

Aus der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Eine Langzeituntersuchung zur Überdrucktherapie mit APAP- versus CPAP-Geräten bei
obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Medizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Anke Ruetz
aus Lahnstein

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	9
2	Literaturdiskussion	12
2.1	Atmung und Schlaf – Physiologische Grundlagen	12
2.1.1	Physiologie der Atmung.....	12
2.1.2	Physiologie des Schlafes.....	14
2.2	Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS).....	17
2.2.1	Definition der SBAS	17
2.3	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS).....	18
2.3.1	Definition des OSAS	18
2.3.2	Epidemiologie des OSAS	18
2.3.3	Ursachen und Risikofaktoren des OSAS	19
2.3.4	Pathophysiologie des OSAS.....	19
2.3.5	Klinik des OSAS	21
2.3.6	Diagnostik des OSAS	22
2.3.7	Therapie des OSAS.....	27
2.4	Fragestellung	34
3	Material und Methoden	37
3.1	Material	37
3.1.1	Diagnostische Verfahren	37
3.1.2	Therapeutische Verfahren	42
3.2	Methoden	43
3.2.1	Datenquellen.....	43
3.2.2	Patientendaten.....	43
3.2.3	Statistisches Verfahren	45
4	Ergebnisse	46
4.1	Untersuchung des Patientenkollektivs.....	46

4.1.1	Altersverteilung	46
4.1.2	Geschlechterverteilung	46
4.1.3	Nebendiagnosen.....	46
4.1.4	Body-Mass-Index (BMI)	47
4.2	Primäre Wirksamkeitsparameter	51
4.2.1	Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI).....	51
4.2.2	Schlafarchitektur	56
4.2.3	Epworth Sleepiness Scale (ESS).....	60
4.2.4	Mittlerer Beatmungsdruck.....	64
4.3	Sekundäre Wirksamkeitsparameter	67
4.3.1	Apnoe-Index und Hypopnoe-Index	67
4.3.2	Längste Apnoedauer	69
4.3.3	Schnarchzeit.....	69
4.3.4	Mittlere und minimale Sauerstoffsättigung	71
4.3.5	Nutzungsdauer	73
4.3.6	Blutdruck.....	75
4.4	Maskentypen.....	78
5	Diskussion	80
5.1.1	Vergleich der Entwicklung der atmungsbezogenen Parameter	82
5.1.2	Vergleich der Entwicklung der schlafbezogenen Parameter.....	85
5.1.3	Vergleich des Einflusses auf kardiovaskuläre Risikofaktoren	89
5.1.4	Vergleich der Compliance und des Beatmungsdrucks	91
5.1.5	Fazit.....	97
6	Zusammenfassung.....	99
7	Literaturverzeichnis	101
8	Danksagung.....	108
9	Tabellarischer Lebenslauf	109

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatic/Autotitrating Airway Pressure
BiPAP	Bilevel-CPAP
BMI	Body-Mass-Index
BRAC	Basic Rest Activity Cycle
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DHL	Deutsche Hochdruckliga e.V.
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FFM	Full-Face-Maske
FRC	Funktionelle Residualkapazität
GH	Growth Hormone (Wachstumshormon)
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
i.d.R.	In der Regel
KHK	Koronare Herzkrankheit
KRPSG	Kardiorespiratorische Polysomnographie

Max.	Maximum
Min.	Minimum
min	Minuten
MW	Mittelwert
NM	Nasalmaske/Nasenmaske
NREM	Non-REM
NYHA	New York Heart Association
ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PAP	Positive Airway Pressure, Positivdruck-Atmung
pCO₂	Kohlenstoffdioxid-Partialdruck
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
P_{eff}	Effektiver Beatmungsdruck bei CPAP-Therapie
PG	Polygraphie
P_{mean}	Mittlerer Beatmungsdruck bei APAP-Therapie
pO₂	Sauerstoff-Partialdruck
PSG	Polysomnographie
PTBS	Posttraumatische Belastungsstörung
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RERA	Respiratory Effort Related Arousals
SaO₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SAS	Schlafapnoe-Syndrom
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen

SBHHS	Schlafbezogenes Hypoventilations- und Hypoxämiesyndrom
SD	Standardabweichung
Sek	Sekunden
sog.	Sogenannte/r
SRBD	Sleep Related Breathing Disorders (entspricht SBAS)
SSP	Sleep Stage Percentage
SWS	Slow Wave Sleep
TIB	Time in Bed
TST	Total Sleep Time
u.a.	Unter anderem
UARS	Upper Airway Resistance Syndrome
v.a.	Vor allem
WASO	Wake After Sleep Onset
ZSAS	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Larynx und Muskeln	12
Abbildung 2: Atmungssystem	13
Abbildung 3: Hypnogramm	15
Abbildung 4: Darstellung von normaler Atmung, Hypopnoen und Apnoen.....	20
Abbildung 5: Polysomnographie mit Positionierung der Elektroden	24
Abbildung 6: Schema für die pneumatische Schienung der oberen Atemwege durch eine CPAP-Therapie	29
Abbildung 7: CPAP-Atemmuster	30
Abbildung 9: Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe	35
Abbildung 10: Alice6 LDe	37
Abbildung 11: Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale).....	40
Abbildung 12: © ResMed AirSense™ 10 Elite.....	42
Abbildung 13: © ResMed Air Sense™ 10 AutoSet™	42
Abbildung 14: BMI-Kategorien nach WHO-Klassifikation bei Erstuntersuchung	48
Abbildung 15: Entwicklung des BMI innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP	49
Abbildung 16: BMI-Kategorien nach WHO-Klassifikation bei Folgeuntersuchung...	50
Abbildung 17: Entwicklung des AHI innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP	53
Abbildung 18: Spearman-Korrelation von AHI und BMI bei Erstuntersuchung.....	55
Abbildung 19: Beeinflussung des REM-Schlafs durch CPAP- vs. APAP-Therapie .	57
Abbildung 20: Beeinflussung des Tiefschlafs durch CPAP- vs. APAP-Therapie	59
Abbildung 22: ESS-Einteilung bei Erstuntersuchung.....	61
Abbildung 21: Entwicklung des ESS-Scores innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP	62
Abbildung 23: ESS-Einteilung bei Folgeuntersuchung	63
Abbildung 24: Vergleich des mittleren Beatmungsdrucks der Therapiegruppen CPAP vs. APAP	64
Abbildung 25: Spearman-Korrelation des BMI bei Erstuntersuchung und des mittleren Beatmungsdrucks	65

Abbildung 26: Spearman-Korrelation des BMI bei Folgeuntersuchung und des mittleren Beatmungsdrucks	66
Abbildung 27: Entwicklung des Apnoe-Indexes innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP	68
Abbildung 28: Entwicklung des Hypopnoe-Indexes innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP	68
Abbildung 29: Entwicklung der Schnarchzeit innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP	70
Abbildung 30: Entwicklung der mittleren Sauerstoffsättigung innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP	71
Abbildung 31: Entwicklung der minimalen Sauerstoffsättigung innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP	73
Abbildung 32: Compliance in den Therapiegruppen CPAP vs. APAP	74
Abbildung 33: Definition und Klassifikation von Praxisblutdruck (mmHg)	75
Abbildung 34: Systolischer Blutdruck unter PAP-Therapie	76
Abbildung 35: Diastolischer Blutdruck unter PAP-Therapie	77

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Nutritional Status.....	47
Tabelle 2: Verteilung der AHI-Schweregrade innerhalb der Therapiegruppen CPAP vs. APAP bei Erstuntersuchung	51
Tabelle 3: Verteilung der AHI-Schweregrade innerhalb der Therapiegruppen CPAP vs. APAP bei Folgeuntersuchung.....	54

1 EINLEITUNG

Der Begriff „Apnoe“ leitet sich vom griechischen Wort $\acute{\alpha}\nu\pi\omicron\iota\alpha$ ab, welches mit „Windstille“ übersetzt werden kann. „Nicht-Atmung“ ist eine weitere mögliche Übersetzung des Wortes $\acute{\alpha}\nu\pi\omicron\iota\alpha$, welche den Zustand des Sistierens der Atmung, der sich über Atempausen bis hin zum vollständigen Atemstillstand ausdehnen kann, beschreibt.

Apnoetaucher können diesen Atemstillstand freiwillig herbeiführen, um ein Tauchen ohne Atemluftzufuhr zu ermöglichen. Extremsportler können sogar über einen Zeitraum von mehr als 10 Minuten in eine Tiefe von über 200 m tauchen ohne Luft zu holen (1). Ein Überleben dieser Hochleistungsathleten ist nur möglich durch eine Anpassung des Körpers an die regelmäßige Belastung: Ein niedriger Ruhepuls von sieben bis acht Schlägen pro Minute und eine Vergrößerung von Herz und Lunge stellen eine ausreichende Sauerstoffversorgung von Organen und Gehirn sicher. Die Hinauszögerung des „breath hold breaking points“ (ab diesem Zeitpunkt kann der Atemreiz nicht mehr unterdrückt werden) befähigt Rekordhalter wie Stéphane Mifsud (FRA) und Herbert Nitsch (AUT) zu Tauchgängen ohne Hilfsmittel über 11:35 Minuten und in 214 m Tiefe (2).

Das Aussetzen der Atmung kann aber nicht nur freiwillig herbeigeführt werden, sondern auch Folge einer pathologischen Ursache sein: Intoxikationen mit Alkohol oder Medikamenten, Fremdkörperaspiration oder Strangulation können die Atmung beeinträchtigen. Auch neurologische Erkrankungen, z.B. mit Schädigung des Atemzentrums oder mit Lähmung der Atemmuskulatur, sind mögliche Ursachen. (3)

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine weit verbreitete Erkrankung, bei der es durch Obstruktionen der oberen Atemwege zu nächtlichen Atemaussetzern kommt. Die Untersuchung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA), auch obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) genannt, ihrer Epidemiologie, Klinik, Diagnostik und insbesondere Behandlung steht im Fokus dieser Arbeit.

Die OSA zählt neben der zentralen Schlafapnoe und den Hypoventilationssyndromen zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) (4).

Mit einer Prävalenz von schätzungsweise 4 % der Männer und 2 % der Frauen oberhalb des 40. Lebensjahres, einer vermutlich noch höheren Dunkelziffer und einer tendenziell steigenden Häufigkeit nehmen die Präsenz und die Bedeutung des OSAS in vielen medizinischen Fachbereichen zu. Durch seine Symptomatik und seine gesundheitlichen Konsequenzen betrifft das OSAS u.a. die HNO-Heilkunde, die Neurologie, die Pneumologie, die Schlafmedizin, aber auch die Kardiologie und Psychiatrie. (4-7)

Die nächtliche Symptomatik der OSA, die meist von Familienangehörigen und nicht den Patienten selbst geschildert wird (Fremdanamnese), äußert sich durch vermehrtes Schnarchen und Atemaussetzer mit nachfolgenden Weckreaktionen. Betroffene berichten häufig über Tagesmüdigkeit als führendes Symptom. Als weitere Symptome werden Gedächtnisstörungen, depressive Verstimmungen, morgendliche Kopfschmerzen und Potenzstörungen angegeben. Durch eine gesteigerte Einschlafneigung und Konzentrationsstörungen ist die Unfallgefahr im Straßenverkehr und im Berufsleben nicht selten erhöht. (4, 8)

Auch indirekte, v.a. internistische Krankheitsfolgen wurden nachgewiesen: Bei Patienten mit OSAS zeigt sich eine Häufung von Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern) und arterieller Hypertonie (9-15).

Das Vorkommen dieser kardiovaskulären Risikofaktoren bei OSAS erklärt nicht nur die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Morbidität, sondern auch die höhere Mortalität von Patienten mit nächtlichen Atemwegsstörungen. Durch die Erkrankung und ihre Folgen werden außerdem hohe Kosten für das Gesundheitssystem verursacht.

Um die Konsequenzen für Betroffene, Angehörige und Gesundheitswesen zu reduzieren bzw. zu verhindern, ist eine rasche Diagnostik und Therapieeinleitung notwendig.

Derzeit existieren verschiedene Behandlungsmöglichkeiten zur Therapie eines OSAS, Goldstandard ist die sog. PAP-Therapie (PAP = „Positive Airway Pressure“), die nächtliche Überdruckbeatmung mit Nasen- oder Vollgesichtsmasken. Es wird zwischen CPAP-Geräten (Continuous Positive Airway Pressure) und APAP-Geräten (Automatic Positive Airway Pressure), einer Weiterentwicklung und Abwandlung der CPAP-Beatmung, differenziert.

Nach Empfehlungen der S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) und nach Empfehlungen der American Academy of Sleep Medicine (AASM) können zwar beide Gerätetypen in der Langzeittherapie zum Einsatz gelangen, jedoch empfiehlt die S3-Leitlinie aufgrund einer unzureichenden Studienlage zur klinischen Relevanz der APAP-Therapie lediglich die CPAP-Therapie als Referenzmethode (16-18).

Im Verlauf dieser Dissertation soll aufgrund von in der Literatur vorherrschenden unterschiedlichen Auffassungen bezüglich der optimalen Patientenversorgung und einer unzureichenden Studienlage zum Vergleich der Wirksamkeit von CPAP- und APAP-Systemen untersucht werden, ob tatsächlich eine Äquivalenz beider Therapiesysteme in der Wirksamkeit vorliegt.

Um die Effektivität beider Therapieformen vergleichen zu können, werden klinisch relevante Parameter nach einem ausreichend langen Therapiezeitraum analysiert und verglichen. Da sich die Klinik des OSAS besonders durch schlaf- und atmungsbezogene Symptome äußert,

soll v.a. die Entwicklung dieser Symptome unter einjähriger APAP-Therapie im Vergleich zur Behandlung mit CPAP-Systemen beschrieben werden.

Nur durch den Ausschluss einer ungleichen Wirksamkeit beider Therapiemodi kann auch eine uneinheitliche Behandlung durch den Einsatz unterschiedlicher PAP-Optionen ausgeschlossen werden.

2 LITERATURDISKUSSION

2.1 ATMUNG UND SCHLAF – PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

2.1.1 Physiologie der Atmung

„Es ist und bleibt ein Glück, vielleicht das höchste, frei atmen zu können.“

Theodor Fontane

Denn die Atmung gewährleistet die Versorgung der Körperzellen mit Sauerstoff sowie die Entfernung von Kohlenstoffdioxid aus dem Körper. Sie unterliegt vier Teilprozessen: der Ventilation (Atemtransport zu den Alveolen durch Konvektion = Transport von Teilchen in strömenden Gasen), dem pulmonalen Gasaustausch durch Diffusion (von Sauerstoff aus den Alveolen in das Lungenkapillarblut und von Kohlenstoffdioxid aus dem Lungenkapillarblut in die Alveolen), dem Transport von Sauerstoff mit dem Blutstrom (ebenfalls durch Konvektion = Transport von Teilchen mit strömenden Flüssigkeiten) und der Atemregulation. (19)

Zunächst passiert die strömende Luft die oberen Atemwege (Nase, Mund, Pharynx und Larynx), die in *Abbildung 1* dargestellt werden.

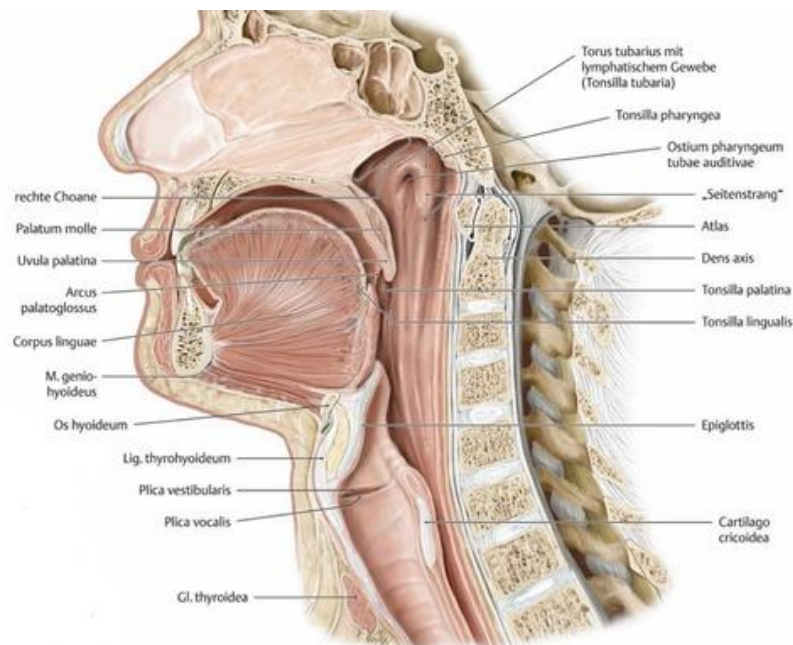


Abbildung 1: Larynx und Muskeln

Quelle: Quizlet (20)

Dann erreicht sie ein verzweigtes Röhrensystem mit 23 Teilungsgenerationen, in denen die Luftleitung in Trachea, Hauptbronchien und im Bronchialbaum bis zu den Terminalbronchien erfolgt. Die Respirationszone beginnt in den Bronchioli respiratorii und erstreckt sich bis zu den Alveolargängen (siehe hierzu auch *Abbildung 2*). (19)

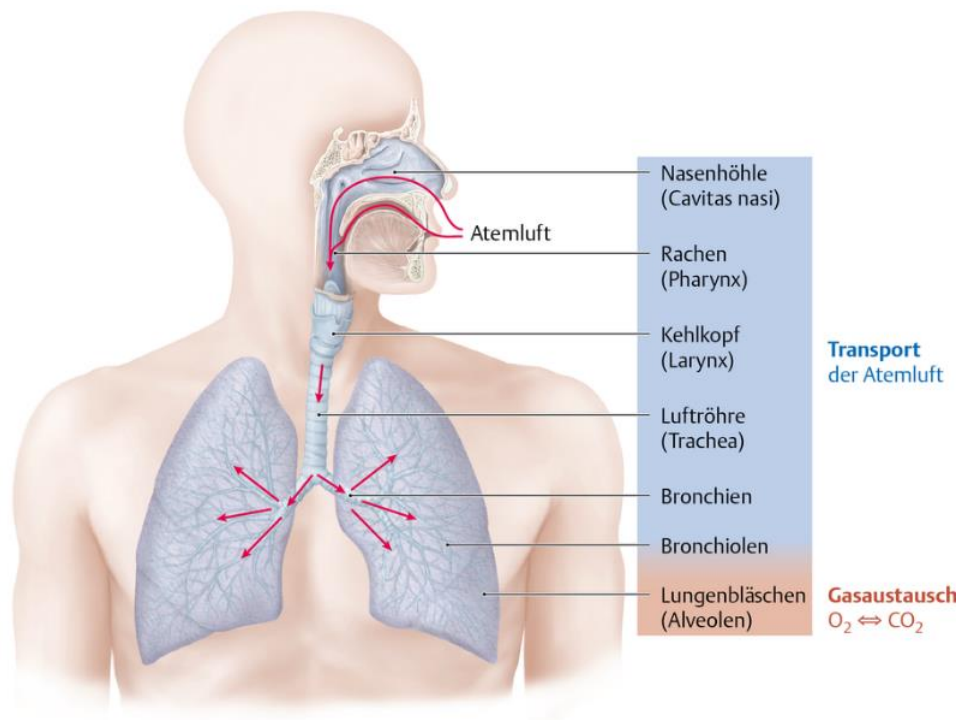


Abbildung 2: Atmungssystem

Quelle: Voll, 2014, S. 22 (21)

Um eine ungehinderte Passage der Luft gewährleisten zu können, müssen die Atemwege offengehalten werden. Dies erfolgt im Bereich der großen Bronchien durch Knorpelspannen. Im Bereich der kleinen Bronchien und Bronchiolen werden die Atemwege durch einen Zug offengehalten, den das umgebende pulmonale Gewebe durch seine Tendenz, sich zusammenzuziehen auf die weichen, bindegewebige Wandstrukturen ausübt. (19)

Die Regulation der Offenheit der Atemwege unterliegt der Kontrolle des autonomen Nervensystems: Unter sympathischem Einfluss erschlafft die glatte Muskulatur der Bronchien (Bronchodilatation), unter parasympathischem Einfluss kommt es zur Bronchokonstriktion (22).

Des Weiteren werden die Druck-Volumen- und Druck-Stromstärke-Beziehungen vor allem durch mechanische Atemwiderstände beeinflusst, die zu überwinden sind. Die mechanischen Atemwiderstände lassen sich in elastische und nicht-elastische (visköse) Formen unterteilen und sind in der Lungenfunktionsdiagnostik von großer Bedeutung (19, 22).

Die elastischen Atemwiderstände werden durch die elastische Retraktion der Lunge hervorgerufen: Durch alveoläre Oberflächenspannung und Zugspannung des gedehnten Pa-

renchyms zeigt die Lunge die Tendenz zur Verkleinerung ihres Volumens. Durch das Zusammenziehen der Lunge kann die Expiration somit beinahe ausschließlich passiv erfolgen. Nur in Inspiration muss aktive Arbeit gegen die elastischen Atemwiderstände geleistet werden. (19, 22)

Im Gegensatz zu den elastischen Widerständen stehen die nicht-elastischen, viskösen Atemwiderstände, die sowohl in der Inspiration als auch in der Expiration überwunden werden müssen. Eine Unterteilung der viskösen Atemwiderstände erfolgt in Strömungswiderstände in den leitenden Atemwegen, nicht elastische Gewebewiderstände und vernachlässigbar geringe Trägheitswiderstände. (19, 22)

Der Gewebewiderstand, der durch nicht-elastische Deformation der Gewebe und Gewebereibung bedingt ist, ist verglichen mit dem Strömungswiderstand relativ klein (ca. 10 % der viskösen Atemwiderstände). Der Strömungswiderstand macht etwa 90 % der viskösen Atemwiderstände aus und ist durch die laminare Luftströmung begründet. (19, 22)

2.1.2 Physiologie des Schlafes

Obwohl der Mensch durchschnittlich acht Stunden pro Tag und etwa ein Drittel seiner Lebenszeit schlafend verbringt, ist die Funktion des Phänomens „Schlaf“ noch nicht vollständig geklärt (23).

1930 wurde erstmals eine Unterteilung des Schlafes in Stadien beschrieben, 1968 schufen *Rechtschaffen und Kales* eine allgemein gültige Einteilung des Schlafes (24). Diese Einteilung ist auch heute nach leichter Modifikation nach dem Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events der AASM gültig. Sie untergliedert die Gesamtschlafzeit in 30-sekündige Epochen. Jede der Epochen wird anhand von Elektroenzephalographie- (EEG-), Elektrookulographie- (EOG-) und Elektromyographie- (EMG-) Befunden einem Schlafstadium zugeordnet. (17)

Nach heutiger Gültigkeit sind fünf „Schlaf“-Stadien bekannt: Wachzustand, Nicht-REM-Schlaf (NREM), der die Stadien N1, N2 und N3 (welches die früheren Stadien N3 und N4 zusammenfasst) umfasst, sowie REM-Schlaf (23, 25).

Im Laufe einer Nacht durchläuft der Mensch etwa vier bis fünf Schlafzyklen, die sich jeweils aus NREM- und REM-Schlaf zusammensetzen und durchschnittlich 90 – 120 Minuten andauern. Ein kompletter NREM-REM-Zyklus wird als Basic Rest Activity Cycle (BRAC) bezeichnet. (25, 26)

Die Abläufe der unterschiedlichen Zyklen ähneln sich stark: Der erste Schlafzyklus beginnt mit dem Übergang vom Wachzustand zum Schlafstadium 1 (S1 oder N1). Der eigentliche Schlafbeginn zeigt sich jedoch erst in Schlafstadium 2 (S2 oder N2), das auch als „stabiler

Schlaf⁶ bezeichnet wird (26). Die Zeit zwischen dem Zubettgehen und dem Erreichen von N2 ist als Schlaflatenz bekannt und misst durchschnittlich 10 – 15 Minuten.

In den Tiefschlafstadien S3 und S4 (N3), die auch als Slow-Wave-Schlaf (SWS) bezeichnet werden, vertieft sich der Schlaf. Mit Erreichung des REM-Schlafes (Schlafstadium R) ist der erste Schlafzyklus vollendet, der Zyklus beginnt von vorne. (25, 26)

Die Abfolge der Schlafstadien eines Schlafzyklus ergibt das sogenannte (sog.) Schlafprofil (Hypnogramm), welches beispielhaft in *Abbildung 3* dargestellt ist (25).

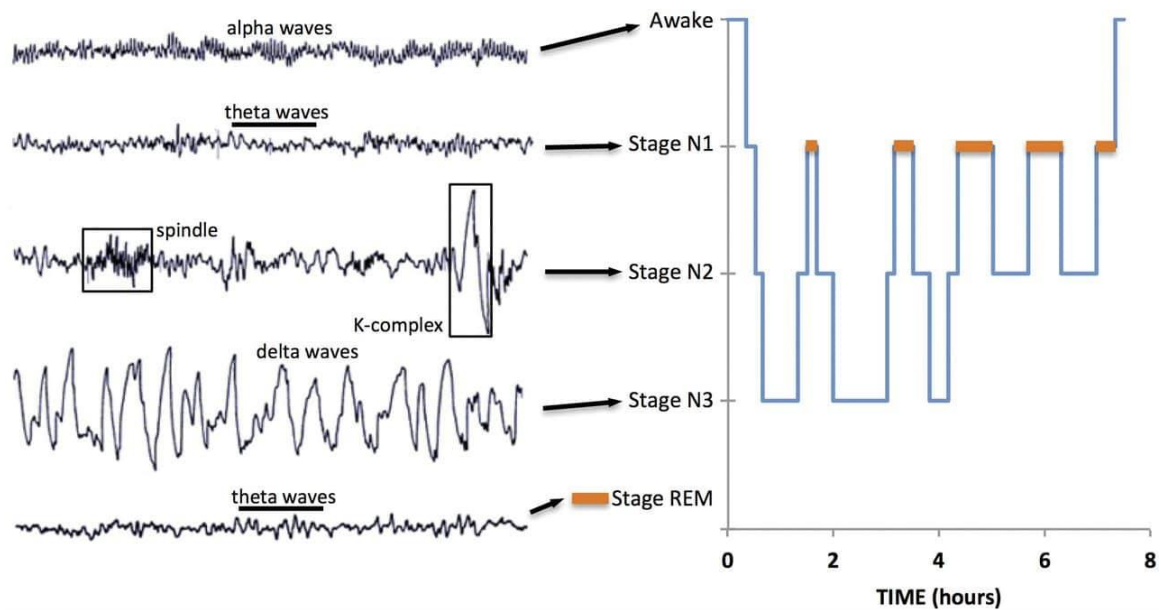


Abbildung 3: Hypnogramm

Quelle: *Schlaf.org*, 2014 (27)

Die Schlafstadien unterscheiden sich in ihrer Länge und somit in ihrem Anteil am Gesamtschlaf. Die Stadien N1 und N2 machen gemeinsam etwa 55 – 60 % des Schlafes aus, während N1 alleinig nur etwa 5 – 10 % umfasst. Eine Zunahme der N1-Dauer kann auf eine Schlaffragmentierung, wie sie bspw. bei einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom zu beobachten ist, hindeuten. (26)

Tief- und REM-Schlaf umfassen jeweils etwa 15 bzw. 20 bis 25 % des Gesamtschlafes, zeigen aber eine Entwicklung ihres Anteils im nächtlichen Verlauf. Das Maximum von N3 (Tiefschlaf) zeigt sich im ersten Schlafzyklus, in den folgenden Zyklen nimmt die Dauer des Tiefschlafstadiums ab. Im Gegensatz hierzu nimmt der REM-Schlaf von 5 – 10 Minuten im ersten Zyklus bis auf 20 – 30 Minuten in den letzten Schlafzyklen zu. (26) Die Wachanteile liegen physiologisch unter 5 % pro Nacht (25).

Die funktionelle Unterteilung des Schlafes erfolgt in Kernschlaf und Füll-/Optionalschlaf (26). In den letzten drei Stunden der Nacht findet der Optionalschlaf statt. Sein Name weist darauf hin, dass diese Schlafstunden nicht zwingend notwendig sind, ihre Deprivation verbleibt i.d.R. ohne gesundheitliche Folgen (26).

Die ersten zwei bis drei Schlafzyklen (SWS-REM-Phasen) hingegen sind vital notwendig und werden als Kernschlaf bezeichnet. Wie oben erwähnt ist es zwar weithin bekannt, dass der Mensch Schlaf zur Sicherung der Lebensfunktionen benötigt, jedoch ist seine vollständige Bedeutung immer noch ungeklärt. Erholung, Energiesparen, Regulation des Immunsystems und Konsolidierung von Gedächtnis und Erlerntem zählen zu den erforschten Funktionen des Schlafes. (25, 26)

Dem Tiefschlaf (SWS) werden v.a. Erholung, Energiesparen und immunologische Regulation zugeschrieben. Durch seine restaurativen Funktionen kann die körperlinterne Homöostase aufrechterhalten werden. Gleichzeitig wird durch Senkung des Energieverbrauchs um etwa 10 % und durch Senkung der Körpertemperatur im Tiefschlaf Energie konserviert.

Durch Ausschüttung des Wachstumshormons GH (Growth Hormone) und durch Hemmung der Ausschüttung von Kortisol und ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) werden Muskelwachstum und Zellregeneration angeregt. Auch Wachstum und Verbindung von Nervenzellen werden im SWS stimuliert. Dieser Prozess trägt zur kognitiven Entwicklung und Lernfähigkeit bei. Eine Steigerung der zerebralen Clearance, der Reinigung des Gehirns, unterstützt den Abtransport von neurotoxischen Substanzen und wirkt somit neuroprotektiv. (25, 26)

Stress und Kortisolanstieg können zur Hemmung der Immunabwehr führen. Die Hemmung des Kortisolanstiegs im Tiefschlaf und die Erholungsfunktion des Tiefschlafs erklären dementsprechend seine immunologische Funktion und weshalb es bei SWS-Mangel zur Infektionsanfälligkeit mit vermehrtem Auftreten von Krankheiten und reduzierter Immunantwort kommen kann. (25, 28)

Da der Tiefschlaf durch seine Funktionen so wichtig ist, wird er nach Schlafdeprivation zuerst nachgeholt: Nach wenigen Stunden Erholungsschlaf (sog. Mikroschlafepisoden) kann eine vollständige Erholung erreicht werden (26).

Schlaf fördert zudem die Fähigkeit zur Einprägung und Wiedergabe von Gelerntem. Wie die Erholung ist auch die Gedächtnisspeicherung wichtig für das Wachstum und das Aktivitätsniveau plastischer Synapsen. Somit ist Schlaf ebenso wichtig für das psychische Befinden wie auch für das intellektuelle Leistungsvermögen. (25)

Die Gedächtniskonsolidierung findet vornehmlich im REM-Schlaf, aber zu Teilen auch im SWS statt. Die mentalen Prozesse des NREM- und REM-Schlafes unterscheiden sich hierbei in ihrer Qualität: NREM-Schlaf ist vorrangig wichtig für das deklarative Gedächtnis, REM-

Schlaf für das prozedurale und emotionale Gedächtnis. Traumphänomene sind in beiden Schlafphasen Mechanismen der Verarbeitung von Gedächtnisinhalten. Im NREM-Schlaf sind die Trauminhalte abstrakt und gedankenartig, im REM-Schlaf hingegen entsprechen sie den „aktiven, halluzinatorischen, geschichtenartigen Traumphänomenen, die wir eigentlich meinen, wenn wir von Träumen reden“ (25). In der ersten Nachthälfte sind Träume besonders durch Erinnerungen an Ereignisse des Tages geprägt. In der zweiten Nachthälfte, also gegen Morgen, sind sie zunehmend emotional geprägt. (25, 26)

Aufgrund der Rolle des Schlafes in der Festigung von Gedächtnisinhalten können aus Schlafstörungen Gedächtnisstörungen resultieren: Nach drei bis vier Nächten Schlafmangel zeigen sich häufig Wahrnehmungsverzerrungen und ein Nachlassen der Vigilanz (25, 26). Die Konsequenzen von Schlafmangel betreffen nicht nur die Neurokognition, sondern auch die Psyche (z.B. durch Induktion von Angststörungen) und die Alltagsfähigkeiten (29-32).

2.2 SCHLAFBEZOGENE ATMUNGSSTÖRUNGEN (SBAS)

2.2.1 Definition der SBAS

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) oder Sleep Related Breathing Disorders (SRBD) zählen zu den acht Hauptgruppen der Schlafstörungen (Dyssomnien). Sie bezeichnen Störungen der Atmung, die ausschließlich oder vorrangig im Schlaf auftreten, diesen stören und seine Erholungsfunktion, die in 2.1.2 beschrieben wurde, beeinträchtigen. (4, 5, 25)

SBAS sind charakterisiert durch Apnoen, Hypopnoen oder sog. RERA (Respiratory Effort Related Arousals). Eine Apnoe (syn.: Atemstillstand) ist definiert als Atempause während des Schlafes, die mit einer mindestens 90 %igen Abnahme oder Unterbrechung des Luftflusses einhergeht, die zehn Sekunden oder länger andauert und die zu einer Verringerung des Luftflusses an Mund und Nase auf 25 % des Ausgangsniveaus und der Ventilation um bis zu 75 % führen kann (4, 16).

Unter einer Hypopnoe (syn.: verminderte Atmung) versteht man eine mindestens 50 %- bis 90 %ige Reduktion des Atemflusses über eine Dauer von mehr als zehn Sekunden und mit einer Sauerstoffsättigung von mindestens 3 % oder einem Arousal (4, 16).

Respiratorische Ereignisse, die nicht der Definition von Apnoen oder Hypopnoen entsprechen, aber mit vermehrter Atemanstrengung oder Arousals verbunden sind, werden als Respiratory Effort Related Arousals (RERA) bezeichnet; hierbei liegt die Einschränkung des Atemflusses unter 50 % (4, 16).

Die SBAS lassen sich je nach Vorliegen einer pharyngealen Obstruktion in Atmungsstörungen mit Obstruktion der oberen Atemwege, nach neuer Klassifikation der ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders) gleichbedeutend mit obstruktiver Schlafapnoe, und Atmungsstörungen ohne Obstruktion der oberen Atemwege unterteilen (4, 16).

Zu den Atmungsstörungen mit Obstruktion der oberen Atemwege werden obstruktives Schnarchen, das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und das Upper Airway Resistance Syndrome (UARS), eine Frühform des OSAS, gezählt. Als Atmungsstörungen ohne Obstruktion der oberen Atemwege werden das zentrale Schlafapnoe-Syndrom (ZSAS) und das Hypoventilations- und Hypoxämiesyndrom (SBHHS) gewertet. (4)

2.3 OBSTRUKTIVES SCHLAFAPNOE-SYNDROM (OSAS)

2.3.1 Definition des OSAS

Beim Obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) handelt es sich um eine schlafbezogene Atmungsstörung mit wiederholter funktioneller Obstruktion der oberen Atemwege, die über 90 % der SBAS ausmacht und somit deren häufigste Form darstellt (33).

2.3.2 Epidemiologie des OSAS

In Deutschland leiden schätzungsweise 4 % aller Männer und 2 % der Frauen (Verhältnis 2:1) oberhalb des 40. Lebensjahres an einem Obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom, die Dunkelziffer wird als noch höher eingeschätzt (4). In den Vereinigten Staaten von Amerika bleiben schätzungsweise 75 – 80 % der OSA-Fälle unerkannt (25).

Die Wisconsin-Studie aus dem Jahr 1988 beschreibt einen Anstieg der Prävalenz um 14 – 55 % in den letzten 20 Jahren. Eine Abhängigkeit von der Zunahme des wichtigsten Risikofaktors der OSA, der Adipositas, wird angenommen. (34)

Nicht nur die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe hat in den letzten Jahren zugenommen. Auch eine Zunahme von klinischem Interesse und Krankheitsvigilanz konnte in den vergangenen 30 Jahren beobachtet werden. Denkbare Ursachen für diesen Anstieg sind Anhäufungen von Studien, die eine Verbindung zwischen OSA und kognitiven Störungen, Verhaltensstörungen sowie kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen hergestellt haben. Zudem wurden zahlreiche Studien, die eine Verbindung zwischen allgemeiner/kardiovaskulärer Mortalität und OSA herstellten, veröffentlicht. (5-7)

2.3.3 Ursachen und Risikofaktoren des OSAS

Der Obstruktion der oberen Atemwege können verschiedene anatomisch prädisponierende Ursachen (z.B. Nasenseptumdeviation, Vergrößerung der Nasenmuscheln, Tonsillenhyperplasie, vergrößertes Zäpfchen, mandibuläre Retrognathie etc.), eine nervale Schädigung oder strukturelle und funktionelle Abweichung der Muskulatur der oberen Atemwege zugrunde liegen (4, 16).

