinengung nach NASCET-Kriterien) vergleichend untersucht. Der Einfluss zusätzlicher Faktoren wie Vorhandensein einer kontralateralen extrakraniellen Karotisstenose und das Alter wurden ebenfalls analysiert. Um den Einfluss wesentlicher Prämorbiditäten (Koronare Herzerkrankung, Z.n. Myokardinfarkt, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus Medikamenteneinnahme) auf die postinterventionelle Funktion zu kontrollieren, wurde präinterventionell HRV, Chemoreflexsensitivität und Baroreflexsensitivität zwei Tage vor dem Eingriff bestimmt. Eine Kontrolle aller bekannten sowie unbekannter präinterventioneller Faktoren, welche die postinterventionelle autonome Funktion zusätzlich beeinflussen könnten, war somit trotz des

monozentrischen Ansatzes und nicht möglicher Randomisierung möglich (Rupprecht, Finn et al. 2019).

Je nach Fragestellung unterschieden sich Studien in Design und Endpunkten, wobei aber bei allen Studienteilnehmern die autonome Funktion mit den gleichen Paradigmen untersucht wurde. Dazu wurden alle Patienten polygraphisch oder polysomnographisch untersucht, sowie unter standardisierten Bedingungen ein Ruhe-EKG und bei einem Teil der Untersuchungen kontinuierlich der Blutdruck fingerplethysmographisch aufgezeichnet.

Die autonome Funktion in den zusammengefassten Studien dieser Arbeit wurde je nach Fragestellung über Analyse der HRV (Zeit und Frequenzdomäne) (Camm, Malik et al. 1996, Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Rupprecht, Finn et al. 2016), der spontanen Baroreflexsensitivität (Spektralanalyse der spontanen HRV und BPV, Bestimmung von α HF, α LF in den jeweiligen Frequenzbändern) (deBoer, Karemaker et al. 1987, Rupprecht, Finn et al. 2016), der respiratorischen Chemoreflexsensitivität (periodische Atmung in der Nacht, quantifiziert mittels zentralem Apnoe/Hypopnoe-Index) (Ponikowski, Anker et al. 1999, Schmidt, Francis et al. 2005, Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Berry, Budhiraja et al. 2012, Ehrhardt, Schwab et al. 2015, Rupprecht, Finn et al. 2016) und kardialen Chemoreflexsensitivität (hyperoxische HRV ratios im TP, VLF, LF und HF Frequenzband) charakterisiert (Lund, Kentala et al. 1999, Schmidt, Francis et al. 2005, Gole, Gargne et al. 2011, Rupprecht, Finn et al. 2016).

2. Autonome Dysregulation bei arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen des Bulbus caroticus und der proximalen Arteria carotis interna

2.1 Störung der Barorezeptorfunktion

In unseren systematischen Analysen der HRV bei Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen im Bulbus caroticus und der proximalen Arteria carotis interna fand sich eine Verschiebung der sympathovagalen Balance in Richtung Sympathikus, welche primär durch eine Abnahme des vagalen Tonus bedingt war. Dabei korrelierte die Reduktion der vagal-vermittelte HF-Komponente der HRV mit dem Ausmaß der Gefäßwandveränderungen (dopplersonographischer Stenosierungsgrad nach NASCET-Kriterien) (Rupprecht, Finn et al. 2019). Auch unter Berücksichtigung klinischer und soziodemographischer Faktoren, die potenziell zu einer Verminderung der HRV beitragen können (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, arterieller Hypertonus, koronare Herzerkrankung, periphere arterielle Verschlusskrankung, Dyslipidämie, Diabetes mellitus, Hypothyreose, Rauchen), zeigte sich in den multivariaten Analysen ein singulärer Zusammenhang zwischen verminderter HRV HF-Bandleistung und dem Schweregrad der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen. Dies impliziert dass die Verminderung des vagalen Tonus in diesem Patientengut hauptsächlich durch die lokalen arteriosklerotischen Gefäßveränderungen in der Arteria carotis bedingt ist (Rupprecht, Finn et al. 2019).

Konkordant dazu ist die Baroreflexsensitivität bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen im Bulbus caroticus und der proximalen Arteria carotis interna vermindert (Gianaros, Jennings et al. 2002, Chao, Chern et al. 2003, Nasr, Pavy-Le Traon et al. 2005). Die Verminderung der Baroreflexsensitivität ist auf die verminderte Dehnbarkeit der Gefäßwand und reduzierten Ansprechrate der Barorezeptoren auf pulsatile Dehnungsreize zurückzuführen (Timmers, Wieling et al. 2003, Milei, Lavezzi et al. 2009). Allerdings ist eine verminderte Baroreflexsensitivität schon bei leichtgradigen, subklinischen

arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen (erhöhte Intima-Media-Dicke in der Dopplersonographie) des Bulbus caroticus nachweisbar (Gianaros, Jennings et al. 2002) und korreliert nicht mit dem Schweregrad der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen (Chao, Chern et al. 2003, Nasr, Pavy-Le Traon et al. 2005). Dies steht im Gegensatz zu dem in unseren Untersuchungen nachgewiesenen Zusammenhang zwischen verminderter HRV HF-Bandleistung und Schweregrad der arteriosklerotischen Gefäßveränderungen (Rupprecht, Finn et al. 2019). Des Weiteren konnten wir und andere zeigen, dass auch die Bandleistung in anderen HRV-Bänder inklusive LF und VLF-Band, die nicht primär mit der vagal vermittelten Baroreflexaktivität assoziiert sind, verändert ist (Chao, Chern et al. 2003, Nasr, Pavy-Le Traon et al. 2005, Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Rupprecht, Finn et al. 2019).

Der von der Baroreflexsensitivität unabhängige korrelative Zusammenhang zwischen verminderter HRV HF-Bandleistung und Schweregrad der Arteriosklerose, zusammen mit der Veränderung anderer HRV-Komponenten insbesondere der VLF-Komponente, legt neben einer Störung des Baroreflexes die Beteiligung weiterer autonomer Regekreise inklusive Chemoreflex in der Genese der autonomen Dysregulation bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen der Arteria carotis nahe (Rupprecht, Hoyer et al. 2010).

2.2 Störung der Chemorezeptorfunktion

2.2.1 Störung der respiratorischen Chemoreflexsensitivität

Bei unseren systematischen Untersuchungen von Patienten mit schwergradigen arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen im Bulbus caroticus und der proximalen Arteria carotis interna (d.h. asymptotische extrakranielle Carotisstenose mit $\geq 50\%$ Lumeneinengung nach NASCET-Kriterien) ist polysomographisch bei 27% (96 Patienten) bis 39% (49 Patienten) der Patienten eine zentrale Atemregulationsstörung mit periodischem

Atemmuster nachweisbar (Abb.3) (Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Ehrhardt, Schwab et al. 2015).

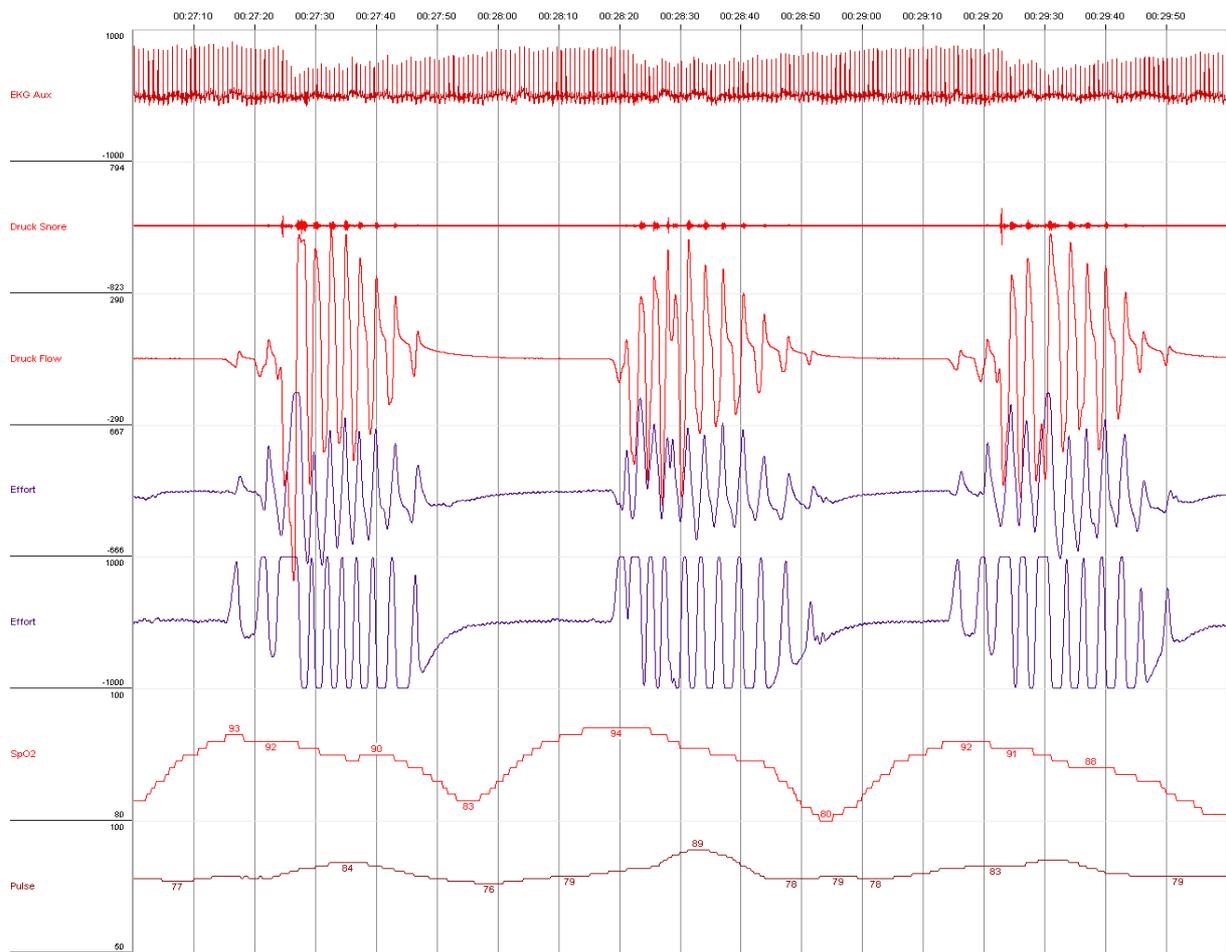


Abb.3 Exemplarisches polygraphisches Bild einer nächtlichen zentralen Atemregulationsstörung bei einem Patienten mit bilateraler 70% extrakranieller Carotisstenose.

Dargestellt ist eine nächtliche Ableitung inklusive EKG (EKG Aux), Atemgeräusch (Druck Snore), Atemflusskurve (Druck Flow), thorakale und abdominale Atemexkursion (Effort), Sauerstoffsättigung (SpO₂) und plethysmographischer Pulscurve (Pulse). Die zentrale Atemregulationsstörung ist gekennzeichnet durch Phasen der Hyperventilation mit einem Crescendo-Decrescendo Muster der Atemaktivität gefolgt von einer zentralen Apnoe mit Sistieren der Atemaktivität (zentrale Schlafapnoe).

Patienten mit andersartigen Erkrankungen die zu einer zentralen Atemregulationsstörung prädisponieren (Herzinsuffizienz mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion < 50%, Schlaganfall, pulmonaler Hypertonus, obstruktive oder restriktive Lungenerkrankung, blutgasanalytischer Nachweis einer respiratorischen Globalinsuffizienz, dialysepflichtige Niereninsuffizienz, neurodegenerative Erkrankung) waren von den Untersuchungen ausgeschlossen (Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Ehrhardt, Schwab et al. 2015). Die zentrale

Atemregulationsstörung wurde dabei in unseren polysomnographischen Analysen von der obstruktiven Schlafapnoe systematisch abgegrenzt. Zentrale Apnoe/Hypopnoe und obstruktive Apnoe/Hypopnoe wurde gemäß den Konsensus-Guidelines der American Academy of Sleep Medicine gescort (Iber C, Ancoli-Israel S et al. 2007, Berry, Budhiraja et al. 2012). Neben dem generellen AHI wurden die AHI für die obstruktive Schlafapnoe und zentrale Schlafapnoe gesondert berechnet (Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Ehrhardt, Schwab et al. 2015, Rupprecht, Finn et al. 2016).

Die zentrale Atemregulationsstörung trat in unseren Studien vorrangig in den Leichtschlafanteilen des Non-REM-Schlaf auf (Rupprecht, Hoyer et al. 2010), wobei sich die physiologischen Instabilität der Atmung aufgrund der sich verändernden Chemoreflexsensitivität beim Übergang vom Wachzustand in den Schlaf augmentierend auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der zentralen Atemregulationsstörung auswirkt (Douglas 1984, Dempsey, Smith et al. 2012). Charakteristika des Atemmusters wie Periodenlänge (24.9 ± 6.1 sec) und Lungen-Finger-Zirkulationszeit (43.3 ± 8.8 sec) in unserer Untersuchungen (unpublizierte Ergebnisse) zeigen Übereinstimmungen mit dem idiopathischen zentralen Schlafapnoesyndrom, bei dem ursächlich eine erhöhte Chemoreflexsensitivität nachgewiesen ist (Xie, Rutherford et al. 1995, Hall, Xie et al. 1996).

Wir konnten bei Patienten mit einer intrakraniellen Carotisstenose im Gegensatz zur extrakraniellen Carotisstenose keine zentrale Atemregulationsstörung nachweisen (Rupprecht, Hoyer et al. 2010), was eine lokale Ursache im Sinne einer Arteriosklerose bedingten Störung der Chemorezeptorfunktion impliziert (siehe auch Kapitel 1.2.2) und eine nächtliche zerebrale Minderperfusion als Ursache der Atemregulationsstörung primär ausschließt (Smith, Nakayama et al. 2003, Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Dempsey, Smith et al. 2012).