In der Literatur werden zahlreiche Risikofaktoren für die Entstehung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms diskutiert. Zu diesen Faktoren zählen u.a. Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht, die kraniofaziale Morphologie, Abnormalitäten des Weichgewebes der oberen Atemwege, Rauchen, Menopause, Schwangerschaft, familiäre Prädisposition und auch Komorbiditäten wie Nierenerkrankungen im Endstadium, Herzinsuffizienz, chronische Lungenerkrankungen, posttraumatische Belastungsstörung (PTBS), Hypothyreose und Schlaganfall. (7, 15, 35, 36)

2.3.4 Pathophysiologie des OSAS

Pathophysiologisch stehen in Bezug auf die obstruktive Schlafapnoe zwei Bestandteile des Atmungssystems im Vordergrund: Atemzentrum und Muskulatur, insbesondere im Rachen- und Zungenbereich.

Bereits bei gesunden Probanden ist die Regulation von Atemzentrum und Muskulatur im Schlaf physiologisch verändert im Vergleich zum Wachzustand. Im Schlaf selbst bestehen zudem regulatorische Unterschiede zwischen Non-REM- und REM-Schlaf. Vom Wachzustand bis hin zum REM-Schlaf nehmen Atemantrieb, Antwort des Körpers auf Sauerstoffmangel oder auf eine Zunahme des $p\text{CO}_2$ und Funktion der Atemmuskulatur (bis auf die des Diaphragmas) stetig ab und die Weite der oberen Atemwege sinkt deutlich. Da der O_2 -Verbrauch um durchschnittlich 8,5 % und die CO_2 -Produktion um durchschnittlich 12 % im Schlaf vermindert ist, sinkt das Atem-Minuten-Volumen vom Wachzustand zum NREM-Schlaf hin um 10 – 15 % . Dies führt beim Gesunden zu einem Anstieg des $p\text{CO}_2$ um 2 – 4 mmHg und zu einer Abnahme des $p\text{O}_2$ um 3-6 mmHg. Physiologisch kommt es aber nicht zu einer weiteren Abnahme. (4)

Im Gegensatz zur physiologischen Stagnation des Atem-Minuten-Volumen-Abfalls beim Gesunden können die oberen Atemwege bei Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe durch einen Abfall des Muskeltonus im Oro- oder Nasopharynx während des Schlafs kollabieren. Es folgen Hypopnoen mit reduziertem Atemfluss oder sogar Apnoen mit aufgehobenem Atemfluss. Die Atemanstrengungen bestehen aber fort. (4)

Ursächlich für den Kollaps der oberen Atemwege können nervale Schädigungen, anatomische Prädispositionen wie bei Unterkieferrückverlagerung und strukturelle Veränderungen

der oberen Atemwegsmuskulatur, die v.a. den Musculus genioglossus betreffen, sein (4). Auch Adipositas prädisponiert für Atemwegsobstruktionen, da bei dieser Erkrankung „Fetteinlagerungen im Gaumen- und Rachenbereich das Atmen erschweren oder im Liegen die Funktion der Luftröhre beeinträchtigen können“ (37).

Der Pharynx bildet eine Prädilektionsstelle für einen Kollaps der oberen Atemwege. Im Gegensatz zu anderen Abschnitten der Atemwege, die durch Knorpel oder Knochen offengehalten werden, wird der Pharynx nur durch weiches Muskelgewebe stabilisiert. Sobald der Tonus der Pharynxmuskulatur im Schlaf nachlässt, ist ein Kollaps der Schlundmuskulatur in Oro- oder Nasopharynx mit der Folge einer Einengung oder gar Verlegung der Atemwege möglich. Wie in *Abbildung 4* erkennbar, wird der Luftfluss durch die partielle oder auch komplette Obstruktion deutlich reduziert und kann sogar gänzlich blockiert werden, wenn selbst durch verstärkte Atemanstrengungen kein Aufrechterhalten des Luftflusses mehr möglich ist. Ist der Luftfluss nur behindert, so treten die Phänomene Schnarchen und/oder Hypopnoen auf, ist er vollständig zum Erliegen gekommen, sind Apnoen zu beobachten. (4, 38)

Während der Obstruktion und der respiratorischen Ereignisse durch Obstruktion bleiben Aktivität der Atemmuskulatur und Atembewegungen jedoch erhalten, die Atemarbeit wird durch eine zentralnervöse Aktivierung sogar verstärkt. Diese Verstärkung führt zu sog. Arousals, Aufweckreaktionen, die eine Schlaffragmentierung zur Folge haben. Im Anschluss an die Obstruktion nimmt der Tonus der erschlafften Pharynxmuskulatur durch die Weckreaktion zu, die Atemwege können (teilweise) eröffnet werden und es kann zum typischen Schnarchgeräusch bei relativer pharyngealer Enge kommen. (4)

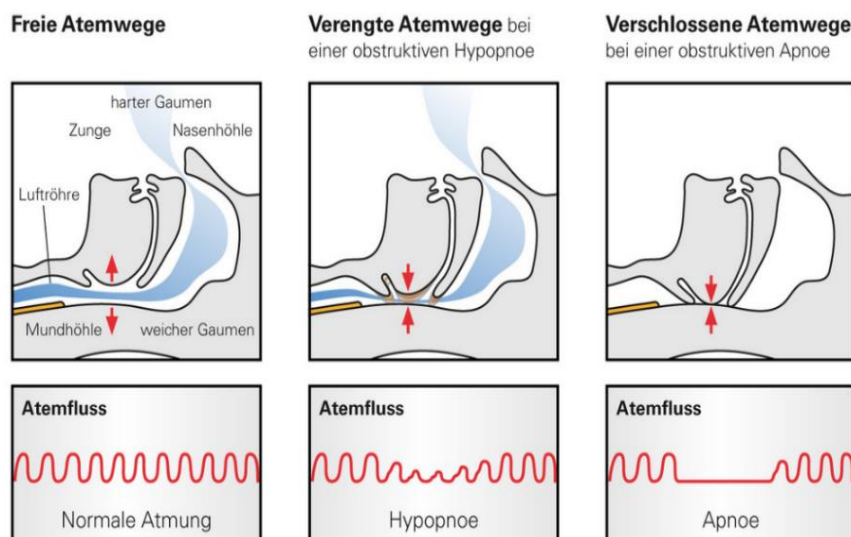


Abbildung 4: Darstellung von normaler Atmung, Hypopnoen und Apnoen

Quelle: Universitätsklinikum Ulm, 2021 (39)

Dieses Phänomen wird insbesondere in den Tiefschlafphasen sowie im REM-Schlaf beobachtet. Da das Erreichen des REM-Schlafes physiologisch mit einer Atonie der Muskulatur einhergeht, führt die Abnahme des Genioglossus-Muskeltonus ggf. zu einer noch stärkeren Obstruktion der oberen Atemwege durch einen atonischen Atemwegskollaps. Da der Anteil des REM-Schlafes im Verlauf der Nacht zunimmt, kann eine Verstärkung der OSA-Symptomatik in der zweiten Nachthälfte beobachtet werden. Hypopnoen und Apnoen rufen Störungen im Gasaustausch hervor, Hyperkapnien und Hypoxämien treten auf. Der Versuch der Gegenregulation durch Hyperventilation und Tachykardie führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Stresshormonen, die eine langfristige Zunahme des systemischen Blutdrucks bedingen kann. (23)

Insbesondere Tief- und REM-Schlaf werden durch häufige Arousals gestört und der Schlaf verliert seine Erholungsfunktion, wodurch viele Patienten massive Tagesmüdigkeit berichten (4).

2.3.5 Klinik des OSAS

Klinisch imponiert das OSAS durch zwei Leitsymptome: Zum einen Atemstillstände, häufig mit lautstarkem, arrhythmischem Schnarchen, die zum Großteil in der Fremdanamnese berichtet werden. Zum anderen ausgeprägte Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung, vorrangig bei monotonen Aktivitäten, die durch die fehlende Erholbarkeit des durch Weckreaktionen (Arousals) gestörten Schlafes hervorgerufen wird. (4)

Schnarchen und Tagesmüdigkeit werden von erstmalig vorstelligen Patienten am häufigsten beklagt. Diese Symptome sind zwar sensitiv, aber wenig spezifisch für eine obstruktive Schlafapnoe. Obwohl Schnarchen bei OSAS stark vertreten ist (Sensitivität von 80 – 90 %), kann es auch bei vielen weiteren Erkrankungen wie bspw. obstruktivem Schnarchen auftreten. Somit dient es bei einer geringen Spezifität von unter 50 % nicht der Sicherung der Verdachtsdiagnose OSA. (8, 33, 40)

Würgen, Atemanhalten und Nachluftrinken/Keuchen („Choking“, „Breath Holding“ und „Gaspings“) sind zur Stellung der Verdachtsdiagnose aufgrund ihrer Sensitivität von 52 % und ihrer Spezifität von ca. 84 % durchaus geeigneter (40).

Als weitere Symptome des OSAS werden u.a. morgendliche Kopfschmerzen, morgendliche Mundtrockenheit, depressive Verstimmungen, intellektuelle Leistungsminderung mit Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Fatigue, unruhiger Schlaf sowie erektile Dysfunktionen oder Libidoverlust gehäuft von Betroffenen angegeben. Außerdem besteht ein erhöhtes Unfallrisiko im Straßenverkehr. (4, 33, 41-43)

Durch wiederauftretende Mikroarousals, die oxidativen Stress sowie metabolische und endotheliale Dysfunktionen nach sich ziehen können, besteht eine starke Assoziation des

OSAS mit kardiovaskulären Komorbiditäten, insbesondere mit arterieller Hypertonie und Vorhofflimmern (11).

Alle Patienten, die über Tagesmüdigkeit klagen oder von Schnarchen, nächtlichem Auftreten von Schnappatmung, Schnauben oder Atemaussetzern berichten, sollten zu weiteren Auffälligkeiten, die bei OSAS bekannt sind, befragt und untersucht werden. Ob eine weiterführende, OSAS-spezifische Diagnostik notwendig ist, kann anschließend entschieden werden. (8, 33)

2.3.6 Diagnostik des OSAS

Untersuchung der ersten Wahl bei Verdacht auf ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom ist die Schlaflaboruntersuchung mit Durchführung einer Polysomnographie (PSG) (40). In der PSG erfolgt u.a. die Messung des sog. Apnoe-Hypopnoe-Indexes (AHI), der die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen je Stunde Schlafzeit angibt (4, 16).

Per definitionem wird das Vorliegen eines OSAS nach AASM-Kriterien festgestellt, wenn: Fünf oder mehr obstruktive Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen oder RERAs) mit Zeichen der erhöhten Atemarbeit während aller oder während eines Teils der respiratorischen Ereignisse pro Schlafstunde (AHI) in Kombination mit mindestens einem der folgenden Kriterien (nachts/tagsüber) auftreten:

- Schläfrigkeit, nicht erholsamer Schlaf, Fatigue oder Zeichen der Insomnie
- Aufwachen durch und subjektives Gefühl von Atemstillstand/Erstickungsanfällen, Schnappatmung oder Würgen
- Schnarchen und/oder Atemaussetzer, beobachtet durch den Bettpartner
- Bluthochdruck, Stimmungsschwankungen, Kognitionsstörungen, Koronare Herzkrankheit (KHK), Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Diabetes mellitus Typ II

oder wenn 15 oder mehr obstruktive Ereignisse (s.o.) mit Zeichen der erhöhten Atemarbeit während aller oder während eines Teils der respiratorischen Ereignisse pro Schlafstunde (AHI) ohne das Vorliegen weiterer Kriterien auftreten. (17, 25, 40)

Ferner kann die Erkrankung nicht durch andere Schlafstörungen oder andere internistische oder neurologische Erkrankungen sowie Medikamenteneinnahme oder Substanzabusus erklärt werden (25).

Da nicht alle Patienten, die an einer obstruktiven Schlafapnoe leiden, von subjektiven Symptomen berichten, spielen polysomnographische Kriterien bei der Diagnosestellung eine größere Rolle. Die Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe kann auch dann gestellt werden, wenn in Abwesenheit subjektiver Symptome respiratorische Ereignisse in der Polysomnographie beobachtet werden. (16, 25)

2.3.6.1 Durchführung der Polysomnographie (PSG)

Bei der Polysomnographie (PSG) handelt es sich um ein diagnostisches Verfahren, das die umfangreichste Form der Untersuchung des Schlafs eines Patienten darstellt. Es findet als Goldstandard Anwendung in der Diagnostik von Schlafstörungen nach ICSD-2, zu denen schlafbezogene Atmungs- oder Bewegungsstörungen sowie Hypersomnien zählen, aber auch bei der Titration des effektiven Beatmungsdrucks bei einer indizierten PAP-Therapie und der Anpassung einer bestehenden PAP-Therapie. (44, 45)

Die Polysomnographie ermöglicht die Messung von Schlaftiefe, -verlauf und -qualität und dient der Erstellung eines sog. Schlafprofils bzw. Hypnogramms. Nach Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) erfolgt die Untersuchung als kardiorespiratorische Polysomnographie (KRPSG) im Schlaflabor mit Überwachung durch schlafmedizinisch qualifiziertes Personal. Messung und Auswertung erfolgen nach Empfehlung der AASM. (16, 17)

Die KRPSG ist eine Erweiterung der klassischen PSG, bei der Messungen mittels EEG, EOG und EMG erfolgen. Sie misst respiratorische sowie Kreislaufparameter und Beinbewegungen, i.d.R. wird auch eine Videometrie angewandt. Die Messung der kardiorespiratorischen Parameter erlaubt die Darstellung der Wechselwirkungen zwischen autonomen Funktionen und Schlaf. (45)

Im Folgenden sollen die einzelnen Messparameter der KRPSG nach AASM erörtert werden. Die Zuordnung der Schlafstadien erfolgt über EEG, EOG und EMG. Das Schlaf-EEG wird nach dem konventionellen 10-20-System erstellt, umfasst drei Ableitungen (von F4-A1, C4-A1 und O2-A1) und kann auch zur Detektion von Abnormalitäten wie Spikes oder Spikes and Waves dienen. Zur Erstellung des EOG, das Augenbewegungen misst, werden Elektroden am linken (LOC) und rechten (ROC) äußeren Kantus angebracht. Die Ableitung erfolgt gewöhnlich über eine aurikuläre Referenzelektrode. Das mentale oder submentale EMG leitet Signale sowohl am Musculus mentalis als auch am Musculus submentalis ab und misst so den muskulären Tonus, um Veränderungen der Spannung der Skelettmuskulatur in Abhängigkeit von den Schlafstadien aufzuzeigen (eine Atonie der Skelettmuskulatur ist i.d.R. im REM-Schlaf zu beobachten). (25, 45)

Die Schlafstadien werden nach Rechtschaffen und Kales klassifiziert, die bereits 1968 Empfehlungen zur Aufzeichnung und Auswertung von Schlafgewohnheiten erarbeiteten. Es erfolgt eine Zeiteinteilung in 30-Sekunden-Fenster, sog. Epochen. Jede der Epochen wird anhand EEG, EOG und EMG einem der sechs Schlafstadien zugeteilt. (16, 45)

Eine Elektrokardiographie (EKG) kann angewandt werden, um Arrhythmien und Artefakte in EEG, EOG und EMG zu identifizieren (44, 45).

Zusätzlich zu EEG, EMG und EOG werden bei der KRPSG Atemfluss, Atemanstrengungen und Sauerstoffsättigung gemessen. Videoaufzeichnungen und Körperlage- bzw. Bewegungssensoren an den Musculi tibiales anteriores dienen der Beobachtung von Körperlage und Beinbewegungen, können mit den gemessenen Ergebnissen abgeglichen und u.a. zur Abgrenzung von Parasomnien und epileptischen Erkrankungen genutzt werden. (45)

Die Messung des Atemflusses wird durch nasale Sonden ermöglicht, die den intranasalen Druck und somit den inspiratorischen und expiratorischen Atemfluss bestimmen. Sie dienen der Diagnostik von Hypopnoen durch Staudruckmessung. Um eine Messung der Mundatmung gewährleisten zu können, zu der nasale Sonden nicht imstande sind, wird ein Thermistor hinzugefügt, der als Thermosensor Änderungen im Wärmeaustausch und somit v.a. Apnoen registriert. Die Atemarbeit kann durch ein diaphragmatisches bzw. interkostales EMG erfasst werden, hierfür werden Dehnungsurte an Brustkorb und Bauch angebracht.

Pulsoxymetrische Sensoren an Finger oder Ohrläppchen dienen der Bestimmung des Sauerstoffgehalts im Blut. Schnarchsignale können über Mikrofone, die am Kinn des Patienten angebracht werden, aufgenommen werden. (45)

Im Anschluss an die Analyse wird ein Hypnogramm oder Polysomnogramm, das sog. Schlafprofil, erstellt, welches die Schlafstadien grafisch darstellt und auf physiologische sowie pathologische Abweichungen in Abhängigkeit von Lebensalter bzw. Schlafstörungen, Erkrankungen und Medikamenten bzw. Substanzgebrauch untersucht. (45)

In *Abbildung 5* werden die Positionierung der EEG-, EOG-, EMG- und EKG-Elektroden sowie ein Hypnogramm exemplarisch dargestellt.

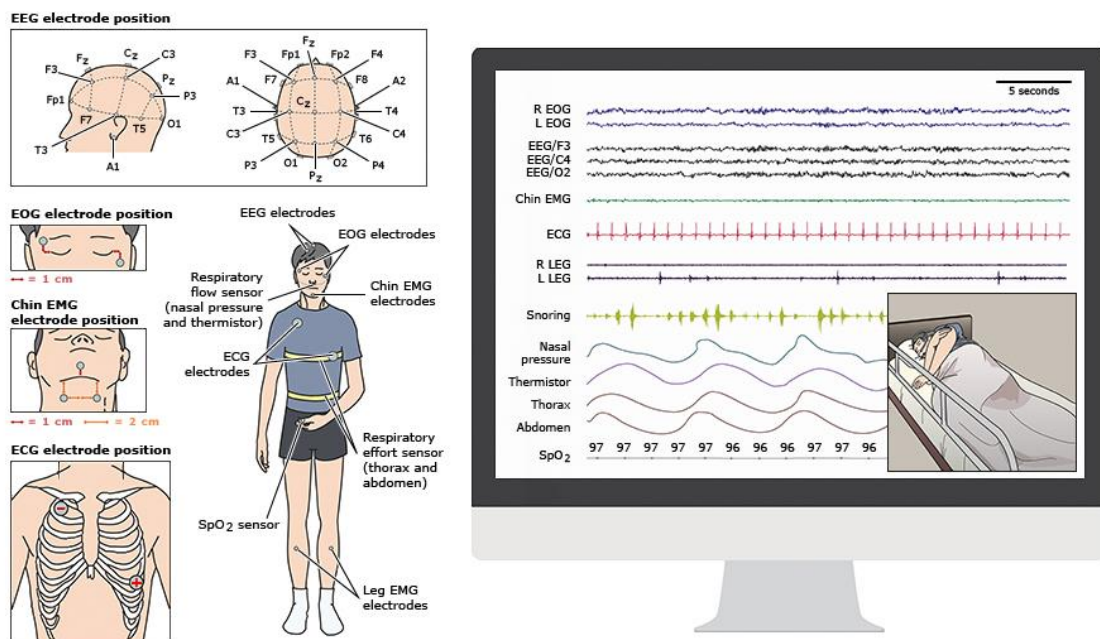


Abbildung 5: Polysomnographie mit Positionierung der Elektroden

Quelle: Choi, 2021 (46)

Aus dem Hypnogramm werden folgende statistische Parameter im Rahmen der quantitativen Analyse berechnet (44, 45):

1. Messperiode, „Recording Time“: Zeit der Aufnahme zwischen „Licht aus“ und „Licht an“
2. „Time in Bed“ (TIB): Zeit, die im Bett verbracht wird
3. „Total Sleep Time“ (TST): Gesamtschlafzeit in Minuten während der TIB, Summe aus leichtem Schlaf (NREM 1 & NREM 2), Tiefschlaf (NREM 3 & NREM 4) und REM-Schlaf
4. Wachzeit während der Periode: Differenz von TIB und TST
5. Schlafeffizienz (SE): prozentueller Anteil der TST an der TIB
6. „Sleep Period Time“ (SPT): gesamte Dauer einer Schlafperiode
7. Schlafstadiendauer: Angabe in Minuten
8. Einschlaf latenz
9. Tiefschlaf latenz
10. REM-Latenz
11. „Wake After Sleep Onset“ (WASO): gesamte Wachzeit nach Schlafbeginn
12. Anzahl der Übergänge zum Wachzustand
13. Anzahl der Schlafzyklen
14. Dauer der Schlafzyklen
15. „Sleep Stage Percentage“ (SSP): prozentueller Anteil der einzelnen Schlafstadien an der TST

Durch die Erweiterung der konventionellen Polysomnographie um die Messung der kardiorespiratorischen Parameter können im Rahmen der KRPSG weiterhin folgende Messwerte analysiert werden (44):

16. Herzfrequenz
17. Atemfrequenz
18. Arousals: Arousals erstrecken sich vom Übergang in ein leichteres Schlafstadium bis hin zu einem vollständigen Erwachen; sie zeigen sich als Frequenzänderung mit einer Dauer von mindestens 3 Sekunden im EEG und als Tonuszunahme im EMG, wenn sich der Proband zuvor im REM-Schlaf befand; sie werden i.d.R. als Anzahl der Arousals pro TST bzw. Anzahl der Arousals pro Schlafstunde = Arousal-Index angegeben (23)
19. Apnoen: Angabe als absolute Anzahl und als Apnoe-Index (Apnoen pro Stunde Schlafzeit)
20. Hypopnoen: Angabe als absolute Anzahl und als Hypopnoe-Index (Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit)
21. Apnoe-Hypopnoe-Index: Summe der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit
22. "Respiratory Effort-related Arousals" (RERA)
23. "Respiratory Disturbance Index" (RDI): Summe der Apnoen, Hypopnoen und RERA pro Stunde Schlafzeit
24. Cheyne-Stokes-Atmung
25. Schnarchen bzw. Schnarch-Index: Stärke und Dauer (pro Stunde Schlafzeit) von Schnarchsignalen
26. Oxyhämoglobin-Sättigung: Baseline-Wert und durchschnittliche Sättigung, Häufigkeit und Dauer von Entsättigungen, Dauer der Entsättigungen <90 %, „Oxygen Desaturation Index“ (ODI) = Häufigkeit des Abfalls der Sättigung um 3 (ODI 3) oder 4 % (ODI 4) pro Stunde von der Baseline-Sättigung aus
27. Körperlage
28. Beinbewegungen
29. Bei Untersuchungen mit CPAP-Gerät zur Geräteerprobung oder -anpassung werden Therapiegerät, Maskenart und ggf. Leckage sowie Druckniveau, Beatmungsmodus und dessen Veränderungen dokumentiert. Änderungen des Beatmungsmodus können so durch respiratorische Ereignisse, O₂-Schwankungen und kardiale Parameter begründet werden.

Nach erfolgter Berechnung werden die Werte in den schlafmedizinischen Befund übernommen und zur Indikationsstellung zur Therapie bzw. Therapieanpassung herangezogen.

Eine Einteilung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms kann anhand des polysomnographisch gemessenen AHI erfolgen, berücksichtigt hierbei aber nicht die Schwere des klinischen Bildes. Ein AHI von 5 – 15/h entspricht einer leichtgradigen OSA, ein AHI von 15 – 30/h einer mittelgradigen OSA und ein AHI von > 30/h einer schwergradigen OSA. (25) Der Schweregrad ist neben der Art der schlafbezogenen Atmungsstörung von Bedeutung für die Therapieentscheidung (16).

2.3.6.2 Durchführung der Polygraphie (PG)

Eine Verlaufs- oder Therapiekontrolle bei obstruktiver Schlafapnoe und PAP-Therapie kann polygraphisch erfolgen, sofern ein hohes Kreislaufisiko oder andere, den Schlaf beeinträchtigende Erkrankungen ausgeschlossen sind. In diesem Fall wird eine polysomnographische Kontrolle empfohlen. Eine Polygraphie reicht nicht zur Erstdiagnostik beim Verdacht auf SBAS aus. (16)

Verglichen mit der Polysomnographie handelt es sich bei der Polygraphie, die auch als „kleines Schlaflabor“ bezeichnet wird, um ein reduziertes Monitoring der schlafbezogenen Atmungsstörungen, das folglich eine reduzierte Anzahl von Kanälen umfasst. Durch eine Polygraphie müssen mindestens Sauerstoffsättigung, Atemfluss und Schnarchsignal, Atemanstrengung, Herz- oder Pulsfrequenz sowie die Körperlage über einen Zeitraum von mindestens sechs Stunden aufgezeichnet werden. (16, 47)

Fakultativ können eine „kontinuierliche Videokontrolle der Korrelation von elektrophysiologischer Aufzeichnung und Verhaltensbefund über mindestens sechs Stunden“ und eine „Kontrolle der Beatmung unter nCPAP- oder BiPAP-Bedingungen“ erfolgen (47).

2.3.7 Therapie des OSAS

Nach eingehender Diagnostik und Stellung der Diagnose „obstruktive Schlafapnoe (OSA)“ durch objektive Schlafapnoe-Testung wird die Indikationsstellung zur Therapie empfohlen. Bis 1981 konnte die OSA nur durch eine Tracheotomie effektiv behandelt werden. Heute existieren neben operativen Verfahren (z.B. Tracheotomie, maxillo-mandibulärer Osteotomie, Uvulopalatopharyngoplastik und Radiofrequenztherapie des weichen Gaumens) verschiedene konservative Verfahren, die den invasiven Verfahren in der Therapie der OSA vorgezogen werden. (4, 40)

Die Elimination präexistierender Risikofaktoren und die Beachtung von Verhaltensmaßnahmen wie bspw. Gewichtsabnahme, Alkohol- und Nikotinkarenz sind immer indiziert. Als kon-

servative Therapieoptionen können Protrusionsschienen oder Nachtbeatmungsgeräte erwogen werden. Protrusionsschienen, sog. Oral Appliances, die durch Protrusion des Unterkiefers zu einer Weitung der oberen Atemwege führen, finden Verwendung in der Behandlung einer milden OSA und/oder bei der Ablehnung einer Therapie mit Nachtbeatmungsgeräten. (4)

2.3.7.1 Therapie mit Positive Airway Pressure (PAP)

Heute wird die Mehrheit der Patienten mit einer Überdrucktherapie mit PAP (Positive Airway Pressure, Positivdruck-Atmung) versorgt. PAP wird als First-Line-Therapie angesehen, da diese Behandlung zu einer klinisch relevanten Reduktion von Krankheitschwere, Schläfrigkeit, Blutdruck, Häufigkeit von Verkehrsunfällen und kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität sowie zu einer Verbesserung der schlafbezogenen Lebensqualität führen kann. Die Durchführung erfolgt als Langzeittherapie. Die Gerätenutzung wird für jede Nacht empfohlen, da es sich um eine rein symptomatische Therapie handelt und durch die Beatmung keine Heilung der obstruktiven Schlafapnoe erzielt werden kann. (18, 48-51)

PAP wurde erstmalig 1981 durch Sullivan beschrieben und stellt den Standard bei mittelgradiger bis schwerer OSA und eine gute Therapieoption bei milder OSA dar (52).

Vor Initiation der Therapie erfolgt i.d.R. die Wahl eines PAP-Modus, der Geräteeinstellungen und des Verbindungsstücks zwischen Patient und Gerät (48).

Neben den konventionellen CPAP-Geräten, die einen kontinuierlichen, fest eingestellten Druck aufbauen, kommen sog. Automatic oder Auto-titrating CPAP-Geräte (APAP) sowie Bilevel-CPAP (BiPAP) zum Einsatz.

In der CPAP-Therapie wird vor der Einleitung der Behandlung durch manuelle Titration jenes Druckniveau ermittelt, welches den Kollaps der oberen Atemwege in allen Schlafpositionen und -stadien erfolgreich verhindern kann. In der nachfolgenden Langzeittherapie wird dieses Druckniveau in den Einstellungen des CPAP-Gerätes fixiert, sodass es in allen Schlafpositionen/-stadien gleich hoch ist. (53)

APAP-Geräte können im Bereich einer vorgegebenen Druckspanne im Verlauf einer Nacht kurzfristig auf unterschiedliche Patientenbedürfnisse bezüglich des Beatmungsdrucks reagieren. Der benötigte Beatmungsdruck kann bspw. in Rückenlage oder im REM-Schlaf höher sein als in anderen Körperlagen bzw. Schlafstadien. Auch weitere Faktoren wie Alkoholgenuß, Einengung der oberen, v.a. nasalen Atemwege durch Allergien oder Infektionen sowie langfristige Veränderungen (z.B. Gewichtszunahme) können einen höheren Druckbedarf bedingen. Weiterhin kann bei CPAP-Unverträglichkeit (bei z.B. mangelnder Toleranz gegenüber hohen CPAP-Drücken), zur Verlaufskontrolle bei bereits mit CPAP eingestellten Patienten oder bei ausbleibenden CPAP-Therapieerfolg eine APAP-Therapie bzw. -Diagnostik erwogen werden. (25, 48)

APAP-Geräte stellen eine adäquate Alternative zur Behandlung von OSA-Patienten ohne limitierende Komorbiditäten dar (16, 48). Kontraindiziert ist die Behandlung mit APAP beim Vorliegen einer Herzinsuffizienz, einer neuromuskulären Erkrankung mit Betroffenheit der Atmung, beim Vorliegen von komorbiden Schlafstörungen (z.B. Narkolepsie, schwere Insomnie, Parasomnie oder Bewegungsstörungen) oder einer dauerhaften Medikation mit Opioiden (48). Die Diagnose einer zentralen Schlafapnoe oder von nächtlichen Hypoventilationen stellt eine absolute Kontraindikation zur APAP-Therapie dar (16).

2.3.7.2 Therapie mit Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)

CPAP wurde 1981 zuerst von *Sullivan et al.* beschrieben und erstmalig vom American College of Physicians zur Behandlung von obstruktiven Schlafapnoen empfohlen (54, 55).

Durch den Einsatz von PAP-Geräten soll die Spontanatmung aufrechterhalten werden. Physiologische Atemfrequenz, Atem-Zeit-Verhältnis, Atemzugvolumen, Luftfluss und Dauer von Inspiration und Expiration werden imitiert (56).

Bei Nutzung eines CPAP-Gerätes wird jeder Atemzug durch den Patienten begonnen. Durch den über die Maske zugeführten Druck wird ein Aufspannen der oberen Atemwege erzielt, das auch als „pneumatische Schienung“ bezeichnet wird. Die pneumatische Schienung verhindert den Kollaps bzw. die Verengung der oberen Atemwege, indem ein positiver transmuraler Druck im Pharynx erhalten wird und somit der intraluminaler Druck über den Umgebungsdruck angehoben wird. (48, 51)

Dieser Mechanismus wird in *Abbildung 6* beschrieben.

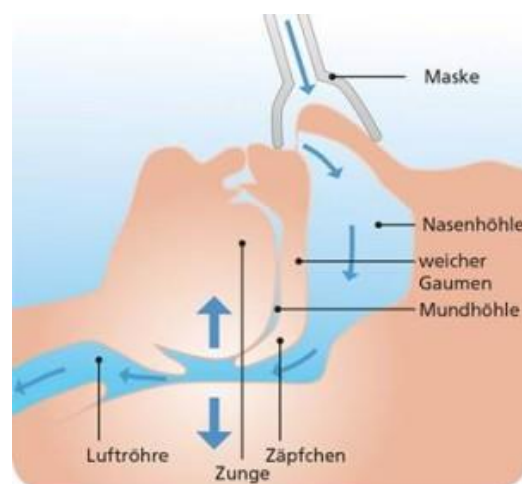


Abbildung 6: Schema für die pneumatische Schienung der oberen Atemwege durch eine CPAP-Therapie

Quelle: Löwenstein Medical GmbH & Co. KG, 2015 (57)

Zusätzlich werden die oberen Atemwege durch ein größeres endexpiratorisches Lungenvolumen stabilisiert, da der positive endexpiratorische Druck (PEEP) den endexpiratorischen Kollaps von Alveolen und kleinen Atemwegen verhindert und die Funktionelle Residualkapazität (FRC) erhöht. Die Diffusionsfläche wird vergrößert, Ventilations-/Perfusionsverhältnis und Oxygenierung sowie Atemarbeit werden optimiert. (51)

Der fixierte CPAP bezeichnet den „Continuous Positive Airway Pressure“. Um die Offenhaltung der oberen Atemwege zu gewährleisten, wird ein kontinuierlich positiver Druck über den zugeführten Luftstrom in die Atemwege geleitet. Der Druck ist in Inspiration und Expiration gleich hoch und liegt i.d.R. zwischen 3 – 20 mbar. PAP und PEEP verbleiben, wie in *Abbildung 7* dargestellt, bei diesem Modus während des gesamten Atemzyklus auf einem konstanten Level. Lediglich Schwankungen von ca. 1 – 2 cmH₂O werden zugelassen, ein Druckaufbau oberhalb des CPAP-Levels ist also nicht möglich. Die pneumatische Schienung kann wahlweise direkt mit dem festgelegten effektiven Druck oder einem niedrigeren Druck beginnen, der innerhalb von 5 – 30 Minuten auf den effektiven Beatmungsdruck ansteigt; diese sog. Rampenfunktion kann möglicherweise das Einschlafen erleichtern. (48)

Der PEEP erleichtert zwar die Inspiration, erschwert aber auch die Expiration. Bei der spontanen Einatmung wird ein geringer Unterdruck unterhalb des PEEP erzeugt, der vom Respiратор erkannt und durch einen zusätzlichen Luftfluss ausgeglichen wird. Der Luftfluss stellt das CPAP-Druckniveau wieder her und erleichtert so die Atemarbeit bei Einatmung. Bei der Expiration steigt der Druck auf ein Level oberhalb des eingestellten PEEPs und verursacht einen zu überwindenden Widerstand. Der Widerstand wird durch Luftablassen durch den Respiратор gesenkt, dies erfolgt aber meist zeitverzögert. (58)

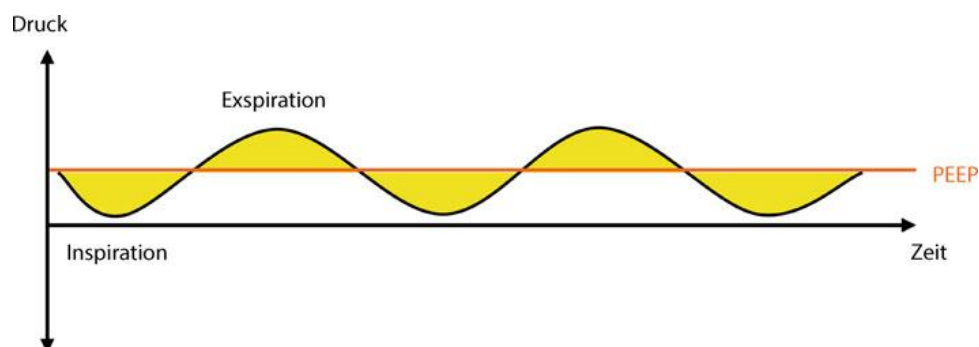


Abbildung 7: CPAP-Atemmuster

Quelle: Guckes, 2017, S. 119 (58)

Die Einstellung des Patienten mit einem CPAP-Gerät erfolgt optimalerweise im Rahmen einer PSG im Schlaflabor.

Die Polysomnographie kann entweder als Full-Night-Untersuchung, die als Goldstandard angesehen wird, oder als sog. Split-Night-Untersuchung durchgeführt werden. Bei einer Split-Night-Untersuchung dient die erste Hälfte der Untersuchung der Diagnostik, die zweite Hälfte der PAP-Titration. Diese wird aber nur durchgeführt, wenn der diagnostische Teil eine therapiebedürftige OSA ergeben hat. Im Gegensatz zur Full-Night-Untersuchung wird die Split-Night-Untersuchung nicht als Goldstandard gewertet, da sie eine Momentaufnahme darstellt und somit der Schweregrad der OSA unterschätzt werden kann, besonders bei unzureichender Untersuchung von Schlaf in Rückenlage und REM-Schlaf, und der für die Therapie ermittelte Druck somit häufig unter dem eigentlich benötigten Druck liegt. Dennoch ist sie für Diagnostik und Therapieeinstellung ebenfalls adäquat. (48, 49, 58)

Der optimale, effektive CPAP-Druck sollte die Häufigkeit der Atemwegsobstruktionen auf $< 5/h$ reduzieren. Um den effektiven CPAP-Druck zu ermitteln, erfolgt i.d.R. im Schlaflabor eine schrittweise, polysomnographische, manuelle Titration des Drucks. Vor der Untersuchung wird dem Patienten eine Maske als Verbindungsstück zwischen Atemwegen und Schlauchsystem angelegt. Die Titration startet bei einem niedrigen Drucklevel (empfohlen werden $4 \text{ cmH}_2\text{O}$), das dann schrittweise um $1 - 2 \text{ cmH}_2\text{O}$ erhöht wird, bis Apnoen, Hypopnoen oder Schnarchsignale in Rückenlage und im REM- und Nicht-REM-Schlaf nicht mehr nachgewiesen werden können. Jede Druckstufe sollte für mindestens fünf Minuten erhalten werden. (59, 60)

Der effektive Druck P_{eff} der CPAP-Therapie wird i.d.R. als derjenige Druck bezeichnet, der benötigt wird, um obstruktive Ereignisse innerhalb der oberen Atemwege während des REM-Schlafes in Rückenlage zu eliminieren (59).

Die spätere nächtliche Langzeit-Beatmung erfolgt dann mit demjenigen minimalen Druck, der eine Obstruktion der oberen Atemwege (die sich durch Apnoen, Hypopnoen, RERAs, Entsatigungen und Schnarchen zeigen kann) langfristig verhindern kann (auch in Rückenlage und REM-Schlaf), der Schlafkontinuität gewährleistet und der vom Patienten toleriert werden kann (53, 59).

In den folgenden Wochen nach der Ersteinstellung mit einem CPAP-Gerät wird ein Follow-Up empfohlen, um die Nutzung beurteilen und ggf. Anpassungen durchführen zu können. Die ersten drei bis sechs Monate werden als kritische Phase angesehen, in dieser Zeit sollte eine Kontroll-Polysomnographie erfolgen. (59)

Langzeit-Follow-Ups zur Untersuchung von Maske, Gerät und der Detektion von Nutzungsproblemen werden in jährlichen Abständen oder bei Bedarf empfohlen. Sie können als am-

bulante Kontrolluntersuchungen mittels Polygraphie durchgeführt werden. Falls sich die Therapie in der Umsetzung schwierig gestaltet, schwerwiegende Nebenwirkungen bemerkt werden oder ein Therapieeffekt ausbleibt, wird zu einer Polysomnographie im Rahmen des Follow-Ups geraten. (4, 49, 59)

2.3.7.3 Therapie mit Automatic Positive Airway Pressure (APAP)

APAP-Geräte sind in der Lage, über „Event Detection Software Algorithms“ den benötigten Druck zu ermitteln und diesen automatisch anzupassen (25).

Methodisch liegt hier eine Messung des Atemflusssignals oder alternativ eine Messung des Atemwegswiderstandes zugrunde. Durch die Integration von Pneumotachographen kann bei Limitation des inspiratorischen Atemflusses eine schrittweise Druckerhöhung (z.B. um 0,2 mbar/s) bis zur Wiederherstellung des normalen Flusses bei adäquater Atemwegsdurchgängigkeit initiiert werden. Unterstützend kann der Atemwegswiderstand über die oszillatorische Impedanz der oberen Atemwege bestimmt werden; durch die Abgabe einer oszillatorischen Druckwelle in die Atemwege und die Messung der Reflexion kann die Höhe des Atemwegswiderstandes, die sich proportional zur Höhe der Reflexion verhält, festgelegt werden. Anschließend wird der Beatmungsdruck bis zur Erreichung der Ruhe-Impedanz, die im Vorfeld individuell bestimmt wurde, gesteigert. (25)

Sobald die Durchgängigkeit der oberen Atemwege für eine gewisse Messperiode aufrechterhalten werden konnte, wird das Drucklevel sukzessive bis zum erneuten Auftreten von Obstruktionen reduziert, der Zyklus aus Druckerhöhung und -senkung beginnt erneut.

Bei Nutzung eines Auto-CPAP-Geräts variiert der PAP folglich im Verlauf der Nacht bei dem Versuch, den niedrigsten Druck zu erzeugen, der notwendig ist, um eine Durchgängigkeit der oberen Atemwege zu gewährleisten. (48)

Ein weiterer Vorteil der Behandlung mit APAP liegt darin, dass die Therapie direkt nach der Diagnosestellung ohne Titration im Schlaflabor erfolgen kann. Auch kann ein APAP-Gerät genutzt werden, um über einen Zeitraum von zwei Wochen durch Nutzung eines Heimgeräts den idealen Druck für eine CPAP-Therapie zu finden. Für die Autotitration muss im Vorfeld ein Druckbereich mit definierter Druckober- und -untergrenze gewählt werden, der einen „Kompromiss aus Effektivität und Verträglichkeit“ schafft. (25)

Die empfohlene Druckobergrenze für Erwachsene liegt bei 20 cmH₂O (48).

An APAP-Geräte wird die prinzipielle Anforderung gestellt, schnell mit einer Druckerhöhung auf respiratorische Limitationen reagieren zu können, um Obstruktionen zu verhindern. Die Algorithmen, die der Messung der Limitationen dienen, unterscheiden sich aber in ihrer Leistung in Abhängigkeit vom Hersteller. Es hat sich hierbei gezeigt, dass die Messung des Atemwegswiderstands über oszillatorische Impedanz die Genauigkeit der Event-Detection-Algorithmen verbessert. (25, 48, 61)

Die Funktionsweise von APAP-Geräten lässt sich wie folgt beschreiben:

Die Maschine setzt sich aus einem Motor, einem Schlauch und einer Maske zusammen. Der Motor fungiert als Mini-Kompressor, der Raumluft ansaugt, die er dann auf den benötigten Druck komprimiert und dem Patienten über den Schlauch und die Maske zuführt. Neuere PAP-Geräte verfügen zusätzlich über eine Wasserkammer zur Anfeuchtung und Erwärmung der Luft, um den Komfort zu maximieren und Mund- und/oder Nasentrockenheit zu lindern. (62)

Im Gegensatz zu CPAP-Systemen wird bei APAP-Systemen nicht ein fixes Druckniveau, sondern die untere Druckgrenze (der minimale Druck, der benötigt wird, um Apnoen zu verhindern) und die obere Druckgrenze, die nicht überschritten werden kann, eingestellt (62). Typischerweise bewegt sich die Spanne zwischen 3 bzw. 5 und 20 cmH₂O (55, 63). Innerhalb dieser Spanne zwischen oberer und unterer Grenze wird der Beatmungsdruck so lange erhöht, bis ein effektiver therapeutischer Druck erreicht wird und keine respiratorischen Ereignisse mehr gemessen werden. Das heißt, APAP-Geräte können höhere Drücke generieren, wenn diese benötigt werden (bspw. beim Wechsel von der Seiten- in die Rückenlage), dann aber auch zu niedrigeren Drücken zurückkehren (bspw. in leichteren Schlafstadien), sobald keine Abnormalitäten der Atmung mehr eruiert werden können. (53, 55)

Damit ein plötzliches Erwachen durch abrupte Druckänderungen verhindert wird, erfolgen die Änderungen schrittweise. Die Beatmungstherapie soll somit komfortabler gestaltet werden. (55, 63)

Bei Bedarf kann ein APAP-Gerät i.d.R. auch in den CPAP-Modus versetzt werden, sodass die Unterstützung der Atmung mit einem festgelegten Druck erfolgt. CPAP-Geräte hingegen verfügen nicht über einen APAP-Modus. (62)

2.4 FRAGESTELLUNG

In Kapitel 2.3 wird das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) beschrieben, welches zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) zählt.

In den letzten Jahrzehnten konnte ein starker Anstieg der Prävalenz des OSAS beobachtet werden. Aufgrund seiner hohen klinischen Relevanz für die Bereiche der HNO-Heilkunde, der Neurologie, der Pneumologie und der Schlafmedizin sowie seiner metabolischen und kardiovaskulären Krankheitsfolgen (z.B. Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie) ist häufig ein interdisziplinäres Management unter Einbeziehung der Inneren Medizin erforderlich (4).

Derzeit existieren verschiedene Möglichkeiten zur Therapie der Schlafapnoe. Die Anwendung einer PAP-Therapie (PAP = „Positive Airway Pressure“), der nächtlichen Überdruckbeatmung des Patienten mit Nasen- oder Vollgesichtsmasken, hat sich als Goldstandard etabliert. Durch die Überdrucktherapie können nächtliche Atemwegsobstruktionen mit nachfolgenden Weckreaktionen (sog. Arousals) effektiv reduziert bzw. verhindert werden (16). Sowohl CPAP- („Continuous Positive Airway Pressure“) als auch APAP- („Automatic Positive Airway Pressure“) Therapie können zum Einsatz kommen. Nach der aktuellen Version des Manuals der AASM von 01/2020 können beide Formen der Druckbeatmung in der Langzeittherapie gleichwertig angewandt werden. In der Version von 2007 empfahl die AASM jedoch vornehmlich die Verwendung von CPAP zur Einleitung einer Nachtbeatmungstherapie. (17)

Die S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörung der DGSM, die den in *Abbildung 8* dargestellten Algorithmus zur Therapieeinleitung nahelegt, kann auch nach einer Teilaktualisierung im Juni 2020 noch keine allgemeine Empfehlung zur Nutzung von APAP-Geräten aussprechen, da hierzu klinische Studien fehlen würden. Laut S3-Leitlinie scheint die APAP-Therapie in der Verbesserung der Compliance und der Tagesmüdigkeit im Vergleich zur CPAP-Therapie zwar überlegen zu sein, jedoch verbleibe die klinische Relevanz fraglich und es fehle ein Beweis, dass der Einsatz von APAP in der Kurz- oder Langzeitversorgung besser ist als die Nutzung von CPAP. (16)

Somit ist, auch auf Empfehlung der Kanadischen Thoraxgesellschaft hin, die „CPAP-Therapie [...] die Referenzmethode bei der Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms“. V.a. bei schwerer Schlafapnoe „sollte immer erst die CPAP-Therapie erprobt werden. [...] „APAP stellt [aber] eine alternative effektive Therapieform bei OSAS-Patienten ohne Komorbiditäten dar.“ (S3-Leitlinie *Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen*, 2017). (16)

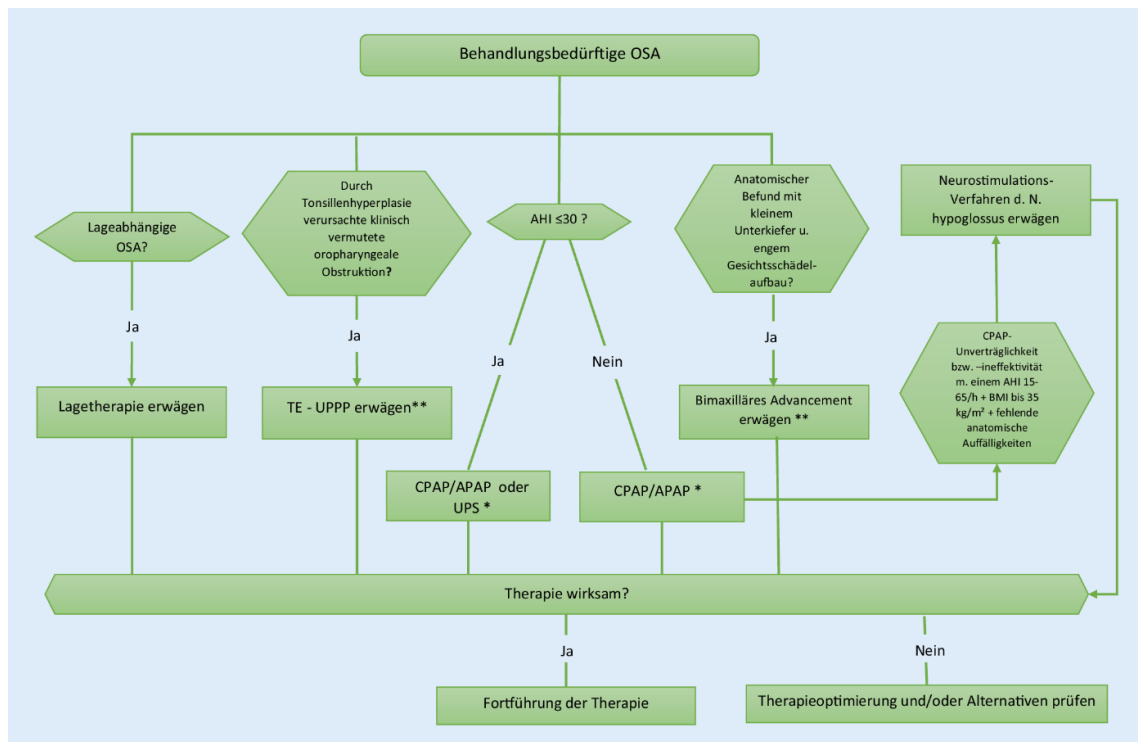


Abbildung 8: Algorithmus zur Behandlung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. (*Bei CPAP-Intoleranz und Nasenatmungsbehinderung Operation zur Verbesserung der Nasenatmung erwägen. **Insbesondere dann, wenn eine andere Therapie (CPAP, UPS) nicht möglich ist bzw. diese nicht ausreichend toleriert wird)

Quelle: S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, 2017 (16)

Aufgrund der (internationalen) Diskrepanzen in der Therapieeinleitung stellte sich die Frage, ob die APAP-Therapie, wie zuvor angenommen, tatsächlich genauso effektiv in der OSAS-Therapie ist wie die CPAP-Therapie und ob die Wahl des PAP-Gerätes in der Patientenversorgung nicht zu Unterschieden in klinisch relevanten Parametern, also in der Häufigkeitsreduktion der Atemwegobstruktionen (AHI) und in der Besserung der Tagesmüdigkeit (ESS), führt. Außerdem erschien eine Überprüfung, ob die Funktionsweise von APAP-Geräten tatsächlich eine signifikante Beatmungsdruck-Reduktion bewirkt und die Therapieadhärenz bei Patienten mit APAP-Versorgung deshalb besser ist als bei Patienten mit CPAP-Versorgung, erforderlich.

Diese und weitere Forschungen müssen betrieben werden, „um weiterführende Empfehlungen für die klinische Praxis zu geben“ (64).

Weiterhin wurden in Bezug auf die Effektivität beider Therapiesysteme folgende Fragen untersucht:

Gibt es zwischen den Therapien Unterschiede in den in der Poly(somno)graphie gemessenen Parameter, also in der Schlafarchitektur (REM-Schlaf und N3-Schlaf), im Apnoe-Index,

im Hypopnoe-Index, in der Schnarchzeit und in der mittleren sowie der minimalen nächtlichen Sauerstoffsättigung?

Liegt bei OSAS-Patienten bei der Erstdiagnostik häufig bereits eine arterielle Hypertonie vor? Und können der systolische und der diastolische Blutdruck durch beide Therapiesysteme (CPAP/APAP) gleichsam beeinflusst werden?

Unterscheiden sich APAP- und CPAP-Systeme im Therapiedruck, der im Verlauf einer Nacht zugeführt wird? Und gibt es Unterschiede in der Compliance ihrer Nutzer (die eventuell auf den Beatmungsdruck zurückzuführen sind)? Oder ist eine Beeinflussung der Compliance sogar durch die Wahl der Beatmungsmaske (Nasen- o. Mund-Nasen-Maske) möglich?

Zur Beurteilung der Therapieeffektivität beider Beatmungssysteme wurde in einer retrospektiven Studie ein Kollektiv von 61 Patienten untersucht, von denen nach eingehender Diagnostik mittels Poly(somno)graphie 31 Patienten mit APAP- und 30 Patienten mit CPAP-Geräten versorgt wurden. Um einen ausreichend langen Behandlungszeitraum zu gewährleisten, wurden Ergebnisse der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr im Vergleich zur Eingangsuntersuchung analysiert.

Um die Wirkung auf nächtliche Atemwegobstruktionen beurteilen zu können, wurden Änderungen im AHI in der Auswertung der Polygraphie/Polysomnographie in der Kontrolluntersuchung untersucht. Die Auswertung schlafbezogener Polysomnographie-Parameter erlaubte eine Bewertung der Beeinflussung der Schlafarchitektur durch das jeweilige Therapiesystem. Der ESS-Score (Epworth-Sleepiness-Scale-Score), der Summenwert aus der Auswertung eines Patientenfragebogens zur Tagesschläfrigkeit, wurde als klinisches Korrelat der Schlafarchitektur betrachtet. Durch Änderungen in der ESS konnten Rückschlüsse auf die Wirksamkeit bzgl. der Symptomatik und somit auf die klinische Relevanz gezogen werden. Durch den Vergleich des effektiven Therapiedrucks der CPAP-Therapie mit dem mittleren Therapiedruck der APAP-Therapie (50. Druckperzentil) wurde eine Überprüfung auf Druckunterschiede zwischen den Geräten durchgeführt.

Aufgrund der hohen kardiovaskulären Komorbidität von OSA-Patienten war auch die Entwicklung der Blutdruckwerte unter der Behandlung mit den Therapieoptionen CPAP bzw. APAP von großem Interesse, da so eventuell Aussagen über den Effekt auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unter Therapie getroffen werden konnten.

Zusammenfassend sollen in den nachfolgenden Ausführungen also Veränderungen klinisch relevanter Parameter und ihrer gesundheitlichen Konsequenzen unter dem Einfluss der beiden Therapieoptionen APAP bzw. CPAP beschrieben und verglichen werden. Bei Unterschieden in der Wirksamkeit sollen mögliche Ursachen erläutert und diskutiert werden.

3 MATERIAL UND METHODEN

3.1 MATERIAL

3.1.1 Diagnostische Verfahren

3.1.1.1 Polysomnographie

Die polysomnographischen Untersuchungen erfolgten in der Hufeland-Klinik Bad Ems unter DGSM-gerechten Kautelen mittels Nutzung der Hardware Alice 6 LDe der Firma © 2017-2019 Löwenstein Medical GmbH & Co. KG, Arzbacher Straße 80D, 56130 Bad Ems, Rheinland-Pfalz. Der Ablauf einer polysomnographischen Untersuchung wird in Kapitel 2.3.6.1 näher beschrieben.

Alice 6 LDe verfügt über 31 Kanäle, darunter sechs EEG-Kanäle, fünf EMG-Kanäle, drei Kinn-EMG-Kanäle, zwei EOG-Kanäle, einen EKG-Kanal, einen Differenzdruckwandler, einen Induktionsplethysmographen, ein Pulsoxymeter sowie Sensoren zur Registrierung von Schnarchen und Körperposition.

Die Auswertung und Darstellung der gemessenen Daten erfolgt mit der Software Sleepware G3.



Abbildung 9: Alice6 LDe

Quelle: Löwenstein Medical GmbH & Co. KG (57)

3.1.1.2 Polygraphie

Die Polygraphie wurde ebenfalls unter DGSM-gerechten Kautelen durchgeführt. Es wurde das Gerät MiniScreen plus der Firma © 2017-2019 Löwenstein Medical GmbH & Co. KG, Arzbacher Straße 80D-56130 Bad Ems, Rheinland-Pfalz genutzt. Der Ablauf der polygraphischen Untersuchung wird in Kapitel 2.3.6.2 beschrieben.

MiniScreen plus verfügt in der Basisversion über zwölf Kanäle: jeweils einen Kanal für Atemfluss, thorakale und abdominale Atembewegungen, SpO₂, Pulsfrequenz, Schnarchen, Körperlage, Beatmungsdruck, einen Lichtsensor und einen Plethysmographen.

3.1.1.3 Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

Die Tagesschläfrigkeit der Patienten wurde mithilfe des Fragebogens zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale) bei Erstaufnahme und nach einem Jahr bestimmt.

Die sog. Epworth Sleepiness Scale (ESS), ein „international eingesetztes Selbstbeurteilungsinstrument zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit“ (65), erfasst die Tagesmüdigkeit des Patienten mithilfe des Erfragens der Tendenz, in acht bestimmten alltäglichen Situationen, bei denen unbeabsichtigtes Einschlafen typischerweise vorkommt, einzuschlafen. Folgende Situationen werden in der ESS, die beispielhaft in *Abbildung 10* dargestellt wird, skizziert:

1. Im Sitzen lesend
2. Beim Fernsehen
3. Passives Sitzen (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)
4. Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause
5. Hinlegen am Nachmittag, um sich auszuruhen
6. Sitzen, um sich mit jemand zu unterhalten
7. Ruhiges Dasitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol)
8. Verkehrsbedingtes Halten als Fahrer eines Autos für einige Minuten

Durch den standardisierten Selbstbeurteilungsfragebogen (siehe *Abbildung 10*) für jede der alltäglichen Situationen kann retrospektiv auf einer vierstufigen Skala eine Tendenz von 0 („Würde niemals einnicken“) über 1 („Geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken“) und 2 („Mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken“) bis 3 („Hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“) angegeben werden. Der niedrigste mögliche Wert liegt bei 0 Punkten, der höchstmögliche Wert bei 24 Punkten. (65)

Je nach Summenpunktwert liegt eine unterschiedlich ausgeprägte Tagesschläfrigkeit vor (66):

- 0 – 5 Punkte: niedrignormale Tagesschläfrigkeit
- 6 – 10 Punkte: hochnormale Tagesschläfrigkeit
- 11 – 12 Punkte: leicht erhöhte Tagesschläfrigkeit
- 13 – 15 Punkte: mittelgradig erhöhte Tagesschläfrigkeit
- 16 – 24 Punkte: stark erhöhte Tagesschläfrigkeit

Die ESS wurde 1991 durch Johns validiert; nach Johns sind Werte über 10 klinisch auffällig, Werte über 14 sprechen für eine klinische Hypersomnie (65, 66).

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken**
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③ ④
Beim Fernsehen	① ② ③ ④
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③ ④
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③ ④
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③ ④
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③ ④
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③ ④
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③ ④
<i>Bitte nicht ausfüllen</i> Summe	

Abbildung 10: Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Quelle: Johns, 2015 (66)

3.1.1.4 Fragebogen zur Therapiekontrolle

Der Fragebogen zur Therapiekontrolle wurde durch die Katholischen Kliniken Lahn gGmbH erstellt. Er dient der Erfassung von Therapieadhärenz und Problemen bei der Nachtbeatmungstherapie ein Jahr nach Einstellung mit einem APAP- oder CPAP-Gerät. Der Abschnitt zu Geräteeinstellung, Geräte- und Maskentyp sowie Befeuchterbezeichnung wird durch medizinisches Personal ausgefüllt, der restliche Teil des Bogens durch den Patienten.

Von Relevanz für die Dissertation sind folgende im Fragebogen enthaltene Angaben/Fragen:

- Größe in cm
- Gewicht in kg
- Gerätetyp und -bezeichnung (APAP oder CPAP)
- Maskentyp (Full-Face-Maske oder Nasenmaske)
- „Wie viele Nächte in der Woche benutzen Sie Ihr Gerät?“
- „Benutzen Sie es die ganze Nacht?“
- „Wenn nein, wie viele Stunden?“
- „Wachen Sie nachts öfter auf?“
- „Wie oft?“
- „Haben Sie häufig schmerzhafte Druckstellen/Entzündungen im Gesicht?“
- „Tritt beim Benutzen der Maske seitlich Luft aus?“
- „Leiden Sie unter Entzündungen/Brennen/Jucken der Augen?“
- „Leiden Sie unter Trockenheit von Mund/Nase/Atemwegen?“

3.1.2 Therapeutische Verfahren

3.1.2.1 *Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)*

Mit wenigen Ausnahmen wurden die hierin untersuchten Patienten vornehmlich mit © ResMed AirSense 10 Elite, bereitgestellt durch © 2017-2019 Löwenstein Medical GmbH, der © ResMed GmbH & Co. KG therapiert. © ResMed AirSense™ 10 Elite ist ein CPAP-Gerät, das in einem Druckbereich von 4 bis 20 cmH₂O agiert.



Abbildung 11: © ResMed AirSense™ 10 Elite

Quelle: ResMed GmbH & Co. KG (37)

3.1.2.2 *Automatic CPAP (APAP)*

Mit wenigen Ausnahmen wurden die hierin untersuchten Patienten vornehmlich mit © ResMed AirSense 10 AutoSet, bereitgestellt durch © 2017-2019 Löwenstein Medical GmbH, der © ResMed GmbH & Co. KG therapiert. © ResMed AirSense™ 10 AutoSet™ ist ein APAP-Gerät, das in einem Druckbereich von 4 bis 20 cmH₂O agiert.

Die Anpassung des Beatmungsdrucks wird durch den erweiterten AutoSet™-Algorithmus gesteuert.



Abbildung 12: © ResMed Air Sense™ 10 AutoSet™

Quelle: ResMed GmbH & Co. KG (37)

3.2 METHODEN

3.2.1 Datenquellen

Die für die retrospektive Studie erforderlichen Daten wurden anonymisiert im Zeitraum von April 2018 bis Mai 2018 aus Akten von Patienten entnommen, die sich zwischen Oktober 2013 und April 2017 in der Klinik für Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin sowie Pneumologische Rehabilitation der Hufeland-Klinik der Katholischen Kliniken Lahn gGmbH in Bad Ems vorgestellt hatten.

3.2.2 Patientendaten

Die Studie schloss 61 Patienten ein, die sich zwischen Oktober 2013 und April 2017 nach auswärtiger Indikationsstellung durch HNO-ärztliche, neurologische, internistische oder hausärztliche Ärzte oder nach Indikationsstellung in domo zur Polysomnographie vorgestellt hatten. Alle Patienten hatten vor der stationären Aufnahme eine ambulante Polygraphie durchlaufen und erfüllten die Behandlungskriterien für ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. Die Möglichkeit der CPAP- oder APAP-Therapie wurde mit den Patienten besprochen. 30 der Patienten erhielten eine Therapie mit CPAP-Gerät, 31 Patienten eine Therapie mit APAP-Gerät. Die Entscheidung der Patienten floss in die Auswahl der Therapie ein. Ein Jahr nach der Polysomnographie stellten sie sich zur Verlaufskontrolle vor.

3.2.2.1 Einschlusskriterien

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit der führenden Diagnose „Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom“, die sich zwischen Oktober 2013 und April 2017 erstmalig zur Therapieeinstellung mit CPAP- oder APAP-Gerät in der Klinik vorstellten, zu diesem Zeitpunkt zwischen 50 und 75 Jahre alt waren und sich ein Jahr nach Erstvorstellung zur Therapiekontrolle wiedervorstellten.

Die Altersgruppe der 50- bis 75-Jährigen wurde für diese Untersuchung gezielt gewählt, da die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bis zum ca. 65. Lebensjahr ansteigt und in diesem Alter ungefähr zwei- bis dreimal so hoch wie in der Gruppe der 30- bis 64-Jährigen ist (6).

3.2.2.2 Ausschlusskriterien

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen im Vorfeld die Diagnosen Asthma bronchiale, COPD > GOLD II, Herzinsuffizienz > NYHA I, zentrales oder gemischtes Schlafapnoe-Syndrom gestellt worden waren sowie Patienten, die als zusätzliche Therapie

Sauerstoffgabe erhielten, von einer Therapiegruppe (CPAP oder APAP) in die jeweils andere wechselten oder die Therapie abbrachen.

3.2.2.3 Befunde

Die jeweiligen Daten wurden bis auf die Befunde Alter bei Erstvorstellung, Geschlecht, Hauptdiagnose Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Nebendiagnosen und Therapie (CPAP oder APAP) sowohl als Baseline-Befund, also als Befund bei Erstvorstellung, als auch als Befund bei Wiedervorstellung nach einem Jahr (1y) erhoben.

3.2.2.3.1 Hauptdiagnose „Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom“

Bei Verdacht auf das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms erfolgte die Einweisung des Patienten durch einen HNO-ärztlichen, internistischen oder hausärztlichen Kollegen in die Hufeland-Klinik in Bad Ems. Auch Patienten mit bekanntem OSAS, aber ohne bestehende Therapie mit Beatmungsgerät stellten sich in der Klinik vor. In beiden Fällen erfolgte initial die in Kapitel 3.1.1.1 beschriebene polysomnographische Untersuchung im Schlaflabor, entweder zur Bestätigung der Verdachtsdiagnose oder als Kontrolluntersuchung.

3.2.2.3.2 Nebendiagnosen

Diagnosen, die bei den untersuchten Patienten neben der Diagnose „Obstruktive Schlafapnoe“ bekannt waren, wurden aus den Abschlussberichten der Klinik für Pneumologie, Schlaf- und Beatmungsmedizin sowie Pneumologische Rehabilitation der Hufeland-Klinik in Bad Ems entnommen.

Das Studium der Patientenakten ergab eine Häufung verschiedener internistischer und psychiatrischer Erkrankungen, die nicht zum Ausschluss der Patienten aus der Studie führten.

3.2.2.3.3 BMI

Sowohl bei Aufnahme des Patienten als auch bei Wiedervorstellung nach einem Jahr wurden Körpergröße in cm und Körpergewicht in kg bestimmt. Der Body-Mass-Index (BMI), der das Körpergewicht auf das Quadrat der Körpergröße bezieht ($BMI = \frac{m}{l^2}$), dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zur Körpergröße.

3.2.3 Statistisches Verfahren

Die Datenauswertung erfolgte mit IBM® SPSS® Statistics Release 23.0 V5, 2015.

Zur Ermittlung von Mittelwert (MW), Median, Standardabweichung (SD), Minimum (Min.) und Maximum (Max.) wurde die deskriptive Statistik herangezogen.

Die Normalverteilungsprüfung wurde mittels Kolmogorow-Smirnow-Test geprüft. Bei Normalverteilung erfolgte der t-Test für abhängige Stichproben. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt.

Mögliche Korrelationen wurden mit der Spearman-Korrelation und dem χ^2 -Test nach Pearson geprüft. Die Signifikanzbewertung erfolgte auf einem Niveau von $p < 0,05$.

4 ERGEBNISSE

4.1 UNTERSUCHUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS

Das Studienkollektiv umfasste nach eingehender Selektion 61 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten. 30 dieser Patienten erhielten über den Zeitraum von einem Jahr eine CPAP-Therapie, 31 erhielten eine Therapie mit APAP.

4.1.1 Altersverteilung

Bei Erstvorstellung betrug das mittlere Alter der 61 Patienten 60,25 Jahre mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 6,11$ Jahren. Der älteste Proband war 75 Jahre, der jüngste 49 Jahre alt.

In den Therapiegruppen zeigte sich eine vergleichbare Altersverteilung (CPAP: jüngster Patient 49 Jahre, ältester Patient 73 Jahre, Mittelwert: $60,93 \pm 6,69$ Jahre; APAP: jüngster Patient 52 Jahre, ältester Patient 75 Jahre, Mittelwert: $59,58 \pm 5,52$ Jahre).

4.1.2 Geschlechterverteilung

21 der 61 Patienten waren weiblichen Geschlechts (34,4 %), 40 männlichen Geschlechts (65,6 %).

Die Geschlechterverteilung in den Therapiegruppen war vergleichbar:

- CPAP: 20 männliche Patienten (66,7 %), 10 weibliche Patientinnen (33,3 %)
- APAP: 20 männliche Patienten (64,5 %), 11 weibliche Patientinnen (35,5 %)

4.1.3 Nebendiagnosen

50 von 61 Patienten (82 %) litten nach anamnestischen Angaben an arterieller Hypertonie, 36 Patienten (59 %) an Adipositas, 11 Patienten (18 %) an einer koronaren Herzkrankheit, 12 Patienten (19,7 %) an einer Fettstoffwechselstörung (Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie). Bei 12 Patienten (19,7 %) wurde die Diagnose „Diabetes mellitus“ gestellt, bei ebenfalls 12 Patienten (19,7 %) waren im Vorfeld Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern oder Kammerflimmern bekannt. Unter einer COPD < GOLD II oder einer chronischen Bronchitis litten sechs Patienten (9,8 %).

Eine Hypothyreose wurde bei 11 Patienten (18 %) diagnostiziert, Depressionen bei 10 Patienten (16,4 %).

4.1.4 Body-Mass-Index (BMI)

Nach der Klassifikation der WHO entspricht ein BMI von $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ Untergewicht, ein BMI von $18,5$ bis 25 kg/m^2 Normalgewicht, ein BMI von 25 bis $< 30 \text{ kg/m}^2$ entspricht Übergewicht und ein BMI von $> 30 \text{ kg/m}^2$ entspricht Adipositas (67). Diese wird nach Höhe des BMI in die Grade I bis III unterteilt, wie folgende *Tabelle 1* veranschaulicht:

BMI [kg/m ²]	Nutritional status
Below 18.5	Underweight
18.5–24.9	Normal weight
25.0–29.9	Pre-obesity
30.0–34.9	Obesity class I
35.0–39.9	Obesity class II
Above 40	Obesity class III

Tabelle 1: Nutritional Status

Quelle: World Health Organization, Regional Office for Europe (67)

Der mittlere Baseline-BMI im Studienkollektiv (61 Patienten) lag bei $31,66 \pm 4,78 \text{ kg/m}^2$ (Min.: $22,74 \text{ kg/m}^2$; Max.: $43,75 \text{ kg/m}^2$).

In der CPAP-Gruppe konnte ein durchschnittlicher BMI von $31,05 \pm 4,52 \text{ kg/m}^2$ (Min.: $23,24 \text{ kg/m}^2$; Max.: 41 kg/m^2) ermittelt werden, in der APAP-Gruppe ein durchschnittlicher BMI von $32,25 \pm 5,02 \text{ kg/m}^2$ (Min.: $22,74 \text{ kg/m}^2$; Max.: $43,75 \text{ kg/m}^2$).

In der CPAP-Gruppe bewegte sich die Mehrzahl der BMI-Werte bei Erstuntersuchung im Bereich der Präadipositas (12 von 30 Patienten, 40 %), die zweitstärkste Kategorie wurde durch die Adipositas I° ausgemacht (9 von 30 Patienten, 30 %), gefolgt von Adipositas II° (5 von 30 Patienten, 16,6 %). Nur je 2 von 30 Patienten fielen in den Bereich der Adipositas III° bzw. des Normalgewichts (6,6 %).

Eine Adipositas I° trat in der APAP-Gruppe am häufigsten auf (12 von 31 Patienten, 38,7 %), am zweithäufigsten trat Präadipositas auf (10 von 31 Patienten, 32,3 %). Wie auch in der CPAP-Gruppe fand sich die Adipositas II° auf dem dritten Rang wieder (5 von 31 Patienten, 16,1 %).

3 von 31 Patienten wiesen BMI-Werte im Bereich der Adipositas III° (9,7 %) auf. Nur ein Patient von 31 Patienten war normalgewichtig (3,2 %).

Entsprechend der Klassifikation nach WHO verteilte sich das Kollektiv, nach Beatmungsverfahren aufgeteilt, bei der Erstuntersuchung wie in *Abbildung 13* dargestellt auf die unterschiedlichen BMI-Kategorien.

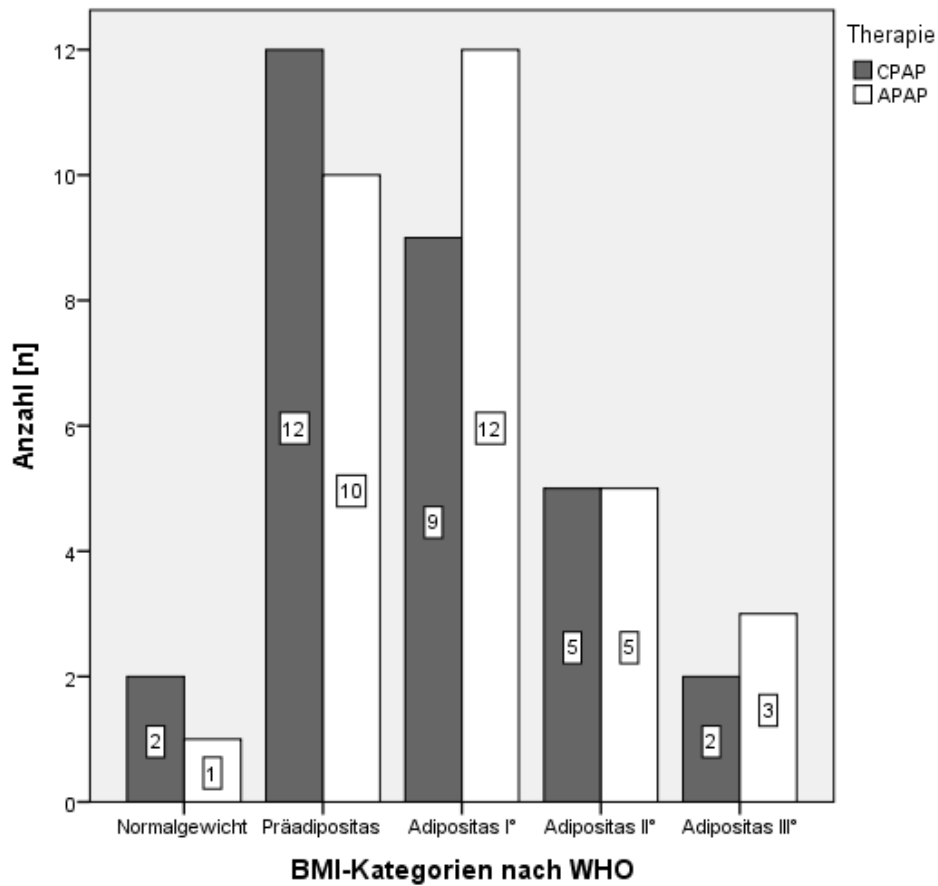


Abbildung 13: BMI-Kategorien nach WHO-Klassifikation bei Erstuntersuchung

Auch in der Kontrolluntersuchung nach einem Therapiejahr wurde der BMI erfasst: Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein zur Erstuntersuchung beinahe identischer BMI von $31,81 \pm 4,84$ kg/m^2 (Min.: $23,20 \text{ kg/m}^2$; Max.: $44,80 \text{ kg/m}^2$).