Der Schweregrad der zentralen Atemregulationsstörung (zentraler AHI) nimmt in unserer Studie mit dem Ausprägungsgrad der Stenose zu (Abb. 4) (Rupprecht, Hoyer et al. 2010,

Ehrhardt, Schwab et al. 2015). Konkordant dazu nahm die Komplexität des Atemmusters mit steigendem Stenosegrad in einer anderen Studie ab (Mangin, Leseche et al. 2011). Außerdem scheint ein asymmetrisches Verteilungsmuster der arteriosklerotischen Veränderungen (d.h. hochgradige Stenose auf der ipsilateralen Seite, geringgradige Stenose auf der kontralateralen Seite) den Schweregrad der zentralen Atemregulationsstörung zu beeinflussen (Rupprecht, Hoyer et al. 2010). Inwieweit hier ein zentrales Mismatch bei unterschiedlichem Input von beiden Rezeptoren oder ein peripheres Mismatch aufgrund unterschiedlicher Rezeptorsensitivität vorliegt, bleibt offen und kann nur in einem experimentellen Ansatz geklärt werden.

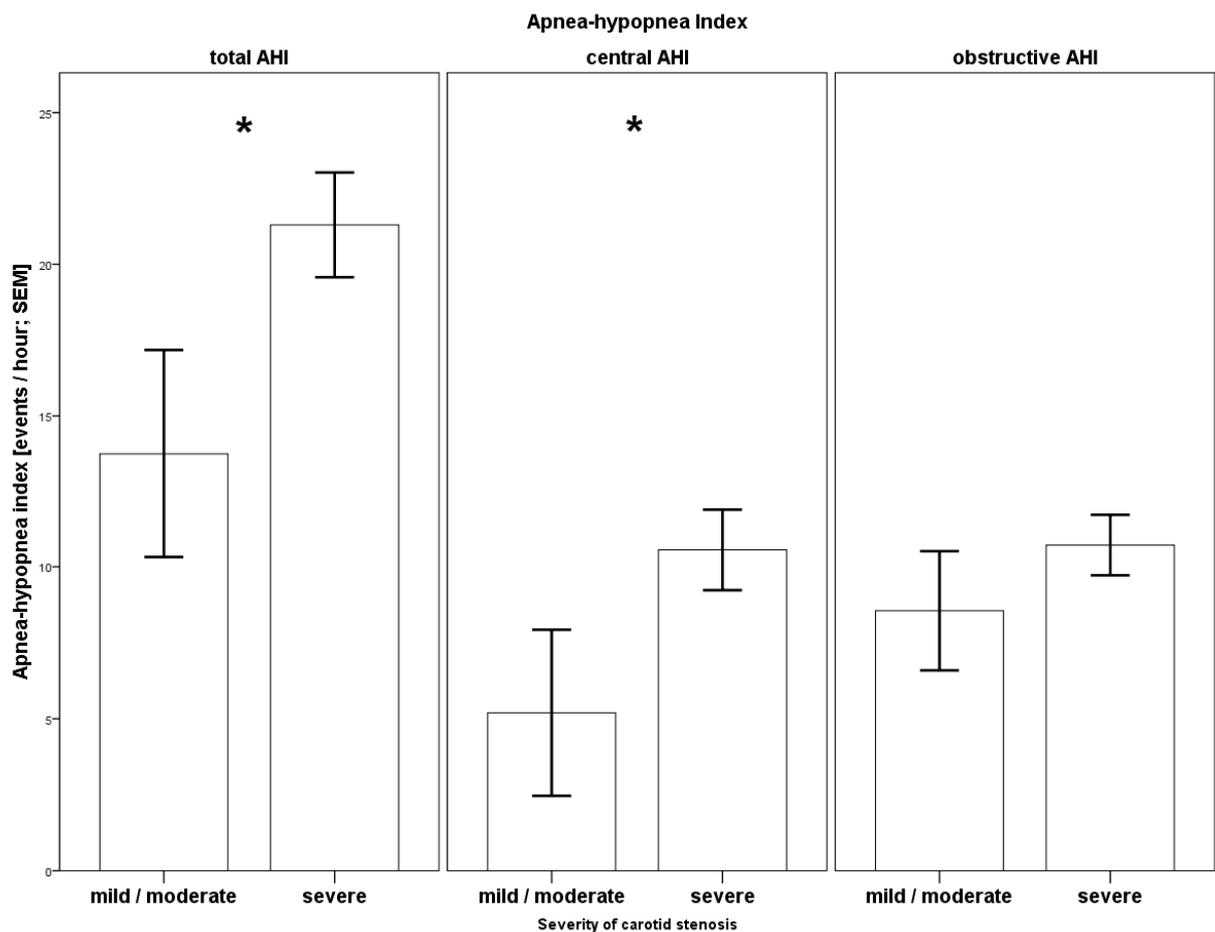


Abb.4 Schweregrad (AHI) der schlafbezogenen Atemstörung und ihrer Subtypen (zentrale Schlafapnoe, obstruktive Schlafapnoe) bei Patienten mit leichtgradig/moderater (50% - 69% Stenosegrad) und schwergradiger extrakranieller Carotisstenose ($\geq 70\%$ Stenosegrad).

Die Daten sind präsentiert als Mittelwert \pm Standardabweichung des Mittelwertes, $*P \leq 0.05$ (Ehrhardt, Schwab et al. 2015), © 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS.

2.2.2 Störung der kardial-autonomen Chemoreflexsensitivität

Kardial-autonom bewirkt die erhöhte Chemoreflexsensitivität eine verstärkte Sympathoexzitation und Verlust des vagalen Tonus, was sich in unserer Studie in einer spezifischen Konstellation der HRV-Parameter mit Erhöhung der VLF-, LF-Bandleistung und des LF/HF-ratios bei verminderter HF-Bandleistung widerspiegelt. Dabei korreliert das Ausmaß der Sympathoexzitation (LF/HF-ratio) und der VLF-Bandleistung mit dem Schweregrad der zentralen Atemregulationsstörung (Rupprecht, Hoyer et al. 2010). Da für unsere HRV-Analyse nur EKG-Segmente aus dem ersten stabilen Non-REM-Schlaf Stadium II nach Schlafbeginn, die frei von schlafbezogenen Atemstörungen waren, verwendet wurden, lässt sich ein Einfluss der Atmung bzw. von schlafbezogenen Atemstörungen auf die HRV-Oszillationen insbesondere im VLF-Band ausschließen (Mortara, Sleight et al. 1997). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen bei Patienten mit Carotisstenosen, findet sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentraler Atemregulationsstörung vom Typ-Cheyne-Stokes eine vergleichbare Verschiebung der sympathovagalen Balance und insbesondere der VLF-Bandleistung im Wachzustand als Ausdruck einer generell erhöhten Chemoreflexsensitivität (Ponikowski, Chua et al. 1996, Ponikowski, Chua et al. 1997, Ponikowski, Chua et al. 1998, Ponikowski, Anker et al. 1999, Ponikowski, Chua et al. 2001).

Inwieweit der verminderte vagale Tonus (HF-Bandleistung) (siehe auch Kapitel 2.1) kausal auf die erhöhte Chemoreflexsensitivität, verminderte Baroreflexsensitivität oder auf eine gestörte Interaktion auf Hirnstammebene bei Patienten mit Carotisstenose zurückzuführen ist bleibt offen. Unabhängig vom Vorliegen einer zentralen Atemregulationsstörung scheint aber der Verlust des vagalen Tonus (HF-Bandleistung) in den multivariaten Analysen ein besonders robustestes Charakteristikum der autonomen Funktionsstörung und wesentlicher Mediator der assoziierten pathologischen Konsequenzen, wie erhöhte systemische Entzündungsreaktion, zu sein (Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Rupprecht, Finn et al. 2019)

(Siehe auch Kapitel 2.1 und 3.3). Die Interaktionen zwischen Carotisstenose, Baro- und Chemorezeptorstörung und autonomer Dysregulation sind in Abb. 5 zusammenfassend dargestellt.

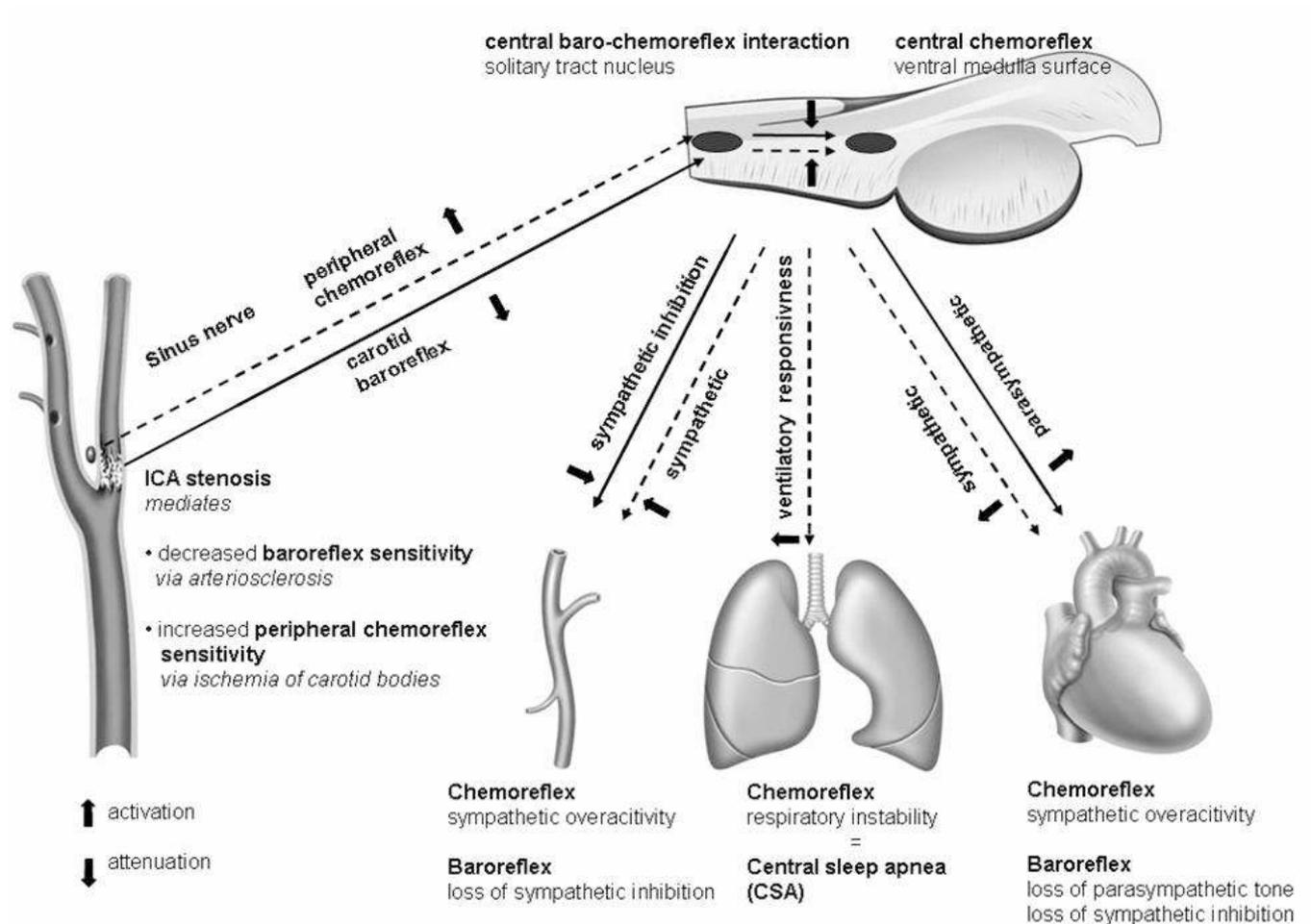


Abb.5: Schematische Darstellung der Chemo- und Barorezeptorstörung bei arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen der extrakraniellen Arteria carotis.

Die Carotisstenose induziert eine Ischämie des Glomus caroticum mit konsekutiver Erhöhung der Chemoreflexsensitivität und Sympathoexzitation (Chemoreflex – gestrichelte Linie). Parallel dazu bedingt die verminderte Dehnbarkeit des Gefäßes eine Störung der arteriellen Barorezeptoren und vermindert die Baroreflexsensitivität und den vagalen Tonus (Baroreflex – durchgezogene Linie). Auf Hirnstammebene bewirkt eine verminderte inhibitorische Kapazität des Baroreflexes eine zentrale Zunahme der Chemoreflexsensitivität. Erhöhte periphere und zentrale Chemoreflexsensitivität induzieren eine zentrale Atemregulationsstörung vom Typ der zentralen Schlafapnoe. (Abkürzungen: ICA- internal carotid artery), (Rupprecht, Hoyer et al. 2010), © 2010 Associated Professional Sleep Societies, LLC.

3. Klinische Konsequenzen der autonomen Dysregulation

3.1 Effekte einer autonomen Dysregulation aufgrund arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen des Bulbus caroticus und der proximalen Arteria carotis interna auf das kardiovaskuläre Risikoprofil

Selbstredend findet sich auch bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen der extrakraniellen Arteria carotis eine Kummulation von arteriosklerotischen Risikofaktoren und vaskulären Begleiterkrankungen, wobei insbesondere die Prävalenz von arteriellem Hypertonus, schlafbezogenen Atemstörungen und Diabetes mellitus mit steigendem Stenosegrad zunimmt (Abb.6) (Ehrhardt, Schwab et al. 2015).

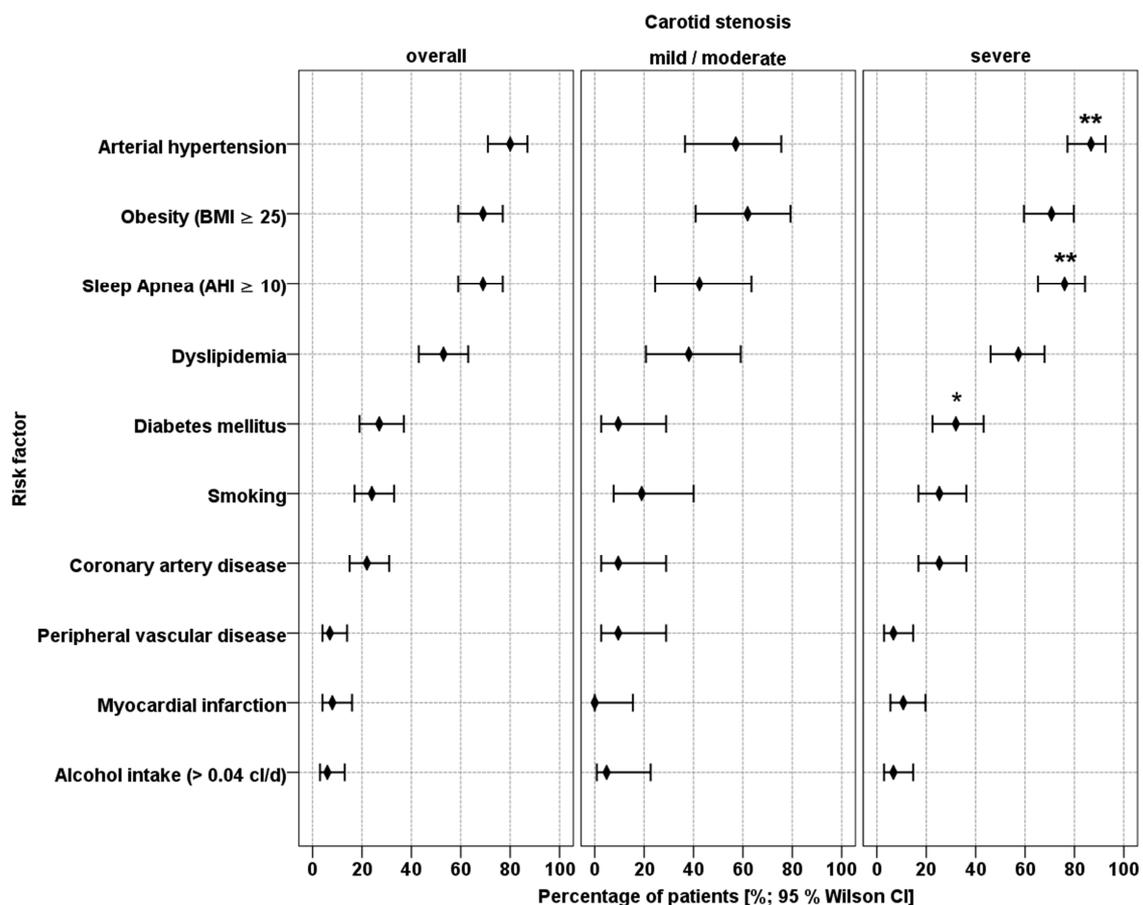


Abb.6 Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren und vaskulären Begleiterkrankungen bei Patienten mit asymptomatischer extrakranieller Carotisstenose in Abhängigkeit vom Stenosegrad. (leichtgradig/moderater Stenose: 50% - 69% Stenosegrad, schwergradiger Carotisstenose: ≥70% Stenosegrad) Die Daten sind präsentiert als relative Häufigkeit ± 95% Wilson-Konfidenzintervall (95% Wilson CI) *P≤0.05; **P≤0.01 Häufigkeit bei Patienten mit leichtgradig/moderater verglichen mit schwergradiger Carotisstenose.(Ehrhardt, Schwab et al. 2015) © 2015 AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS.

Da die Charakterisierung der respiratorischen Chemoreflexsensitivität eine polysomographische Diagnostik notwendig machte, konnten zusätzlich die Häufigkeit und die Ausprägung von schlafbezogenen Atemstörungen generell, sowie für die Subtypen der obstruktiven Schlafapnoe und zentralen Schlafapnoe bestimmt werden. Bei einer Gesamtprävalenz von 69% (96 Patienten) ist eine behandlungsbedürftige, schlafbezogene Atemstörung (obstruktive Schlafapnoe und zentrale Schlafapnoe) eine der häufigsten kardiovaskulären Risikofaktoren in dieser Patientenpopulation (Ehrhardt, Schwab et al. 2015). Da neben Hypertonus, der generelle Schweregrad der schlafbezogene Atemstörung (AHI) der wesentliche Prädiktor für die Stenoseprogression in unseren multivariaten Analysen war (Ehrhardt, Schwab et al. 2015), sollte ein generelles Screenings für schlafbezogene Atemstörungen in der Umfelddiagnostik bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose implementiert werden.

Allerdings ist die Zunahme von Häufigkeit und Schweregrad der schlafbezogenen Atemstörung mit steigendem Stenosegrad primär auf eine Zunahme der zentralen Schlafapnoe (zentrale Atemregulationstörung mit periodischem Atemmuster aufgrund erhöhter Chemoreflexsensitivität) und nicht auf eine Zunahme der obstruktiven Schlafapnoe zurückzuführen (Abb. 4). Auch ist die zentrale und nicht die obstruktive Schlafapnoe mit dem Auftreten von Hypertonus (adjustiertes Odds ratio 12,5) und Diabetes (adjustiertes Odds ratio 4,48) assoziiert (Ehrhardt, Schwab et al. 2015), wobei die Störung der carotiden Chemorezeptorfunktion und die daraus resultierende autonome Dysfunktion hochwahrscheinlich einen zugrundeliegenden Pathomechanismus darstellt (siehe auch Kapitel 2.2). Somit scheint neben der Störung der Barorezeptorfunktion die Chemorezeptorstörung ein prognostisch maßgebender Teil der autonomen Dysregulation in diesem Patientengut zu sein.

Die nächtliche PAP-Beatmung (positive airway pressure) ist der Goldstandard der Behandlung der schlafbezogenen Atemstörung. Während der Benefit der nächtlichen PAP-Beatmung für die obstruktive Schlafapnoe hinsichtlich der Reduktion des kardio- und zerebrovaskulären Risikos bei zerebrovaskulären Hochrisikopatienten dokumentiert ist (Martinez-Garcia, Soler-Cataluna et al. 2009, Martinez-Garcia, Campos-Rodriguez et al. 2012, Parra, Sanchez-Armengol et al. 2015), steht dieser Nachweis für die zentrale Schlafapnoe inklusive der zentralen Atemregulationsstörung bei Patienten mit Carotistenose aus (Somers, Arzt et al. 2018). Da bei Patienten mit Carotisstenose die PAP-Beatmung eine allein symptomatische Therapie der zentralen Atemregulationsstörung darstellt, wäre alternativ die Entfernung des arteriosklerotischen Plaque im Rahmen einer Carotisrevaskularisation hier hypothetisch ein kausaler Therapieansatz (siehe Kapitel 4).

3.2 Systemische Entzündungsreaktion als Folge einer autonomen Dysregulation bei arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen des Bulbus caroticus und der proximalen Arteria carotis interna.

In unseren Untersuchungen zum Einfluss einer autonomen Dysregulation auf das kardiovaskuläre Risikoprofil bei Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen der A. carotis haben wir systematisch die paraklinischen Entzündungsmarker analysiert (Rupprecht, Finn et al. 2019).

Ein proinflammatorischer Status im Sinne einer subklinischen systemischen Entzündungsreaktion beeinflusst maßgeblich die Progredienz der arteriosklerotischen Gefäßerkrankung und ist im epidemiologischen Kontext ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten und den Verlauf zerebro- und- kardiovaskulärer Ereignisse (Koenig, Sund et al. 1999, Ridker 2018). Erhöhte Akute-Phase-Proteine wie C-reaktives Protein (CrP) oder Fibrinogen als Ausdruck einer erhöhten systemischen Entzündungsreaktion finden sich auch bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose (Grad and Danenberg 2013, Guven,

Saritas et al. 2013, Puz, Lasek-Bal et al. 2013, Rupprecht, Finn et al. 2019). Hierbei war bisher unklar ob der proinflammatorische Status primär auf den generalisierten arteriosklerotisch-entzündlichen Gefäßumbau zurückzuführen ist oder ein spezifisches Phänomen der arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen der Carotis darstellt (Brevetti, Giugliano et al. 2010, Rein, Saely et al. 2015). Bei letzterem wäre hypothetisch die autonome Dysregulation aufgrund der kombinierten Baro- und Chemorezeptorstörung ein potenzieller Mediator der verstärkten Entzündungsreaktion. Insbesondere eine verminderte vagale Aktivität, vermittelt über den cholinerg antiinflammatorischen Reflex, könnte die Entzündungsreaktion verstärken.

In Übereinstimmung mit dieser Hypothese zeigt sich in unserer Studie bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose (105 Patienten) ein korrelativer Zusammenhang zwischen Ausprägung der arteriosklerotischer Gefäßwandveränderungen (Stenosegrad nach NASCET-Kriterien) im Bereich der Arteria carotis interna und CrP-Spiegel im Serum auf der einen Seite, sowie eine inverse Korrelation des Stenosegrad und der vagalen Aktivität (HRV HF-Bandleistung) auf der anderen Seite (Rupprecht, Finn et al. 2019). In den multivariaten linearen Regressionsanalysen zeigte sich, dass nur der Stenosegrad, Präsenz eines arteriellen Hypertonus sowie das Lebensalter prädiktiv für eine erhöhte systemische Entzündungsreaktion (CrP) bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose sind. Eine generalisierte arteriosklerotische Gefäßerkrankung (periphere arterielle Verschlusskrankung, koronare Herzerkrankung), sowie andere Erkrankungen/Lebensstilfaktoren, die potenziell mit einer verstärkten Entzündungsreaktion einhergehen, wie Diabetes mellitus, Obesitas (BMI), Hypothyreose und Rauchen hatten in der multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf die Stärke der Entzündungsreaktion. Somit scheint die systemische Entzündungsreaktion bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose kein Epiphänomen eines generalisierten

arteriosklerotischen Prozesses sondern primär mit den lokalen arteriosklerotischen Gefäßveränderung im Bereich der Carotis assoziiert zu sein (Rupprecht, Finn et al. 2019).

Als wesentlicher Mediator des Zusammenhangs zwischen systemischer Entzündung und Carotistenose fungiert dabei die durch die Carotisstenose verursachten autonome Dysregulation. So findet sich in unseren multivariaten Analysen unter Berücksichtigung weiterer entzündungsverstärkender Faktoren (Hypertonus, Diabetes mellitus, Obesitas, Dyslipidämie, Hypothyroese, Alter, Rauchen) eine singuläre Assoziation zwischen systemischer Entzündungsreaktion (CrP) und Reduktion des vagalen Tonus (HRV HF-Bandleistung) (Rupprecht, Finn et al. 2019).

Das Konzept der vagalen Modulation der systemischen Entzündungsreaktion ist sowohl durch experimentelle als auch durch klinische Studien belegt (Pavlov, Wang et al. 2003, Pavlov and Tracey 2005, Ulloa 2005, Pavlov and Tracey 2006, Gallowitsch-Puerta and Pavlov 2007, Huston and Tracey 2011). Der Vagusnerv interagiert insbesondere mit Komponenten des angeborenen Immunsystems. Die vagal vermittelten anti-inflammatorischen Effekte werden dabei primär über den $\alpha 7$ -nicotinergen Acetylcholin-Rezeptor auf den Macrophagen in der Milz vermittelt. Die Aktivierung des Rezeptors bedingt eine Inhibition der Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen (cholinerg antiinflammatorischer Reflex) (Pavlov, Wang et al. 2003, Pavlov and Tracey 2005, Pavlov and Tracey 2006, Gallowitsch-Puerta and Pavlov 2007). Die entsprechenden Reflexmechanismen und Interaktionen zwischen Arteriosklerose der Carotis, autonomer Dysregulation und dem Immunsystem sind in Abb. 7 zusammengefasst.

Central baro-chemoreflex interaction
 Nucleus tractus solitarius (vagal, sinus nerve afference)
 Dorsal motor vagal nucleus (vagal efference)

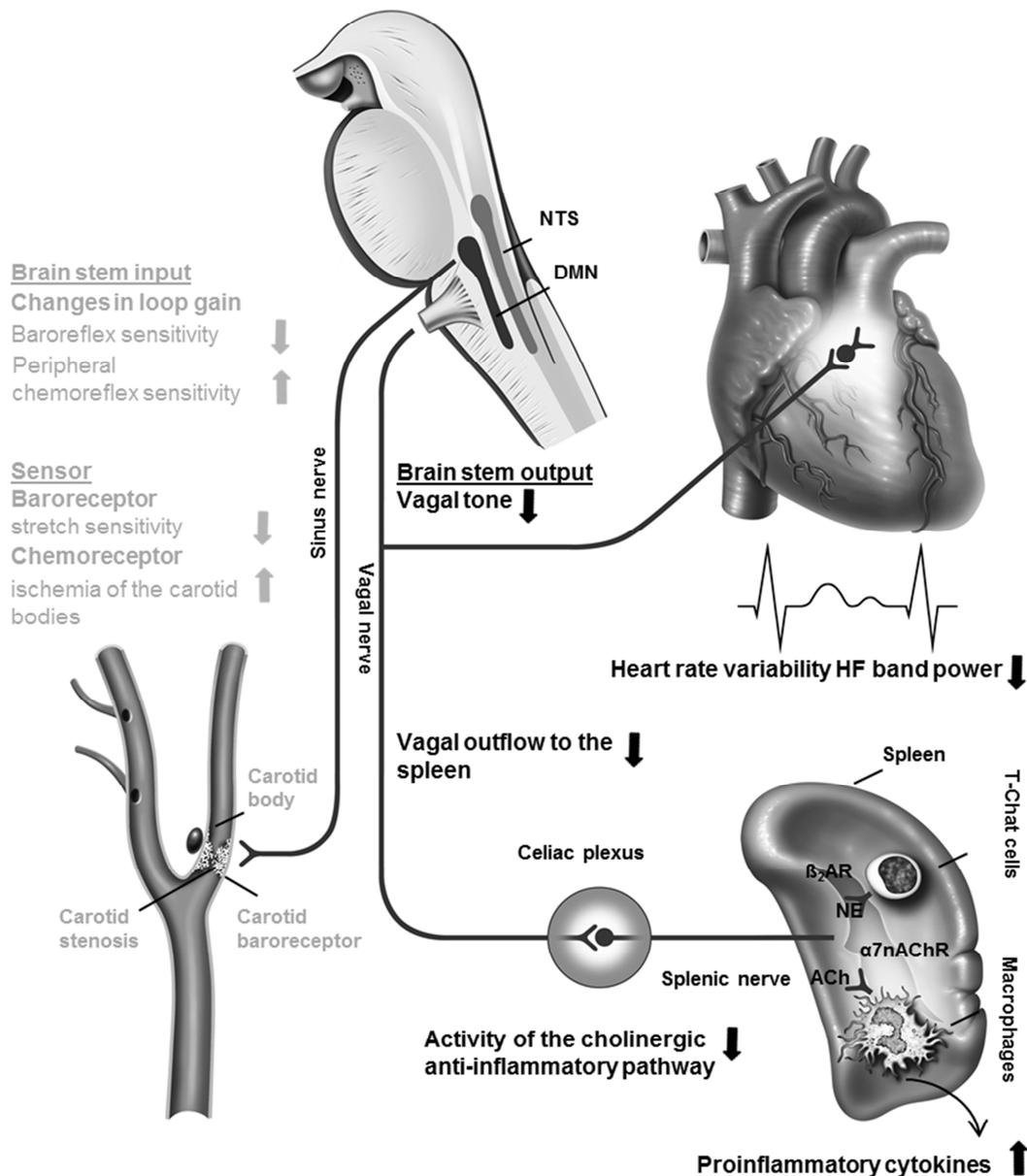


Abb.7 Interaktion zwischen Arteriosklerose der A. carotis, autonomer Dysregulation und dem Immunsystem

Der Bulbus caroticus ist Sitz der arteriellen Barorezeptoren und peripheren Chemorezeptoren im Glomus caroticum. Beide Sensoren sind wesentliche Komponenten des afferenten Schenkel des Baro- bzw. peripheren Chemoreflexes. Beide Reflexbögen interagieren auf Hirnstammniveau (Nucleus tractus solitarius) und modulieren Tonus und Aktivität der vagalen Efferenz (Nucleus dorsalis nervi vagi). Der Nervus vagus moduliert die Aktivität des angeborenen Immunstem inklusive Zytokinproduktion und systemische Entzündungsreaktion über den cholinergen antiinflammatorischen Reflex. Dabei beeinflusst der Nervus vagus primär die Aktivität sympathischer, splenaler Fasern des Nervus splanchnicus im Ganglion coeliacum. Die sympathischen splenalen Nerven kontrollieren noradrenerg (β_2 -Rezeptor) die Freisetzung von Acetylcholin aus Acetylcholintransferase-

positiven T-Zellen. Das freigesetzte Acetylcholin interagiert mit dem $\alpha 7$ -nicotinergen Acetylcholin-Rezeptor auf den Macrophagen und unterdrückt die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen.