Die Patienten unter CPAP-Therapie wiesen nach einjähriger Behandlung einen mittleren BMI von $30,81 \pm 4,58 \text{ kg/m}^2$ (Min.: $23,20 \text{ kg/m}^2$; Max.: $41,60 \text{ kg/m}^2$) auf. Nach einjähriger APAP-Therapie konnte ein mittlerer BMI von $32,79 \pm 4,96 \text{ kg/m}^2$ errechnet werden (Min.: $26,10 \text{ kg/m}^2$; Max.: $44,80 \text{ kg/m}^2$).

Verteilung und Veränderung des BMI innerhalb eines Therapiejahres sind in *Abbildung 14* dargestellt.

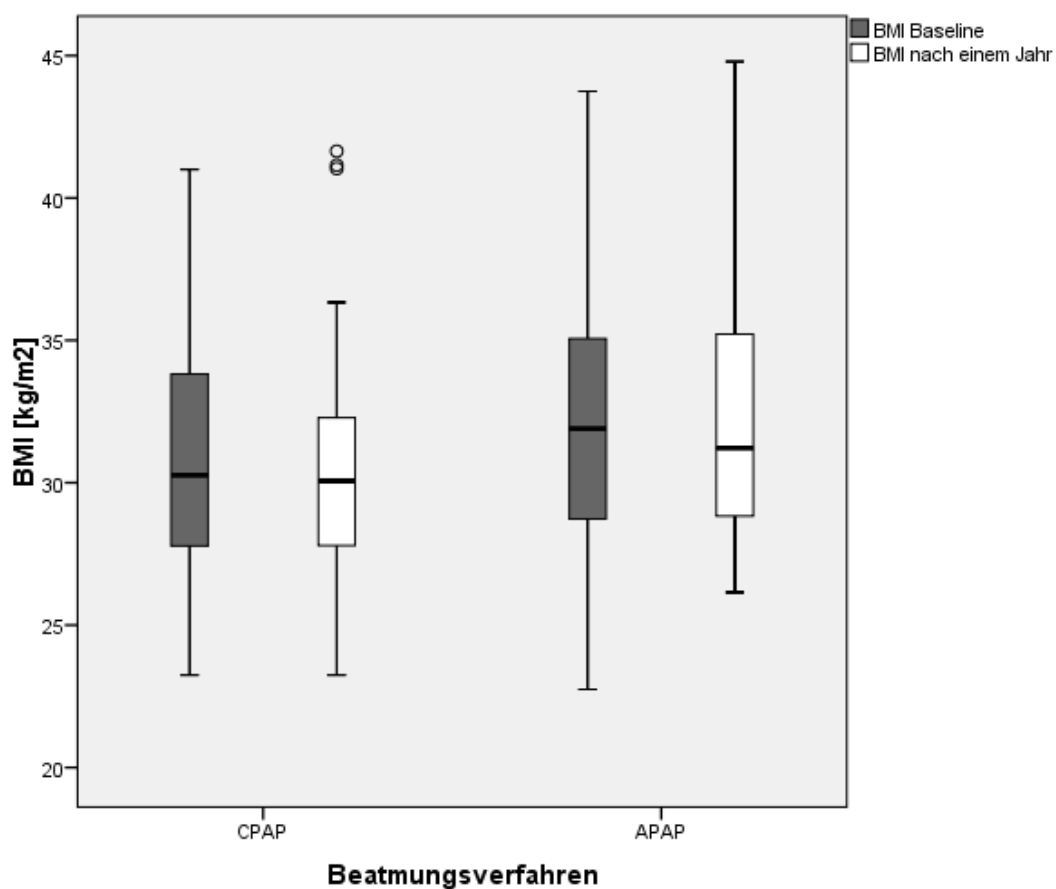


Abbildung 14: Entwicklung des BMI innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP

Die Verteilung auf die WHO-BMI-Kategorien erfolgte nach einem Jahr innerhalb der Therapiegruppen entsprechend *Abbildung 15*:

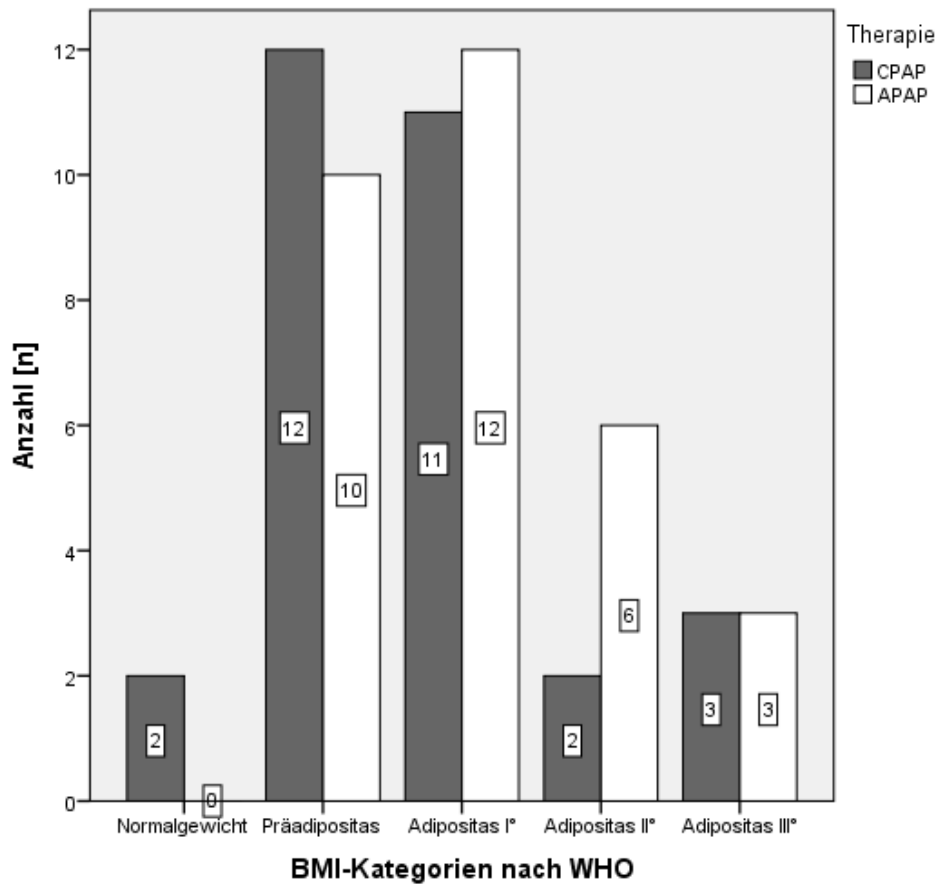


Abbildung 15: BMI-Kategorien nach WHO-Klassifikation bei Folgeuntersuchung

Im Vergleich zur Verteilung der BMI-Werte auf die WHO-Kategorien bei Erstuntersuchung, siehe *Abbildung 13*, ist nahezu keine Veränderung in der Verteilung nach einem Jahr erkennbar.

4.2 PRIMÄRE WIRKSAMKEITSPARAMETER

4.2.1 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

In der initialen Polygraphie vor Therapieeinstellung mit einem der beiden Beatmungsverfahren (CPAP oder APAP) erfolgte bei jedem der 61 Patienten die Messung des AHI.

Bei allen Patienten, die sich zur Therapieeinstellung in der Hufeland-Klinik Bad Ems einfanden, lag in der Eingangspolygraphie in der ersten Untersuchungsnacht ein AHI von mindestens 5/h Schlafzeit mit entsprechender Symptomatik und ggf. zusätzlicher relevanter Komorbidität vor.

Der Mittelwert des AHI aller Patienten lag in der poly(somno)graphischen Eingangsuntersuchung bei $36,97 \pm 25,58/h$ Schlafzeit (Min.: 5,10/h; Max.: 105,80/h), der Median bei 30,15/h.

Nach der in Kapitel 2.3.6.1 beschriebenen Unterteilung der OSA in drei Schweregrade nach *Stuck et al.* verteilten sich die untersuchten OSA-Patienten in der Baseline-Untersuchung wie in *Tabelle 2* aufgezeigt auf die unterschiedlichen Kategorien:

Therapie		Häufigkeit	Prozent
CPAP	Leichtes OSAS	6	20,0
	Mittelgradiges OSAS	7	23,3
	Schweres OSAS	17	56,7
APAP	Leichtes OSAS	12	38,7
	Mittelgradiges OSAS	8	25,8
	Schweres OSAS	11	35,5

Tabelle 2: Verteilung der AHI-Schweregrade innerhalb der Therapiegruppen CPAP vs. APAP bei Erstuntersuchung

Patienten, die im Anschluss an die initiale diagnostische Polygraphie mit einem CPAP-Gerät versorgt wurden, wiesen vor allem ein schweres OSAS auf (56,7 %).

Ein Fünftel bzw. etwa ein Viertel der CPAP-Nutzer zeigte zu Beginn der Studie Symptome eines leichten (20 %) oder eines mittelgradigen OSAS (23,3 %).

Patienten, die anschließend ein APAP-Gerät erhielten, wurden vor allem mit einem leichten OSAS (38,7 %) diagnostiziert.

35,5 % der späteren APAP-Nutzer fielen in die Kategorie „Schweres OSAS“. Nur etwa ein Viertel (25,8 %) der Patienten mit APAP-Gerät fand sich in der Kategorie „Mittelgradiges OSAS“ wieder.

Im Anschluss an die diagnostische Polygraphie erfolgte die Versorgung der Patienten nach oben genannten Kriterien mit einem CPAP- oder APAP-Gerät.

Die Entwicklung des AHI unter Nachtbeatmungstherapie wurde nach einem Jahr mittels ambulanter Polygraphie bzw. stationärer Polysomnographie evaluiert.

Hierbei wurde die Entwicklung des AHI innerhalb eines Jahres unter Beatmungstherapie mit CPAP (30 Patienten mit CPAP-Gerät versorgt) mit der Entwicklung des AHI innerhalb eines Jahres unter Beatmungstherapie mit APAP (31 Patienten mit APAP-Gerät versorgt) verglichen.

In der CPAP-Gruppe ergab die Baseline-Messung einen AHI-Mittelwert von $37,99 \pm 25,62/h$. Bei rechtsschiefer Verteilung bei starken Ausreißern mit einem Maximalwert von $105,80/h$ und einem Minimalwert von $7,40/h$ lag der Median bei einem vergleichsweise niedrigeren Wert von $33,20/h$ Schlafzeit.

Nach einem Jahr unter CPAP-Therapie umfassten die Werte immer noch eine breite Spanne von Werten von maximal $32,00/h$ bis zu einem minimalen Wert von $2,60/h$, der Mittelwert konnte aber um durchschnittlich $-27,17/h$ (entspricht 72 % des Ausgangsmittelwertes) auf $10,82 \pm 6,36/h$ gesenkt werden, der Medians um $-19,10/h$ (entspricht 58 % des Ausgangs-medians) auf $9,10/h$ Schlafzeit.

Vor Versorgung mit einer APAP-Therapie konnten in dieser Therapiegruppe folgende Häufigkeiten beobachtet werden:

Auch hier konnte eine große Spanne der Werte mit einem Maximum von $86,30/h$ und einem Minimum von $5,10/h$ beschrieben werden. Aus den gemessenen AHI-Werten errechneten sich ein Baseline-Mittelwert von $35,79 \pm 25,99/h$ und ein Baseline-Median von $26,85/h$ Schlafzeit.

In der APAP-Therapiegruppe konnte ebenfalls eine abnehmende Tendenz des AHI beobachtet werden:

Der AHI-Mittelwert erfuhr durch APAP-Therapie eine Reduktion um durchschnittlich $-28,67/h$ (80 %) auf $7,12 \pm 3,27/h$, der Median eine Reduktion um $-19,75/h$ (74 %) auf $7,30/h$ Schlafzeit. Somit lag in der Reevaluation nach einem Jahr ein Maximalwert von $13/h$ und ein Minimalwert von $1/h$ vor.

Da sich im Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung beide Gruppen als nicht normalverteilt erwiesen, wurde der nonparametrische Mann-Whitney-U-Test zur Testung auf signifikante Unterschiede im Baseline-AHI genutzt. Im Mann-Whitney-U-Test für den Baseline-AHI konnte aber kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den AHI in der Baseline-Messung zwischen den beiden Therapiegruppen nachvollzogen werden ($p_{\text{Erstuntersuchung}} = 0,651$).

Auch nach einem Jahr konnte im Shapiro-Wilk-Test keine Normalverteilung gemessen werden. Der Mann-Whitney-U-Test zeigte jedoch bei der Folgeuntersuchung einen signifikanten Unterschied auf 5%-Niveau ($p_{\text{Folgeuntersuchung}} = 0,028$) zwischen den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP:

Das APAP-Beatmungsgerät führte bei Nutzung über einen Zeitraum von einem Jahr zu einer signifikant stärkeren Senkung des AHI (um ca. 80 %) als das CPAP-Beatmungsgerät (um ca. 72 %). Der Therapieeffekt wird in *Abbildung 16* grafisch aufgezeigt.

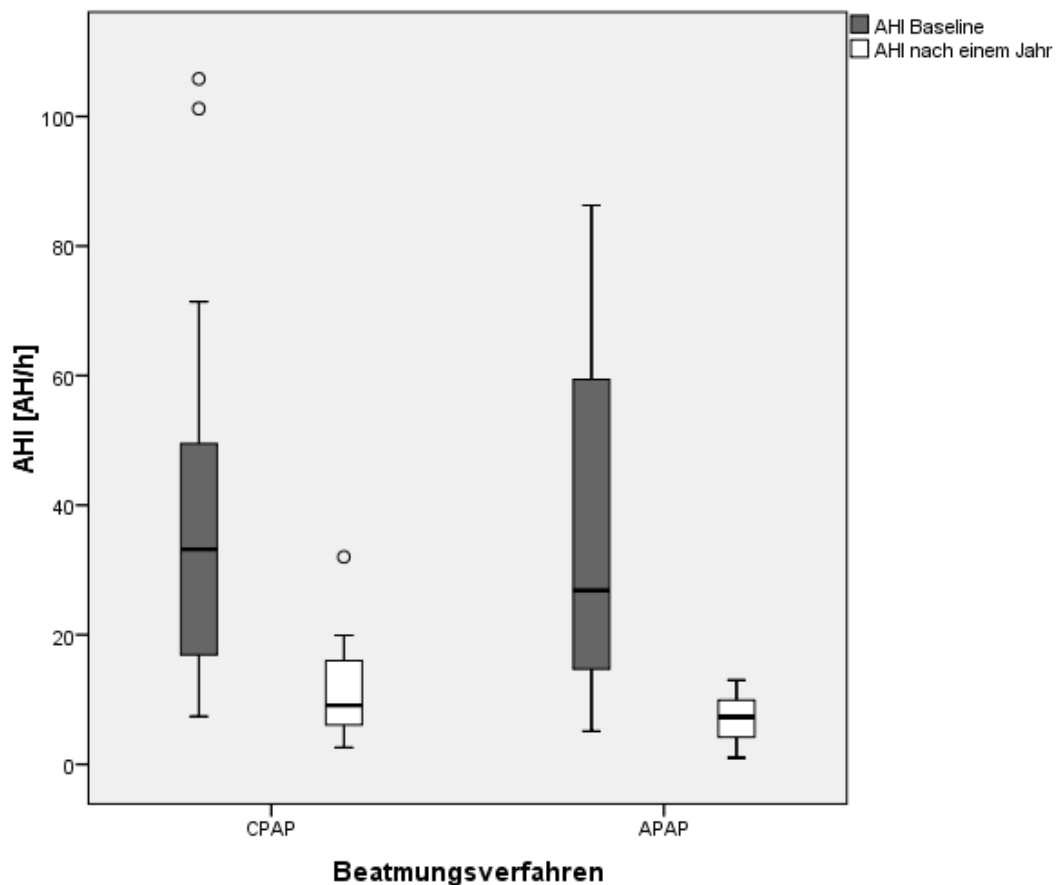


Abbildung 16: Entwicklung des AHI innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP

Der Einfluss der Therapie auf die Verteilung der Patienten in die Schweregrad-Kategorien der OSA ist in *Tabelle 2* und *Tabelle 3* dargestellt (auch hier erfolgt die Einteilung nach *Stuck et al.*, ein AHI von $< 5/h$ entspricht einem normalen Befund).

Therapie		Häufigkeit	Prozent
CPAP	Kein OSAS	5	16,7
	Leichtes OSAS	17	56,7
	Mittelgradiges OSAS	7	23,3
	Schweres OSAS	1	3,3
APAP	Kein OSAS	8	25,8
	Leichtes OSAS	23	74,2

Tabelle 3: Verteilung der AHI-Schweregrade innerhalb der Therapiegruppen CPAP vs. APAP bei Folgeuntersuchung

Während in der Baseline-Untersuchung der Großteil der anschließend mit CPAP-Gerät versorgten Patienten noch Zeichen eines schweren OSAS aufwies, so entsprach diesen Kriterien nach einem Therapiejahr nur noch ein Patient. Über die Hälfte der Patienten (56,7 %) erfüllte nun nur noch die Kriterien eines leichten OSAS. Wie bereits in der Eingangsuntersuchung fiel etwa ein Viertel (23,3 %) der CPAP-Patienten in die Kategorie „Mittelgradiges OSAS“. 16,7 % der Patienten konnten sogar als „OSAS-frei“ in Bezug auf den AHI bezeichnet werden.

Nach einjähriger APAP-Therapie wies kein Patient mehr Zeichen eines schweren oder mittelgradigen OSAS auf. Drei Viertel (74,2 %) der Patienten wurden in den Schweregrad „Leichtes OSAS“ kategorisiert, ein Viertel der Patienten (25,8 %) erfüllte (rein auf den AHI bezogen) sogar nicht mehr die Diagnosekriterien eines OSAS.

Es konnte zusammenfassend beobachtet werden, dass beide PAP-Systeme die Schweregradeinteilung bezüglich des AHI deutlich beeinflussen konnten. Der Effekt der APAP-Therapie auf die Senkung des AHI und somit auf die Zuteilung zu Kategorien niedrigeren Grades war hierbei stärker ausgeprägt als der der CPAP-Therapie. Jedoch litten die späteren APAP-Nutzer bereits vor der Therapieeinleitung an einem insgesamt schwächer ausgeprägten OSAS.

Die Analyse der Eingangsuntersuchung ergab außerdem eine starke signifikante Korrelation auf 0,01-Niveau zwischen AHI und BMI (jeweils Baseline), dargestellt in folgendem Streudiagramm in *Abbildung 17*. Nach einem Jahr unter Therapie lag diese Korrelation nicht mehr vor.

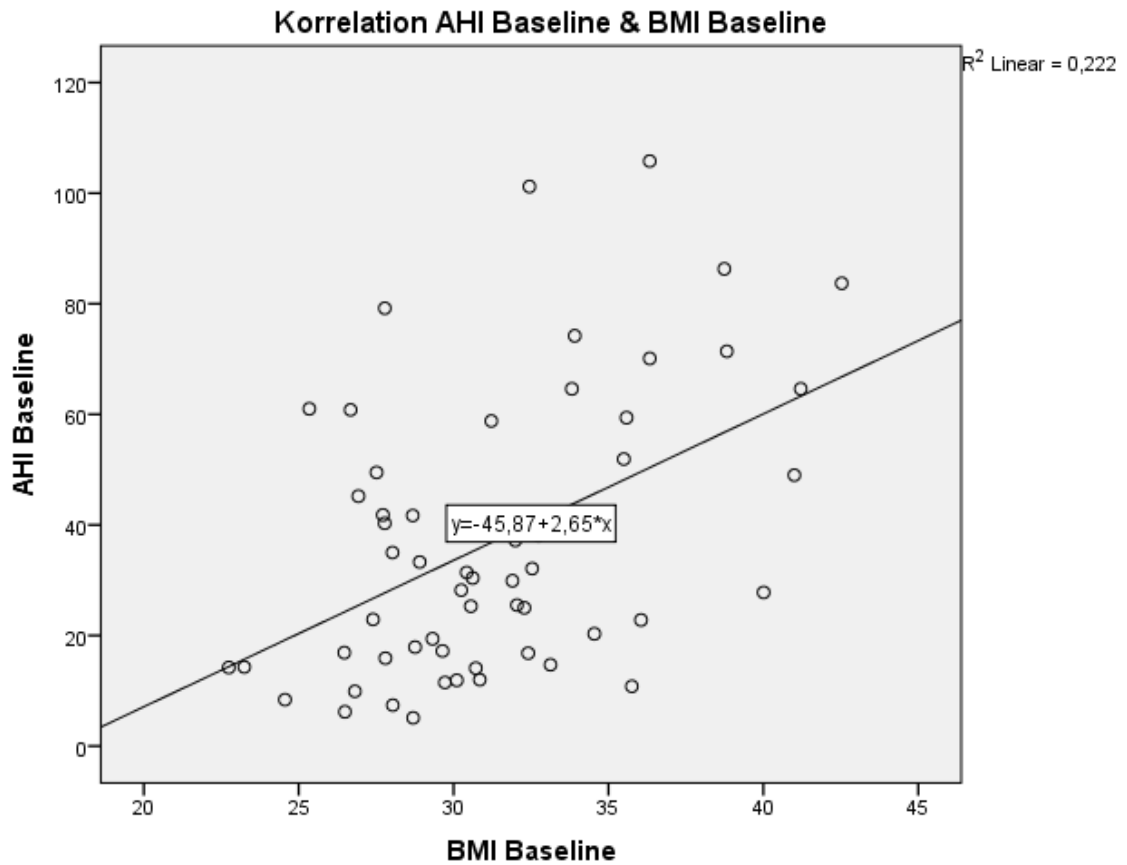


Abbildung 17: Spearman-Korrelation von AHI und BMI bei Erstuntersuchung

4.2.2 Schlafarchitektur

In der eingangs durchgeführten Untersuchung wurde bei jedem der 61 Patienten eine Polysomnographie durchgeführt, in der neben Atemparametern auch Schlafparameter, die die Architektur des Schlafes beschreiben, erhoben wurden. Zu diesen Parametern zählen der prozentuale Anteil des REM-Schlafes (REM%) und der prozentuale Anteil des Tiefschlafes/SWS (N3%) an der Total Sleep Time (TST), der Gesamtschlafdauer.

Der physiologische Anteil des REM- und des Tiefschlafes liegt bei jeweils ca. 15 – 25 % (26).

Die Schlafragmentierung durch Arousals, ausgelöst durch Atemwegobstruktionen, kann den Anteil von SWS und REM-Schlaf am Gesamtschlaf einschränken.

Zwar erfolgte, wie oben erwähnt, in der Baseline-Polysomnographie bei allen Patienten eine Untersuchung der Schlafarchitektur, doch nur bei acht der 61 Patienten wurde die Polysomnographie in der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr wiederholt. Bei 53 der 61 Patienten erfolgte stattdessen eine Polygraphie, in der zwar die Atemparameter, jedoch nicht die Parameter des Schlafes gemessen wurden. Drei der acht polysomnographisch reevaluierten Patienten wurden über das Behandlungsjahr mit CPAP-Geräten versorgt, fünf Patienten erhielten eine Versorgung mit APAP-Geräten.

Die Entwicklung der Schlafarchitektur konnte folglich nur anhand der Daten dieser acht Patienten analysiert werden.

4.2.2.1 REM-Schlaf

Der mittlere Anteil des REM-Schlafes an der TST lag bei der Eingangsuntersuchung aller 61 Patienten bei $13,82 \pm 7,71$ % und erstreckte sich von einem minimalen Anteil von 0 % bis zu einem maximalen Anteil von 34,7 %.

Somit lag der durchschnittliche REM-Anteil knapp unterhalb der unteren physiologischen Grenze.

Bei acht Patienten wurde nach einem Jahr unter PAP-Therapie ein mittlerer REM-Wert von $16,95 \pm 9,89$ % in der Polysomnographie gemessen (Min.: 7,3 %; Max.: 36,6 %). Initial lag der REM-Anteil dieser Patienten bei $13,78 \pm 5,65$ % (Min.: 2,2 %; Max.: 20 %). Hieraus ergibt sich eine Zunahme des REM-Anteils um durchschnittlich $3,17 \pm 10,09$ % (Min.: - 7,91 %; Max.: 22,53 %) im Verlauf des Therapiejahres.

Vor Einleitung der Therapie lag auch ihr REM-Anteil knapp unterhalb der unteren Normgrenze, durch die PAP-Behandlung konnte er in den physiologischen Bereich (15 – 25 %) angehoben werden.

Bei den drei Patienten, die mit CPAP therapiert wurden, konnte ein stärkerer Anstieg des REM-Anteils als bei Patienten mit APAP-Therapie nachgewiesen werden. Unter CPAP betrug die Zunahme $8,89 \pm 12,05$ % (Min.: -0,30 %; Max.: 22,53 %) von $14,50 \pm 1,25$ % (Min.: 13,5 %; Max.: 15,9 %) auf $23,39 \pm 11,53$ % (Min.: 15,6 %; Max.: 36,6 %).

Die Untersuchung der fünf Patienten mit APAP-Behandlung ergab sogar eine Abnahme des REM-Anteils um $-0,26 \pm 8,15$ % (Min.: -7,91 %; Max.: 8,31 %). Der durchschnittliche REM-Anteil nahm bei ihnen von $13,34 \pm 7,39$ % (Min.: 2,2 %; Max.: 20 %) auf $13,08 \pm 7,40$ % (Min.: 7,3 %; Max.: 26 %) ab.

Während es unter der Therapie mit APAP zu nahezu keiner Beeinflussung des REM-Schlafes kam, bewirkte die CPAP-Behandlung eine Anhebung des REM-Schlaf-Anteils an der TST von einem durchschnittlichen Wert knapp unterhalb der unteren Normgrenze auf einen Bereich im höheren normalen Bereich. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen konnte aber nach einem Jahr nicht nachgewiesen werden ($p_{\text{Folgeuntersuchung}} = 0,167$).

Der unterschiedliche Einfluss der Therapiesysteme wird auch in *Abbildung 18* dargestellt.

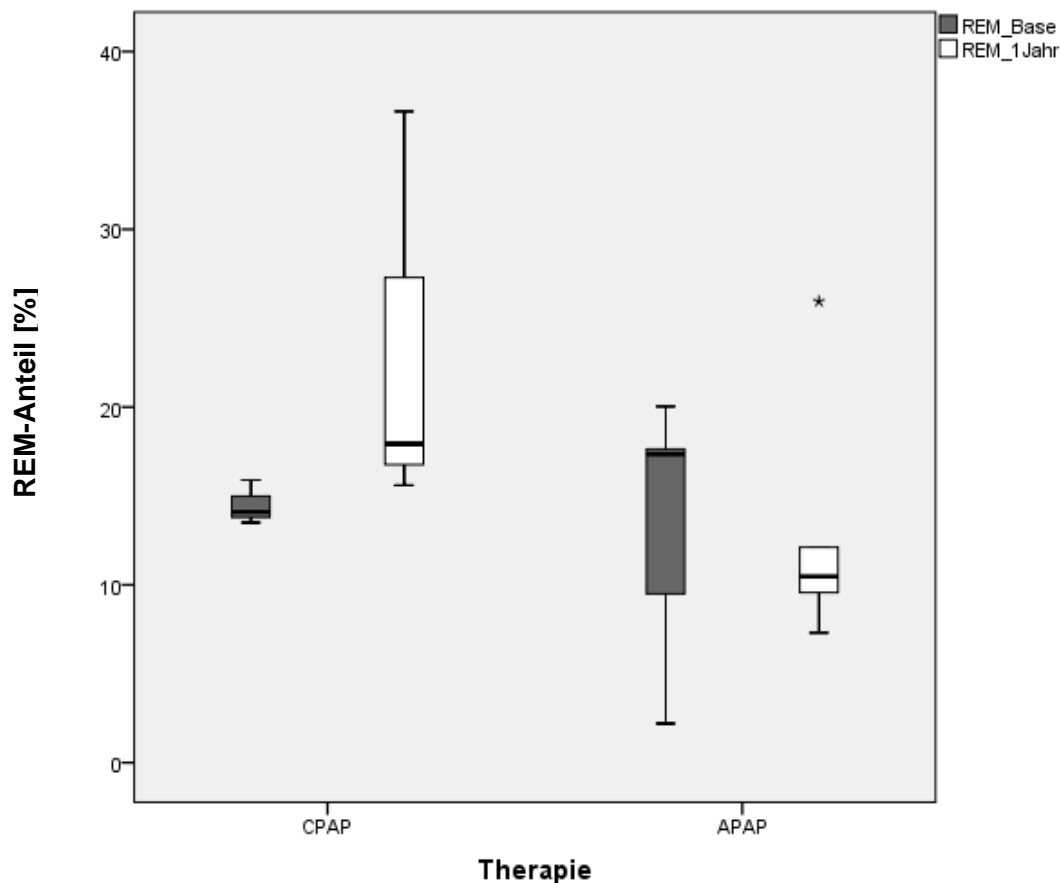


Abbildung 18: Beeinflussung des REM-Schlafs durch CPAP- vs. APAP-Therapie

4.2.2.2 N3-Schlaf

Eine Verlängerung der Dauer des Tiefschlafes konnte ebenfalls festgestellt werden: Bei der Erstvorstellung lag der Anteil des SWS beim gesamten Patientenkollektiv noch bei $14,97 \pm 11,38$ % (Min.: 0 %; Max.: 65 %). Dies entspricht der unteren Normgrenze.

Bei den acht polysomnographisch reevaluierten Patienten konnte der N3-Anteil mit $16,96 \pm 9,79$ % im unteren Normbereich in der Baseline-Untersuchung gemessen werden. Nach einem Jahr betrug er bei diesen Patienten $19,95 \pm 8,57$ % (Min.: 6,1 %; Max.: 32 %) und nahm damit um durchschnittlich $2,99 \pm 14,28$ % zu (Min.: -25,73 %; Max.: 13,01 %). Zu beiden Zeitpunkten lagen die Werte im physiologischen Bereich.

Wie schon in Bezug auf den REM-Schlaf schien vor allem die CPAP-Behandlung wirksam in der Beeinflussung des N3-Schlafs zu sein: Unter dieser Therapie wurde sein durchschnittlicher Anteil von $15,57 \pm 5,11$ % (Min.: 9,7 %; Max.: 19,0 %) um $10,67 \pm 2,99$ % (Min.: 7,30 %; Max.: 13,01 %) auf $26,24 \pm 5,37$ % (Min.: 21,4 %; Max.: 32 %) gesteigert. Die Beobachtung der Entwicklung des REM-Schlafs wiederholte sich folglich bei der Beobachtung des Tiefschlafs: Bei initialen Werten im Bereich der unteren Normgrenze zeigten sich nach einjähriger Therapie Werte im Bereich der oberen Normgrenze, der Anteil des Tiefschlafes konnte also ebenfalls durch CPAP stark angehoben werden.

Durch die Behandlung mit APAP konnte, wie bereits der REM-Schlaf, auch der Tiefschlaf bei den betroffenen fünf Patienten nicht positiv beeinflusst werden. Sein Anteil nahm innerhalb eines Jahres um durchschnittlich $-1,62 \pm 16,80$ % (Min.: -25,73 %; Max.: 12,90 %) ab. Initial wurde ein Mittelwert von $17,79 \pm 12,35$ % (Min.: 0 %; Max.: 31,8 %) gemessen, in der Kontrolluntersuchung ein Mittelwert von $16,17 \pm 8,16$ % (Min.: 6,1 %; Max.: 24,9 %). Der Anteil des Tiefschlafes lag jedoch trotz seiner Abnahme (wie auch schon in der Baseline-Untersuchung) im niedrig-normalen Bereich.

Die Beobachtung der stärkeren Effektivität von CPAP in Bezug auf die Schlafstadien konnte also nicht nur in der Analyse des REM-Schlafs, sondern auch in der Analyse des Tiefschlafs gemacht werden (siehe hierzu auch *Abbildung 19*). Jedoch erwies sich auch hier der Unterschied als nicht signifikant ($p_{\text{Folgenuntersuchung}} = 0,110$).

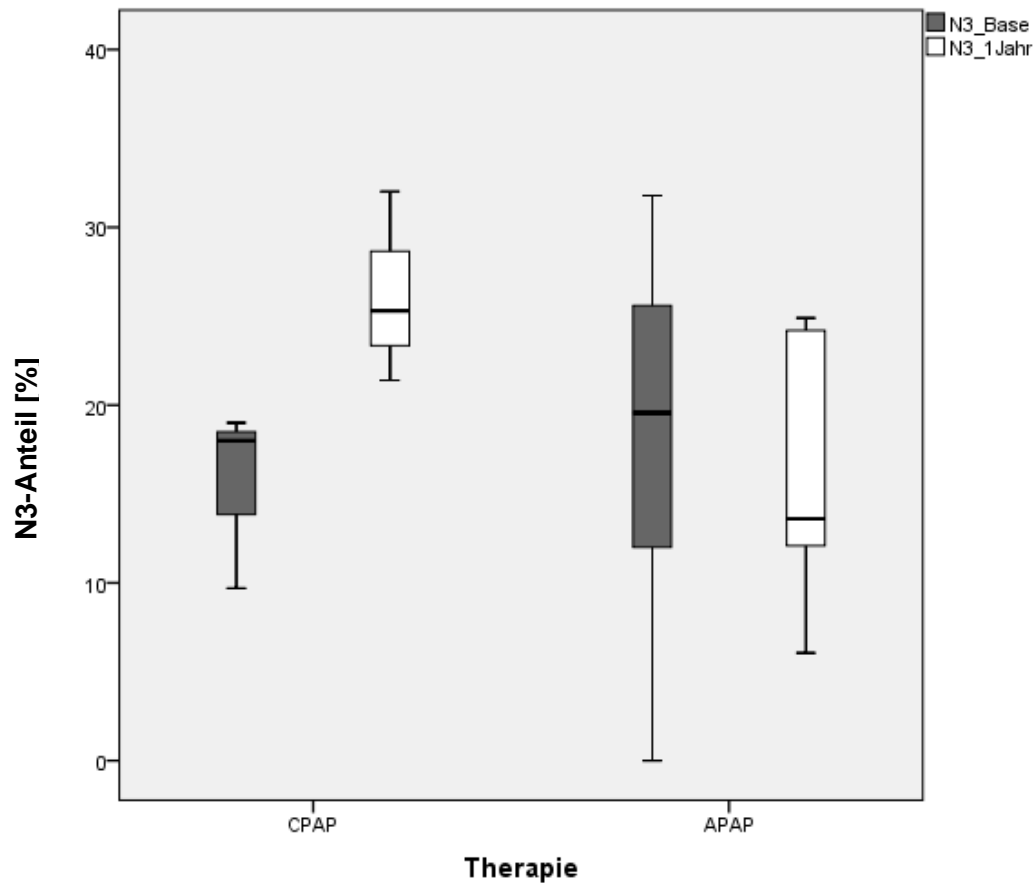


Abbildung 19: Beeinflussung des Tiefschlafs durch CPAP- vs. APAP-Therapie

Zusammenfassend konnte eine stärkere, aber nicht signifikante Beeinflussung der Schlafarchitektur, insbesondere des REM- und des Tiefschlafes, durch CPAP-Systeme nachvollzogen werden. Der Anteil beider Schlafphasen an der Gesamtschlafdauer konnte durch eine CPAP-Behandlung gesteigert werden. Unter der Therapie mit APAP kam es hingegen zu einer Abnahme bzw. keiner Beeinflussung der Anteile.

4.2.3 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Neben nächtlichen Atemaussetzern zählt vor allem Tagesmüdigkeit zu den Kardinalsymptomen der obstruktiven Schlafapnoe (40). Während die Atemaussetzer durch die Messung des AHI in der Polysomnographie bzw. Polygraphie objektivierbar sind, erfolgt die Messung der Tagesmüdigkeit durch einen Patientenfragebogen, die in 3.1.1.3 bereits beschriebene Epworth Sleepiness Scale.

Die Bearbeitung des ESS-Fragebogens durch Patienten der CPAP-Gruppe bei Erstuntersuchung führte zu einem Mittelwert von $10,80 \pm 4,30$ Punkten (Median: 11 Punkte bei einem minimalen Punktwert von 1 Punkt und einem maximalen Punktwert von 19 Punkten), der einer mittelgradig erhöhten Tagesschläfrigkeit entspricht.

In der APAP-Gruppe lagen die ESS-Werte bereits bei der Erstuntersuchung nicht im pathologischen Bereich bei einem Mittelwert von $8,68 \pm 4,98$ Punkten (Median: 8 Punkte; Min.: 2 Punkte; Max.: 24 Punkte), also einem Wert im Bereich der hochnormalen Tagesschläfrigkeit. Die ESS-Punktwerte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Therapiegruppen ($p_{\text{Erstuntersuchung}} = 0,080$ im T-Test bei Normalverteilung).