Die arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen reduzieren die Dehnbarkeit der Gefäßwand und damit die Sensitivität der Pressorezeptoren des Barorezeptors (verminderte Baroreflexsensitivität). Die versorgenden Arterien des Glomus caroticum entspringen direkt aus der Gefäßwand des Bulbus caroticus bzw. den proximalen Abschnitten der A. carotis interna. Die arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen bedingen eine verminderte Blutversorgung und Ischämie des Glomuskörperchens. Die lokale Ischämie wird als systemische Hypoxie/Ischämie fehlinterpretiert und die periphere Chemoreflexsensitivität gesteigert. Die veränderte Kreisverstärkung (loop gain) beider Regelkreise resultiert über zentrale Baro-Chemoreflexinteraktionen in einem verminderten vagalen Tonus, welcher sich auf kardialer Ebene in einer verminderten Herzfrequenzvariabilität (HF-Bandleistung) widerspiegelt. Die cholinergen antiinflammatorischen Effekte sind ebenfalls vermindert, was zu einer erhöhten Produktion von proinflammatorischen Zytokinen und verstärkten systemischen Entzündungsreaktion führt (Rupprecht, Finn et al. 2019), © 2019 Elsevier.

3.3 Septisch/infektiöse Komplikationen nach koronarer Bypass-Operation aufgrund einer Störung der Chemoreflexes bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung

Arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen der Arteria carotis sind kein lokales Phänomen sondern Epiphänomen der systemischen arteriosklerotischen Gefäßerkrankung. So findet sich bei 28% der Patienten mit einer asymptomatischen Carotistenose koinzidenziell eine koronare Herzerkrankung und umgekehrt bei 58% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine asymptotische Carotistenose (Steinvil, Sadeh et al. 2011, Rupprecht, Finn et al. 2019).

In Übereinstimmung mit der Prävalenzrate der schlafbezogenen Atemstörung bei Patienten mit asymptotischer Carotistenose ist in unseren Untersuchungen auch bei 69% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung (219 Patienten) eine behandlungsbedürftige schlafbezogene Atemstörung nachweisbar, wobei bei 27% dieser Patienten eine zentrale Atemregulationstörung (zentrale Schlafapnoe) vorliegt (Rupprecht, Schultze et al. 2017). Somit ist in verschiedenen Patientenpopulationen mit arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen (Patienten mit asymptotischer Carotistenose oder koronare Herzerkrankung) eine zentrale Atemregulationstörung in vergleichbarer Häufigkeit nachzuweisen (Rupprecht, Hoyer et al. 2010, Ehrhardt, Schwab et al. 2015, Rupprecht, Schultze et al. 2017). Unter der Annahme,

dass Carotisstenose und koronare Herzerkrankung Ausdruck eines generalisierten arteriosklerotischen Prozesses sind (Steinvil, Sadeh et al. 2011) und Ausschluss einer kardialen Genese, bleibt auch bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung eine Störung der carotiden Chemorezeptorfunktion als Ursache der zentrale Atemregulationsstörung hochwahrscheinlich.

Das Vorliegen einer mittel- bis schwergradigen schlafbezogenen Atemstörung (Gesamt-AHI $\geq 20/h$) beeinflusst maßgeblich die postoperative Morbidität und Mortalität (30Tage-Mortalität: unadjustiertes Odds Ratio 10.1) bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung nach elektiver koronarer Bypass-OP (Rupprecht, Schultze et al. 2017). Hierbei stehen nicht kardiale bzw. pulmonale Komplikationen sondern septisch/infektiösen Komplikationen im Vordergrund (Rupprecht, Schultze et al. 2017). Nach Subtypenklassifikation (obstruktiv-dominant und zentrale-dominant Schlafapnoe) waren die Komplikationsrate für Sepsis und respiratorisch/infektiöse Komplikationen mehr als doppelt so hoch bei Patienten mit zentral-dominanter Schlafapnoe verglichen mit obstruktiv-dominanter Schlafapnoe (Sepsis: adjustierte Odds Ratios 5.74 vs. 2.80; respiratorisch/infektiöse Komplikationen: adjustierte Odds Ratios 5.51 vs. 2.28). Die Risikoerhöhung war in der multivariaten Analyse unabhängig von der linksventrikulären Ejektionsfraktion was eine eventuell zugrundeliegende kardiale Pumpleistungsstörung als Ursache der zentralen Atemregulationsstörung und des damit verbundenen postoperativen Risikos unwahrscheinlich macht (Rupprecht, Schultze et al. 2017).

Verschiedene pathophysiologische Konsequenzen der schlafbezogenen Atemstörung kommen als Ursache des erhöhten postoperativen Risikos für septisch-infektiöse Komplikationen in Frage. Repetitive nächtliche Apnoen und die damit verbundene intermittierende Hypoxie bedingen eine autonome Dysbalance, proinflammatorischen Status, Hyperkoagulabilität, oxidativen Stress, endotheliale Dysfunktion und verminderte Vasoreagibilität (Calvin and

Somers 2009). Alle diese Faktoren spielen eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der Sepsis (Rittirsch, Flierl et al. 2008) und können zur erhöhten Prädisposition beitragen. Das im Vergleich zur obstruktiven Schlafapnoe noch einmal erhöhte Risiko beim Vorliegen einer zentralen Atemregulationsstörung (zentral-dominante Schlafapnoe) ist möglicherweise auf eine stärker akzentuierte autonome Dysbalance zurückzuführen (siehe auch Kapitel 2.2). Insbesondere der Verlust des vagalen Tonus kann über eine verminderte Aktivität des cholinerg antiinflammatorischen Reflexes die postoperative systemische Entzündungsreaktion verstärken (siehe auch Kapitel 3.2). Inwieweit hierzu eine arteriosklerotisch-bedingte Störung der carotiden Chemorezeptorfunktion beiträgt, ist aufgrund der hohen Prävalenzrate (58%) der asymptomatischen Carotisstenose in diesem Patientengut zwar wahrscheinlich, bleibt aber aktuell offen (Schmidt, Francis et al. 2005, Steinvil, Sadeh et al. 2011). Eine genaue Phänotypisierung der schlafbezogenen Atemstörung unter besonderer Berücksichtigung der zentralen Atemregulationsstörung ist vor dem unterschiedlichen pathophysiologischen Hintergrund und der klinischen Relevanz in allen Studien zu schlafbezogenen Atemstörung zu fordern (Javaheri, Shukla et al. 2007, Bitter, Westerheide et al. 2011, Johansson, Alehagen et al. 2012, Martinez-Garcia and Chiner 2017, Rupprecht, Schultze et al. 2017).

Bemerkenswerterweise hatten in unserer Studie präoperativ durchgeführte, klinisch etablierte, fragebogenbasierte Screeningverfahren wie die Epworth-Sleepiness-Scale zur Erfassung der subjektiven Tageschläfrigkeit bzw. Messung des Halsumfangs oder Body-Mass Index nur sehr eingeschränkte diagnostische Aussagekraft hinsichtlich des polygraphisch dokumentierten Vorliegens einer mittel- bis schwergradigen schlafbezogenen Atemstörung (Rupprecht, Schultze et al. 2017). Ein präoperatives polygraphisches Schlafapnoescreening ist somit, trotz des höheren Aufwandes im Vergleich zu einem fragebogenbasierte Screening, bei Patienten mit elektiver koronarer Bypass-OP zu empfehlen. Inwieweit die Initialisierung einer PAP-

Beatmung vor OP den postoperativen Outcome verbessert, sollte in einer adäquat gepowerten randomisierten Therapiestudie untersucht werden.

4. Effekte einer elektiven Carotisrevaskularisation (Thrombendarteriektomie vs. perkutaner transluminale Angioplastie) auf die autonome Dysregulation bei Patienten mit asymptomatischer extrakranieller Stenose der proximalen Arteria carotis interna

Die elektive Carotisrevaskularisation bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose ist ein etabliertes Therapieverfahren zur primärprophylaktischen Prävention des Schlaganfalls. Als Therapieverfahren stehen die chirurgische Desobliteration (Thrombendarteriektomie) sowie die stentgestützte Angioplastie (perkutane transluminale Angioplastie) zur Verfügung, wobei der eindeutige Nachweis einer Überlegenheit eines der beiden Therapieverfahren hinsichtlich Schlaganfallprävention und periprozedurale Komplikationsrate noch aussteht (Barkat, Roy et al. 2018, Galyfos, Sachsamanis et al. 2018). Primärer Endpunkt der vergleichenden Studien zur Carotisrevaskularisation ist die Inzidenz von zerebrovaskulären Ereignissen. Trotz des höheren Risikos für kardio- als für zerebrovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit asymptomatischer Carotisstenose (Cohen, Hobson et al. 1993, Sabeti, Schlager et al. 2007) wurde die langfristige Risikoreduktion für kardiovaskulärer Ereignisse in vergleichenden Studien zur Carotisrevaskularisation bisher nicht untersucht (Barkat, Roy et al. 2018).

Die Mehrzahl der Studien zur autonomen Funktion nach Carotisrevaskularisation untersuchten periprozedurale bzw. Kurzzeiteffekte (Demirci, Saribas et al. 2006, Yakhou, Constant et al. 2006, Mense, Reimann et al. 2010, Acampa, Guideri et al. 2011) oder fokussierten sich auf eine der beiden Interventionen (Timmers, Buskens et al. 2004, Nouraei, Al-Rawi et al. 2005, Huang, Wu et al. 2010, Mense, Reimann et al. 2010, Acampa, Guideri et al. 2011, Hsu, Chang et al. 2012). Die Kurzzeiteffekte beinhalten eine erhöhte vagale Aktivität (HRV HF-Bandleistung) und erhöhte Baroreflexsensitivität nach Angioplastie und

erhöhte sympathische Aktivität mit verminderter HF-Bandleistung und verminderter Baroreflexsensitivität nach Thrombendarteriektomie (Demirci, Saribas et al. 2006, Yakhou, Constant et al. 2006, Acampa, Guideri et al. 2011).

Mittelfristig scheint in unseren Untersuchungen die Thrombendarteriektomie der Angioplastie hinsichtlich der Beeinflussung der autonomen Funktion überlegen zu sein. Dabei analysierten wir systematisch verschiedene Aspekte der autonomen Funktion inklusive HRV, Baroreflexsensitivität sowie respiratorische und kardial-autonome Chemoreflexsensitivität vor und vier Wochen nach der entsprechenden Intervention (Rupprecht, Finn et al. 2016). Im Vergleich zur Angioplastie (24 Patienten) findet sich nach Thrombendarteriektomie (32 Patienten) eine bessere HRV mit ubiquitärer Erhöhung der HRV-Bandleistung im TP, VLF und HF-Frequenzband und verminderte respiratorische (zentraler AHI) und kardial-autonomen (hyperoxische HRV ratios) Chemoreflexsensitivität. Da die postinterventionelle Baroreflexsensitivität (α_{HF} , α_{LF}) sich nicht zwischen beiden Interventionen unterschied, scheint die bessere HRV nach Thrombendarteriektomie primär auf einer verbesserten Chemorezeptorfunktion zu beruhen (Rupprecht, Finn et al. 2016). Hierbei scheint die Entfernung des arteriosklerotischen Plaques den Blutfluss und Oxygenisierung des Glomuskörperchens zu verbessern, was sich in der verminderten Chemoreflexsensitivität widerspiegelt. Die vergleichbaren Effekte beider Interventionen auf die Baroreflexsensitivität sind möglicherweise Ausdruck einer in der funktionellen Konsequenz gleichwertigen Schädigung der Gefäßwand mit lokalen fibrotischen Veränderungen und Destruktion der afferenten Nervenendigungen nach Thrombendarteriektomie (Angell-James and Lumley 1974) bzw. erhöhter Gefäßsteifigkeit und Wandverdickung nach Angioplastie und Stentimplantation (Carnelli, Pennati et al. 2011).

Neben Art der Intervention (Thrombendarteriektomie vs. Angioplastie) wurde in unseren Untersuchungen die postinterventionelle autonome Funktion durch die präinterventionellen

autonome Funktion und dem Vorhandensein von bilateralen Stenose beeinflusst. Dabei zeigten Patienten mit bilateralen Stenosen und Angioplastie die schlechteste postinterventionelle HRV (TP und VLF-Bandleistung) und tendenziell erhöhte respiratorische Chemoreflexsensitivität (zentraler AHI) (Abb.8) (Rupprecht, Finn et al. 2016). Im Gegensatz zu den positiven Effekten der Plaqueentfernung scheint hier das Einpressen des arteriosklerotischen Materials in die Gefäßwand bei der Ballondilatation und nachfolgende Stentimplantation im Zusammenhang mit der persistierenden kontralateralen, stenosebedingten Chemorezeptorstörung die autonome Dysregulation zu potenzieren (Nasr, Pavy-Le Traon et al. 2005, Rupprecht, Finn et al. 2016). Inwieweit Patienten mit bilateraler Stenose und Angioplastie aufgrund der verstärkten autonomen Dysregulation eine kardiovaskuläre Risikopopulation darstellen, muss weiterführend untersucht werden.

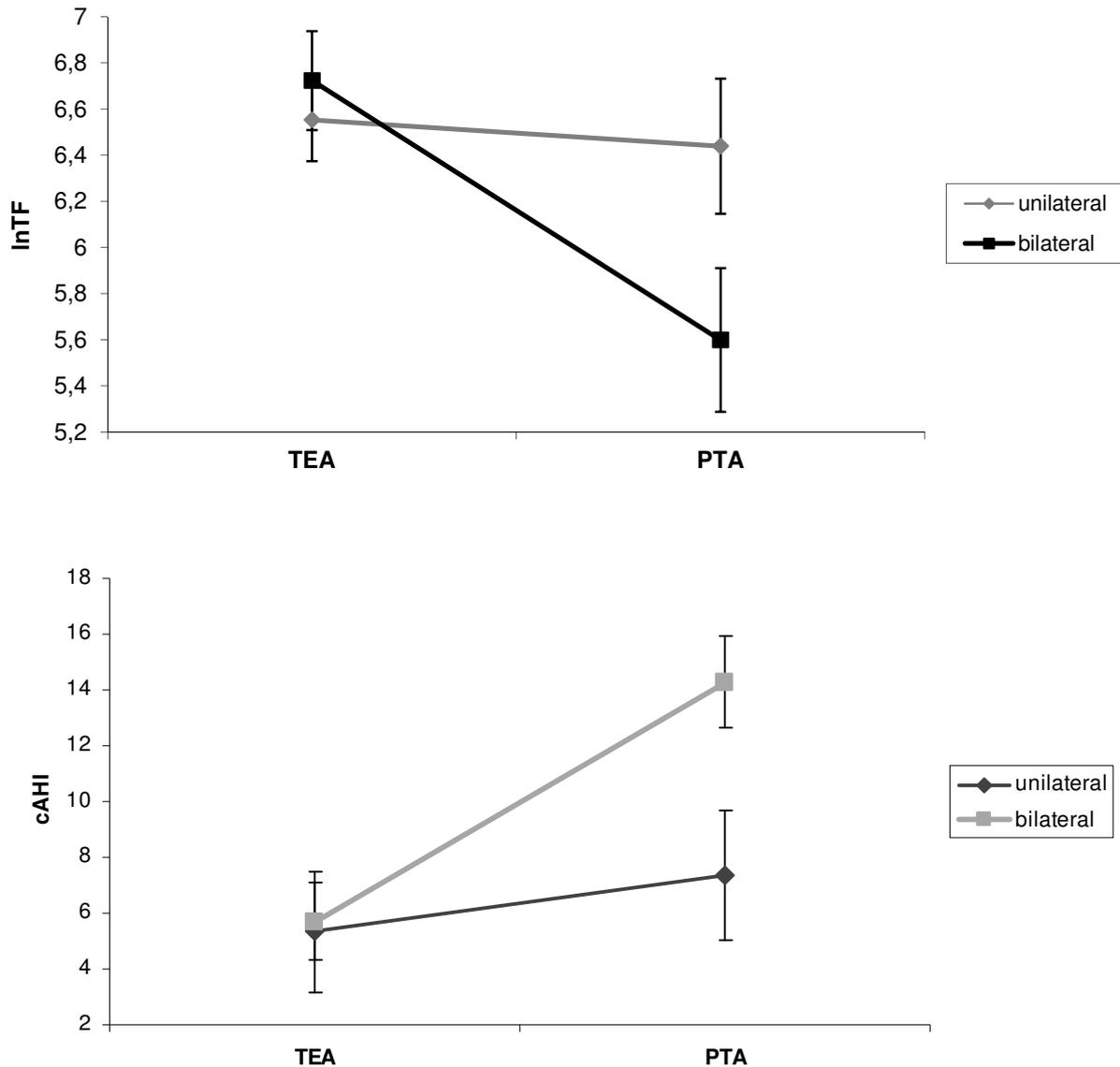


Abb. 8 Postinterventionellen HRV (Gesamtbandleistung: TF) und respiratorische Chemoreflexsensitivität (cAHI) in Abhängigkeit von Intervention (Thrombendarteriektomie vs. Angioplastie) und Stenoseausprägung (uni vs. bilaterale Stenose).

(Kovarianzanalyse, Interaktionsterm: Intervention*Stenoseausprägung) (Abkürzungen: TF total frequency, cAHI centraler Apnoe-Hypopnoe-Index, TEA Thrombendarteriektomie, PTA perkutane transluminale Angioplastie, ln natürlicher Logarithmus) (Rupprecht, Finn et al. 2016)

5. Zusammenfassung und Ausblick

Arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen der Arteria carotis sind die häufigste Ursache für einen atherothrombotischen Schlaganfall. Die Prädilektionsstelle der arteriosklerotischen Gefäßwandveränderungen ist, aufgrund des ungünstigen hämodynamischen Strömungsprofils, der Bulbus caroticus mit der Aufzweigung in den internen und externen Carotisast.

Der Bulbus caroticus ist Sitz der carotiden Baro- und Chemorezeptoren als wesentliche autonome Komponenten der phasischen und tonischen Kreislauf- und Atemregulation. Arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen im Bulbus caroticus bzw. proximalen Segment der A. carotis interna interferieren mit der Funktion dieser Rezeptoren. Die durch die Arteriosklerose bedingte verminderte Dehnbarkeit der Gefäßwand reduziert die Baroreflexsensitivität aufgrund einer verminderten Ansprechrate der Barorezeptoren auf pulsatile Dehnungsreize. Das Glomus caroticum als Sitz der peripheren Chemorezeptoren wird durch die Arteriosklerose der carotiden Gefäßwand minderperfundierte, wobei die lokale Ischämie als systemische Hypoxie vom Organismus fehlinterpretiert und reflektorisch Chemoreflexsensitivität und Atemantrieb gesteigert werden. Der erhöhte Atemantrieb resultiert in einem instabilen Regelkreis der Atmung und vermehrter Abatmung des CO₂, was sich in einer zentralen Atemregulationsstörung (zentrale Schlafapnoe) widerspiegelt. Systemisch bewirken verminderte Baroreflexsensitivität und insbesondere die erhöhte Chemoreflexsensitivität eine autonome Dysregulation mit verstärkter Sympathoexzitation und Verlust des vagalen Tonus, was kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus und systemische Entzündungsreaktion verstärkt.

Eine erhöhte Chemoreflexsensitivität, mit ihrem Pendant der zentralen Atemregulationsstörung, ist außerdem mit einer erhöhten postoperativen Mortalität und vermehrten septisch-infektiösen Komplikationen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankungen und elektiver koronarer Bypass-Operation assoziiert.

Bei Patienten mit hochgradiger Karotisstenose bewirkt die operative Entfernung des arteriosklerotischen Materials (Thrombendarteriektomie), nicht aber die Aufdehnung und Stentung der Stenose (perkutaner transluminale Angioplastie) mittelfristig eine Verbesserung der autonomen Funktionsstörung aufgrund einer Verbesserung der Chemoreflexsensitivität. Die Baroreflexsensitivität wird durch beide Interventionen nicht beeinflusst. Umgekehrt zeigen Patienten mit bilateralen Stenosen und unilateraler Angioplastie mittelfristig eine schlechtere autonome Funktion mit erhöhter Chemoreflexsensitivität. Prognostische kardio- bzw. zerebrovaskuläre Langzeitdaten hinsichtlich der Relevanz der besseren autonomen Funktion nach Thrombendarteriektomie bzw. schlechteren autonomen Funktion nach Angioplastie bei bilateralen Karotisstenosen stehen noch aus. Auch die Evaluierung des therapeutischen Potenzials einer interventionellen Baro- bzw. Chemorezeptorstimulation auf verschiedene Komponenten des vaskulären Risikoprofils unter besonderer Berücksichtigung eines fortgeschrittenen arteriosklerotischen Prozesses der Arteria carotis ist aktuell noch offen.

Aus unseren Untersuchungen erwachsen auch direkte Handlungskonsequenzen. Die hohe Prävalenz schlafbezogener Atemstörungen, inklusive obstruktiver und zentraler Schlafapnoe, die durch unsere systematischen polysomnographischen Untersuchungen von Patienten mit arteriosklerotischem Hochrisikoprofil nachgewiesen werden konnte, impliziert die Notwendigkeit eines Schlafapnoe-Screening in der primär- und sekundärprophylaktischen Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren. Hinsichtlich des differenten pathophysiologischen Hintergrundes von zentraler und obstruktiver Schlafapnoe und den daraus erwachsenen unterschiedlichen klinischen Konsequenzen, ist eine Subtypenklassifikation der obstruktive und zentrale Anteile der schlafbezogenen Atemstörungen (inklusive systematischer Analyse der Apnoen und Hypopnoen) in weiterführenden Studien zu fordern.

Da die klinisch etablierten Screeningverfahren wie die Epworth-Sleepiness-Scale, Messung des Halsumfangs oder Body-Mass Index nur sehr eingeschränkte diagnostische Aussagekraft hinsichtlich des polygraphisch dokumentierten Vorliegens einer mittel- bis schwergradigen schlafbezogenen Atemstörung besitzen, sollte primär eine nächtliche polygraphische Untersuchung bei Patienten mit arteriosklerotischem Hochrisikoprofil durchgeführt werden. Umgekehrt sollte bei dem Vorliegen einer ätiologisch unklaren zentralen Schlafapnoe eine höhergradige Carotisstenose als Ursache ausgeschlossen werden.

Weiterhin ist die Implementierung eines präoperativen Schlafapnoe-Screening bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und elektiver koronarer Bypass-OP anzuraten, um das postoperative Risiko dieser Patienten besser einschätzen zu können. Inwieweit eine präoperativ initialisierte nächtlich PAP-Beatmung die Schlafapnoe-assoziierte postoperative Komplikationsrate senken kann, muss durch adäquat gepowerte randomisierte Therapiestudie untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

- (1996). "Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology." Circulation **93**(5): 1043-1065.
- Abdala, A. P., F. D. McBryde, N. Marina, E. B. Hendy, Z. J. Engelman, M. Fudim, P. A. Sobotka, A. V. Gourine and J. F. Paton (2012). "Hypertension is critically dependent on the carotid body input in the spontaneously hypertensive rat." J Physiol **590**(Pt 17): 4269-4277.
- Acampa, M., F. Guideri, G. Marotta, R. Tassi, P. D'Andrea, G. L. Giudice, M. Gistri, R. Rocchi, A. Bernardi, S. Bracco, C. Venturi and G. Martini (2011). "Autonomic activity and baroreflex sensitivity in patients submitted to carotid stenting." Neurosci Lett **491**(3): 221-226.
- Angell-James, J. E. and J. S. Lumley (1974). "The effects of carotid endarterectomy on the mechanical properties of the carotid sinus and carotid sinus nerve activity in atherosclerotic patients." Br J Surg **61**(10): 805-810.
- Arzt, M., M. Harth, A. Luchner, F. Muders, S. R. Holmer, F. C. Blumberg, G. A. J. Riegger and M. Pfeifer (2003). "Enhanced Ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea." Circulation **107**(15): 1998-2003.
- Barkat, M., I. Roy, S. A. Antoniou, F. Torella and G. A. Antoniou (2018). "Systematic review and network meta-analysis of treatment strategies for asymptomatic carotid disease." Sci Rep **8**(1): 4458.
- Barthelemy, J. C., V. Pichot, V. Dauphinot, S. Celle, B. Laurent, A. Garcin, D. Maudoux, J. Kerleroux, J. R. Lacour, M. Kossovsky, J. M. Gaspoz and F. Roche (2007). "Autonomic nervous system activity and decline as prognostic indicators of cardiovascular and cerebrovascular events: the 'PROOF' Study. Study design and population sample. Associations with sleep-related breathing disorders: the 'SYNAPSE' Study." Neuroepidemiology **29**(1-2): 18-28.
- Berry, R. B., R. Budhiraja, D. J. Gottlieb, D. Gozal, C. Iber, V. K. Kapur, C. L. Marcus, R. Mehra, S. Parthasarathy, S. F. Quan, S. Redline, K. P. Strohl, S. L. Davidson Ward and M. M. Tangredi (2012). "Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine." J Clin Sleep Med **8**(5): 597-619.

Bitter, T., N. Westerheide, C. Prinz, M. S. Hossain, J. Vogt, C. Langer, D. Horstkotte and O. Oldenburg (2011). "Cheyne-Stokes respiration and obstructive sleep apnoea are independent risk factors for malignant ventricular arrhythmias requiring appropriate cardioverter-defibrillator therapies in patients with congestive heart failure." Eur Heart J **32**(1): 61-74.

Brevetti, G., G. Giugliano, L. Brevetti and W. R. Hiatt (2010). "Inflammation in peripheral artery disease." Circulation **122**(18): 1862-1875.

Budeus, M., M. Hennersdorf, C. Perings and B. E. Strauer (2004). "[The prediction of atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion with the chemoreflex sensitivity]." Z Kardiol **93**(4): 295-299.

Budeus, M., M. Hennersdorf, S. Rohlen, S. Schnitzler, O. Felix, K. Reimert, P. Feindt, E. Gams, H. Wieneke, S. Sack, R. Erbel and C. Perings (2006). "Prediction of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: the role of chemoreflex-sensitivity and P wave signal averaged ECG." Int J Cardiol **106**(1): 67-74.

Calvin, A. D. and V. K. Somers (2009). "Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease." Curr Opin Cardiol **24**(6): 516-520.

Camm, A. J., M. Malik, J. T. Bigger, G. Breithardt, S. Cerutti, R. J. Cohen, P. Coumel, E. L. Fallen, H. L. Kennedy, R. E. Kleiger, F. Lombardi, A. Malliani, A. J. Moss, J. N. Rottman, G. Schmidt, P. J. Schwartz and D. Singer (1996). "Heart rate variability - Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use." Circulation **93**(5): 1043-1065.