Nach Auswertung der Fragebögen zur Tagesschläfrigkeit stellte sich die Verteilung der Patienten anhand ihrer Tagesschläfrigkeit gemäß *Abbildung 20* dar:

4 Patienten (13,3 %) aus der CPAP-Gruppe zeigten eine niedrignormale Tagesschläfrigkeit, 9 Patienten (30 %) eine hochnormale Tagesschläfrigkeit, 4 Patienten (13,3 %) eine leicht erhöhte Tagesschläfrigkeit, 10 Patienten (33,3 %) und somit die Mehrheit der CPAP-Patienten eine mittelgradig erhöhte Tagesschläfrigkeit und 3 Patienten (10 %) eine stark erhöhte Tagesschläfrigkeit. 13 von 30 Werten waren per definitionem normwertig (43 %), 17 Werte pathologisch (57 %).

Jeweils 11 Patienten (35,5 %) aus der APAP-Gruppe wiesen eine niedrignormale bzw. hochnormale Tagesschläfrigkeit auf und machten somit den Großteil dieser Gruppe aus. Je 3 Patienten (9,7 %) litten unter einer leicht bis stark erhöhten Tagesschläfrigkeit. Folglich waren 22 von 31 Werten normal (71 %) und 9 von 31 Werten pathologisch (21 %).

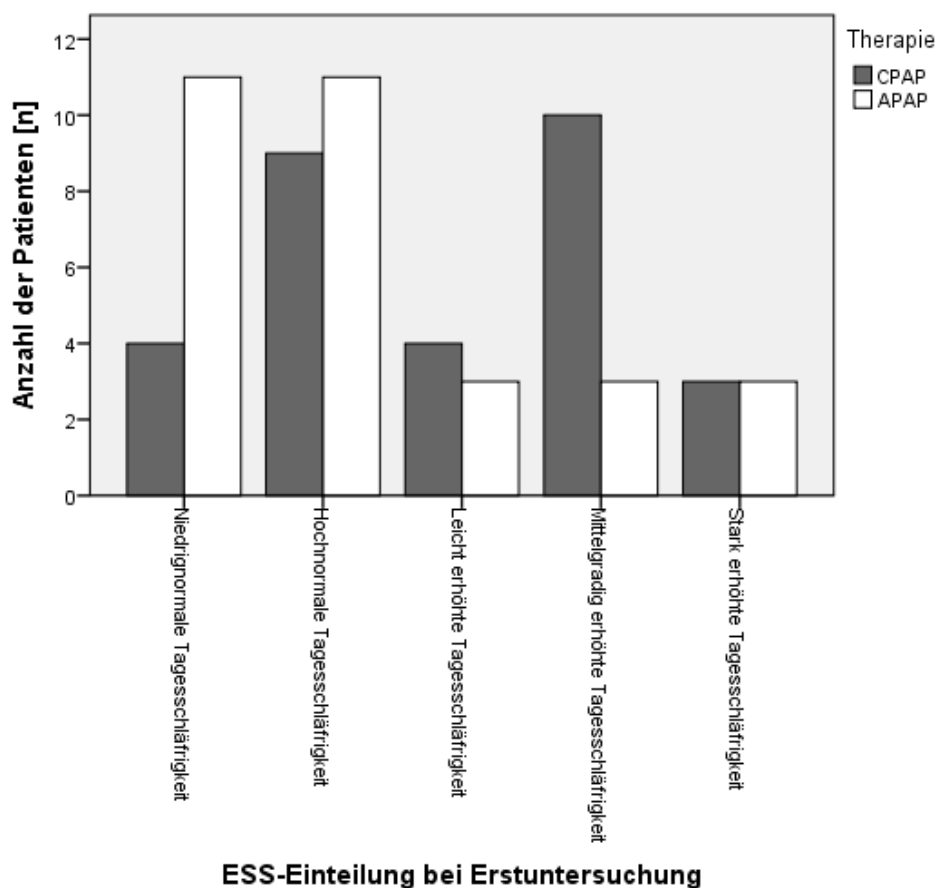


Abbildung 20: ESS-Einteilung bei Erstuntersuchung

Die CPAP-Therapie bewirkte innerhalb eines Jahres eine Abnahme des ESS-Score-Mittelwertes von $10,80 \pm 4,30$ Punkte um $-5,33$ Punkte (49 %) auf $5,47 \pm 4$ Punkte (Min.: 0 Punkte; Max.: 16 Punkte).

Die Reduktion des Medians erfolgte von 11 Punkten um $-4,50$ Punkte auf 4 Punkte.

Die Nachtbeatmungstherapie mit CPAP konnte somit innerhalb eines Jahres bei anfänglicher leicht erhöhter Tagesschläfrigkeit eine normalhohe Tagesschläfrigkeit erreichen.

Nach einjähriger APAP-Nutzung ergab die Reevaluation der ESS folgendes Ergebnis: Der Mittelwert reduzierte sich von $8,68 \pm 4,98$ Punkten um $-2,26$ Punkte (26 %) auf $6,42 \pm 4,74$ Punkte (Reduktion des Medians von 8 Punkten um -1 Punkt auf 5 Punkte). Folglich bestand im Vergleich zur Voruntersuchung nach wie vor eine hochnormale Tagesschläfrigkeit.

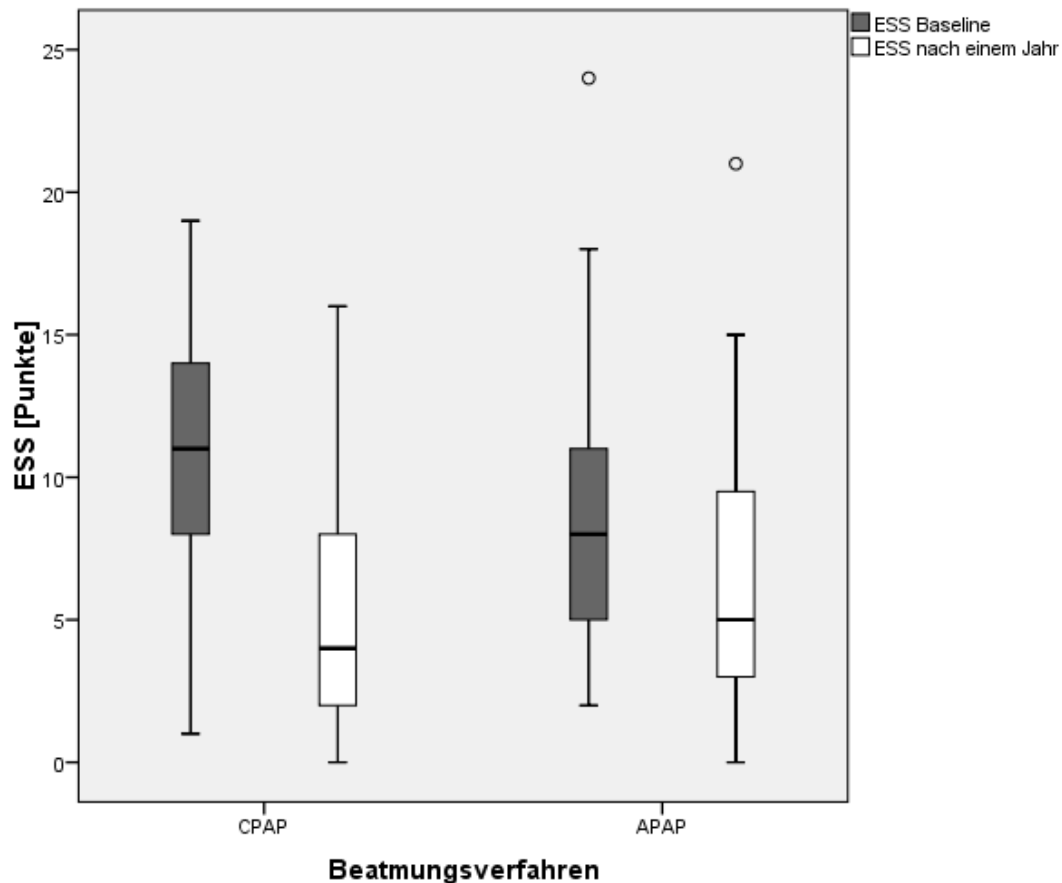


Abbildung 21: Entwicklung des ESS-Scores innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP

Durch die CPAP-Therapie konnte im Vergleich zur APAP-Therapie, wie auch *Abbildung 21* zeigt, eine stärkere Reduktion des ESS-Scores erreicht werden, zwischen den beiden Beatmungsverfahren CPAP/APAP lag aber kein signifikanter Unterschied im Einfluss auf den ESS-Score in der Folgeuntersuchung vor ($p_{\text{Folgeuntersuchung}} = 0,376$ im Mann-Whitney-U-Test). Der Vergleich von *Abbildung 20* und *Abbildung 22* zeigt die Umverteilung der ESS-Kategorien durch den Effekt der Beatmungsverfahren:

Pathologische ESS-Werte wurden nach einjähriger CPAP-Therapie nur noch in 3 von 30 Fällen (10 %) angegeben. Hierbei wurde zweimal eine stark erhöhte Tagesschläfrigkeit (6,7 %) und einmal eine mittelgradig erhöhte Tagesschläfrigkeit (3,3 %) angegeben. 9 (30 % der CPAP-Patienten) der 27 Patienten mit normalen ESS-Werten (90 % mit normalen ESS-Werten) klagten nach einem Jahr über eine hochnormale Tagesschläfrigkeit, bei 18 Patienten (60 %) bestand eine niedrignormale Tagesschläfrigkeit.

Die APAP-Therapie zeigte im Vergleich mit der CPAP-Therapie einen geringen Einfluss auf die Verteilung in die ESS-Kategorien. 7 Patienten (23 %) wiesen immer noch pathologische Werte auf, hierunter 1 Patient (3,2 %) eine stark erhöhte Tagesschläfrigkeit, 2 Patienten

(6,5 %) eine mittelgradig erhöhte Tagesschläfrigkeit und 4 Patienten (12,9 %) eine hochnormale Tagesschläfrigkeit. Normale Werte gaben 24 der 31 Patienten (77 %) an, 7 der 24 Patienten (22,6 %) beantworteten den Fragebogen im Sinne einer hochnormalen Tagesschläfrigkeit, in 17 Fällen (54,8 %) ergab die Auswertung der Bögen eine niedrignormale Tagesschläfrigkeit.

Unter dem Einfluss der CPAP-Therapie zeigten sich somit nach einem Jahr mehr normale Werte (90 % der CPAP-Patienten) als unter dem Einfluss der APAP-Therapie (77 % der APAP-Patienten).

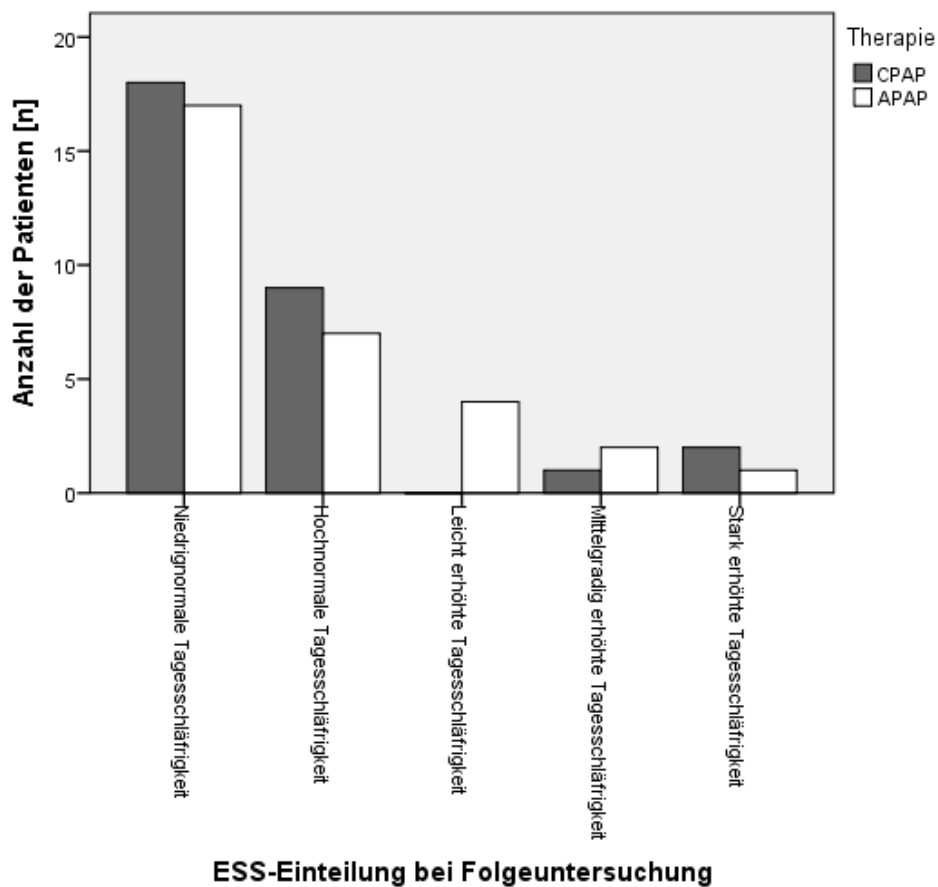


Abbildung 22: ESS-Einteilung bei Folgeuntersuchung

4.2.4 Mittlerer Beatmungsdruck

In der Follow-Up-Untersuchung nach einem Jahr unter Beatmungstherapie wurden die Beatmungsdrücke, die von den jeweiligen Therapiegeräten aufgebaut wurden, im Verlauf der Untersuchungsnacht aufgezeichnet. Aus den aufgezeichneten Beatmungsdrücken konnte dann im Anschluss der mittlere Druck (50. Druckperzentil), der in der Nacht zur Beatmung notwendig war, errechnet werden.

Bei der Kontrolluntersuchung der Patienten nach einjähriger Behandlung mit CPAP-Nachtbeatmungsgerät lag der in der Polysomnographie/Polygraphie gemessene mittlere Beatmungsdruck bei einem Mittelwert von $8,17 \pm 1,78$ mbar (Min.: 4 mbar; Max.: 11 mbar), bei APAP-Therapie bei einem Mittelwert von $8,23 \pm 2,19$ mbar (Min.: 4 mbar; Max.: 13 mbar). Während der mediane Beatmungsdruck unter CPAP-Therapie mit 8 mbar bestimmt wurde, lag der mediane Beatmungsdruck unter APAP-Therapie minimal höher bei 9 mbar (vergleiche auch mit *Abbildung 23*).

Folglich konnte kein Unterschied in den aufgebauten Beatmungsdrücken zwischen den angewandten Beatmungsverfahren ermittelt werden.

Auch der T-Test bei unabhängigen Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Therapiegruppen ($p = 0,908$).

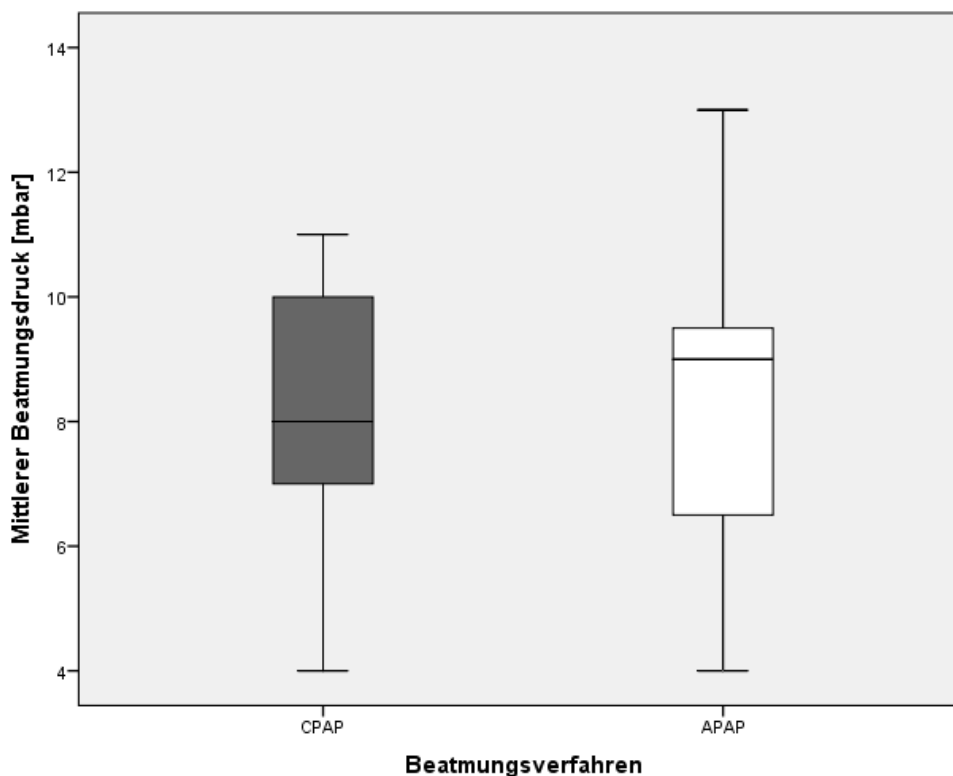


Abbildung 23: Vergleich des mittleren Beatmungsdrucks der Therapiegruppen CPAP vs. APAP

Eine auf 0,01-Niveau ($p < 0,001$) signifikante Korrelation ($r_s = 0,479$) zwischen der Höhe des mittleren Beatmungsdrucks und dem BMI bei Erstuntersuchung zeigt *Abbildung 24*.

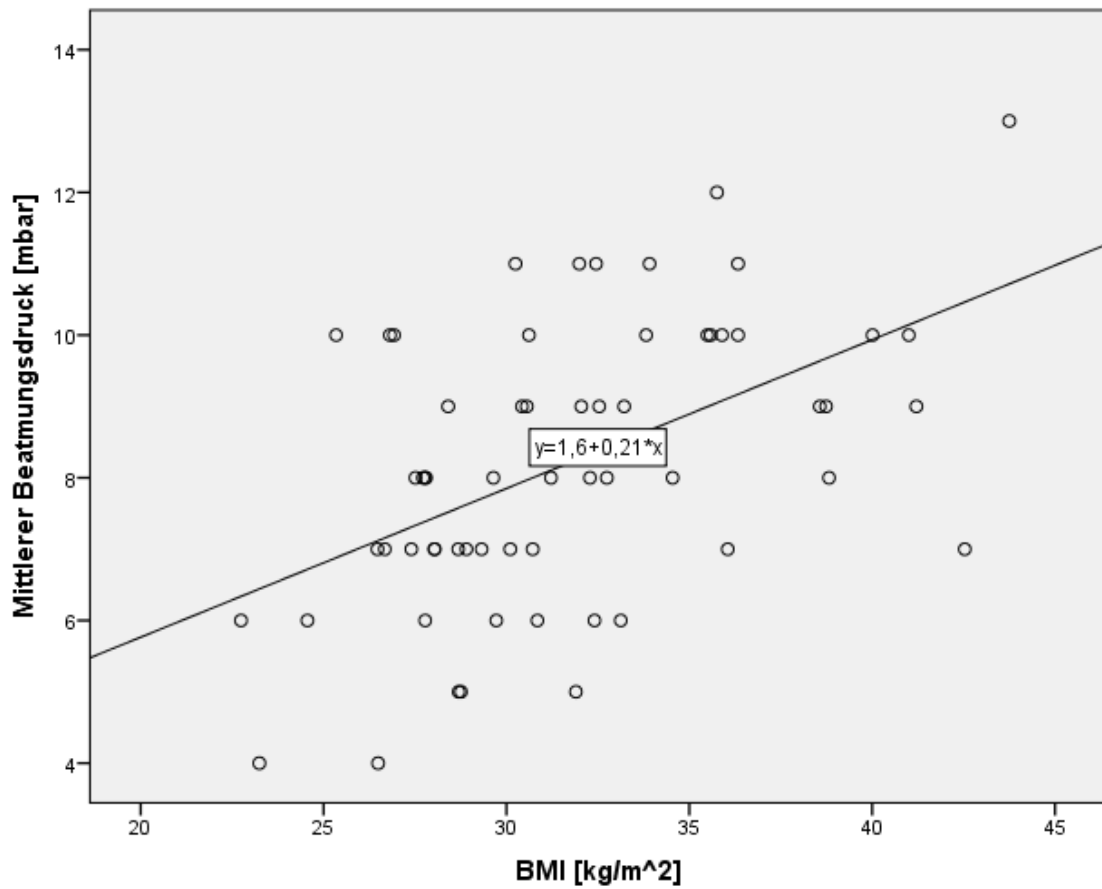


Abbildung 24: Spearman-Korrelation des BMI bei Erstuntersuchung und des mittleren Beatmungsdrucks

Auch zwischen dem BMI nach einem Jahr und dem mittleren Beatmungsdruck zeigte sich eine Korrelation auf 0,01-Niveau ($p = 0,01$; $r_s = 0,404$), wie auch *Abbildung 25* zeigt.

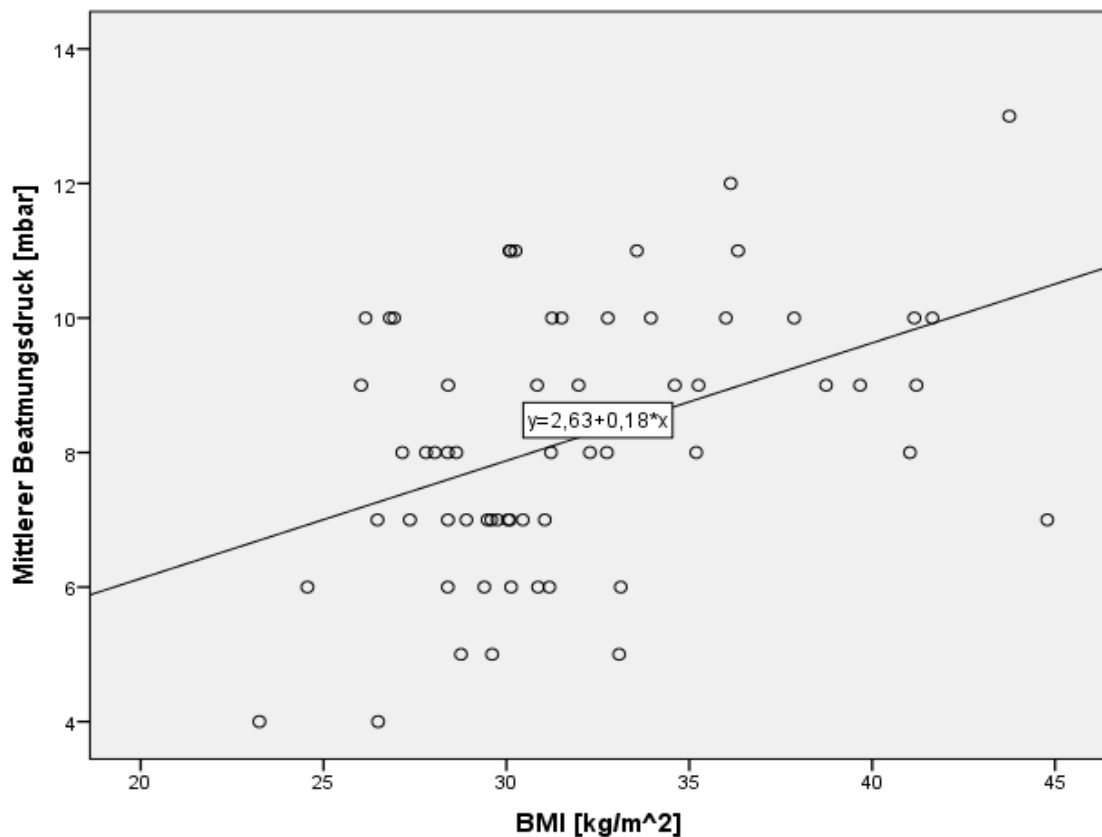


Abbildung 25: Spearman-Korrelation des BMI bei Folgeuntersuchung und des mittleren Beatmungsdrucks

Aus diesen Korrelationen lässt sich erkennen, dass ein höherer BMI einen höheren Beatmungsdruck erfordert.

Zudem korrelierte der AHI bei Erstuntersuchung auf 0,05-Niveau ($p = 0,015$) mit dem mittleren Beatmungsdruck ($r_s = 0,310$). Bei der Folgeuntersuchung nach einem Jahr bestand keine Korrelation mehr zwischen AHI und Beatmungsdruck.

Je höher also der initiale AHI in der Erstuntersuchung gemessen wurde, desto höhere Werte betrug der zur Ventilation benötigte Beatmungsdruck.

4.3 SEKUNDÄRE WIRKSAMKEITSPARAMETER

4.3.1 Apnoe-Index und Hypopnoe-Index

Zusätzlich zur Messung des Apnoe-Hypopnoe-Indexes erfolgte sowohl in der Polygraphie/Polysomnographie bei der Erstuntersuchung als auch in der Polygraphie/Polysomnographie bei der Folgeuntersuchung die differenzierte Messung des Apnoe-Indexes und des Hypopnoe-Indexes.

Bei einem initialen Apnoe-Index von $18,18 \pm 20,81/h$ (Min.: 0,70/h; Max.: 73,30/h) konnte die CPAP-Therapie eine Abnahme um $-16,90 \pm 21,23/h$ (entspricht 93 %) auf $1,28 \pm 1,38/h$ (Min.: 0,00/h; Max.: 6,00/h) bewirken.

Der Hypopnoe-Index konnte durch diese Therapie um $-9,87 \pm 11,91/h$ (entspricht 51 %) von $19,41 \pm 12,53/h$ (Min.: 0,50/h; Max.: 52,60/h) auf $9,54 \pm 6,47/h$ (Min.: 0,40/h; Max.: 31,80/h) gesenkt werden.

Durch APAP-Therapie erfolgte eine Reduktion des Apnoe-Indexes von $11,57 \pm 15,36/h$ (Min.: 0,00/h; Max.: 63,90/h) um $-10,79 \pm 15,46/h$ (entspricht 93 %) auf $0,77/h \pm 0,90$ (Min.: 0,00/h; Max.: 3,50/h).

Bei der Kontrolluntersuchung konnte in der APAP-Gruppe ein Hypopnoe-Index von $6,62 \pm 3,35/h$ (Min.: 1,00/h; Max.: 13,20/h) bei einem initialen Hypopnoe-Index von $18,83 \pm 16,92/h$ (Min.: 0,20/h; Max.: 66,70/h) gemessen werden. Dies entspricht einer Änderung um durchschnittlich $-12,21 \pm 16,91/h$ (entspricht 65 %).

Sowohl bei der Erst- als auch bei der Follow-Up-Untersuchung nach einem Jahr unterschieden sich die mittleren Ränge des Apnoe- ($p_{\text{Erstuntersuchung}} = 0,540$, $p_{\text{Folgeuntersuchung}} = 0,122$) und des Hypopnoe-Indexes ($p_{\text{Erstuntersuchung}} = 0,327$, $p_{\text{Folgeuntersuchung}} = 0,072$) zwischen den Therapiegruppen nicht signifikant.

Auch im Effekt, den beide Therapieverfahren auf den Apnoe-Index hatten, unterschieden sich diese nicht, da beide Geräte eine Abnahme des Indexes um jeweils 93 % des Ausgangswertes bewirkten.

Bezüglich der Abnahme des Hypopnoe-Indexes zeigte das APAP-Gerät einen leicht stärkeren Effekt als das CPAP-Gerät mit einer Reduktion um 65 % im Vergleich zu 51 %.

Abbildung 26 (Apnoe-Index) und *Abbildung 27* (Hypopnoe-Index) verdeutlichen den beinahe gleichwertigen Effekt beider Therapiegeräte auf die Indices.

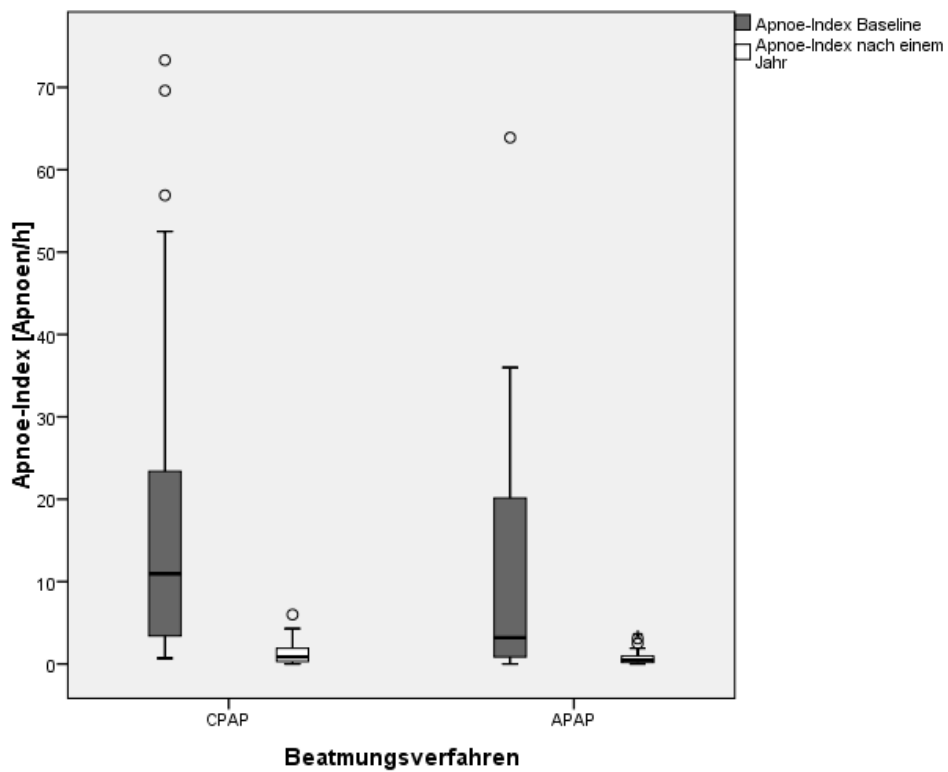


Abbildung 26: Entwicklung des Apnoe-Indexes innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP

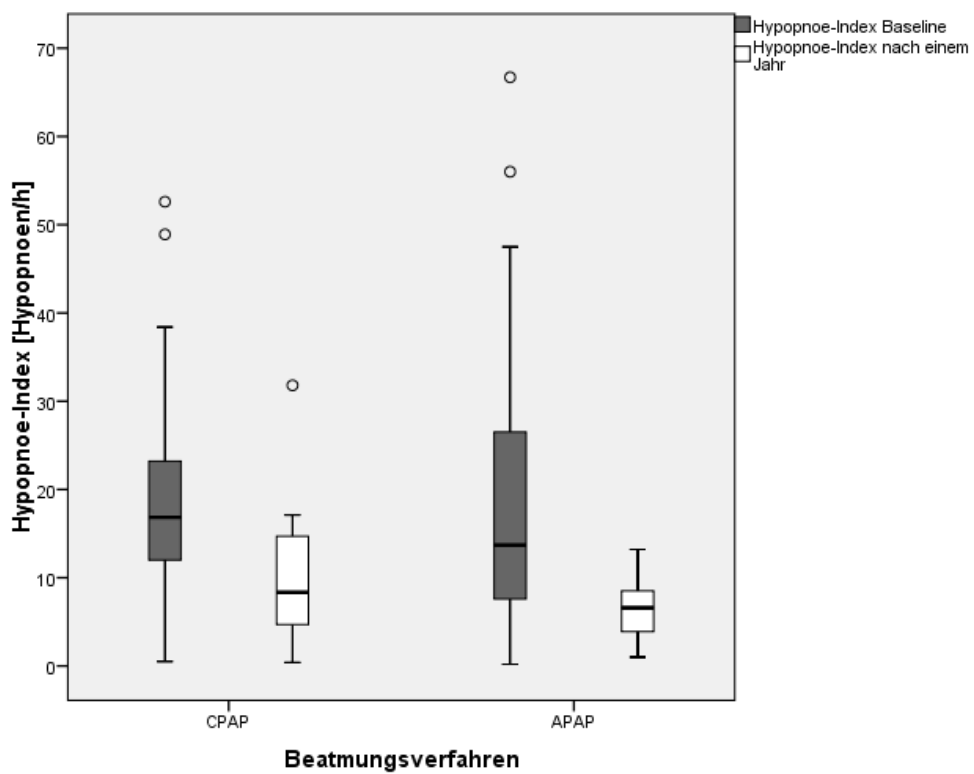


Abbildung 27: Entwicklung des Hypopnoe-Indexes innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP

4.3.2 Längste Apnoedauer

Neben der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen (Angabe in AHI, Apnoe-Index und Hypopnoe-Index) konnte mittels Polygraphie bzw. Polysomnographie ebenfalls die Dauer der jeweiligen Apnoen, also der vollständigen Atemaussetzer, ermittelt werden. Die Angabe der Apnoedauer erfolgt in Sekunden (Sek).

Die längste Apnoedauer wurde vor Einstellung mit CPAP-Therapie mit einem Mittelwert von $46,13 \pm 21,80$ Sek (Min.: 10 Sek; Max.: 118 Sek) gemessen.

Vor Einstellung mit APAP-Therapie zeigte die Messung eine durchschnittliche Apnoedauer von $36,68 \pm 25,82$ Sek (Min.: 0 Sek; Max.: 104 Sek), die knapp nicht signifikant ($p_{\text{Erstuntersuchung}} = 0,053$) um etwa zehn Sekunden kürzer war als in der Vergleichsgruppe.

Nach einem Jahr unter CPAP-Therapie betrug der Mittelwert der längsten Apnoedauer $19,60 \pm 21,15$ Sek (Min.: 0 Sek; Max.: 114 Sek). Dies entspricht einer Änderung um durchschnittlich $-26,53 \pm 32,02$ Sek (entspricht 58 %). Der Median wurde von 49 Sek um -26 Sek (entspricht 53 %) auf 18 Sek reduziert.

Nach einjähriger Therapie mit APAP wurde ein Mittelwert von $15,65 \pm 11,27$ Sek (Min.: 0,0 Sek; Max.: 47,0 Sek) und somit eine Änderung um $-21,03 \pm 23,64$ Sek (entspricht 57 %) registriert, dies entspricht einer Reduktion des Baseline-Medians von 28 Sek um -14 Sek auf 15 Sek (Reduktion um 50 %).

Zwar stellte sich die Dauer der längsten gemessenen Apnoe in der APAP-Gruppe nach einem Jahr niedriger dar als in der CPAP-Gruppe, jedoch lag bereits der Ausgangswert in dieser Gruppe in einem kürzeren Bereich als der in der CPAP-Gruppe. Vielmehr entsprach die relative Differenz unter APAP-Therapie (57 %) beinahe exakt der relativen Differenz unter CPAP-Therapie (58 %), beide Beatmungsverfahren vermochten somit die Dauer der längsten Apnoe in gleichem Ausmaß zu reduzieren und es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieoptionen ($p_{\text{Folgeuntersuchung}} = 0,664$ im Mann-Whitney-U-Test).

4.3.3 Schnarchzeit

Über Mikrofone, die am Kinn der Patienten angebracht wurden, konnten in der Polygraphie bzw. Polysomnographie Schnarchsignale detektiert werden. Im Anschluss konnte die gesamte Dauer, während der Schnarchsignale aufgenommen werden konnte, aufsummiert und die insgesamt Schnarchzeit errechnet werden. Die Angabe der Schnarchzeit erfolgt in Minuten (min).

Bei einer durchschnittlichen Baseline-Schnarchzeit von $141,78 \pm 97,58$ min (Min.: 0 min; Max.: 302 min) wurde in der CPAP-Therapiegruppe nach einem Jahr ein Mittelwert von $24,39 \pm 34,32$ min (Min.: 0,03 min.; Max.: 128,81 min) erzielt. Die mittlere Abnahme betrug folglich $-117,39 \pm 99,73$ min (entspricht 83 %).

In der APAP-Kohorte wurde bei einem Baseline-Wert von $115,55 \pm 149,59$ min (Min.: 0min; Max.: 617,30 min) eine Änderung der Schnarchzeit um $-99,27 \pm 40,27$ min (entspricht 86 %) auf $16,28 \pm 22,52$ min (Min.: 0 min; Max.: 78,88 min).

Bei vergleichbar hohen Ausgangswerten, zwischen denen kein signifikanter Unterschied bestand ($p_{\text{Erstuntersuchung}} = 0,093$ im Mann-Whitney-U-Test), zeigte sich auch bezüglich der Reduktion der Schnarchzeit ein beinahe identischer Effekt der Beatmungsverfahren CPAP (Reduktion um 83 %) und APAP (Reduktion um 86 %), sodass auch nach einem Jahr kein signifikanter Unterschied zwischen den Schnarchzeiten in den jeweiligen Therapiegruppen nachgewiesen werden konnte ($p_{\text{Folgeuntersuchung}} = 0,718$ im Mann-Whitney-U-Test).