Carnelli, D., G. Pennati, T. Villa, L. Baglioni, B. Reimers and F. Migliavacca (2011). "Mechanical properties of open-cell, self-expandable shape memory alloy carotid stents." Artif Organs **35**(1): 74-80.

Chao, A. C., C. M. Chern, T. B. Kuo, C. H. Chou, Y. M. Chuang, W. J. Wong and H. H. Hu (2003). "Noninvasive assessment of spontaneous baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with carotid stenosis." Cerebrovascular Diseases **16**(2): 151-157.

Chaves, C., K. Hreib, G. Allam, R. F. Liberman, G. Lee and L. R. Caplan (2006). "Patterns of cerebral perfusion in patients with asymptomatic internal carotid artery disease." Cerebrovascular Diseases **22**(5-6): 396-401.

Cohen, S. N., R. W. Hobson, 2nd, D. G. Weiss and M. Chimowitz (1993). "Death associated with asymptomatic carotid artery stenosis: long-term clinical evaluation. VA Cooperative Study 167 Group." J Vasc Surg **18**(6): 1002-1009; discussion 1009-1011.

Cooper, V. L., S. B. Pearson, C. M. Bowker, M. W. Elliott and R. Hainsworth (2005). "Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia - a mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea." J Physiol **568**(Pt 2): 677-687.

Cutler, M. J., N. M. Swift, D. M. Keller, W. L. Wasmund, J. R. Burk and M. L. Smith (2004). "Periods of intermittent hypoxic apnea can alter chemoreflex control of sympathetic nerve activity in humans." Am J Physiol Heart Circ Physiol **287**(5): H2054-2060.

de Bruyne, M. C., J. A. Kors, A. W. Hoes, P. Klootwijk, J. M. Dekker, A. Hofman, J. H. van Bommel and D. E. Grobbee (1999). "Both decreased and increased heart rate variability on the standard 10-second electrocardiogram predict cardiac mortality in the elderly: the Rotterdam Study." Am J Epidemiol **150**(12): 1282-1288.

deBoer, R. W., J. M. Karemaker and J. Strackee (1987). "Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model." Am J Physiol **253**(3 Pt 2): H680-689.

Dekker, J. M., R. S. Crow, A. R. Folsom, P. J. Hannan, D. Liao, C. A. Swenne and E. G. Schouten (2000). "Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. Atherosclerosis Risk In Communities." Circulation **102**(11): 1239-1244.

Dekker, J. M., E. G. Schouten, P. Klootwijk, J. Pool, C. A. Swenne and D. Kromhout (1997). "Heart rate variability from short electrocardiographic recordings predicts mortality from all causes in middle-aged and elderly men. The Zutphen Study." Am J Epidemiol **145**(10): 899-908.

Demirci, M., O. Saribas, K. Uluc, S. Cekirge, E. Boke and H. Ay (2006). "Carotid artery stenting and endarterectomy have different effects on heart rate variability." Journal of the Neurological Sciences **241**(1-2): 45-51.

Dempsey, J. A., C. A. Smith, G. M. Blain, A. Xie, Y. Gong and M. Teodorescu (2012). "Role of central/peripheral chemoreceptors and their interdependence in the pathophysiology of sleep apnea." Adv Exp Med Biol **758**: 343-349.

Despas, F., N. Detis, N. Dumonteil, M. Labrunee, B. Bellon, N. Franchitto, M. Galinier, J. M. Senard and A. Pathak (2009). "Excessive sympathetic activation in heart failure with chronic renal failure: role of chemoreflex activation." J Hypertens **27**(9): 1849-1854.

Despas, F., E. Lambert, A. Vaccaro, M. Labrunee, N. Franchitto, M. Lebrin, M. Galinier, J. M. Senard, G. Lambert, M. Esler and A. Pathak (2012). "Peripheral chemoreflex activation contributes to sympathetic baroreflex impairment in chronic heart failure." J Hypertens **30**(4): 753-760.

Ding, Y., Y. L. Li and H. D. Schultz (2011). "Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure." J Physiol **589**(Pt 1): 245-258.

Ding, Y. F., Y. L. Li, K. G. Cornish and H. D. Schultz (2007). "Reduced blood flow in carotid arteries is a trigger contributing to peripheral chemoreflex hypersensitivity in chronic heart failure rabbits." Faseb Journal **21**(6): A1268-A1269.

Donoghue, S., R. B. Felder, D. Jordan and K. M. Spyer (1984). "The Central Projections of Carotid Baroreceptors and Chemoreceptors in the Cat - a Neurophysiological Study." Journal of Physiology-London **347**(Feb): 397-409.

Douglas, N. J. (1984). "Control of breathing during sleep." Clin Sci (Lond) **67**(5): 465-471.

Doumas, M., D. Q. Guo and V. Papademetriou (2009). "Carotid baroreceptor stimulation as a therapeutic target in hypertension and other cardiovascular conditions." Expert Opinion on Therapeutic Targets **13**(4): 413-425.

Doux, J. D. and A. J. Yun (2005). "The link between carotid artery disease and ischemic stroke may be partially attributable to autonomic dysfunction and failure of cerebrovascular autoregulation triggered by Darwinian maladaptation of the carotid baroreceptors and chemoreceptors." Medical Hypotheses **66**(1): 176-181.

Ehrhardt, J., M. Schwab, S. Finn, A. Guenther, T. Schultze, O. W. Witte and S. Rupprecht (2015). "Sleep apnea and asymptomatic carotid stenosis: a complex interaction." Chest **147**(4): 1029-1036.

Eiken, A., J. Nowak, T. Jogestrand and I. B. Mekjavic (2006). "Effects of local arteriosclerosis on carotid baroreflex sensitivity and on heart rate and arterial pressure variability in humans." Clinical Physiology and Functional Imaging **26**(1): 9-14.

Finger, J. D., M. A. Busch, Y. Du, C. Heidemann, H. Knopf, R. Kuhnert, T. Lampert, G. B. Mensink, H. K. Neuhauser, A. S. Rosario, C. Scheidt-Nave, A. Schienkiewitz, J. Truthmann and B. M. Kurth (2016). "Time Trends in Cardiometabolic Risk Factors in Adults." Dtsch Arztebl Int **113**(42): 712-719.

Fisher, J. P. and J. F. R. Paton (2012). "The sympathetic nervous system and blood pressure in humans: implications for hypertension." Journal of Human Hypertension **26**(8): 463-475.

Freet, C. S., J. F. Stoner and X. Tang (2013). "Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia." Auton Neurosci **174**(1-2): 8-14.

Gallowitsch-Puerta, M. and V. A. Pavlov (2007). "Neuro-immune interactions via the cholinergic anti-inflammatory pathway." Life Sci **80**(24-25): 2325-2329.

Galyfos, G., G. Sachsamanis, C. Anastasiadou, I. Sachmpazidis, K. Kikiras, G. Kastrisios, S. Giannakakis, A. Papapetrou, G. Papacharalampous and C. Maltezos (2018). "Carotid endarterectomy versus carotid stenting or best medical treatment in asymptomatic patients with significant carotid stenosis: A meta-analysis." Cardiovasc Revasc Med.

Gianaros, P. J., J. R. Jennings, G. B. Olafsson, A. Steptoe, K. Sutton-Tyrrell, M. F. Muldoon and S. B. Manuck (2002). "Greater intima-media thickness in the carotid bulb is associated with reduced baroreflex sensitivity." American Journal of Hypertension **15**(6): 486-491.

Gole, Y., O. Gargne, M. Coulange, J. G. Steinberg, M. Bouhaddi, Y. Jammes, J. Regnard and A. Boussuges (2011). "Hyperoxia-induced alterations in cardiovascular function and autonomic control during return to normoxic breathing." Eur J Appl Physiol **111**(6): 937-946.

Grad, E. and H. D. Danenberg (2013). "C-reactive protein and atherothrombosis: Cause or effect?" Blood Rev **27**(1): 23-29.

Guyen, H., N. Saritas, I. Conkbayir and S. S. Comoglu (2013). "The value of C-reactive protein in symptomatic versus asymptomatic carotid artery stenosis." Int J Neurosci **123**(5): 311-317.

Hall, M. J., A. L. Xie, R. Rutherford, S. I. Ando, J. S. Floras and T. D. Bradley (1996). "Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **154**(2): 376-381.

Halliwill, J. R., B. J. Morgan and N. Charkoudian (2003). "Peripheral chemoreflex and baroreflex interactions in cardiovascular regulation in humans." J Physiol **552**(Pt 1): 295-302.

Heistad, D. D., F. M. Abboud, A. L. Mark and P. G. Schmid (1974). "Interaction of Baroreceptor and Chemoreceptor Reflexes - Modulation of Chemoreceptor Reflex by Changes in Baroreceptor Activity." Journal of Clinical Investigation **53**(5): 1226-1236.

Heistad, D. D., F. M. Abboud, A. L. Mark and P. G. Schmid (1975). "Effect of Baroreceptor Activity on Ventilatory Response to Chemoreceptor Stimulation." Journal of Applied Physiology **39**(3): 411-416.

Hennersdorf, M., V. Niebch, B. Holz, C. Perings, E. G. Vester and B. E. Strauer (2000). "[Heart rate variability and chemoreflex sensitivity. Proved and new methods in risk prediction of malignant arrhythmias]." Z Kardiol **89 Suppl 3**: 51-56.

Hennersdorf, M. G., V. Niebch, C. Perings and B. E. Strauer (2002). "Chemoreflex sensitivity as a predictor of arrhythmia relapse in ICD recipients." Int J Cardiol **86**(2-3): 169-175.

Henry, R. A., I. L. Lu, L. A. Beightol and D. L. Eckberg (1998). "Interactions between CO₂ chemoreflexes and arterial baroreflexes." American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology **43**(6): H2177-H2187.

Hering, D., Z. Zdrojewski, E. Krol, T. Kara, W. Kucharska, V. K. Somers, B. Rutkowski and K. Narkiewicz (2007). "Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure." J Hypertens **25**(1): 157-161.

Hoyer, D. (2009). "Zur Bedeutung und Analyse der Herzfrequenzvariabilität." Neurophysiol. Lab **31**: 158-171.

Hsu, L. C., F. C. Chang, T. B. Kuo, W. J. Wong and H. H. Hu (2012). "Cerebral hemodynamics and baroreflex sensitivity after carotid artery stenting." Acta Neurol Scand.

Huang, C. C., Y. S. Wu, T. Chen, W. N. Chang, Y. C. Du, C. J. Wu, H. K. Yip, N. W. Tsai, T. Y. Tan, Y. C. Chuang, H. C. Wang and C. H. Lu (2010). "Long-term effects of baroreflex function after stenting in patients with carotid artery stenosis." Auton Neurosci **158**(1-2): 100-104.

Huston, J. M. and K. J. Tracey (2011). "The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway and implications for therapy." J Intern Med **269**(1): 45-53.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF and for the American Academy of Sleep Medicine (2007). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, Illinois, American Academy of Sleep Medicine.

Jago, R., D. Heath and P. Smith (1982). "Structure of the Glomic Arteries." Journal of Pathology **138**(3): 205-218.

Javaheri, S., R. Shukla, H. Zeigler and L. Wexler (2007). "Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure." J Am Coll Cardiol **49**(20): 2028-2034.

Jeng, J. S., H. M. Liu and Y. K. Tu (2008). "Carotid angioplasty with or without stenting versus carotid endarterectomy for carotid artery stenosis: a meta-analysis." J Neurol Sci **270**(1-2): 40-47.

Johansson, P., U. Alehagen, E. Svanborg, U. Dahlstrom and A. Brostrom (2012). "Clinical characteristics and mortality risk in relation to obstructive and central sleep apnoea in community-dwelling elderly individuals: a 7-year follow-up." Age Ageing **41**(4): 468-474.

Kara, T., K. Narkiewicz and V. K. Somers (2003). "Chemoreflexes - physiology and clinical implications." Acta Physiologica Scandinavica **177**(3): 377-384.

Koenig, W., M. Sund, M. Frohlich, H. G. Fischer, H. Lowel, A. Doring, W. L. Hutchinson and M. B. Pepys (1999). "C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992." Circulation **99**(2): 237-242.

Kumar, P. and N. Prabhakar (2007). "Sensing hypoxia: carotid body mechanisms and reflexes in health and disease." Respir Physiol Neurobiol **157**(1): 1-3.

La Rovere, M. T., J. T. Bigger, F. I. Marcus, A. Mortara, P. J. Schwartz, A. Investigators and (1998). "Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction." Lancet **351**(9101): 478-484.

Lanfranchi, P. A. and V. K. Somers (2002). "Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications." American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology **283**(4): R815-R826.

Laude, D., J. L. Elghozi, A. Girard, E. Bellard, M. Bouhaddi, P. Castiglioni, C. Cerutti, A. Cividjian, M. Di Rienzo, J. O. Fortrat, B. Janssen, J. M. Karemaker, G. Leftheriotis, G. Parati, P. B. Persson, A. Porta, L. Quintin, J. Regnard, H. Rudiger and H. M. Stauss (2004). "Comparison of various techniques used to estimate spontaneous baroreflex sensitivity (the EuroBaVar study)." American Journal of Physiology-Regulatory Integrative and Comparative Physiology **286**(1): R226-R231.

Lund, V. E., E. Kentala, H. Scheinin, J. Klossner, H. Helenius, K. Sariola-Heinonen and J. Jalonen (1999). "Heart rate variability in healthy volunteers during normobaric and hyperbaric hyperoxia." Acta Physiol Scand **167**(1): 29-35.

Mangin, L., G. Leseche, A. Duprey and C. Clerici (2011). "Ventilatory chaos is impaired in carotid atherosclerosis." PLoS One **6**(1): e16297.

Martinez-Garcia, M. A., F. Campos-Rodriguez, J. J. Soler-Cataluna, P. Catalan-Serra, P. Roman-Sanchez and J. M. Montserrat (2012). "Increased incidence of nonfatal cardiovascular events in stroke patients with sleep apnoea: effect of CPAP treatment." Eur Respir J **39**(4): 906-912.

Martinez-Garcia, M. A. and E. Chiner (2017). "Sleep apnoea and risk of post-operative infection: beyond cardiovascular impact." Eur Respir J **49**(4).

Martinez-Garcia, M. A., J. J. Soler-Cataluna, L. Ejarque-Martinez, Y. Soriano, P. Roman-Sanchez, F. B. Illa, J. M. Canal and J. Duran-Cantolla (2009). "Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study." Am J Respir Crit Care Med **180**(1): 36-41.

Mense, L., M. Reimann, H. Rüdiger, G. Gahn, H. Reichmann, H. Hentschel and T. Ziemssen (2010). "Autonomic Function and Cerebral Autoregulation in Patients Undergoing Carotid Endarterectomy." Circulation Journal **74**(10): 2139-2145.

Milei, J., A. M. Lavezzi, B. Bruni, D. R. Grana, F. Azzato and L. Matturri (2009). "Carotid baroreceptor pathological findings regarding carotid plaque status and aging." Can J Cardiol **25**(1): e6-e12.

Milic, M., P. Sun, F. Liu, C. Fainman, J. Dimsdale, P. J. Mills and M. G. Ziegler (2009). "A comparison of pharmacologic and spontaneous baroreflex methods in aging and hypertension." J Hypertens **27**(6): 1243-1251.

Mortara, A., P. Sleight, G. D. Pinna, R. Maestri, A. Prpa, M. T. LaRovere, F. Cobelli and L. Tavazzi (1997). "Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability." Circulation **96**(1): 246-252.

Nakayama, H., C. A. Smith, J. R. Rodman, J. B. Skatrud and J. A. Dempsey (2003). "Carotid body denervation eliminates apnea in response to transient hypocapnia." Journal of Applied Physiology **94**(1): 155-164.

Narkiewicz, K., C. A. Pesek, P. van de Borne, M. Kato and V. K. Somers (1999). "Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure." Circulation **100**(3): 262-267.

Narkiewicz, K., P. J. H. van de Borne, C. A. Pesek, M. E. Dyken, N. Montano and V. K. Somers (1999). "Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea." Circulation **99**(9): 1183-1189.

Nasr, N., A. Pavy-Le Traon and V. Larrue (2005). "Baroreflex sensitivity is impaired in bilateral carotid atherosclerosis." Stroke **36**(9): 1891-1895.

Nouraei, S. A. R., P. G. Al-Rawi, D. Sigauco-Roussel, D. A. Giussani and M. E. Gaunt (2005). "Carotid endarterectomy impairs blood pressure homeostasis by reducing the physiologic baroreflex reserve." Journal of Vascular Surgery **41**(4): 631-637.

Parlow, J., J. P. Viale, G. Annat, R. Hughson and L. Quintin (1995). "Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses." Hypertension **25**(5): 1058-1068.

Parra, O., A. Sanchez-Armengol, F. Capote, M. Bonnin, A. Arboix, F. Campos-Rodriguez, J. Perez-Ronchel, J. Duran-Cantolla, C. Martinez-Null, M. de la Pena, M. C. Jimenez, F. Masa, I. Casadon, M. L. Alonso and J. L. Macarron (2015). "Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial." J Sleep Res **24**(1): 47-53.

Pavlov, V. A. and K. J. Tracey (2005). "The cholinergic anti-inflammatory pathway." Brain Behav Immun **19**(6): 493-499.

Pavlov, V. A. and K. J. Tracey (2006). "Controlling inflammation: the cholinergic anti-inflammatory pathway." Biochem Soc Trans **34**(Pt 6): 1037-1040.

Pavlov, V. A., H. Wang, C. J. Czura, S. G. Friedman and K. J. Tracey (2003). "The cholinergic anti-inflammatory pathway: a missing link in neuroimmunomodulation." Mol Med **9**(5-8): 125-134.

Ponikowski, P., S. D. Anker, T. P. Chua, D. Francis, W. Banasiak, P. A. Poole-Wilson, A. J. Coats and M. Piepoli (1999). "Oscillatory breathing patterns during wakefulness in patients with chronic heart failure - Clinical implications and role of augmented peripheral chemosensitivity." Circulation **100**(24): 2418-2424.

Ponikowski, P., T. P. Chua, A. A. Amadi, M. Piepoli, D. Harrington, M. Volterrani, R. Colombo, G. Mazzuero, A. Giordano and A. J. S. Coats (1996). "Detection and significance of a discrete very low frequency rhythm in RR interval variability in chronic congestive heart failure." American Journal of Cardiology **77**(15): 1320-1326.

Ponikowski, P., T. P. Chua, S. D. Anker, D. P. Francis, W. Doehner, W. Banasiak, P. A. Poole-Wilson, M. F. Piepoli and A. J. Coats (2001). "Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure." Circulation **104**(5): 544-549.

Ponikowski, P., T. P. Chua, M. Piepoli, W. Banasiak, S. D. Anker, R. Szelemej, W. Molenda, K. Wrabec, A. Capucci and A. J. S. Coats (1998). "Ventilatory response to exercise correlates with impaired heart rate variability in patients with chronic congestive heart failure." American Journal of Cardiology **82**(3): 338-344.

Ponikowski, P., T. P. Chua, M. Piepoli, D. Ondusova, K. WebbPeploe, D. Harrington, S. D. Anker, M. Volterrani, R. Colombo, G. Mazzuero, A. Giordano and A. J. S. Coats (1997). "Augmented peripheral chemosensitivity as a potential input to baroreflex impairment and autonomic imbalance in chronic heart failure." Circulation **96**(8): 2586-2594.

Prabhakar, N. R. (2001). "Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms." J Appl Physiol (1985) **90**(5): 1986-1994.

Puz, P., A. Lasek-Bal, D. Ziaja, Z. Kazibutowska and K. Ziaja (2013). "Inflammatory markers in patients with internal carotid artery stenosis." Arch Med Sci **9**(2): 254-260.

Rein, P., C. H. Saely, G. Silbernagel, A. Vonbank, R. Mathies, H. Drexel and I. Baumgartner (2015). "Systemic inflammation is higher in peripheral artery disease than in stable coronary artery disease." Atherosclerosis **239**(2): 299-303.

Ridker, P. M. (2018). "Clinician's Guide to Reducing Inflammation to Reduce Atherothrombotic Risk: JACC Review Topic of the Week." J Am Coll Cardiol **72**(25): 3320-3331.

Rittirsch, D., M. A. Flierl and P. A. Ward (2008). "Harmful molecular mechanisms in sepsis." Nat Rev Immunol **8**(10): 776-787.

Rothwell, P. M. (2000). "Carotid artery disease and the risk of ischaemic stroke and coronary vascular events." Cerebrovasc Dis **10 Suppl 5**: 21-33.

Rupprecht, S., S. Finn, J. Ehrhardt, D. Hoyer, T. Mayer, J. Zanol, A. Guenther and M. Schwab (2016). "Autonomic outcome is better after endarterectomy than after stenting in patients with asymptomatic carotid stenosis." J Vasc Surg **64**(4): 975-984.

Rupprecht, S., S. Finn, D. Hoyer, A. Guenther, O. W. Witte, T. Schultze and M. Schwab (2019). "Association Between Systemic Inflammation, Carotid Arteriosclerosis, and Autonomic Dysfunction." Transl Stroke Res.

Rupprecht, S., D. Hoyer, G. Hagemann, O. W. Witte and M. Schwab (2010). "Central sleep apnea indicates autonomic dysfunction in asymptomatic carotid stenosis: a potential marker of cerebrovascular and cardiovascular risk." Sleep **33**(3): 327-333.

Rupprecht, S., T. Schultze, A. Nachtmann, A. J. Rastan, T. Doenst, M. Schwab, O. W. Witte, S. Rohe, I. Zwacka and H. Hoyer (2017). "Impact of sleep disordered breathing on short-term post-operative outcome after elective coronary artery bypass graft surgery: a prospective observational study." Eur Respir J **49**(4).

Sabeti, S., O. Schlager, M. Exner, W. Mlekusch, J. Amighi, P. Dick, G. Maurer, K. Huber, R. Koppensteiner, O. Wagner, E. Minar and M. Schillinger (2007). "Progression of carotid stenosis detected by duplex ultrasonography predicts adverse outcomes in cardiovascular high-risk patients." Stroke **38**(11): 2887-2894.

Schmidt, H., D. P. Francis, M. Rauchhaus, K. Werdan and M. F. Piepoli (2005). "Chemo- and ergoreflexes in health, disease and ageing." Int J Cardiol **98**(3): 369-378.

Sheng, Y. and L. Zhu (2018). "The crosstalk between autonomic nervous system and blood vessels." Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol **10**(1): 17-28.

Sinski, M., J. Lewandowski, J. Przybylski, J. Bidiuk, P. Abramczyk, A. Ciarka and Z. Gaciong (2012). "Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes to the increased sympathetic drive in essential hypertension." Hypertens Res **35**(5): 487-491.

Smith, C. A., H. Nakayama and J. A. Dempsey (2003). "The essential role of carotid body chemoreceptors in sleep apnea." Can J Physiol Pharmacol **81**(8): 774-779.

Somers, V., M. Arzt, T. D. Bradley, W. Randerath, R. Tamisier and C. Won (2018). "Servo-Ventilation Therapy for Sleep-Disordered Breathing." Chest **153**(6): 1501-1502.

Somers, V. K. and F. M. Abboud (1993). "Chemoreflexes - Responses, Interactions and Implications for Sleep-Apnea." Sleep **16**(8): S30-S34.

Steinvil, A., B. Sadeh, Y. Arbel, D. Justo, A. Belei, N. Borenstein, S. Banai and A. Halkin (2011). "Prevalence and predictors of concomitant carotid and coronary artery atherosclerotic disease." J Am Coll Cardiol **57**(7): 779-783.

Timmers, H. J., F. G. Buskens, W. Wieling, J. M. Karemaker and J. W. Lenders (2004). "Long-term effects of unilateral carotid endarterectomy on arterial baroreflex function." Clin Auton Res **14**(2): 72-79.

Timmers, H. J., W. Wieling, J. M. Karemaker and J. W. Lenders (2003). "Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans." J Physiol **553**(Pt 1): 3-11.

Timmers, H. J. L. M., W. Wieling, J. M. Karemaker and J. W. M. Lenders (2003). "Denervation of carotid baro- and chemoreceptors in humans." Journal of Physiology-London **553**(1): 3-11.

Trzebski, A., M. Tafil, M. Zoltowski and J. Przybylski (1982). "Increased sensitivity of the arterial chemoreceptor drive in young men with mild hypertension." Cardiovasc Res **16**(3): 163-172.

Tsuji, H., M. G. Larson, F. J. Venditti, Jr., E. S. Manders, J. C. Evans, C. L. Feldman and D. Levy (1996). "Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study." Circulation **94**(11): 2850-2855.

Tsuji, H., F. J. Venditti, Jr., E. S. Manders, J. C. Evans, M. G. Larson, C. L. Feldman and D. Levy (1994). "Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham Heart Study." Circulation **90**(2): 878-883.

Ulloa, L. (2005). "The vagus nerve and the nicotinic anti-inflammatory pathway." Nat Rev Drug Discov **4**(8): 673-684.

Xhyheri, B., O. Manfrini, M. Mazzolini, C. Pizzi and R. Bugiardini (2012). "Heart rate variability today." Prog Cardiovasc Dis **55**(3): 321-331.

Xie, A. L., R. Rutherford, F. Rankin, B. Wong and T. D. Bradley (1995). "Hypocapnia and Increased Ventilatory Responsiveness in Patients with Idiopathic Central Sleep-Apnea." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **152**(6): 1950-1955.

Yakhou, L., I. Constant, J. C. Merle, D. Laude, J. P. Becquemin and P. Duvaldestin (2006). "Noninvasive investigation of autonomic activity after carotid stenting or carotid endarterectomy." J Vasc Surg **44**(3): 472-479.

7. Danksagung

Bei den Studien, die meiner Habilitationsschrift zugrunde liegen, haben viele Menschen, Patienten und Kollegen, mitgewirkt, Ihnen allen gilt meine tiefempfundene Dankbarkeit.

Besonders bedanken möchte ich mich bei:

Herrn Prof. Witte, für die Möglichkeit in seiner Klinik zu arbeiten und zu forschen, für die fruchtenden Gespräche und wohlwollende Begleitung auf meinem wissenschaftlichen Werdegang.

Meinen wissenschaftlichen Mentoren Prof. Dr. med. Matthias Schwab, Prof. Dr.-Ing. Dirk Hoyer und Dr.-Ing. Heike Hoyer für die vielen Jahre freundschaftlicher, wissenschaftlicher Zusammenarbeit mit anregenden, tiefgreifenden, manchmal auch kontroversen Diskussionen. Der Austausch mit Ihnen hat meinen wissenschaftlichen Geist nachhaltig geformt und aus Kollegen sind Freunde geworden.

Torsten Schultze für geduldiges und qualifiziertes Studienmanagement und freundschaftliche Gespräche und Reibereien in langen und dadurch nicht einsamen Labornächten.

Den ehemaligen Doktoranden, Dr. med. Sigrid Finn, Dr. med. Sebastian Rohe, Dr. med. Isabell Zwacka für die gemeinsame Studienarbeit.

Meinen Eltern Dr. med. Bernd Rupprecht und Dr. med. Petra Rupprecht, für die, durch nichts in Frage zu stellende, immer währende Unterstützung.

Meiner Frau Mandy und meinen Kindern Frieda und Minna für das entgegengebrachte Verständnis und seelische Unterstützung, auch wenn es häufig sehr spät geworden ist.

8. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass mir die Habilitationsordnung der Friedrich-Schiller-Universität Jena vom 07. Januar 1997 bekannt ist.

Ferner erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Bei der Auswahl und Auswertung folgenden Materials haben mir die nachstehend aufgeführten Personen in der jeweils beschriebenen Weise unentgeltlich geholfen:

1. Prof. Matthias Schwab (Bereitstellung der Ressourcen und der Infrastruktur des Zentrums für Schlaf- und Beatmungsmedizin, gemeinsame Publikationen)
2. Prof. Dirk Hoyer (Bereitstellung der Ressourcen und der Infrastruktur der Arbeitsgruppe Systemanalyse, gemeinsame Publikationen)
3. Dr. Heike Hoyer (Datenmanagement und Biometrie bei ausgesuchten Studien, gemeinsame Publikationen)

Weitere Personen waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich hierfür nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Arbeit stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich versichere, dass ich nach bestem Wissen die reine Wahrheit gesagt und nichts verschwiegen habe.

Jena, den

9. Der Arbeit zugrunde liegende Publikationen, Editorials und Comments

Central sleep apnea indicates autonomic dysfunction in asymptomatic carotid stenosis: a potential marker of cerebrovascular and cardiovascular risk.