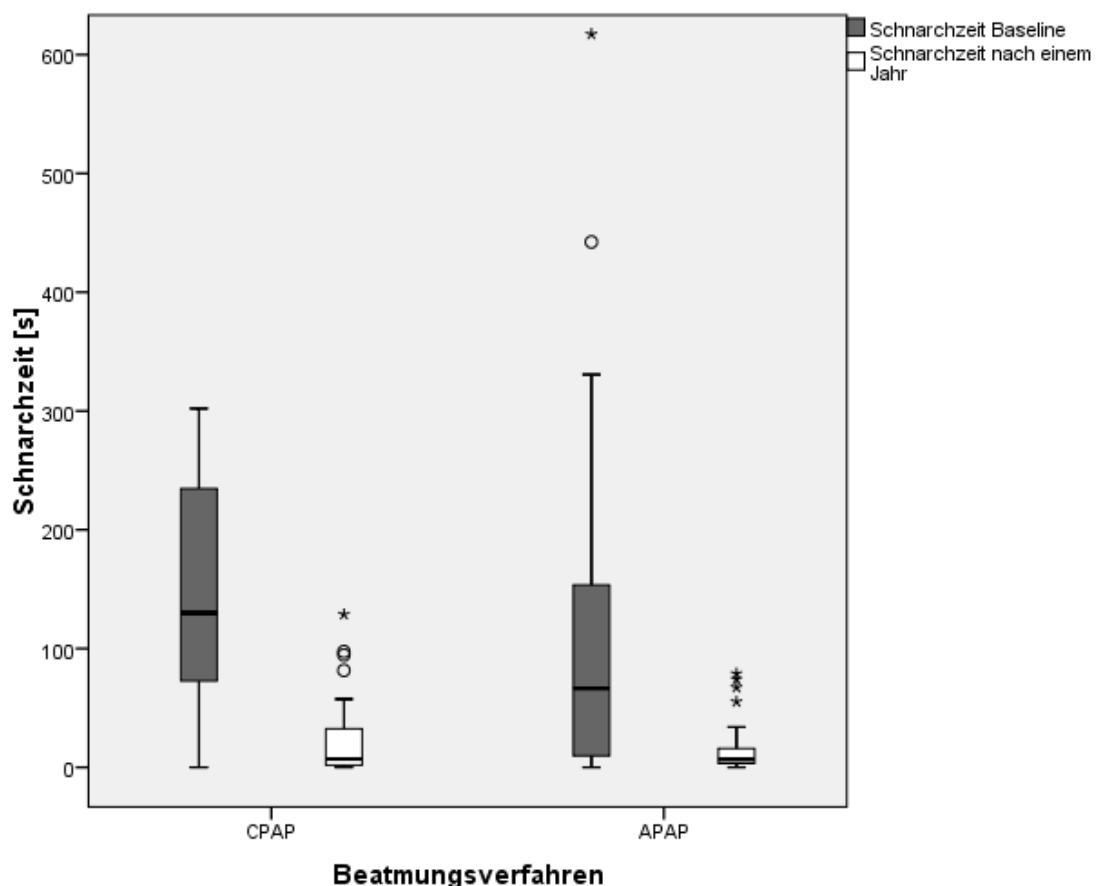


Abbildung 28: Entwicklung der Schnarchzeit innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP

4.3.4 Mittlere und minimale Sauerstoffsättigung

Per definitionem gehen Apnoen bzw. Hypopnoen mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um $\geq 3\%$ einher. Aus diesem Grund wurde mittels Pulsoxymetrie in der Erst- und Folgeuntersuchung die mittlere und minimale Sauerstoffsättigung bestimmt.

Abbildung 29 und Abbildung 30 bieten eine schematische Darstellung der im Folgenden beschriebenen Veränderungen.

Bei der Erstuntersuchung der Patienten, die später mit einem CPAP-Gerät eingestellt werden sollten, betrug die mittlere O_2 -Sättigung $92,53 \pm 2,16\%$ (Min.: 88 %; Max.: 97 %).

Durch die Therapie wurde ein Anstieg der mittleren O_2 -Sättigung um $0,90 \pm 2,12\%$ auf $93,43 \pm 2,24\%$ (Min.: 87%; Max.: 96%) bei der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr festgestellt.

Durch die Therapie mit einem APAP-Gerät nahm die mittlere O_2 -Sättigung von $93,03 \pm 2,06\%$ (Min.: 88 %; Max.: 96 %) um $1,06 \pm 1,93\%$ auf einen Mittelwert von $94,10 \pm 1,80\%$ (Min.: 88 %; Max.: 96 %) zu.

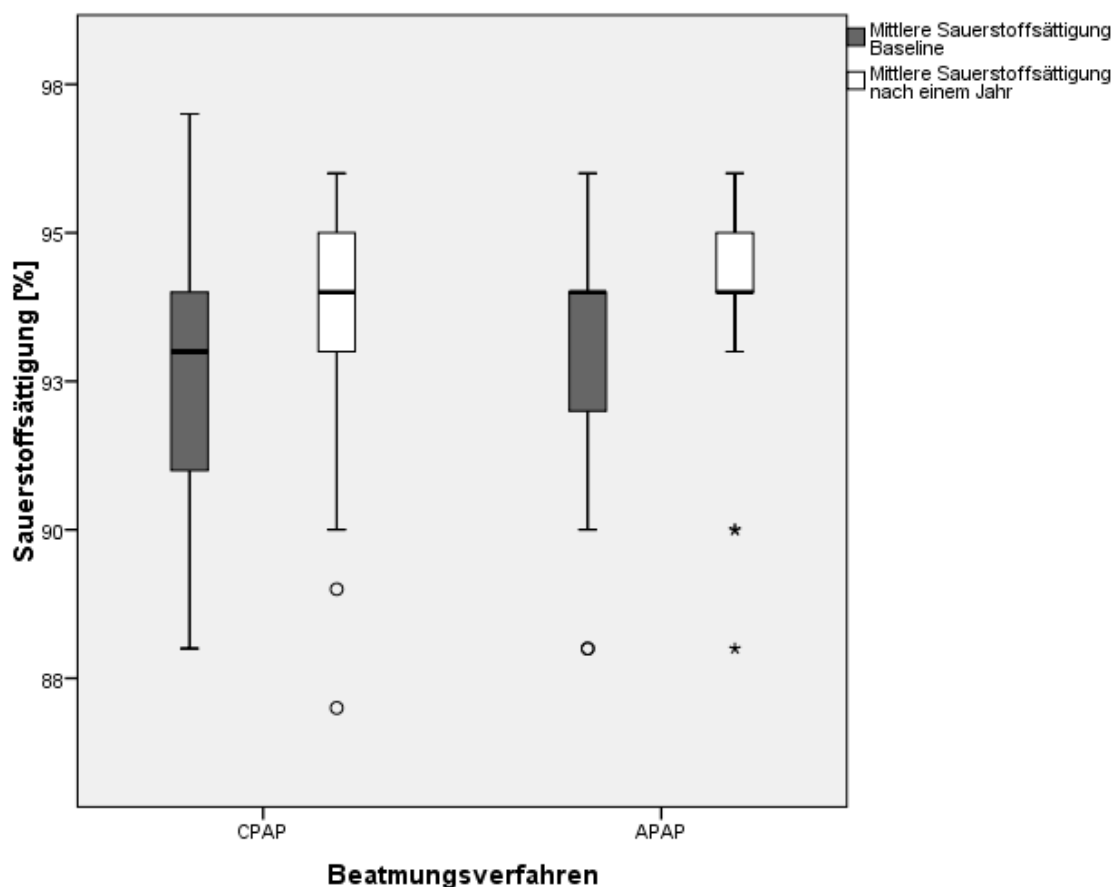


Abbildung 29: Entwicklung der mittleren Sauerstoffsättigung innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP

Vor Einleitung der PAP-Therapie bestand kein signifikanter Unterschied in der mittleren Sauerstoffsättigung beider Therapiegruppen ($p_{\text{Erstuntersuchung}} = 0,243$).

Gemessen am Ausgangssättigungswert betrug die Zunahme in der CPAP-Therapiegruppe ca. 1 %, in der APAP-Gruppe ebenfalls. Folglich bestand kein Unterschied zwischen den Beatmungsverfahren bezüglich des Einflusses auf die mittlere Sauerstoffsättigung, auch der Mann-Whitney-U-Test zeigte keinen signifikanten Unterschied ($p_{\text{Folgeuntersuchung}} = 0,255$).

Eine minimale O_2 -Sättigung von durchschnittlich $77,20 \pm 9,96$ % (Min.: 56 %; Max.: 89 %) wurde bei der Erstuntersuchung in der CPAP-Gruppe festgestellt, in der APAP-Gruppe lag sie bei $75,39 \pm 17,83$ % (Min.: 24 %; Max.: 91 %). Ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab sich somit nicht ($p_{\text{Erstuntersuchung}} = 0,474$).

Die ca. einjährige Therapie mit einem Nachtbeatmungsgerät bewirkte in der CPAP-Gruppe eine Zunahme der minimalen O_2 -Sättigung auf $81,00 \pm 9,07$ % (Min.: 56 %; Max.: 91 %) und in der APAP-Gruppe auf $84,19 \pm 3,66$ % (Min.: 77 %; Max.: 90 %).

In Relation zur minimalen Baseline-Sauerstoffsättigung konnte in der CPAP-Gruppe eine relative Zunahme um ca. 5 %, in der APAP-Gruppe um ca. 11 % festgestellt werden.

Unter APAP-Therapie konnte die minimale Sauerstoffsättigung somit stärker angehoben werden als unter CPAP-Therapie. Die minimalen Sättigungen nach einem Jahr unterschieden sich aber nicht signifikant ($p_{\text{Folgeuntersuchung}} = 0,582$).

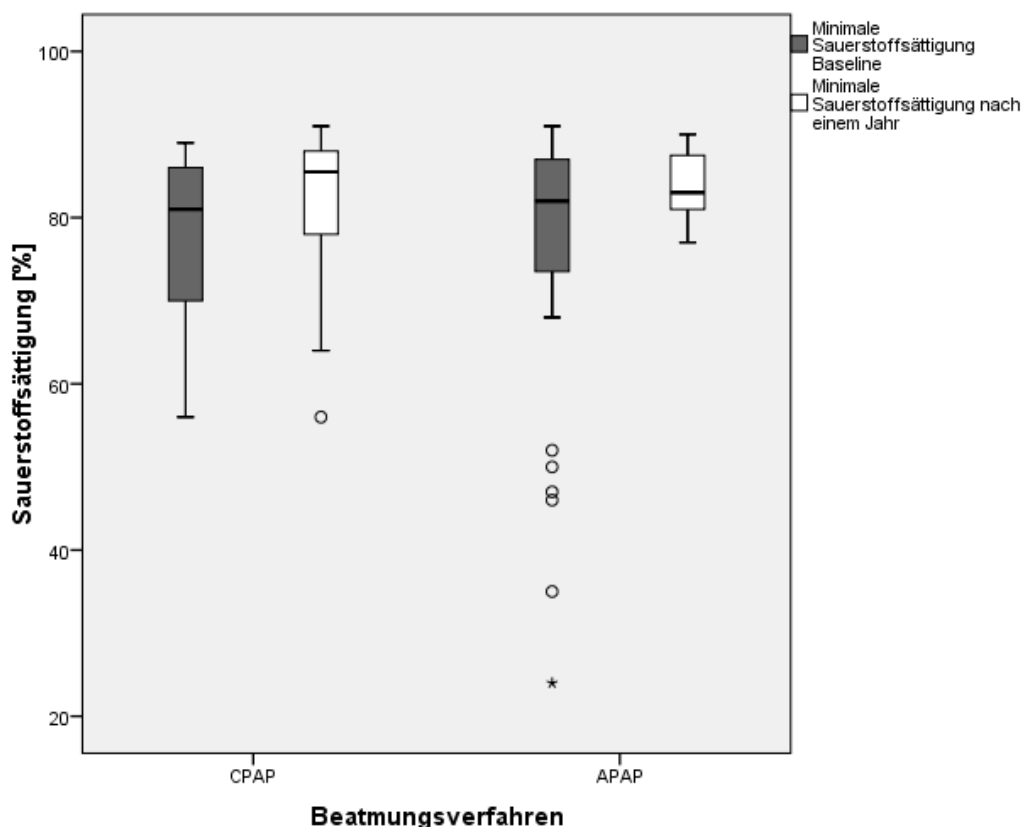


Abbildung 30: Entwicklung der minimalen Sauerstoffsättigung innerhalb eines Therapiejahres unter den Beatmungsverfahren CPAP vs. APAP

4.3.5 Nutzungsdauer

Die Compliance (Therapieadhärenz) der Patienten wurde anhand der Dauer, mit der das Gerät nachts genutzt wurde, bemessen. Hierzu wurde mittels des Fragebogens zur Therapiekontrolle die Anzahl der Nächte, in denen das Gerät getragen wurde, und die Anzahl der Nutzungsstunden pro Nacht erfragt. Das errechnete Produkt entspricht der Nutzungsdauer pro Woche.

Bei Tragen eines CPAP-Gerätes lag die durchschnittliche Nutzungsdauer pro Woche nach einem Jahr bei $6,77 \pm 0,74$ Nächten pro Woche (Min.: 3,50 Nächte/Woche; Max.: 7 Nächte/Woche) und $7,35 \pm 1,31$ Stunden pro Nacht (Min.: 4,50 h; Max.: 10 h). Das entspricht einer Gerätenutzung von $49,62 \pm 10,21$ Stunden pro Woche (Min.: 28 h; Max.: 70 h).

Bei Nutzung eines APAP-Gerätes lag der durchschnittliche Gebrauch bei $6,82 \pm 0,59$ Nächten pro Woche (Min.: 4 Nächte/Woche; Max.: 7 Nächte pro Woche) und $7,06 \pm 1,52$ Stunden pro Nacht (Min.: 3 h; Max.: 8 h). Die durchschnittliche Gerätenutzung betrug somit $47,21 \pm 11,82$ Stunden pro Woche (Min. 20 h; Max.: 56 h).

Die Nutzungsdauer und somit die Compliance kann unter beiden Beatmungsverfahren als gleichwertig angesehen werden, dies unterstreicht auch *Abbildung 31*.

Auch im Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen mit CPAP- und APAP-Beatmung ($p = 0,663$).

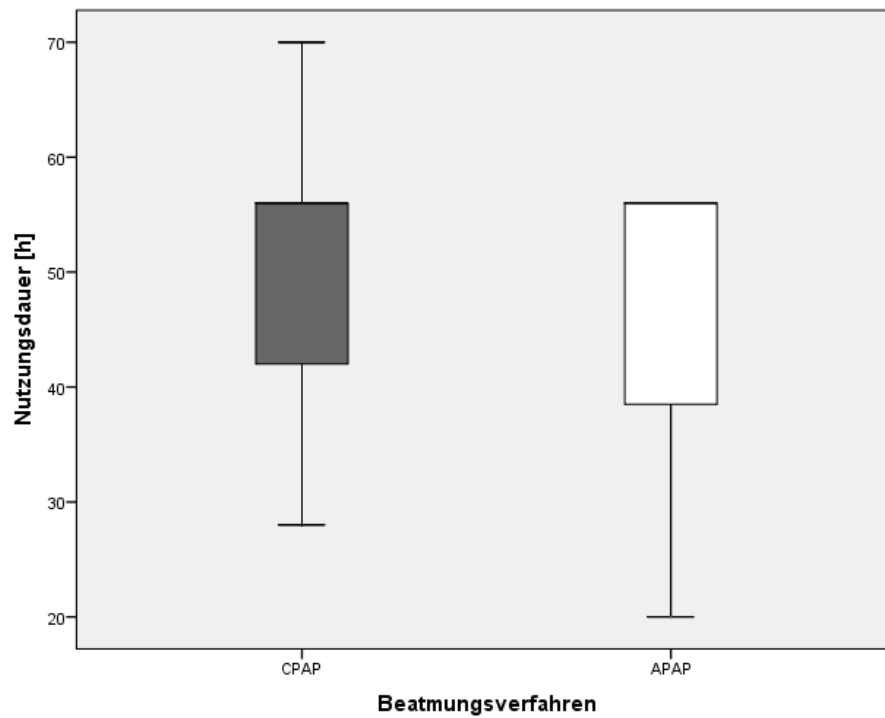


Abbildung 31: Compliance in den Therapiegruppen CPAP vs. APAP

4.3.6 Blutdruck

Aufgrund der hohen kardiovaskulären Komorbidität der obstruktiven Schlafapnoe empfahl sich auch die Auswertung der Entwicklung systolischer und diastolischer Blutdruckwerte innerhalb eines Jahres mit CPAP- bzw. APAP-Behandlung.

Zur Klassifikation der gemessenen Werte wurde die Definition und Klassifikation der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der Deutschen Hochdruckliga e.v. (DHL)[®] herangezogen (siehe *Abbildung 32*).

Tabelle 3: Definition und Klassifikation von Praxisblutdruck (mmHg) ^a			
Kategorie	Systolisch		Diastolisch
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

^aDie Blutdruckkategorie ist definiert durch den jeweilig höheren systolischen oder diastolischen Blutdruck. Der isolierte systolische Hypertonus wird in Grad 1, 2 oder 3 eingeteilt, je nachdem wie hoch die systolischen Blutdruckwerte sind.

Abbildung 32: Definition und Klassifikation von Praxisblutdruck (mmHg)

Quelle: DGK und DHL, 2018 (68)

In der Anamneseerhebung gaben 50 der 61 Patienten (82 %) eine arterielle Hypertonie an. Zur Objektivierung der Angaben konnten bei 53 von 61 Patienten vor Einleitung der Therapie systolische und diastolische Blutdruckwerte erhoben werden.

Der mittlere systolische Blutdruck dieser 53 Patienten lag bei $126,42 \pm 16,18$ mmHg (Min.: 90 mmHg; Max.: 180 mmHg), der mittlere diastolische Blutdruck bei $79,72 \pm 9,01$ mmHg (Min.: 60 mmHg; Max.: 100 mmHg). Nach den Ausführungen der DGK und der DHL lagen diese Mittelwerte im Normbereich.

Basierend auf den Messungen litten allerdings mindestens 21 Patienten, also 35 % des Gesamtkollektivs, bei der Baseline-Untersuchung an einer arteriellen Hypertonie.

Bei 18 der Patienten entsprach der Bluthochdruck einer Hypertonie I°, bei zwei Patienten einer Hypertonie II° und bei einem Patienten sogar einer Hypertonie III°.

In der CPAP-Gruppe war die Hypertonie stärker ausgeprägt als in der APAP-Gruppe: Sechs der neun Patienten mit arterieller Hypertonie und späterer CPAP-Versorgung litten an einer

arteriellen Hypertonie I°, zwei Patienten an einer Hypertonie II° und ein Patient an einer Hypertonie III°.

Alle 12 Patienten mit späterer APAP-Behandlung wiesen Zeichen einer arteriellen Hypertonie I° auf.

Nur bei drei der 61 Patienten wurde der Blutdruck sowohl in der Eingangsuntersuchung als auch nach einem Therapiejahr kontrolliert (siehe auch *Abbildung 33*).

Zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung betrug ihr mittlerer systolischer Blutdruck $150 \pm 26,46$ mmHg (Min.: 130 mmHg; Max.: 180 mmHg). In der Folgeuntersuchung wurde er mit $141,67 \pm 33,29$ mmHg gemessen (Min.: 120 mmHg; Max.: 180 mmHg).

Eine durchschnittliche Reduktion des systolischen Blutdrucks um $-8,33 \pm 50,08$ mmHg (Min.: 40 mmHg; Max.: -60 mmHg) konnte so unter PAP-Therapie erzielt werden. Sowohl in der Erstuntersuchung als auch in der Folgeuntersuchung lag bei diesen Patienten eine arterielle Hypertonie I° vor.

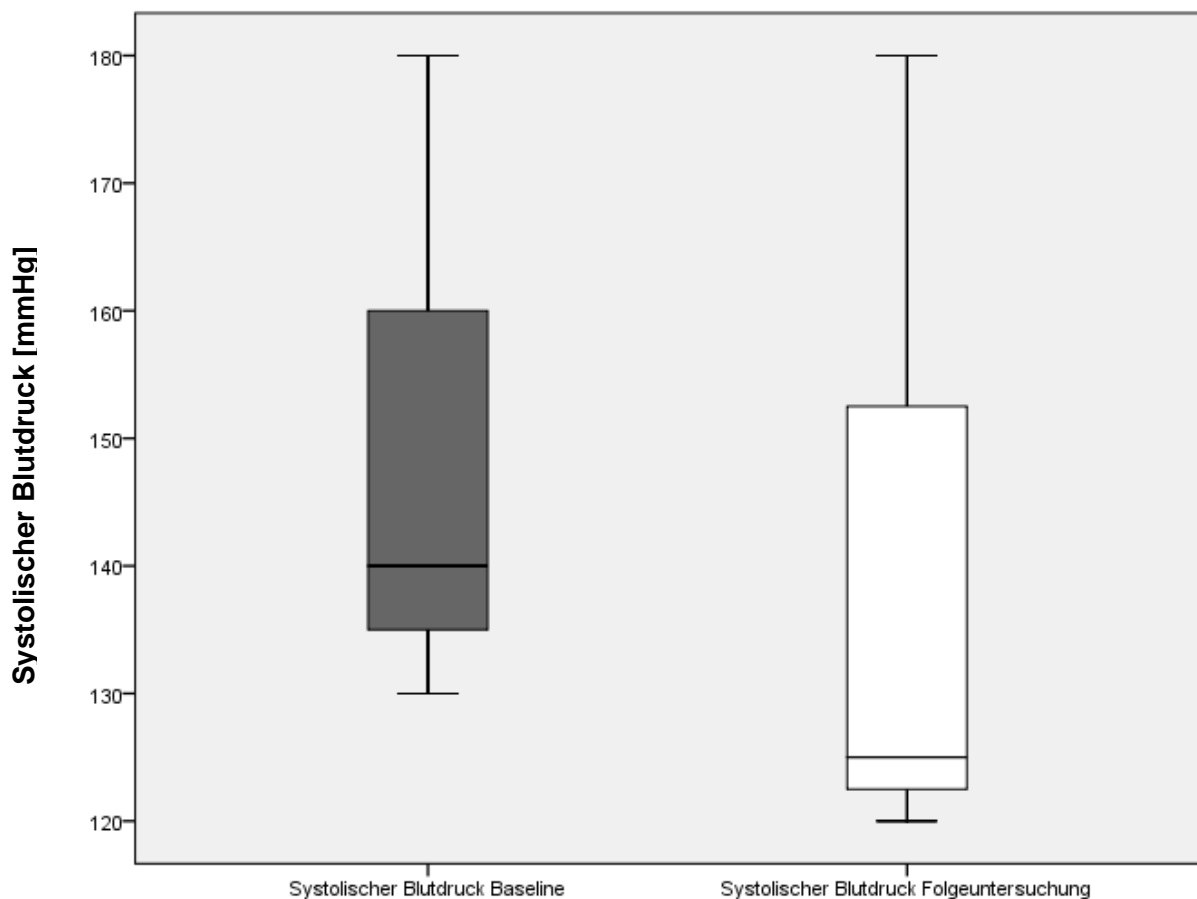


Abbildung 33: Systolischer Blutdruck unter PAP-Therapie

Der diastolische Blutdruck dieser Patienten reduzierte sich um $-1,6667 \pm 7,64$ mmHg (Min.: -10 mmHg; Max.: 5 mmHg), ausgehend von $83,33 \pm 5,77$ mmHg (Min.: 80 mmHg; Max.: 90 mmHg). Bei der Kontrolluntersuchung wurde er mit $81,67 \pm 2,89$ mmHg (Min.: 80 mmHg; Max.: 85 mmHg) gemessen. Dieser Wert entspricht nach DGK und DHL einem normalen diastolischen Blutdruckwert.

Abbildung 34 zeigt die Entwicklung des diastolischen Blutdrucks unter einjähriger PAP-Behandlung.

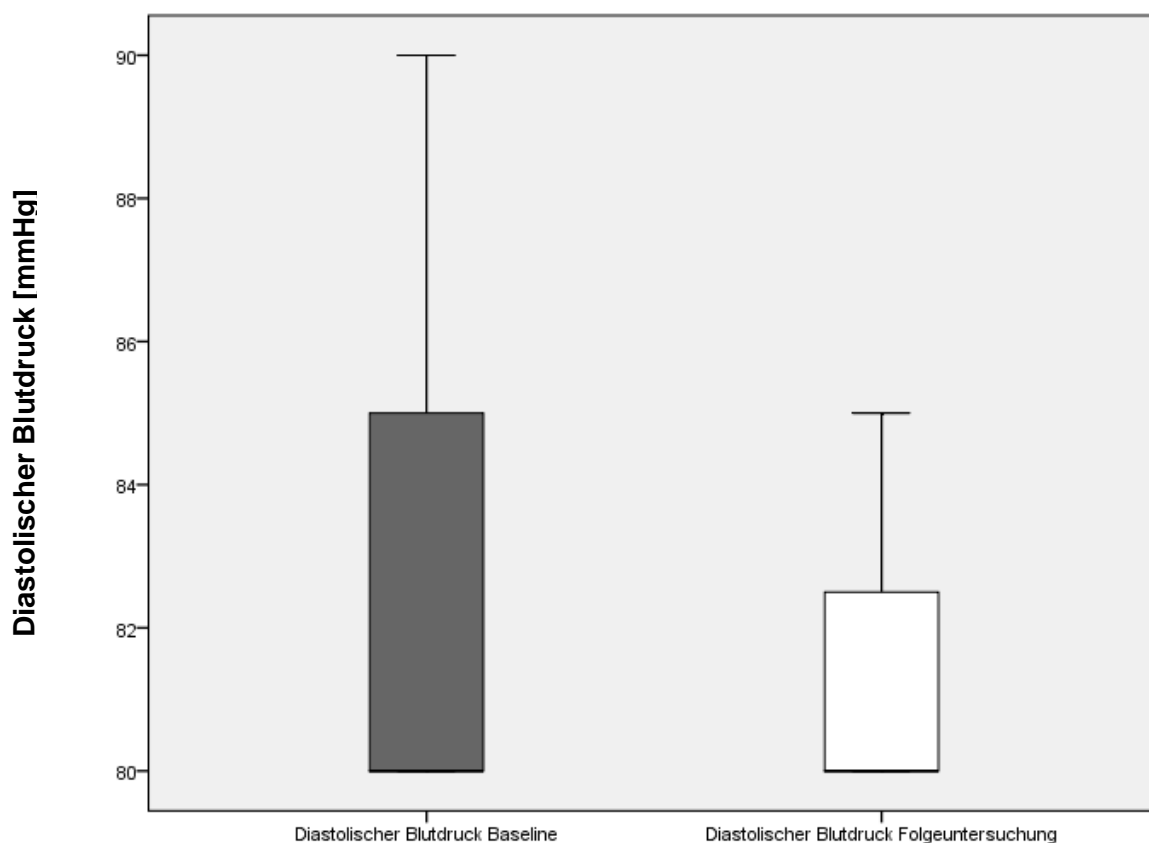


Abbildung 34: Diastolischer Blutdruck unter PAP-Therapie

Lediglich einer der drei Patienten erhielt eine Beatmungstherapie mit CPAP.

Bei einem systolischen Ausgangs-Blutdruck von 180 mmHg wurde bei diesem Patienten/dieser Patientin in der Kontrolluntersuchung ein systolischer Wert von 120 mmHg erhoben.

Nach einem Jahr unter CPAP-Therapie konnte dementsprechend eine Blutdruckabnahme um 60 mmHg festgestellt werden. Dies entspricht einer Normalisierung des systolischen Blutdrucks bei zuvor bestehender arterieller Hypertonie III°.

Der diastolische Blutdruck dieses/r PatientIn wies in der Kontrolluntersuchung (85 mmHg) eine Differenz von 5 mmHg im Vergleich zur Baseline-Untersuchung (80 mmHg) auf, d.h., er nahm im Gegensatz zum systolischen Blutdruck unter CPAP-Therapie nicht ab. Er verschob sich zwischen den Untersuchungszeitpunkten vom normalen in den hochnormalen Bereich.

Die beiden weiteren Patienten wurden mit APAP behandelt.

Bei einem der beiden Patienten wurde zu Beginn ein systolischer Blutdruck von 130 mmHg gemessen, der unter APAP-Therapie auf 125 mmHg gesenkt werden konnte. Sowohl der Ausgangs- als auch der Kontrollwert bei diesem/r Patientin entsprach einem Normalwert. Der andere Patient wies einen systolischen Blutdruck von 140 mmHg auf (entspricht einer arteriellen Hypertonie I°), der unter APAP-Versorgung sogar auf 180 mmHg (Hypertonie III°) anstieg.

Aus diesen Werten ergibt sich ein mittlerer systolischer Blutdruck von $135 \pm 7,07$ mmHg in der Baseline-Untersuchung und von $152,50 \pm 38,89$ mmHg in der Kontrolluntersuchung. Die durchschnittliche Blutdruckzunahme betrug $17,50 \pm 31,82$ mmHg.

Die diastolischen Blutdrücke dieser Patienten betragen 80 mmHg bzw. 90 mmHg (Mittelwert: $85,00 \pm 7,07$ mmHg). Bei einem der beiden Patienten konnte der Blutdruck von 90 mmHg (Hypertonie I°) auf 80 mmHg (Normalwert) gesenkt werden, der diastolische Blutdruck von 80 mmHg wurde durch APAP nicht beeinflusst. Durchschnittlich konnte so eine Senkung von $-5,00 \pm 7,07$ mmHg und eine Normalisierung erreicht werden.

Im Vergleich der beiden Therapiesysteme erschien CPAP in der Senkung des systolischen Blutdrucks deutlich überlegen zu sein.

Zwar zeigte sich unter APAP eine stärker ausgeprägte Reduktion des diastolischen Blutdrucks, jedoch war diese nicht so stark ausgeprägt wie die Senkung des systolischen Blutdrucks durch CPAP.

4.4 MASKENTYPEN

In dieser Untersuchung wurden 27 der 61 Patienten mit Full-Face-Masken (FFM) versorgt, 34 mit Nasalmasken (NM). 37 Patienten gaben Probleme bei der Maskennutzung an, das entspricht mit 60,76 % mehr als der Hälfte der Nutzer. 18 der 37 Patienten trugen FFM, 19 Patienten trugen NM; 66,7 % der FFM-Träger klagten somit über Maskenprobleme, während etwas seltener Probleme beim Tragen von NM berichtet werden (55,9 %). Als häufigstes Problem wird von allen Nutzern Leckage angegeben (in 44,3 % der Fälle), sie tritt bei NM (50 %) häufiger auf als bei FFM (37 %). Bei FFM ist Mundtrockenheit das am häufigsten berichtete Problem (55,6 %), bei der Nutzung von NM ist es das zweithäufigste Problem (32,4 %). Auch insgesamt wurde Mundtrockenheit als zweithäufigstes Maskenproblem genannt (44,3 %). Druckstellen (19,7 %) und Augenirritationen (9,8 %) sind weitere häufige Nebenwirkungen der Maskennutzung. Sie treten bei beiden Maskenformen etwa gleichhäufig auf (Druckstellen bei 18,5 % der FFM-Träger und 20,6 % der NM-Träger, Augenirritationen bei 11,1 % der FFM-Träger und 8,8 % der NM).

Patienten mit FFM-Versorgung nutzten ihr Beatmungsgerät nach eigenen Angaben 3,5 bis 7 Tage pro Woche (MW: $6,70 \pm 0,79$ Tage/Woche) und 3 – 10 Stunden pro Nacht (MW: $7,25 \pm 1,55$ Stunden/Nacht). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zur Gerätenutzung bei Versorgung mit NM: Die wöchentliche Nutzung bei Tragen dieser Maskenart wurde mit 4 – 7 Tage pro Woche (MW: $6,87 \pm 0,54$ Tage/Woche) und 4,50 bis 8 Stunden pro Nacht (MW: $7,16 \pm 1,32$ Stunden/Nacht) angegeben.

Die Ausstattung mit Beatmungsmasken erwies sich beim Vergleich der CPAP- mit der APAP-Gruppe als nicht einheitlich: In der CPAP-Gruppe erhielt die Mehrzahl der Patienten Nasenmasken (70 %), in der APAP-Gruppe erhielt die Mehrzahl Full-Face-Masken (58,1 %). Dennoch berichteten in beiden Gruppen etwa gleich viele Patienten (60 % der CPAP-Gruppe und 61,3 % der APAP-Gruppe) von Nebenwirkungen der Maskenversorgung.

5 DISKUSSION

Im Rahmen dieser Dissertation wurde in einer retrospektiven Studie ein 61-köpfiges Patientenkollektiv mit OSAS auf die Auswirkungen einer einjährigen Therapie mit APAP-Systemen im Vergleich zur einjährigen Therapie mit CPAP-Systemen hin untersucht. Zur Beantwortung der Frage, ob die Wirksamkeit einer APAP-Therapie mindestens gleichwertig zur Wirksamkeit einer CPAP-Therapie ist, wurden v.a. die Veränderungen des AHI-Wertes und des ESS-Scores nach einem Jahr im Vergleich zur Erstuntersuchung betrachtet.

Die Überdruckbeatmung mit APAP erwies sich in der Reduktion des AHI als leicht überlegen gegenüber der Überdruckbeatmung mit CPAP. Durch die einjährige Therapie mit APAP konnte der AHI-Wert derart beeinflusst werden, dass der Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe signifikant gesenkt wurde und bei einigen Patienten sogar per definitionem kein OSAS mehr vorlag. APAP und CPAP senkten die Anzahl der Apnoen hierbei in gleichem Maße, die Senkung der Hypopnoen war unter APAP-Therapie ausgeprägter.

Ein Unterschied in der Beeinflussung der mittleren nächtlichen Sauerstoffsättigung konnte nicht ausgemacht werden, unter beiden Therapien konnte diese kaum angehoben werden.

Die minimale Sauerstoffsättigung bei Apnoen konnte im Gegensatz zur mittleren Sauerstoffsättigungen sowohl bei CPAP- als auch bei APAP-Therapie verbessert werden.

Schnarchsignale, die bei Patienten mit OSA häufig in polysomnographischen Untersuchungen als Zeichen der beginnenden Obstruktion der oberen Atemwege detektiert werden, traten bei der Kontrolluntersuchung sowohl nach APAP- als auch nach CPAP-Therapie seltener auf, jedoch schien keine der beiden Therapien diesbezüglich wirksamer zu sein.

In der Beeinflussung der Schlafarchitektur, die mithilfe einer Polysomnographie analysiert wurde, ergab sich keine Überlegenheit der APAP-Therapie. Unter der Therapie mit CPAP konnte ein stärkerer Anstieg des REM- und des Tiefschlafanteils nachvollzogen werden. Als klinisches Korrelat der Schlafarchitektur zeigte sich in Übereinstimmung mit dieser Beobachtung auch ein Vorteil der CPAP-Nutzung im Einfluss auf die subjektive Müdigkeit im Tagesverlauf, die mit der Epworth Sleepiness Scale bestimmt wurde. Patienten, die eine Therapie mit CPAP erhalten hatten, gaben durchschnittlich niedrigere Einschlaf tendenzen in der ESS an als APAP-Patienten. Zwar war dieser Unterschied nicht signifikant, aber von klinischer Relevanz.

Die in der Literatur diskutierte Überlegenheit der APAP-Therapie wird dort insbesondere durch die Anpassung des Beatmungsdrucks an unterschiedliche Bedürfnisse innerhalb einer Nacht bzw. zwischen verschiedenen Nächten erklärt.

Zu Beginn der Untersuchung war die Annahme geäußert worden, dass der mittlere Beatmungsdruck (50. Druckperzentil) der APAP-Beatmung deutlich unterhalb des durchschnittlichen Drucklevels der CPAP-Therapie läge. Auch hier bestand eine Äquivalenz beider Therapieformen: Der mittlere Beatmungsdruck P_{mean} der APAP-Systeme entsprach beinahe exakt dem effektiven mittleren Therapiedruck P_{eff} der CPAP-Systeme. Im Vergleich zur Literatur zeigte sich in dieser Untersuchung also kein Vorteil der APAP-Therapie in der Druckeinstellung.

In der Compliance, beziffert durch die Gerätenutzungsdauer pro Nacht und pro Anzahl der Nächte pro Woche, fanden sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Therapiemodi.

Die Ergebnisse der polysomnographischen/polygraphischen Kontrolluntersuchung ergaben somit im Bereich des AHI, einem Faktor mit kardiovaskulärem Einfluss, eine leichte, signifikante Überlegenheit der APAP-Behandlung. Im Bereich der Schnarchzeit und der mittleren Sauerstoffsättigung erbrachte die Analyse keine signifikanten Unterschiede. Unterschiede in der minimalen Sauerstoffsättigung und im Hypopnoe-Index konnten zwar zwischen den Therapiegruppen nachvollzogen werden, wiesen aber keine Signifikanz auf.

Die teilweise Überlegenheit von APAP-Systemen in den Messungen scheint aber nur von eingeschränkter klinischer Relevanz zu sein, da die CPAP-Therapie bessere klinische Resultate durch eine stärkere positive Beeinflussung der Schlafarchitektur und konsekutiv der Tagesmüdigkeit (ESS) erzielte. Bei der Reduktion des Blutdrucks bei initial vorliegendem arteriellem Hypertonus ist von einer ähnlichen antihypertensiven Wirkung der CPAP- und der APAP-Therapie auszugehen.

Unabhängig von der Wahl des Therapiesystems sind aber eine frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei OSAS, bedingt durch eine deutliche Einschränkung der Lebensqualität und die Assoziation des OSAS mit zahlreichen kardiovaskulären, pulmonalen, renalen, metabolischen, endokrinen und neuropsychiatrischen Komorbiditäten, in jedem Fall von großer Bedeutung (10, 11).

Die Behandlung der OSA mit Positive Airway Pressure (PAP), also mit CPAP- oder APAP-Therapie, wird derzeit als Goldstandard angesehen, da sie in einer klinisch relevanten Reduktion von Krankheitsschwere, Schläfrigkeit, Blutdruck, Anzahl von Verkehrsunfällen sowie in einer Verbesserung der schlafbezogenen Lebensqualität mündet (18, 60, 69).

5.1.1 Vergleich der Entwicklung der atmungsbezogenen Parameter

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) entspricht dem poly(somno)graphischen Korrelat der Krankheitsschwere.

In dieser Studie entsprach der mittlere Baseline-AHI aller 61 untersuchten Patienten mit einem Wert von $36,97 \pm 25,58/h$ einem schweren OSAS nach der Schweregrad-Unterteilung nach *Stuck et al.* („schweres OSAS“ ab einem AHI von $\geq 30/h$), wie in Kapitel 2.3.1 dargestellt wird.

Mehr als die Hälfte der Patienten, die nach initialer Diagnostik eine CPAP-Therapie erhielten, wiesen nach dieser Unterteilung ebenfalls ein schweres OSA bei einem Mittelwert von $37,99 \pm 26,26/h$ auf. Apnoen und Hypopnoen traten bei ihnen gleich häufig auf.

Durch die Therapie mit CPAP konnte der Apnoe-Hypopnoe-Index deutlich (um 72 %) gesenkt werden, sodass die Mehrheit der Patienten in der Kontrolluntersuchung statt eines schweren OSAS nur noch ein leichtes OSAS aufwies. Die Anzahl der Apnoen konnte um 93 % und somit stärker als die Anzahl der Hypopnoen (um 51 %) gesenkt werden. Die Dauer der Apnoen konnte ebenfalls um mehr als die Hälfte verkürzt werden.

Eine (signifikante) Verbesserung der Poly(somno)graphie-Parameter konnte ebenso bei Behandlung mit APAP festgestellt werden: Ausgehend von einem Baseline-AHI, der mit $35,79 \pm 25,99/h$ ebenfalls einem schweren OSAS entsprach, wurde nach einjähriger APAP-Therapie eine durchschnittliche Reduktion des AHI um etwa 80 % gemessen. Wie unter der CPAP-Therapie konnte auch unter der APAP-Therapie die Anzahl der Apnoen um 93 % gesenkt werden. Die Abnahme der Hypopnoen lag bei 65 %. Die Apnoedauer konnte unter dieser Therapie um mehr als die Hälfte reduziert werden.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index als primärer Referenzwert der nächtlichen Atemwegsobstruktionen konnte in der Untersuchung über ein Jahr also durch beide Therapien reduziert werden. Zahlreiche Studien hatten bereits im Vorfeld gezeigt, dass sowohl die Behandlung mit CPAP als auch die Behandlung mit APAP in der Verhinderung nächtlicher Atemwegsobstruktionen mit nachfolgenden Apnoen und Hypopnoen wirksam ist (54, 60, 70).

Liu et al. betrachteten in einer Metaanalyse Veränderungen in AHI, ESS, Sauerstoffsättigung (SpO_2), Blutdruck usw., um die Wirksamkeit von CPAP, APAP und oralen Anwendungen zu evaluieren. Sie konnten feststellen, dass sich unter der Behandlung mit CPAP eine effektive Verbesserung von AHI, ESS und SpO_2 zeigte. Weiterhin zeigte der Vergleich zwischen der CPAP- und APAP-Behandlung keine statistischen Unterschiede in Bezug auf den AHI und den ESS-Score (54).

Auch *Parish et al.* beschrieben eine generelle Äquivalenz der CPAP- und APAP-Therapie. In ihrer Studie war APAP für 44 % der Patienten, die aufgrund einer Intoleranz die Therapie mit CPAP beendeten, eine alternative Therapie, die sie gut tolerierten und die ihre OSA effektiv behandeln konnte. (60)

Ob die APAP- der CPAP-Therapie gleichwertig oder sogar überlegen ist, wird laut *Nussbaumer et al.* noch kontrovers diskutiert. Zwar würde die APAP-Therapie von Patienten vor allem in der Anfangsphase der Therapie besser toleriert werden, jedoch zeige sich diese Überlegenheit von APAP nicht in den klinischen Outcomes, da diese eine Gleichwertigkeit von APAP und CPAP belegen würden. (70)

In der vorliegenden Untersuchung konnte eine leichte Überlegenheit der APAP-Therapie in der Beeinflussung des AHI (und auch des Hypopnoe-Indexes) dargestellt werden.

Bei der Behandlung mit CPAP konnte in einer Untersuchung von *Hudgel et al.* beobachtet werden, dass ein niedrigerer CPAP-Beatmungsdruck mit einer höheren Compliance assoziiert ist (71). Da bei der Behandlung mit APAP ein niedrigerer durchschnittlicher Beatmungsdruck angenommen wird, kann infolgedessen vermutet werden, dass die regelmäßige Gerätenutzung bei Therapie mit APAP besser als bei Therapie mit CPAP ist (71, 72). Von dieser regelmäßigen Nutzung ist die Wirksamkeit von PAP-Systemen abhängig. Positive Auswirkungen fanden sich in einer Studie von *Parish et al.* ab einer durchschnittlichen Nutzung von > 3 bzw. 4h pro Nacht in mehr als 70 % der möglichen Nächte (60). Alle untersuchten Patienten erfüllten die oben beschriebenen Kriterien der regelmäßigen Nutzung, sodass in beiden Therapiegruppen eine ausreichende Versorgung angenommen werden konnte. Die ausreichende Versorgung erklärt die Wirkung beider Therapiemodi auf den AHI. Da die Nutzung unter der Therapie mit APAP-Geräten aber nicht ausgeprägter war als unter der Therapie mit CPAP-Systemen, schien die Nutzungshäufigkeit nicht ursächlich für die Unterschiede in der Beeinflussung des AHI zu sein. Allerdings erschienen die Sensoren der APAP-Geräte in der Detektion von Hypopnoen sensibler zu sein und eine raschere Prävention des Auftretens dieser Form der Atemwegobstruktionen bewirken zu können. Aus der größeren Sensibilität gegenüber Atemflusslimitationen und der stärkeren Senkung des Hypopnoe-Indexes resultierte somit wahrscheinlich auch die Überlegenheit der APAP-Therapie im Einfluss auf den Apnoe-Hypopnoe-Index.

Die Überlegenheit der APAP-Therapie wiederholte sich in der Wirksamkeit auf die pulsoxy-metrische Sauerstoffsättigung (SaO_2):

Vor Therapieeinleitung mit CPAP lag die mittlere SaO_2 der Patienten bei $92,53 \pm 2,16$ % und somit knapp unterhalb der unteren Normgrenze von 95 %. Bei Vorliegen eines OSAS sind häufig zyklische Schwankungen der arteriellen Sauerstoffsättigung zu beobachten, die auf

einer Entsättigung durch Apnoen und/oder Hypopnoen basieren (38). Pulsoxymetrisch bestimmte Werte der Sauerstoffsättigung von 95 – 97 % gelten als normwertig, ab Werten von < 90 % wird von einer pulsoxymetrischen Hypoxämie gesprochen (73-75).

Die minimale, pulsoxymetrisch bestimmte Sättigung der untersuchten Probanden befand sich mit einem Durchschnittswert von etwa 77 % vor der Einstellung mit CPAP dementsprechend in einem hypoxämischen Bereich deutlich unterhalb der Norm.

Zwar bewirkte die CPAP-Therapie nur einen sehr leichten Anstieg der mittleren Sauerstoffsättigung um etwa 1 %, der minimale Sättigungswert konnte aber deutlicher angehoben werden (um 5 %), korrelierend mit dem Abfall des AHI. Trotz der Sättigungszunahme konnten beide Werte nicht normalisiert werden.

Wie bereits bei den Patienten in der CPAP-Gruppe lag auch bei den Patienten in der APAP-Gruppe der mittlere SaO₂-Wert (ca. 93 %) unterhalb der Norm. Durch die einjährige APAP-Therapie konnte die durchschnittliche Sauerstoffsättigung leicht gebessert werden (1 %), lag aber auch bei der Kontrolluntersuchung immer noch knapp unterhalb der unteren Normgrenze. Im Vergleich zur CPAP-Therapie war der positive Effekt von APAP auf die mittlere SaO₂ äquivalent.

In der Erstuntersuchung befand sich die durchschnittliche minimale Sauerstoffsättigung, gemessen in der APAP-Gruppe, in einem vergleichbaren Bereich wie in der CPAP-Gruppe und somit deutlich unterhalb der physiologischen Werte. Verglichen mit der CPAP-Therapie gelang es unter der einjährigen Therapie mit APAP, die minimale Sauerstoffsättigung deutlich auf nahezu 85 % anzuheben. Zwar entspricht dieser Wert nicht einem Normwert, dennoch kann ein eindeutig positiver Einfluss von APAP festgestellt werden. Nichtsdestotrotz sollte dieser Wert weiter optimiert werden, um gesundheitliche Folgen zu verhindern. Dieser Befund zeigt, dass die Kontrolluntersuchung nach einem Jahr notwendig ist, um die Geräteeinstellung so anzupassen, dass u.a. eine weitere Verbesserung der SaO₂ möglich ist.

Beide Therapiesysteme konnten zusammenfassend eine Anhebung der minimalen Sauerstoffsättigung bewirken, diese aber nicht normalisieren. Eine stärkere, aber nicht signifikant stärkere Ausprägung dieses Effekts konnte bei der Behandlung mit APAP nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Einfluss der APAP-Therapie auf die Häufigkeit von Atemwegsobstruktionen und dem Anstieg der minimalen Sauerstoffsättigung kann angenommen werden, da unter dieser Therapie zudem eine deutlichere Reduktion des AHI beschrieben wurde.

Der fixierte Beatmungsdruck bei CPAP-Therapie könnte für die Beobachtung, dass die minimale Sauerstoffsättigung durch CPAP weniger stark angehoben werden konnte, ursächlich sein: Da das Druckniveau von CPAP allgemein so eingestellt wird, dass es in allen

Schlafstadien und -positionen gleich ist, kann es nach einer Metaanalyse von *Ayas et al.* zu Teilen höher sein als das minimale Drucklevel, das benötigt wird, um die Atemwege offen zu halten (53). Jedoch kann, so *Behbehani et al.*, das CPAP-Druckniveau nicht nur zu hoch, sondern auch in bestimmten Situationen zu niedrig sein: Akute Erkrankungen, Atemwegsobstruktionen durch Infekte, Alkoholkonsum, Gewichtszunahme usw. können das Drucklevel, das zur Öffnung der Atemwege benötigt wird, erhöhen. Da bei der Therapie mit CPAP im Gegensatz zur Therapie mit APAP keine Druckanpassung erfolgen kann, kann der festgelegte CPAP-Druck gegebenenfalls unterhalb des zur Atemwegsöffnung benötigten Niveaus liegen. Daher können weiterhin Hypopnoen und Apnoen auftreten, die zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung führen. (76)

Obwohl im Vorfeld der Therapieeinleitung mit CPAP bei den entsprechenden Patienten eine Polygraphie mit manueller Titration des CPAP-Drucks zur optimalen Therapieeinstellung erfolgt ist, können oben genannte Einflüsse, die den Druckbedarf erhöhen und unter Laborbedingungen nicht reproduziert werden können, für den einjährigen Behandlungszeitraum nicht ausgeschlossen werden.

Ausgeschlossen werden konnten einige der Einflussfaktoren aber zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung (z.B. Alkoholkonsum). Ob beispielsweise akute Atemwegsinfektionen vorlagen, die die nur eingeschränkte Besserung der minimalen SaO₂ erklären würden, konnte retrospektiv nicht nachvollzogen werden.

Da die mittlere Sauerstoffsättigung aber sowohl durch CPAP- als auch durch APAP-Therapie auf ein beinahe normwertiges Niveau deutlich über 90 % angehoben werden konnte, erscheint diese eingeschränkte Besserung klinisch nicht relevant zu sein. Erst Werte unter 90 % „bergen [bei Erwachsenen] das Risiko des O₂-Mangels, der Hypoxie bzw. Hypoxämie“ (58), sodass in dieser Untersuchung bei ausreichender mittlerer Sauerstoffsättigung nicht von irreversiblen Schäden für das zentrale Nervensystem und andere Organsysteme auszugehen ist.

5.1.2 Vergleich der Entwicklung der schlafbezogenen Parameter

Neben Atmungsparametern können in einer Polysomnographie ebenfalls Parameter, die die Schlafarchitektur beschreiben, bestimmt werden. Diesbezüglich ist nicht nur die Quantität des Schlafes für die Leistungsfähigkeit und die Vigilanz von Bedeutung, sondern auch seine Qualität: Trotz einer totalen Schlafdauer (Total Sleep Time, TST) von mindestens acht Stunden können Störungen der Schlafqualität durch Schlaffragmentierung zu einem Gefühl der Abgeschlagenheit führen. Die Qualität wird durch die Anzahl der Arousals und den Anteil, die Dauer und die Art der Schlafstadien beeinflusst. Schon fünf Arousals pro Stunde können zu

Tagesschläfrigkeit und Defiziten in der Leistung führen. Häufig sind sich Patienten dieser Arousals nicht bewusst, da sie meist nur wenige Sekunden andauern. (77)

Um die Beeinflussung der Schlafarchitektur durch das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom mit der klinischen Symptomatik in Verbindung zu bringen, wurden im Rahmen dieser Dissertation die Ausprägung und die Entwicklung von REM- und N3-Schlaf in der Erstvorstellung bzw. in der Kontrolluntersuchung beobachtet (siehe hierzu auch Kapitel 4.2.2).

Die physiologischen Anteile des REM- und N3-Schlafstadiums liegen jeweils bei 15 – 25 % der TST (26).

Besonders durch die Therapie mit CPAP konnte eine positive Beeinflussung des REM-Anteils an der TST beobachtet werden: Zwar lag der Anteil des REM-Schlafes vor Einleitung der Behandlung in dieser Gruppe mit 14,5 % nur knapp unterhalb des unteren Grenzwertes, in der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr befand er sich mit 23,4 % jedoch im oberen Normbereich.

Der durchschnittliche Anteil des SWS (N3-Schlafstadium) von 15,6 % in der Erstuntersuchung entsprach einem Wert im unteren Normbereich und auch er nahm unter Einfluss der CPAP-Therapie innerhalb eines Jahres um beinahe 10 % auf hochnormale Werte zu.

Bei Ausgangswerten, die knapp unterhalb bzw. im Bereich der unteren Normgrenze lagen, konnte bei Nutzung eines APAP-Gerätes im Gegensatz zu CPAP-Geräten keine Verbesserung erzielt werden. Vielmehr nahm sowohl der REM-Schlaf- als auch der S3-Schlaf innerhalb des Therapiejahres unter APAP ab.

Eine Verbesserung der Schlafarchitektur unter APAP, wie sie z.B. bei *Ficker et al.* beschrieben wurde, konnte somit nicht nachvollzogen werden. *Ficker et al* konnten feststellen, dass sich in Polysomnographien gleichartige Verbesserungen von Arousals und der Schlafarchitektur unter der Therapie mit CPAP bzw. APAP zeigten. (71)

Denkbar ursächlich für die Unterschiede in den Beobachtungen zur Wirksamkeit von APAP sind (Mikro-) Arousals unter APAP-Nutzung als limitierende Einflussfaktoren der Besserung der Schlafarchitektur. Im Gegensatz zu hypoxisch bedingten Arousals werden diese nicht durch Atemwegsobstruktionen ausgelöst, sondern durch die Druckanpassungen des Geräts: *Treptow et al.* demonstrierten 2019, dass Variationen im Beatmungsdruck persistierende respiratorische Anstrengungen mit Mikroarousals und Schlafragmentierung hervorrufen können (78).

Zwar wurde nächtliches Erwachen von Patienten, die APAP nutzten, in dem eingesetzten Fragebogen zur Kontrolluntersuchung nicht häufiger angegeben als von Patienten, die CPAP nutzten, dennoch können Mikroarousals nicht ausgeschlossen werden, da diese meist vom Patienten nicht bemerkt werden.

Insgesamt scheint die CPAP-Therapie der Therapie mit APAP in der positiven Beeinflussung der Schlafarchitektur überlegen zu sein.

Da die Schlafphasen REM und N3, wie in Kapitel 2.1.2 erläutert, eine große Rolle in der Regeneration spielen, stört eine Fragmentierung des REM- und S3-Schlafes durch obstruktive Ereignisse ihre Erholungsfunktion nachweislich, Betroffene fühlen sich dementsprechend müde und nicht erholt (77).

Aus einer positiven Beeinflussung der Schlafarchitektur sollte folglich eine Linderung subjektiver Symptome wie v.a. der Tagesschläfrigkeit (bestimmt durch die Epworth Sleepiness Scale) resultieren, wie sie bereits 2017 von *Liu et al.* unter PAP-Therapie beschrieben wurde (54).

Auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv wurde eine exzessive Tagesschläfrigkeit als häufiges Symptom der OSA genannt.

Der mittlere Baseline-ESS-Score der Patienten mit CPAP-Versorgung, der mit durchschnittlich $10,80 \pm 4,30$ Punkten angegeben wurde, lag im Grenzbereich zwischen hochnormaler und pathologisch erhöhter Tagesschläfrigkeit. Nach einer CPAP-Versorgung über einen Zeitraum von einem Jahr normalisierte sich der durchschnittliche ESS-Score auf einen Mittelwert im normalhohen Bereich ($5,47 \pm 4$ Punkte).

Als klinisches Korrelat der oben beschriebenen objektiven Parameter der Schlafarchitektur erfolgte auch die Untersuchung der Wirksamkeit von APAP anhand subjektiver Patientenkriterien: Zu Beginn der Therapie lag der mittlere ESS-Score in dieser Gruppe im Bereich der hochnormalen Tagesschläfrigkeit ($8,68 \pm 4,98$ Punkte). Die Patienten klagten im Unterschied zur CPAP-Gruppe (hier v.a. pathologisch erhöhte Tagesschläfrigkeit) über eine niedrig- bis hochnormale Tagesschläfrigkeit. Somit war die klinische Symptomatik in der APAP-Gruppe bereits vor Therapieeinleitung geringer ausgeprägt.

Nach einjähriger APAP-Therapie konnte im Durchschnitt ($6,42 \pm 4,74$ Punkte) zwar immer noch eine hochnormale Tagesschläfrigkeit erfragt werden, trotzdem reduzierte die APAP-Behandlung den mittleren ESS-Score deutlich.

Obwohl die Symptomatik zu Untersuchungsbeginn bei den Patienten mit nachfolgender CPAP-Behandlung stärker ausgeprägt war, wies diese Gruppe nach einem Jahr eine größere Anzahl normaler ESS-Werte (90 % der CPAP-Patienten) als die Patienten aus der APAP Gruppe (77 % der Patienten mit APAP-Therapie) auf. Die Wirkung der CPAP-Therapie auf die Tagesmüdigkeit erschien daher ausgeprägter.

Diese Wirksamkeit einer CPAP-Therapie bei Patienten mit insbesondere mittelschwerer bis schwerer Symptomatik wurde bspw. in einem Review von *McDaid et al.* beobachtet (10): Insbesondere bei schwer betroffenen Patienten sahen sie die OSA mit exzessiver Tagesschläfrigkeit und eingeschränkter Lebensqualität assoziiert. Sie hielten fest, dass der Nutzen der CPAP-Therapie umso größer war, je ausgeprägter die Symptome waren.

Laut *Randerath et al.* kann die Tagesschläfrigkeit durch die Therapie mit APAP-Systemen ebenfalls verbessert werden: Sie beschreiben die Behandlung mit APAP vergleichbar wirksam zur Behandlung mit konventionellem CPAP in Bezug auf Atemparameter und Schlafprofil und konnten die Wirksamkeit auch anhand subjektiver Patientenkriterien demonstrieren – nach einer sechswöchigen Therapie konnte die Tagesschläfrigkeit, gemessen mithilfe der ESS, verbessert werden (72). Auch *Fietze et al.* beschrieben eine verbesserte Schlafqualität durch die Anwendung von APAP über einen Zeitraum von 6 Wochen (79).

In der Studie im Rahmen dieser Dissertation bewirkte die Behandlung mit CPAP eine stärkere Abnahme des ESS. Zwar erwies sich diese Abnahme als nicht signifikant im Vergleich zu der Abnahme unter der Therapie mit APAP, kann aber dennoch als klinisch relevant angesehen werden. Möglicherweise ist die Wirkung einer APAP-Behandlung auf den ESS einerseits durch die bei der Eingangsuntersuchung sowieso schon niedrigeren Werte begrenzt. Andererseits lässt sich die Überlegenheit von CPAP in den neurologischen Outcomes durch den stärker ausgeprägten Effekt auf die Schlafarchitektur begründen: Eine effektivere Verbesserung der Schlafarchitektur mit stärkerer Zunahme des REM- und N3-Anteils ermöglicht eine bessere Erholbarkeit des Schlafes. Durch die Verbesserung der Erholungsfunktion nimmt die Tagesmüdigkeit der betroffenen Patienten ab.

Die Entwicklung der Tagesschläfrigkeit wurde durch die Auswertung der Antworten der Patienten im ESS-Fragebogen analysiert. Diese Einschätzung der Tagessymptomatik ist jedoch rein subjektiv. Da bei einem Großteil der Patienten in der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr statt einer Polysomnographie nur eine Polygraphie durchgeführt wurde, lag zu diesen Probanden eine kleinere Zahl an objektiven Informationen zur Entwicklung der Schlafarchitektur vor. Aufgrund der lückenhaften Datenlage sollte die Aussagekraft der Untersuchung des Einflusses von APAP/CPAP auf den N3- und den REM-Schlaf als eingeschränkt betrachtet werden. Um eine vollkommen zuverlässige Aussage über die Beeinflussung der schlafbezogenen Symptomatik treffen zu können, sollten die berichteten Symptome zukünftig stets im Kontext mit polysomnographisch ermittelten Daten betrachtet werden.

Die Patienten merkten bei der Kontrolluntersuchung nach einem Jahr nicht nur eine verbesserte Tagesmüdigkeit an, sondern berichteten auch nicht über größere Verkehrs- oder Arbeitsunfälle. Unter der einjährigen Therapie mit Positive Airway Pressure konnte folglich kein

größeres Unfallgeschehen registriert werden. Allgemein ist bei abnormaler Tagesschläfrigkeit das Risiko für dösiges Schlafen aber um das Zwei- bis Dreifache erhöht (40). Dösiges Schlafen und Tagesschläfrigkeit wiederum sind anerkannte Risikofaktoren für Verkehrs- und Berufsunfälle (10).

5.1.3 Vergleich des Einflusses auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

Intermittierende, nächtliche Hypoxien durch Atemwegsobstruktionen mit fluktuierendem intrathorakalem Druck und Mikroarousals können nicht nur zu Schlafragmentierung und Tagesmüdigkeit führen. Wiederholte Mikroarousals können zusätzlich eine sympathische Exzitation mit systemischer Inflammation, oxidativem Stress und endothelialer Dysfunktion auslösen. Durch diese Pathomechanismen kann sich u.a. eine unkontrollierte bzw. resistente arterielle Hypertonie entwickeln (11, 78, 80).

Auch ein Großteil der untersuchten Patienten litt an einer kardiovaskulären Begleiterkrankung. Anamnestisch gaben die Patienten am häufigsten eine arterielle Hypertonie (82 % der Patienten) an, gefolgt von Herzrhythmusstörungen (19,7 % der Patienten) und der Koronaren Herzkrankheit (18 % der Patienten).

Die Ergebnisse der Blutdruckmessung in der Eingangsuntersuchung wiesen eine Diskrepanz zu den anamnestischen Angaben auf: Nur etwa ein Drittel der Patienten erfüllte nach dieser Messung die Kriterien einer arteriellen Hypertonie. Es muss jedoch bedacht werden, dass die Mehrheit der Patienten mit vordiagnostiziertem arteriellem Hypertonus nach eigenen Angaben bereits eine antihypertensive Medikation erhielt. Durch diesen Einflussfaktor kann die Diskrepanz zwischen anamnestischen Angaben und Blutdruckmessung erklärt werden.

Nichtsdestotrotz spiegeln sowohl die anamnestischen als auch messtechnischen Ergebnisse wider, dass bereits zum Zeitpunkt der Baseline-Untersuchung ein großer Teil der Patienten an einer (medikamentös nicht oder suboptimal eingestellten) arteriellen Hypertonie litt.

2018 hielten *Salama et al.* fest, dass die Obstruktive Schlafapnoe als unabhängiger Risikofaktor für multiple kardiovaskuläre Erkrankungen die kardiovaskuläre Sterblichkeit erhöht (81). *Treptow et al.* erklärten die Entstehung der arteriellen Hypertonie bei OSA über eine chronische sympathische Aktivierung aufgrund nächtlicher Hypoxien mit konsekutiven Arousals. Sie postulierten infolgedessen auch die Notwendigkeit der Blutdrucksenkung bei der Behandlung der OSA, um das kardiovaskuläre Risiko zu senken (78).

Um den Einfluss der PAP-Therapie auf kardiovaskuläre Risikofaktoren beurteilen zu können, empfahl sich in dieser Untersuchung die Betrachtung der Entwicklung der Blutdruckwerte.

Obwohl beim Großteil der Patienten das exakte Ergebnis der Messung des Blutdrucks in der Kontrolluntersuchung nicht festgehalten wurde, fanden sich in den Protokollen der Untersu-

chung der CPAP-Patienten handschriftliche Bemerkungen, die besagten, dass sich der Blutdruck gebessert habe bzw. dass zuvor benötigte blutdrucksenkende Medikamente abgesetzt werden konnten. Auf Basis dieser Aufzeichnungen und der Ergebnisse der Blutdruckmessung konnte eine Verbesserung des Blutdrucks unter CPAP-Therapie nachvollzogen werden.

Auch in einer Untersuchung von *Martínez-García et al.* kam es unter der 12-wöchigen Therapie mit CPAP zu einer Abnahme des mittleren 24h-Blutdrucks, des diastolischen Blutdrucks und zu einer Verbesserung des nächtlichen Blutdruckprofils (82).

In Zusammenschau unterschiedlicher Studien erkannten *Treptow et al.*, dass die Therapie mit CPAP zu einer limitierten, aber signifikanten Verbesserung des Blutdrucks um etwa 2 mmHg in der 24-Stunden-Blutdruckmessung führen kann. Bei Patienten mit schwerer OSA, hohen Baseline-Blutdrücken und hoher Therapieadhärenz konnte eine ausgeprägtere Besserung beobachtet werden (78).

Eine Verbesserung der kardiovaskulären Situation der Patienten konnte unter APAP-Therapie nicht im gleichen Maße wie unter CPAP-Therapie nachvollzogen werden. Zwar schien sich die APAP-Behandlung positiv auf den diastolischen Blutdruck auszuwirken, der systolische Blutdruck konnte aber nicht gebessert werden. Die Reduktion einer antihypertensiven Medikation wurde bei APAP-Patienten ebenfalls seltener vermerkt.

Eine Erklärung für die Unterlegenheit von APAP im Einfluss auf den Blutdruck findet sich bei *Treptow et al.* (78): Die Variationen im Druck durch APAP können durch persistierende respiratorische Anstrengungen nicht nur eine Schlaffragmentierung, wie weiter oben beschrieben, auslösen, sondern auch eine sympathovagale Dysbalance. Diese Dysbalance resultiert dann in geringer ausgeprägten Blutdrucksenkungen.

Liu et al. erklärten die besseren Ergebnisse bei der Untersuchung des Blutdrucks unter Therapie mit CPAP durch den durchschnittlich geringeren Druck, der durch APAP zugeführt wird (54).

Aus Erklärungen von *Patrino et al.* geht hervor, dass dieser niedrigere Beatmungsdruck mit einer höheren sympathischen Aktivierung assoziiert ist; außerdem scheint die kardiorespiratorische Kopplung bei APAP-Therapie weniger ausgeprägt zu sein. Insgesamt führen diese Mechanismen zu unterschiedlichen Effekten der beiden Therapiemodi auf kardiovaskuläre Risikofaktoren, die auch in dieser Untersuchung nachvollzogen werden konnten. (83)

Um die unterschiedlichen Effekte von CPAP und APAP zukünftig exakter betrachten zu können, sollte allgemein ein engmaschiges Monitoring des Blutdrucks mit wiederholten Blutdruckmessungen während der Dauer der PAP-Therapie erfolgen.

5.1.4 Vergleich der Compliance und des Beatmungsdrucks

Da die Wirksamkeit beider PAP-Systeme insgesamt stets von ihrer Nutzung abhängig ist, sollte auch diese engmaschig kontrolliert werden: Deshalb erfolgt i.d.R. ein standardisiertes subjektives Monitoring von Adhärenz und Wirksamkeit unter laufender PAP-Therapie.

Im Rahmen dieser Dissertation konnte die Compliance der Patienten aus Antworten in standardisierten Fragebögen abgeleitet werden:

Patienten, die mit CPAP-Systemen versorgt worden waren, gaben nach einem Jahr eine durchschnittliche Nutzungsdauer von $6,77 \pm 0,74$ Nächten pro Woche und $7,35 \pm 1,31$ Stunden pro Nacht an. Die Nutzungsdauer der APAP-Systeme unterschied sich kaum von der der CPAP-Systeme: Mit einer Nutzung in $6,82 \pm 0,59$ Nächten pro Woche und $7,06 \pm 1,52$ Stunden pro Nacht konnte kein Vorteil der APAP-Therapie in der Compliance dargestellt werden.

Die Nutzung beider Therapiemodi konnte als gleichwertig und ausreichend angesehen werden.

Entgegen diesen Erkenntnissen bezeichneten *Hudgel et al.* die Nutzung von CPAP-Systemen als „generell suboptimal“ (71). *Parish et al.* sahen die Intoleranz gegenüber CPAP-Geräten aufgrund der Unverträglichkeit des fixierten Beatmungsdrucks sogar als eines der größten Probleme der Schlafmedizin an. Die allgemeine Toleranz einer CPAP-Therapie variierte nach ihren Beobachtungen zwischen 40 – 80 %. Viele Patienten, die CPAP nicht gut tolerierten und die Nutzungsanforderungen von mindestens 70 % der möglichen Nächte und > 3h pro Nacht nicht erfüllten, schienen keine effektive Therapie zu erhalten. (60)

In einem randomisierten Crossover-Trial von 2004 fanden *Hukins et al.* heraus, dass bei der Nutzung von APAP-Systemen weniger Nebeneffekte angegeben wurden und dass bei Probanden, die überhaupt von Nebeneffekten berichteten, die Compliance mit APAP höher war (84).

Hukins et al. und *Parish et al.* vermuteten deshalb, dass APAP bei Patienten, die CPAP aufgrund druckbezogener Beschwerden nicht tolerieren, effektiv sein könnte, da dieses Beatmungssystem von Patienten häufig als komfortabler empfunden wird (60, 84). Denn die Behandlung mit APAP zielt, so *Behbehani et al.*, sowohl auf die druckbezogenen Beschwerden als auch auf die inadäquaten, konstanten Drücke unter CPAP-Therapie ab (76).

Trotz der Annahme von *Hukins et al.*, *Parish et al.* und *Behbehani et al.*, dass APAP in der Compliance CPAP überlegen sei, stellten *Ayas et al.* 2004 fest, dass sich beide Therapien nicht nur in ihrer Fähigkeit, respiratorische Ereignisse zu verhindern und die subjektive Schläfrigkeit zu verbessern, sondern auch in ihrer Adhärenz ähnelten.

Weder der mittlere CPAP-Druck noch die Höhe der Druckreduktion waren nach ihren Analysen signifikant mit der Therapieadhärenz assoziiert, obwohl dies als größter Nutzen der APAP-Therapie erwartet wurde (53).

Auch in einer Untersuchung von *Randerath et al.* konnte kein signifikanter Unterschied in der Compliance entdeckt werden. Es zeigte sich dort aber, dass falls Patienten die Wahl hatten, ihr präferiertes Gerät zu nutzen, die Compliance gesteigert werden konnte (72).

Auch in der vorliegenden Analyse ergab sich keine Überlegenheit der APAP-Therapie bezüglich der Compliance. Vielmehr wurde in beiden Therapiegruppen eine äquivalente Nutzungsdauer erfasst, die jeweils den Kriterien der ausreichenden Nutzung von > 70 % der Nächte und > 3 h pro Nacht entsprach.

Zuvor war angenommen worden, dass die Überlegenheit der APAP-Therapie in der Wirksamkeit auf atmungsbezogene Parameter auf eine bessere Compliance bei der Nutzung von APAP-Geräten zurückzuführen sei. In der Untersuchung der Therapieadhärenz konnte diese häufigere Nutzung von APAP aber nicht belegt werden.

Besonders die hier festgestellte Compliance der mit CPAP-Geräten versorgten Patienten wich somit von der in der Literatur diskutierten Compliance ab. Allerdings war im Vorfeld der Studie bei allen Patienten, die anschließend mit CPAP-Geräten versorgt wurden, im Schlaflabor der Hufeland-Klinik Bad Ems bereits eine diagnostische, ambulante Polygraphie durchgeführt worden, die eine optimale Anpassung des CPAP-Beatmungsdrucks in der Untersuchungsnacht bei Therapieeinstellung ermöglichte. Da sich in der Untersuchung auf Unterschiede im Beatmungsdruck zudem keine Differenz zwischen der Therapie mit CPAP- und APAP-Geräten ergab, wäre es denkbar, dass in der Untersuchungsnacht die Titration des Beatmungsdrucks bei CPAP-Therapie einen Wert hervorbrachte, der dem durchschnittlichen Niveau des APAP-Beatmungsdrucks stark ähnelte. Aus dieser exakten Titration folgte anschließend eine Gleichwertigkeit in Bezug auf Beatmungsdruck und Compliance.

Nicht nur bezüglich der Compliance, sondern auch bezüglich der Reduktion des eben beschriebenen mittleren Beatmungsdrucks unter APAP-Therapie im Vergleich zur CPAP-Therapie finden sich in der Literatur kontroverse Aussagen.

Die Beobachtungen von *Treptow et al.*, *Randerath et al.* und *Behbehani et al.* (72, 76, 78) entsprechen der Grundlage der Empfehlungen der *AASM* (17): Bei einer gleichsam Verbesserung des AHI durch APAP beobachteten sie durchschnittlich geringere nächtlichen Beatmungsdrücke unter APAP als unter CPAP, da in bestimmten Schlafphasen oder -positionen sowohl Atemwegswiderstand als auch Druckbedarf geringer waren und, wie vorher beschrieben, nur bei der Nutzung von APAP-Systemen eine spontane Anpassung an einen abweichenden Druckbedarf erfolgen kann (72).

Behbehani et al. empfahlen zum Vergleich der Beatmungsdrücke die Betrachtung des 50. Druckperzentils des APAP-Beatmungsdrucks, d.h. des P_{mean} , da der durchschnittliche Maximaldruck P_{max} (90. bzw. 95. Druckperzentil) zwar den Druck der CPAP-Kontrollgruppe überschreiten könne, P_{mean} jedoch immer noch unterhalb des effektiven Beatmungsdrucks P_{eff} von CPAP liegen könne (76).

Zum Vergleich der Beatmungsdrücke von CPAP/APAP wurde folglich in dieser Dissertation das 50. Druckperzentil P_{mean} der APAP-Therapie, das in einer polysomnographisch untersuchten Untersuchungsnacht automatisch errechnet wurde, im Vergleich zu P_{eff} der CPAP-Therapie betrachtet.

In der vorliegenden Betrachtung konnte kein Unterschied in den Drücken P_{eff} der CPAP-Therapie und P_{mean} der APAP-Therapie ausgemacht werden: Nach einjähriger Behandlung ergab sich ein mittlerer Beatmungsdruck P_{eff} bei CPAP-Nutzern von $8,17 \pm 1,78$ mbar. Das 50. Perzentil P_{mean} des APAP-Beatmungsdrucks unterschied sich mit $8,23 \pm 2,19$ mbar kaum von diesem Wert. Auch zwischen dem minimalen bzw. maximalen Druckwert beider Therapiemodi konnte kein Unterschied ausgemacht werden. Trotz der Anpassung der APAP-Systeme an unterschiedliche Druckbedürfnisse innerhalb eines Therapiejahres konnten also in der Kontrolluntersuchung nach diesem Jahr keine signifikanten Druckdifferenzen bei der Behandlung mit APAP- bzw. CPAP-Systemen registriert werden.