Rupprecht S⁽¹⁾, Hoyer D, Hagemann G, Witte OW, Schwab M.

Sleep. 2010 Mar;33(3):327-33. doi: 10.1093/sleep/33.3.327.

Author information:

⁽¹⁾ Department of Neurology, Friedrich Schiller University, Jena, Germany.

Sven.Rupprecht@med.uni-jena.de

STUDY OBJECTIVES: Arteriosclerosis related stenosis in the carotid bulb causes autonomic imbalance, likely due to carotid chemoreceptor and baroreceptor dysfunction. The latter are associated with increased cerebrovascular and cardiovascular mortality. Chemoreceptor and baroreceptor dysfunction is also involved in the origin of central sleep apnea syndrome (CSA) in different clinical entities. We hypothesized that CSA is associated with stenosis of the internal carotid artery (ICA). The mechanism of this association is an autonomic imbalance induced by stenosis-mediated chemoreceptor and baroreceptor dysfunction.

DESIGN: Cross-sectional prospective study.

SETTING: University-based tertiary referral sleep clinic and research center.

PATIENTS: Fifty-nine patients with various degrees of asymptomatic extracranial ICA (eICA) (n = 49) and intracranial ICA (iICA) stenosis (n = 10) were investigated.

INTERVENTIONS: Polysomnography to detect CSA and analysis of spontaneous heart rate variability (HRV) to detect autonomic imbalance.

MEASUREMENTS AND RESULTS: CSA occurred in 39% of the patients with eICA stenosis but was absent in patients with iICA stenosis. CSA was present in patients with severe eICA stenosis of $\geq 70\%$ on one side. Independent predictors for CSA were severity of stenosis, asymmetric distribution of stenosis between both eICA and autonomic imbalance, namely a decrease of parasympathetic tone. The specific constellation of HRV-parameters indicated increased chemoreceptor sensitivity and impaired baroreflex sensitivity.

CONCLUSIONS: CSA indicates autonomic dysfunction in patients with asymptomatic eICA stenosis. Detection of CSA may help to identify asymptomatic patients with an increased risk of cerebrovascular or cardiovascular events who particularly benefit from carotid revascularization.

DOI: 10.1093/sleep/33.3.327 PMCID: PMC2831426 PMID: 20337190 [Indexed for MEDLINE]

Sleep apnea and asymptomatic carotid stenosis: a complex interaction.

Ehrhardt J⁽¹⁾, Schwab M⁽¹⁾, Finn S⁽¹⁾, Guenther A⁽¹⁾, Schultze T⁽¹⁾, Witte OW⁽¹⁾, Rupperecht S⁽²⁾.

Chest. 2015 Apr;147(4):1029-1036. doi: 10.1378/chest.14-1655.

Author information:

⁽¹⁾ Hans Berger Department of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany.

⁽²⁾ Hans Berger Department of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany.

Electronic address: Sven.Rupperecht@med.uni-jena.de.

BACKGROUND: Carotid arteriosclerosis and sleep apnea are considered as independent risk factors for stroke. Whether sleep apnea mediates severity of carotid stenosis remains unclear. Sleep apnea comprises two pathophysiologic conditions: OSA and central sleep apnea (CSA). Although OSA results from upper airway occlusion, CSA reflects enhanced ventilatory drive mainly due to carotid chemoreceptor dysfunction.

METHODS: Ninety-six patients with asymptomatic extracranial carotid stenosis of $\geq 50\%$ underwent polysomnography to (1) determine prevalence and severity of sleep apnea for different degrees of carotid stenosis and (2) analyze associations between OSA and CSA, carotid stenosis severity, and other arteriosclerotic risk factors.

RESULTS: Sleep apnea was present in 68.8% of patients with carotid stenosis. Prevalence and severity of sleep apnea increased with degree of stenosis ($P \leq .05$) because of a rise in CSA ($P \leq .01$) but not in OSA. Sleep apnea (OR, 3.8; $P \leq .03$) and arterial hypertension (OR, 4.1; $P \leq .05$) were associated with stenosis severity, whereas diabetes, smoking, dyslipidemia, BMI, age, and sex were not. Stenosis severity was related to CSA ($P \leq .06$) but not to OSA. In addition, CSA but not OSA showed a strong association with arterial hypertension (OR, 12.5; $P \leq .02$) and diabetes (OR, 4.5; $P \leq .04$).

CONCLUSIONS: Sleep apnea is highly prevalent in asymptomatic carotid stenosis. Further, it is associated with arteriosclerotic disease severity as well as presence of hypertension and diabetes. This vascular risk constellation seems to be more strongly connected with CSA than with OSA, possibly attributable to carotid chemoreceptor dysfunction. Because sleep apnea is well treatable, screening should be embedded in stroke prevention strategies.

DOI: 10.1378/chest.14-1655, PMID: 25429400 [Indexed for MEDLINE]

Association Between Systemic Inflammation, Carotid Arteriosclerosis, and

Autonomic Dysfunction.

Rupprecht S⁽¹⁾⁽²⁾, Finn S⁽³⁾, Hoyer D⁽³⁾, Guenther A⁽³⁾, Witte OW⁽³⁾, Schultze T⁽³⁾, Schwab M⁽³⁾.

Transl Stroke Res. 2020 Feb;11(1):50-59. doi: 10.1007/s12975-019-00706-x. Epub 2019 May 16.

Author information:

⁽¹⁾ Hans Berger Department of Neurology, Jena University Hospital, Erlanger Allee 101, 07740, Jena, Germany. Sven.Rupprecht@med.uni-jena.de.

⁽²⁾ Research Programme "Else Kröner-Forschungskolleg AntiAge", Jena University Hospital, Jena, Germany. Sven.Rupprecht@med.uni-jena.de.

⁽³⁾ Hans Berger Department of Neurology, Jena University Hospital, Erlanger Allee 101, 07740, Jena, Germany.

Systemic inflammation is associated with arteriosclerotic disease progression and worse stroke outcome in patients with carotid arteriosclerotic disease. We hypothesize that systemic inflammation is mediated by impaired carotid baroreceptor and chemoreceptor function induced by carotid arteriosclerosis rather than by the generalized inflammatory arteriosclerotic process. Heart rate variability (HRV), serum levels of inflammatory markers, demographic and life style factors, and concomitant diseases with potential impact on systemic inflammation were determined in 105 patients with asymptomatic carotid stenosis of varying degree. Multivariate linear regression analyses were performed to ascertain independent determinants of carotid stenosis severity, autonomic function, and inflammation. Systemic inflammation (C-reactive protein, $\beta = .255$; $P = .014$), age ($\beta = .232$; $P < .008$), and arterial hypertension ($\beta = .206$; $P = .032$) were associated with carotid stenosis severity. Only carotid stenosis severity and not generalized arteriosclerotic disease, concomitant diseases (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, hypothyroidism), life style factors (smoking, obesity), or age was associated with a reduction in vagal tone (HRV HF band power $\beta = -.193$; $P < 0.049$). Systemic inflammation was related to a reduction in vagal tone (HRV HF band power, $\beta = -.214$; $P = .031$), and not to generalized arteriosclerotic disease, concomitant diseases (arterial hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia), life style factors (smoking, obesity), and age. In conclusion, systemic inflammation is associated with carotid rather than with generalized arteriosclerotic disease. The association between systemic inflammation and carotid arteriosclerosis is mediated by a reduction in vagal tone which indicates a major role of carotid arteriosclerosis-mediated autonomic dysfunction in the pathogenesis of systemic inflammation in arteriosclerotic

disease.

DOI: 10.1007/s12975-019-00706-x, PMID: 31093927 [Indexed for MEDLINE]

Impact of sleep disordered breathing on short-term post-operative outcome after elective coronary artery bypass graft surgery: a prospective observational study.

Rupprecht S⁽¹⁾⁽²⁾, Schultze T⁽³⁾, Nachtmann A⁽⁴⁾, Rastan AJ⁽⁵⁾, Doenst T⁽⁶⁾, Schwab M⁽³⁾, Witte OW⁽³⁾, Rohe S⁽³⁾, Zwacka I⁽³⁾, Hoyer H⁽⁷⁾.

Eur Respir J. 2017 Apr 5;49(4):1601486. doi: 10.1183/13993003.01486-2016. Print 2017 Apr.

Author information:

⁽¹⁾ Hans-Berger Dept of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany
sven.rupprecht@med.uni-jena.de.

⁽²⁾ Center for Sepsis Control and Care, Jena University Hospital, Jena, Germany.

⁽³⁾ Hans-Berger Dept of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany.

⁽⁴⁾ Dept of Neurology, Rotenburg Heart Centre, Rotenburg, Germany.

⁽⁵⁾ Dept of Cardiothoracic Surgery, Rotenburg Heart Centre, Rotenburg, Germany.

⁽⁶⁾ Dept of Cardiothoracic Surgery, Jena University Hospital, Jena, Germany.

⁽⁷⁾ Institute of Medical Statistics, Information Sciences and Documentation, Jena University Hospital, Jena, Germany.

Comment in

Eur Respir J. 2017 Apr 5;49(4):

Sleep disordered breathing (SDB) is common in patients with coronary disease, but its impact on post-operative recovery after coronary artery bypass graft surgery (CABG) is unclear. We therefore determined the effects of SDB on post-operative outcome after elective CABG. In this prospective two-centre study, 219 patients due to receive elective CABG underwent cardiorespiratory polygraphy for SDB prior to surgery and were monitored for post-operative complications. The primary end-point was a composite of 30-day mortality or major post-operative complications (cardiac, respiratory, surgical, infectious, acute renal failure or stroke). Key secondary end-points were single components of the primary end-point. SDB was present in 69% and moderate/severe SDB in 43% of the CABG patients. There was no difference in the composite of 30-day mortality or major postoperative complications between patients with and without SDB (OR 0.97, 95% CI 0.49-1.96) and between patients with moderate/severe SDB and no/mild SDB (OR 1.07, 95% CI 0.55-2.06). However,

moderate/severe SDB was associated with higher rates of mortality (crude OR 10.1, 95% CI 1.22-83.5), sepsis (OR 2.96, 95% CI 1.17-7.50) and respiratory complications (OR 2.85, 95% CI 1.46-5.55). Although SDB was not associated with higher overall morbidity/mortality, moderate/severe SDB may increase the risk of death, and septic and respiratory complications, after elective CABG.

DOI: 10.1183/13993003.01486-2016, PMID: 28381430 [Indexed for MEDLINE]

Autonomic outcome is better after endarterectomy than after stenting in patients with asymptomatic carotid stenosis.

Rupprecht S⁽¹⁾, *Finn S*⁽²⁾, *Ehrhardt J*⁽²⁾, *Hoyer D*⁽²⁾, *Mayer T*⁽³⁾, *Zanow J*⁽⁴⁾,
Guenther A⁽²⁾, *Schwab M*⁽²⁾.

J Vasc Surg. 2016 Oct;64(4):975-84. doi: 10.1016/j.jvs.2016.04.040. Epub 2016 Jun 25.

Author information:

⁽¹⁾ Hans Berger Department of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany.

Electronic address: sven.rupprecht@med.uni-jena.de.

⁽²⁾ Hans Berger Department of Neurology, Jena University Hospital, Jena, Germany.

⁽³⁾ Department of Neuroradiology, Jena University Hospital, Jena, Germany.

⁽⁴⁾ Department of General, Visceral, and Vascular Surgery, Jena University Hospital, Jena, Germany.

Comment in

J Vasc Surg. 2016 Nov;64(5):1550.

J Vasc Surg. 2016 Nov;64(5):1550-1551.

OBJECTIVE: Carotid endarterectomy and stenting have comparable efficacy in stroke prevention in asymptomatic carotid stenosis. In patients with carotid stenosis, cardiac events have a more than threefold higher incidence than cerebrovascular events. Autonomic dysfunction predicts cardiovascular morbidity and mortality, and carotid stenosis interferes with baroreceptor and chemoreceptor function. We assessed the effect of elective carotid revascularization (endarterectomy vs stenting) on autonomic function as a major prognostic factor of cardiovascular health.

METHODS: In 42 patients with $\geq 70\%$ asymptomatic extracranial carotid stenosis, autonomic function was determined by analysis of heart rate variability (total band power [TP], high frequency band power [HF], low-frequency band power [LF], very low frequency band power [VLF]), baroreflex sensitivity (α HF, α LF), respiratory chemoreflex sensitivity (central apnea-hypopnea index), and cardiac chemoreflex sensitivity (hyperoxic TP, HF, LF, and VLF ratios) before and 30 days after revascularization.

RESULTS: Patients with endarterectomy were older than patients with stenting (69 ± 7 vs 62 ± 7 years; $P \leq .008$) but did not differ in gender distribution and preintervention autonomic

function. Compared with stenting, postintervention heart rate variability was higher (ln TP, 6.7 [95% confidence interval (CI), 6.3-7.0] vs 6.1 [95% CI, 5.8-6.5; $P \leq .009$]; ln HF, 4.5 [95% CI, 4.1-5.0] vs 4.0 [95% CI, 3.4-4.5; $P \leq .05$]; ln VLF, 6.0 [95% CI, 5.7-6.4] vs 5.5 [95% CI, 5.2-5.9; $P \leq .02$]); respiratory chemoreflex sensitivity (central apnea-hypopnea index, 5.5 [95% CI, 2.8-8.2] vs 10.0 [95% CI, 6.9-13.1; $P \leq .01$]) and cardiac chemoreflex sensitivity (TP ratio, 1.2 [95% CI, 1.1-1.3] vs 1.0 [95% CI, 0.9-1.0; $P \leq .0001$]; HF ratio, 1.4 [95% CI, 1.2-1.5] vs 0.9 [95% CI, 0.8-1.1; $P \leq .001$]; LF ratio, 1.5 [95% CI, 1.3-1.6] vs 1.0 [95% CI, 0.8-1.1; $P \leq .0001$]; VLF ratio, 1.2 [95% CI, 1.1-1.3] vs 1.0 [95% CI, 0.9-1.1; $P \leq .002$]) were lower after endarterectomy. Postintervention baroreflex sensitivity did not differ after endarterectomy and stenting.

CONCLUSIONS: Autonomic function was better after endarterectomy than after stenting. Better autonomic function after endarterectomy was based on restoration of chemoreceptor but not baroreceptor function and may improve cardiovascular long-term outcome.

DOI: 10.1016/j.jvs.2016.04.040, PMID: 27353359 [Indexed for MEDLINE]