„Ein signifikant niedrigerer Druckbedarf im APAP-Modus ergab sich nicht“ schrieben auch *Dankelmann et al.* in einem Artikel von 2006 (85).

Randerath et al. nahmen zuerst an, dass die Akzeptanz der APAP-Therapie auf der Reduktion des Beatmungsdrucks basiert. Sie konnten aber in ihrer Studie ebenfalls keine konstante Reduktion im Therapiedruck beobachten. Zu Zeitpunkten mit hohem Atemwegswiderstand waren APAP-Beatmungsdrücke erforderlich, die sich nicht vom manuell titrierten CPAP-Druck unterschieden oder diesen sogar überschritten (72).

Fietze et al. verglichen in einer Studie von 2007 beide Therapiesysteme miteinander. Auch sie konnten keinen Unterschied im mittleren effektiven Beatmungsdruck zwischen beiden Gruppen feststellen: In der CPAP-Gruppe lag der Druck bei $9,4 \pm 1,9$ cmH₂O, in der APAP-Gruppe bei $10,4 \pm 1,4$ cmH₂O. Nach einer Untersuchung über sechs Wochen waren beide Modi folglich nicht nur in Bezug auf die Wirksamkeit, die Compliance und die Lebensqualität vergleichbar, sondern auch in Bezug auf den Beatmungsdruck. (79)

Andere Studien belegten jedoch einen niedrigeren mittleren Beatmungsdruck unter APAP-Therapie als unter konventioneller CPAP-Therapie: Nach *Ayas et al.* ist die Nutzung von APAP mit einer mittleren Druckreduktion von 2,2 cmH₂O assoziiert (53).

Randerath et al. führten einen weiteren Vergleich zwischen CPAP und APAP durch, der eine signifikante Abnahme des mittleren Beatmungsdrucks unter APAP ergab: Bei der Behandlung mit APAP lagen die mittleren Druckwerte im Bereich von $5,7 \pm 2,1$ mbar im Vergleich zu Drücken von $8,3 \pm 1,6$ mbar bei CPAP-Therapie (86).

Im Gegensatz zu den oben genannten Studien konnte in dieser Untersuchung keine signifikante Druckreduktion unter APAP-Therapie in der Kontrolluntersuchungsnacht nachgewiesen werden.

Wie bereits weiter oben beschrieben, wurden Patienten, die später eine Therapie mit CPAP-Geräten erhalten sollten, vor Therapiebeginn in einer ambulanten Polygraphie im Schlaflabor der Hufeland-Klinik Bad Ems untersucht. Ziel dieser diagnostischen Polygraphie war die Ermöglichung der optimalen Anpassung des CPAP-Beatmungsdrucks in der Untersuchungsnacht bei Therapieeinleitung. Die Titration des Beatmungsdrucks für die Behandlung mit CPAP-Systemen schien anschließend Druckwerte zu ergeben, die kaum bis nicht von den unter APAP-Therapie generierten Druckwerten abwichen. Möglicherweise konnten somit auch bei der manuellen Titration des Continuous Positive Airway Pressures die Druckbedürfnisse in unterschiedlichen Schlafstadien und -positionen nahezu exakt nachvollzogen werden. Da, abgesehen von Schlafstadium/-position, in der Kontrolluntersuchungsnacht keine weiteren offensichtlichen Einflussfaktoren der Druckbedürfnisse (z.B. Alkoholkonsum oder Sedativa-Einnahme) beobachtet werden konnten, glichen sich die Beatmungsdrücke beider Therapieverfahren vermutlich durch die optimale Einstellung des CPAP. Möglicherweise hätte sich bei Vorliegen eines oder mehrerer der oben genannten Einflussfaktoren, auf die CPAP-Geräte durch Anpassung des Beatmungsdrucks nicht antworten können, ein Vorteil in der Versorgung mit APAP-Systemen gezeigt.

Bezüglich des Beatmungsdrucks sind jedoch nicht nur Differenzen zwischen APAP- und CPAP-Systemen bekannt.

Einige Studien konnten Diskrepanzen in den durch verschiedene APAP-Geräte generierten Beatmungsdrücken entdecken, die zu Unterschieden in den polysomnographischen und klinischen Ergebnissen führten:

Parish et al. merkten an, dass APAP-Geräte von verschiedenen Herstellern angeboten werden und es herstellerabhängige Unterschiede in den Algorithmen gibt, die festlegen, wie das Gerät Atemwegobstruktionen bzw. Flusslimitationen misst und auf diese reagiert. Während manche Geräte Vibrationen im Atemweg messen, messen andere Flusslimitationen und wiederum andere beides. Somit kann es sein, dass der therapeutische Effekt von Gerät zu Gerät variieren kann, basierend auf dem zugrundeliegenden Algorithmus. In ihrer Studie beschrieben sie unterschiedliche klinische Ergebnisse bei Patienten, die drei verschiedene APAP-Einheiten nutzten (60).

Nolan et al. verglichen drei verschiedene Geräte miteinander, die alle Flusssignale zur Festlegung des zu applizierenden Drucks nutzten und fanden signifikante Unterschiede in mittlerem Beatmungsdruck, Compliance, Schlafqualität und Nebeneffekten zwischen den Geräten (55).

In den aktuellen AASM-Leitlinien werden diese Unterschiede zwar berücksichtigt und nur bestimmte APAP-Geräte werden zur Langzeittherapie der OSA empfohlen (17, 55). Es lässt sich aber somit keine allgemeine Aussage zu Beatmungsdrücken und Wirksamkeit von APAP-Geräten im Vergleich zu CPAP-Systemen in dieser Untersuchung treffen, sondern nur zu dem in dieser Studie genutzten Gerät © ResMed AirSense™ 10 AutoSet™.

Solange die Behandlung mit APAP keine Vereinheitlichung durch eine Standardisierung der Therapiegeräte erfährt, sollten keine allgemeingültigen Schlussfolgerungen zur Wirksamkeit von APAP-Systemen geäußert werden. Da derzeit nur wenige Studien zu den Unterschieden zwischen verschiedenen APAP-Geräten vorliegen, was auch *Garvey et al.* bemängeln (55), empfehlen sich weiterführende Untersuchungen hierzu. Außerdem wäre ein Vergleich zwischen unterschiedlichen APAP-Geräten und einer Therapie mit CPAP von Interesse.

Im Rahmen der Recherche für die vorliegende Dissertation fanden sich nicht nur Hinweise auf die Abhängigkeit des Beatmungsdrucks von dem verwendeten APAP-Gerät, sondern auch Hinweise auf eine Korrelation zwischen Beatmungsdruck und BMI. Je größer der BMI eines Patienten war, desto höher war auch das zur Beseitigung von Atemwegobstruktionen benötigte Drucklevel. Da das Körpergewicht als Einflussfaktor auf den Widerstand der oberen Atemwege angesehen wird (55), ist anzunehmen, dass bei einem stärkeren Einfluss dieses Faktors durch einen höheren BMI auch ein stärkerer Einfluss der Gegenmaßnahme in Form des Beatmungsdrucks zur Eröffnung/Verhinderung der Obstruktion der Atemwege erforderlich ist.

Randerath et al. entdeckten bereits 2001 sowohl für die Behandlung mit CPAP als auch mit APAP eine signifikante Korrelation zwischen dem BMI und dem Beatmungsdruck (72).

Patienten, die zum Zeitpunkt einer Untersuchung von *Ayas et al.* an einer mittelschweren bis schweren OSA litten, wiesen einen BMI im Bereich von 32 – 41 kg/m² auf. Dies entspricht einer Adipositas Grad I-III (53).

Der durchschnittliche BMI der in dieser Dissertation untersuchten Patienten wich kaum von dem in der Literatur erwähnten BMI ab: Ein Großteil (59 %) der Patienten litt unter Adipositas, nur etwa 5 % waren normalgewichtig. Zwischen den Gruppen CPAP/APAP konnten keine BMI-Unterschiede festgestellt werden. Somit kann angenommen werden, dass auch bei den von hierin untersuchten Patienten die Erkrankung Adipositas eine große Rolle in der Entwicklung und der Therapie der OSA spielte.

Ein hoher BMI kann zudem als geräteunabhängiger Faktor nicht nur Einfluss auf den Beatmungsdruck, sondern auch auf die Therapietreue nehmen: Hoher BMI, jüngeres Alter, männliches Geschlecht, ein geringer OSA-Schweregrad und REM-bezogene OSA scheinen die Toleranz von APAP gegenüber CPAP positiv zu beeinflussen (60).

Außerdem kann eine Beeinflussung der Therapietoleranz durch sog. „Maskenprobleme“ häufig nicht ausgeschlossen werden.

Masken, über die dem Patienten der Luftstrom zugeführt wird, gibt es in unterschiedlichen Ausführungen, bspw. als Homecare-Nasalmasken oder als Homecare-Full Face Masken. Aufgrund der unterschiedlichen Ausführungen ist die Wahl der richtigen Maske eine der kritischsten Komponenten der Qualität der PAP-Therapie und der Patienten-Compliance (62). *Shirlaw et al.* konstatierten 2019, dass es unter der Nutzung von oronasalen Masken zu erhöhten Druckwerten und einer reduzierten Compliance gekommen sei. Im Rahmen ihrer Forschung konnten sie aber keine Unterschiede im 95. Druckperzentil, dem medianen Residual-AHI oder der medianen Compliance sowie der Leckage zwischen nasalen und oronasalen Masken entdecken. Zwar erhöhten oronasale Masken nicht systematisch die Druckbedürfnisse, jedoch präferierten Patienten nasale Masken generell gegenüber oronasalen Masken. Schlussendlich empfahlen sie, bei einer suboptimalen Therapieantwort immer auch Maskenprobleme zu bedenken. (87)

Wie in Kapitel 4.4 beschrieben, gab mehr als die Hälfte der Patienten in dieser Dissertation Nebenwirkungen des Tragens von Masken an. Als häufigste Nebenwirkung wurde von Leckage berichtet, gefolgt von Mundtrockenheit. Druckstellen und Augenirritationen traten deutlich seltener auf. Bei der Versorgung mit Full-Face-Masken waren Nebenwirkungen häufiger, v.a. schien der bei FFM-Versorgung Mundtrockenheit aufzutreten. Ein gehäuftes Vorkommen von Leckage konnte bei Nasenmasken-Trägern beobachtet werden.

Die Wahl des Maskentyps führte aber auch bei den hierin untersuchten Probanden zu keinem Unterschied in der Nutzungsdauer zwischen den Maskentypen bzw. den Therapiemodi APAP und CPAP.

Da aber nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann, dass die Wahl der Beatmungsmaske einen erheblichen Einfluss auf die Compliance und somit auch auf das Therapieergebnis hat, sollten zur Ermöglichung einer besseren Vergleichbarkeit in zukünftigen Studien nur ein Maskentyp von allen Probanden genutzt werden. So kann die Maskenart als Confounder ausgeschlossen und eine genauere Aussage über die Wirkung der Therapie getroffen werden.

Zusammenfassend sollte, um eine effektive Behandlung des OSAS zu ermöglichen, die Empfehlung von *Tingting et al.* im Management der OSAS-Therapie bedacht werden: „Da die

Compliance das größte therapeutische Problem darstellt, sollte sie von jedem Gesichtspunkt aus verbessert werden, z.B. durch Reduktion von Nebeneffekten, Nutzungsschwierigkeiten, Verbesserung des Komforts und Anwenderfreundlichkeit“ (63).

5.1.5 Fazit

Das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist eine häufige Erkrankung, deren Prävalenz, u.a. in Abhängigkeit von der sog. „Adipositas-Epidemie“, immer weiter zunimmt. Aufgrund seiner weitreichenden gesundheitlichen, sozialen und ökonomischen Folgen erfordert das OSAS einen raschen Zugang der Betroffenen zu Diagnostik und Therapie.

Sowohl die Therapie mit CPAP- als auch mit APAP-Systemen hat sich in der vorliegenden Untersuchung als wirksam in der Behandlung des OSAS durch die Beeinflussung nächtlicher Atemwegobstruktionen und der Schlafarchitektur erwiesen. Es wurde eine Überlegenheit der APAP-Therapie in einigen Teilbereichen, bspw. in der Senkung des AHI, beobachtet. Jedoch wurde bei den Patienten insbesondere unter der Behandlung mit CPAP-Geräten eine Besserung klinisch relevanter Parameter erzielt: Die CPAP-Behandlung wirkte sich vorrangig auf die Tagesmüdigkeit und die Blutdruckregulation positiv aus. Da diese Punkte aufgrund ihrer Assoziation mit Verkehrs- und Berufsunfällen bzw. kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität starke wirtschaftliche und/oder persönliche Konsequenzen nach sich ziehen, sollte eine CPAP-Therapie v.a. bei Patienten mit ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil und/oder ausgeprägter Symptomatik eingesetzt werden.

Für beide PAP-Systeme konnte im Verlauf dieser Arbeit eine Gleichwertigkeit in Bezug auf ihre Wirksamkeit, die von ihnen generierten Beatmungsdrücke und die Therapieadhärenz ihrer Nutzer gezeigt werden, sodass kein Vorteil durch den Einsatz von APAP-Geräten in der Behandlung des OSAS beschrieben werden konnte. Da die Behandlung mit APAP-Systemen im Vergleich zur Behandlung mit CPAP-Systemen allerdings deutlich kostspieliger ist, sollte auch aus gesundheitsökonomischen Gründen eine Therapieeinleitung mit CPAP-Geräten präferiert werden, sofern keine Kontraindikationen zur CPAP-Behandlung vorliegen.

Insgesamt wirkte sich die Mitentscheidung der Patienten bei der Wahl des Therapiemodus in einigen Untersuchungen zur Therapie mit PAP positiv auf die Compliance aus (53, 72). Zwar wird nach Studienlage die Therapie mit CPAP weiterhin als Referenzmethode angesehen und zur Therapieeinleitung empfohlen, allerdings sollten beide Therapieoptionen mit ihren Vor- und Nachteilen mit den Patienten besprochen werden, sodass die Behandlung optimal auf den Patienten eingestellt werden kann, denn nur eine ausreichende Nutzung des Therapiegeräts garantiert die bestmögliche Therapie der OSA.

Außerdem ist zu bedenken, dass zwischen APAP-Geräten verschiedener Hersteller Unterschiede in Beatmungsdruck und Wirkungskraft bestehen und nur ausdrücklich empfohlene

Geräte in der Behandlung eingesetzt werden sollten. Eine suffiziente Therapie mit APAP-Systemen ist einer aufgrund von Therapieunverträglichkeit insuffizienten Therapie mit CPAP-Geräten in jedem Fall immer noch überlegen. Dementsprechend ist auch ein engmaschiges Follow-Up mit regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in einem festen Zeitintervall unbedingt erforderlich, um mögliche Intoleranzen oder Nebenwirkungen zeitnah zu entdecken und zu beseitigen.

Zusammenfassend kann also insbesondere bei Patienten mit ausgeprägter kardiovaskulärer Komorbidität und mittelschwerer bis schwerer Klinik primär die Empfehlung zur CPAP-Therapie ausgesprochen werden. Bei Patienten mit milder Symptomatik und unbedenklicher Herz-Kreislauf-Situation kann auch eine APAP-Behandlung erwogen werden. Das Therapieregime sollte im Vorfeld jedoch stets mit den Betroffenen besprochen und gemeinsam festgelegt werden.

In jedem Fall ist beim Einsatz von PAP-Systemen ein engmaschiges Monitoring der Therapieverträglichkeit und -wirksamkeit durchzuführen, damit rechtzeitig auf Intoleranzen gegenüber dem Beatmungsgerät oder auch der Beatmungsmaske sowie Nebenwirkungen oder ausbleibenden Therapieerfolg reagiert werden kann.

Da die Studienlage nach wie vor zahlreiche Widersprüche in der Annahme zur optimalen Therapieeinleitung aufweist, müssen auch zukünftig weitere Untersuchungen zur Wirkung und Verträglichkeit unterschiedlicher PAP-Systeme in der Behandlung des Obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms durchgeführt werden.

Bei der Durchführung dieser Untersuchungen ist darauf zu achten, dass Confounder wie Unterschiede im BMI oder eine uneinheitliche Maskenversorgung ausgeschlossen werden. Durch Beobachtungen über einen ausreichend langen Zeitraum und regelmäßige, ausführliche Kontrolluntersuchungen sollte außerdem eine genauere Einschätzung des Einflusses des gewählten Therapiemodus auf die gesundheitlichen, sozialen, psychischen und ökonomischen Konsequenzen des Obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms ermöglicht werden.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Bei der Behandlung des Obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms wurde die Überlegenheit einer APAP-Therapie v.a. in Bezug auf atmungsbezogene Parameter nachgewiesen: Eine Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Indexes konnte nach einjähriger Behandlung mit beiden Therapiesystemen (CPAP und APAP) nachvollzogen werden, jedoch zeigte sich eine signifikant stärkere Wirksamkeit der APAP-Therapie. Auch in der Verbesserung des Hypopnoe-Indexes und der minimalen Sauerstoffsättigung schien die APAP-Therapie klinisch überlegen zu sein, eine Signifikanz konnte aber nicht nachgewiesen werden.

In der Beeinflussung der Dauer von obstruktiven Apnoen und Schnarchsignalen sowie der Verbesserung des Apnoe-Indexes und der mittleren Sauerstoffsättigung konnte keine Überlegenheit eines der beiden Therapiesysteme beschrieben werden, CPAP und APAP stellten sich äquivalent wirksam dar.

Im Gegensatz zu den atmungsbezogenen Parametern wurden schlafbezogene Parameter durch die Behandlung mit CPAP deutlich ausgeprägter als durch die Behandlung mit APAP beeinflusst: Die Schlafstadien REM und N3 wurden nur durch den Einfluss von CPAP verlängert, APAP präsentierte sich in Bezug auf die Schlafarchitektur als nicht wirksam. Die klinische Relevanz der Normalisierung der Schlafarchitektur durch eine CPAP-Therapie konnte durch eine Linderung der Tagesmüdigkeit betroffener Patienten demonstriert werden, die in der Epworth Sleepiness Scale nachvollzogen wurde. Zwar beschrieb die Auswertung der ESS auch eine Besserung der Tagesmüdigkeit bei Patienten mit APAP-Versorgung, diese war aber weniger ausgeprägt.

Klinische Relevanz besitzt auch die Besserung des kardiovaskulären Risikoprofils, die sich unter der Therapie mit CPAP durch einen positiven Einfluss auf eine vorliegende arterielle Hypertonie darstellte. In diesem Kontext erschien die Behandlung mit APAP nur eingeschränkt bis nicht wirksam.

Unterschiede in der Therapieadhärenz der Patienten zwischen den beiden Behandlungsmodi konnten nicht nachvollzogen werden. Patienten aus beiden Therapiegruppen gaben an, ihr Beatmungsgerät über einen Zeitraum zu nutzen, der die Wirksamkeit der Behandlung sicherstellte. Gleichzeitig klagten aber Patienten beider Gruppen über Beschwerden, die durch die Nutzung der Beatmungsmasken ausgelöst wurden. Die Beschwerden schränkten die Nutzungsdauer aber nach Angaben der Patienten nicht ein.

Die Annahme, dass der mittlere Beatmungsdruck bei der Verwendung eines APAP-Systems niedriger als der effektive Beatmungsdruck eines CPAP-Systems sein müsste, konnte nicht belegt werden. Vielmehr erfolgte die Atemunterstützung der Patienten beider Gruppen auf

einem nahezu gleichen Druckniveau. Es konnte aber bei beiden Therapiemodi eine Korrelation der Druckhöhe mit der Höhe des Body-Mass-Indexes beschrieben werden, ein höherer BMI bedingte einen höheren Beatmungsdruck.

Zusammenfassend konnte festgehalten werden, dass v.a. bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil und ausgeprägter klinischer Symptomatik (insbesondere mit starker Tagesmüdigkeit) CPAP-Geräte in der Behandlung des Obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms zum Einsatz kommen sollten. Bei Patienten mit milder Klinik, bei denen keine kardiovaskuläre Komorbidität festgestellt werden kann, kann auch die Nutzung von APAP-Geräten erwogen werden, besonders bei Präferenz von APAP-Systemen durch die Patienten. Denn die Partizipation der Patienten in der Entscheidungsfindung nachweislich die Therapietreue erhöhen kann.

Die hier gezeigten Daten sollen Therapieentscheidungen unterstützen, aber nicht zu generellen Entscheidungen führen. „Es sollte nicht zusammengefasst werden, welche Behandlung überlegen ist, da für unterschiedliche Schweregrade und unterschiedliche Subgruppen unterschiedliche Behandlungsmöglichkeiten passend sein könnten. Es sollten Einzelfallentscheidungen getroffen werden, um den besten therapeutischen Nutzen zu erzielen.“ *Tingting et al., 2018 (63)*

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Radermacher P, Muth C. Apnoetauchen - Physiologie und Pathophysiologie. Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin. 2002;6:185-91.
2. World Records - Current world record table [Internet]. [cited 06.06.2021]. Available from: <https://www.aidainternational.org/>.
3. S2k-Leitlinie Nichtinvasive und invasive Beatmung als Therapie der chronisch respiratorischen Insuffizienz - Revision 2017 [Internet]. 2017 [cited 06.06.2021]. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/020-008I_S2k_NIV_Nichtinvasive_invasive_Beatmung_Insuffizienz_2017-10-verlaengert.pdf.
4. Herold G. Schlafbezogene Atmungsstörungen. In: Herold G, editor. Innere Medizin. Köln: Gerd Herold; 2018. p. 342-5.
5. Schäfer H, Hasper E, Ewig S, Lüderitz B. Schlafbezogene Atmungsstörungen: Etabliertes und Neues in Diagnostik und Therapie. Deutsches Ärzteblatt. 1996;93(38):2396-402.
6. Young T, Akatrud J, Peppard P. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. JAMA. 2004;291(16):2013-6.
7. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard P, Nieto F, Hla K. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. WMJ. 2009;108(5):246-9.
8. Myers K, Mrkobrada M, Simel D. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. JAMA. 2013;310(7):731-41.
9. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. Chest. 2005;128(2):624-33.
10. McDaid C, Durée K, Griffin S, Weatherly H, Stradling J, Davies R, et al. A systematic review of continuous positive airway pressure in home treatment of sleep apnea. Sleep Med Rev. 2009;13(6):427-36.
11. McNicholas W. Obstructive sleep apnoea and comorbidity - an overview of the association and impact of continuous positive airway pressure therapy. Expert Rev Respir Med. 2019;13(3):251-61.
12. Goudis C, Ketikoglou D. Obstructive sleep and atrial fibrillation: Pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. Int J Cardiol. 2017;230:293-300.
13. Gami A, Olson E, Shen W, Wright R, Ballmann K, Hodge D, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. J Am Coll Cardiol. 2013;62(7):610-6.

14. Feldstein C. Blood pressure effects of CPAP in nonresistant and resistant hypertension associated with OSA: A systematic review of randomized clinical trials. *Clin Exp Hypertens*. 2016;38(4):337-46.
15. Trzepizur W, Gagnadoux F. Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome. *Rev Mal Respir*. 2014;31(6):568-77.
16. Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker J, Fietze I, Frohnhofen H, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen; Kapitel "Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen". *Somnologie*. 2017;20(Sonderheft 2).
17. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events [Internet]. 2020 [cited 06.06.2021]. Available from: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>.
18. Patil S, Ayappa I, Caples S, Kimoff R, Patel S, Harrod C. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guide. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335-43.
19. Thews G, Thews O. Lungenatmung. In: Schmidt R, Lang F, Thews G, editors. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 30. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 755-85.
20. Larynx und Muskeln [Internet]. [cited 06.06.2021]. Available from: <https://quizlet.com/de/461748009/13-14-larynx-muskeln-flash-cards/>.
21. Atmungssystem [Internet]. Georg Thieme Verlag KG. 2014 [cited 06.06.2021]. Available from: <https://viamedici.thieme.de/lernmodul/557017/subject/anatomie/brustsituation/respirationstrakt/atmungssystem+%C3%BCberblick>.
22. Richter W. Atemregulation. In: Schmidt R, Lang F, Thews G, editors. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 30. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 786-802.
23. Stages and architecture of normal sleep [Internet]. 2019 [cited 06.06.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/stages-and-architecture-of-normal-sleep?search=Schlaf%20physiologie&source=search_result&selectedTitle=1~135&usage_type=default&display_rank=1.
24. Kales A, Rechtschaffen A. A manual of standardized terminology and scoring system for sleep stages of human subjects. United States Government Printing Office, editor. Washington DC1968.
25. Weeß H. Polysomnographie (PSG) bei schlafbezogenen Atmungsstörungen. Stuck B, Maurer J, Schredl M, Weeß H, editors. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 2012.
26. Birbaumer N, Schmidt R. Wachen, Aufmerksamkeit und Schlafen. In: Schmidt R, Lang F, Thews G, editors. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 30. Auflage. Heidelberg: Springer Verlag; 2007. p. 202-22.

27. Hypnogramm [Internet]. 2020 [cited 06.06.2021]. Available from: <https://www.schlaf.org/hypnogramm/>.
28. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflugers Arch*. 2012;463(1):121-37.
29. Goel N, Rao H, Durmer J, Dinges D. Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation. *Semin Neurol*. 2009;29(4):320-39.
30. Pires G, Bezerra A, Tufik S, Andersen M. Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2016;24:109-18.
31. Tucker A, Whitney P, Belenky G, Hinson J, Van Dongen H. Effects of Sleep Deprivation on Dissociated Components of Executive Functioning. *Sleep*. 2010;33(1):47-57.
32. Martin S, Engleman H, Deary I, Douglas N. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4):1328-32.
33. Clinical presentation and diagnosis of obstructive sleep apnea in adults [Internet]. 2021 [cited 06.06.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults?search=obstructive%20sleep%20apnea&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
34. Young T, Finn L, Peppard P, Szklo-Coxe M, Austin D, Niete F, et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
35. Franklin K, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population - a review on the epidemiologie of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1311-22.
36. Partinen M, Telakivi T. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1992;15(6):1-4.
37. ResMed Healthcare [Internet]. ResMed GmbH & Co. KG. [cited 06.06.2021]. Available from: <https://www.resmedshop.de/>.
38. Becker H. Obstruktive Schlafapnoesyndrome. In: Peter H, Penzel T, Peter J, editors. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Heidelberg: Springer Verlag; 2007. p. 853-60.
39. Das obstruktive Schlafapnoesyndrom [Internet]. 2021 [cited 06.06.2021]. Available from: <https://www.uniklinik-ulm.de/hals-nasen-und-ohrenheilkunde/schlafmedizin/obstruktives-schlafapnoesyndrom.html>.
40. Strohl K, Brown D, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness and driving in noncommercial drivers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1259-66.

41. Chen Y, Keller J, Kang J, Hsieh H, Lin H. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:417-23.
42. Liu L, Kang R, Zhao S, Zhang T, Zhu W, Li E, et al. Sexual Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Sex Med.* 2015;12(10):1992-2003.
43. George C. Sleep apnea, alertness, and motor vehicle crashes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(10):954-6.
44. Overview of Polysomnography in Adults [Internet]. [cited 06.06.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-polysomnography-in-adults?search=overview%20of%20polysomnography&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.
45. Penzel T. Polysomnographie und Hypnogramm. In: Peter H, Penzel T, Peter J, editors. *Enzyklopädie der Schlafmedizin.* Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 930-40.
46. Positioning of electrodes for polysomnography [Internet]. 2021 [cited 06.06.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=SLEEP%2F104825&topicKey=SLEEP%2F7696&search=polysomnographie&rank=1~150&source=see_link.
47. Bundesärztekammer. Kardiorespiratorische Polygraphie - Beschlüsse des Ausschusses "Gebührenordnung" der Bundesärztekammer. *Deutsches Ärzteblatt.* 2004;8:526-7.
48. Initiation of Positive Airway Pressure Therapy for Obstructive Sleep Apnea in Adults [Internet]. 2020 [cited 06.06.2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/titration-of-positive-airway-pressure-therapy-for-adults-with-obstructive-sleep-apnea>.
49. Kushida C, Littner M, Hirshkowitz M, Morgenthaler T, Alessi C, Bailey D, et al. Practice Parameters for the Use of Continuous and Bilevel Positive Airway Pressure Devices to Treat Adult Patients With Sleep-Related Breathing Disorders. *Sleep.* 2006;29(3):375-80.
50. Patil S, Ayappa I, Caples S, Kimoff R, Patel S, Harrod C. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):301-34.
51. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults [Internet]. 2020 [cited 06.06.2021]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/management-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults?search=osa%20behandlung&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1.

52. Epstein L, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil S, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-Term Care of Obstructive Sleep Apnea In Adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
53. Ayas N, Sanjay R, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D, et al. Auto-titrating Versus Standard Continuous Positive Airway Pressure for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Results of a Meta-Analysis. *Sleep*. 2004;27(2):249-53.
54. Liu T, Wenyang L, Zhou H, Wang Z. Verifying the Relative Efficacy between Continuous Positive Airway Pressure and Its Alternatives for Obstructive Sleep Apnea: A Network Meta-analysis. *Front Neurol*. 2017;8:289.
55. Garvey J, McNicholas W. Continuous positive airway pressure therapy: New generations. *Indian J Med Res*. 2010;131:259-66.
56. Lang H. Spontanatmung und Überdruckbeatmung. In: Lang H, editor. *Beatmung für Einsteiger*. Heidelberg 2016. p. 79-82.
57. Schema für die pneumatische Schienung der oberen Atemwege durch eine CPAP-Therapie [Internet]. 2015 [cited 06.06.2021]. Available from: <https://hul.de/2015/03/11/30-jahre-maschinelle-atemtherapie-bei-schlafapnoe-eine-bilanz-ueberblick-aus-medizintechnischer-sicht/>.
58. Lang H. CPAP - Continuous Positive Airway Pressure. Lang H, editor. Heidelberg: Springer; 2017.
59. Becker H. CPAP. In: Peter H, Penzel T, Peter J, editors. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007. p. 227-36.
60. Parish J, Miller W, Hentz J. Autotitration positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea who are intolerant of fixed continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 2008;12(3):235-41.
61. Rigau J, Montserrat J, Wöhrle H, Plattner D, Schwaibold M, Navajas D, et al. Bench Model to Simulate Upper Airway Obstruction For Analyzing Automatic Continuous Positive Airway Pressure Devices. *Chest*. 2006;130(2):350-61.
62. SOMNOmedics GmbH. APAP - individuelle Druckanpassung [Internet][cited 06.06.2021]. Available from: <https://somnomedics.de/de/schlaftherapie/therapiegeraete/apap>
63. Tingting X, Danming Y, Xin C. Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Europ Archives of Oto-Rhino Laryngology*. 2018;275(2):335-46.
64. Ahmed O, Parthasarthy S. APAP and Alternative Titration Methods. *Sleep Med Clin*. 2010;5(3):361-8.
65. Kühnel A. Epworth Schläfrigkeitsskala. In: Peter H, Penzel T, Peter J, editors. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2007.

66. About the ESS [Internet]. 2015 [cited 06.06.2021]. Available from: <http://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>.
67. Body mass index - BMI [Internet]. World Health Organization. [cited 06.06.2021]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi>.
68. Mahfoud F, Böhm M, Bosch R, Bongarth C, Schunkert H, Stellbrink C, et al. Management der arteriellen Hypertonie. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (2019)/Deutsche Hochdruckliga e.V., editor. Grünwald: Boerm Bruckmeier Verlag GmbH; 2018.
69. Patil S, Ayappa I, Caples S, Kimoff R, Patel S, Harrod C. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;301-34.
70. Nussbaumer Y, Bloch K, Genser T, Thurner R. Equivalence of autoadjusted and constant continuous positive airway pressure in home treatment of sleep apnea. *Chest*. 2006;129(3):638-43.
71. Hudgel D, Fung C. A Long-term Randomized, Cross-over Comparison of Auto-titrating and Standard Nasal Continuous Positive Airway Pressure. *Sleep*. 2000;23(5):645-8.
72. Randerath W, Schraeder O, Galetke W, Feldmeyer F, Rühle K. Autoadjusting CPAP Therapy Based on Impedance Efficacy, Compliance and Acceptance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3):652-7.
73. Rothe T. Nächtliche Pulsoxymetrie mit Datenspeicherung. *Swiss Medical Forum*. 2013;13(43):861-7.
74. Jubran A. Pulse oximetry. *Intensive Care Medicine*. 2004(30):2017-20.
75. Arterial blood gases [Internet]. 2020 [cited 06.06.2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/arterial-blood-gases/print#>.
76. Behbehani K, Yen F, Lucas E, Burk J. A Sleep Laboratory Evaluation of an Automatic Positive Airway Pressure System for Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 1998;21(5):485-91.
77. Insufficient sleep: Definition, epidemiology, and adverse outcomes [Internet]. 2020 [cited 06.06.2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/insufficient-sleep-definition-epidemiology-and-adverse-outcomes>.
78. Treptow E, Pepin J, Bailly S, Levy P, Bosc C, Destors M, et al. Reduction in sympathetic tone in patients with obstructive sleep apnoea: is fixed CPAP more effective than APAP? A randomised, parallel trial protocol. *BMJ Open*. 2019;9(4):1-9.

79. Fietze I, Glos M, Moebus I, Witt C, Penzel T, Baumann G. Automatic pressure titration with APAP is as effective as manual titration with CPAP in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2007;74(3):279-86.
80. Drager L, Togeiro S, Polotsky V, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
81. Salama A, Abdullah A, Wahab A, Eigbire G, Hoefen R, Kouides R, et al. Is obstructive sleep apnea associated with ventricular tachykardia? A retrospective study from the National Impatient Sample and literature review on the pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *Clin Cardiol*. 2018;41(12):1543-7.
82. Martínez-García M, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri M, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15.
83. Patruno V, Tobaldini E, Bianchi A, Mendez M, Coletti O, Costantino G, et al. Acute effects of autoadjusting and fixed continuous positive airway pressure treatments on cardiorespiratory coupling in obese patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Intern Med*. 2014;25(2):164-8.
84. Hukins C. Comparative study of autotitrating and fixed-pressure CPAP in the home: a randomized, single-blind crossover trial. *Sleep*. 2004;27(8):1512-7.
85. Dankelmann E, Bauer M, Häußiger K. APAP oder CPAP? *Pneumologie*. 2006;60:359.
86. Randerath W, Galetke W, David M, Siebrecht H, Sanner B, Rühle K. Prospective randomized comparison of impedance-controlled auto-continuous positive airway pressure (APAPFot) with constant CPAP. *Sleep Med*. 2001;2(2):115-24.
87. Shirlaw T, Duce B, Milosavljevic J, Hanssen K, Hukins C. A randomised crossover trial comparing nasal masks with oronasal masks: No difference in therapeutic pressure or residual apnea-hypopnea indices. *J Sleep Resp*. 2019;28(5):1-7.

8 DANKSAGUNG

Ich möchte mich hiermit bei dem Leiter des Schwerpunktes Pneumologie der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Meinem wissenschaftlichen Betreuer danke ich besonders für die Themastellung, die hervorragende Betreuung und seine ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Bei meinen Eltern, Geschwistern und meinem Partner möchte ich mich ganz besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte, liebevolle und vielseitige Unterstützung während meines Studiums, ohne die diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre.

9 TABELLARISCHER LEBENS LAUF

Anke Ruetz

■ Ausbildung

04/2012 – 11/2020

JGU Mainz – Humanmedizin

1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 2,0
2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 3,0
3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung: 1,0

10/2011 – 03/2012

JGU Mainz – Pharmazie

2002 – 2011

Johannes Gymnasium Lahnstein

Abitur: 03/2011 - Durchschnittsnote: 1,1

■ Berufliche Tätigkeiten

Seit 03/2021

Vitos Rheingau Klinik Eichberg

Beginn der Weiterbildung zur Fachärztin für Psychiatrie und Psychotherapie

06/2020 – 09/2020

GPR Rüsselsheim

Drittes Tertial des Praktischen Jahres in den Abteilungen Gefäß-, Allgemein-/Viszeral- und Unfallchirurgie

03/2020 – 06/2020

St. Marienwörth Bad Kreuznach

Zweites Tertial des Praktischen Jahres in der Abteilung Innere Medizin

11/2019 – 03/2020

St. Marienwörth Bad Kreuznach

Erstes Tertial des Praktischen Jahres in der Abteilung Akutpsychosomatik

- 02/2019 – 03/2019 **Allgemeinmedizinische Praxis Dr. S. Göbel**
Famulatur im Rahmen des Studiums (Allgemeinmedizin)
- 09/2018 – 10/2018 **Radiologisches Institut Dr. von Essen**
Famulatur im Rahmen des Studiums (Radiologie)
- 03/2018 – 04/2018 **Hufelandklinik Bad Ems**
Famulatur im Rahmen des Studiums (Pneumologie)
- 09/2016 – 10/2016 **Katholisches Klinikum Koblenz-Montabaur**
Famulatur im Rahmen des Studiums (Orthopädie)