

Aus der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik – Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Klinische Phänotypen bei Patienten mit geringgradiger obstruktiver Schlafapnoe

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

vorgelegt von

Carsten Speike
aus Wiesbaden

Mainz, 2019

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion: 30. Juni 2020

Widmung

Der Familie und der Wissenschaft.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	IV
1. Einleitung	1
2. Literaturdiskussion	4
2.1 Was ist Schlaf?.....	4
2.2 Einteilung des Schlafes	4
2.2.1 Einteilung nach AASM Norm 2.0 (2012).....	5
2.3 Das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS).....	8
2.3.1 Definition des OSAS.....	8
2.3.2 Definition Apnoe und Hypopnoe nach AASM 2.0	8
2.3.3 Die Einteilung nach Schweregraden.....	9
2.3.4 Prävalenz	10
2.3.5 Erscheinungsbild und Pathophysiologie.....	10
2.3.6 Risikofaktoren	12
2.3.7 Auswirkungen und Langzeitfolgen	18
2.4 Diagnostik der OSA.....	23
2.4.1 Die Polysomnographie	23
2.4.2 Alternative Methoden.....	25
2.5 Therapie	28
2.5.1 Positiver Atemwegsdruck (PAP).....	28
2.5.2 Schienentherapie	30
2.5.3 Operative Therapien	30
2.5.4 Übungstherapien.....	34
3. Material und Methoden	35
3.1 Datenaufzeichnung	35
3.2 Methoden.....	35
3.2.1 Patienten	35
3.2.2 Datenaufzeichnung	36
3.2.3 Datensammlung	37
3.2.4 Statistische Analyse.....	40
4. Ergebnisse	42
4.1 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	42
4.2 Schlafstadien	42
4.2.1 Time in Bed (TIB in min)	42
4.2.2 Sleep Period Time (SPT) (=Total Sleep Time (TST) in Minuten).....	42

4.2.3	Schlafeffizienz (SE) in TIB (%)	43
4.2.4	Schlafeffizienz in Sleep Period Time (%)	43
4.3	Atmung (in TST)	43
4.3.1	Index aller Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) (n/h) (engl. Respiratory Disturbance Index, RDI).....	43
4.3.2	Apnoe-Index (n/h)	44
4.3.3	Hypopnoe-Index (n/h)	44
4.3.4	RERA-Index (n/h) (Respiratory Effort Related Arousal)	44
4.4	SpO ₂ (in TIB).....	45
4.4.1	Mittlerer SpO ₂ -Wert Non-REM und REM (%).....	45
4.4.2	Dauer <90% SpO ₂ (% von TIB)	45
4.4.3	Desaturation-Index (Total, Non-Rem, REM) (in n/h)	45
4.5	Arousal (in TST) (n/h)	46
4.6	Schnarchen (in TST)	46
4.7	Herzfrequenz (MW Wach und Schlaf).....	47
4.8	Rückenlage %TST.....	47
4.9	Rückenlage AHI (n/h)	47
4.9.1	Lageabhängigkeit.....	48
4.10	Alter.....	48
4.11	BMI	48
4.12	Blutdruck	49
4.13	Subjektive Dauer der Störung (in Monaten)	49
4.14	Grunderkrankungen	50
4.15	Medikamente	51
4.15.1	Medikamente Gesamt.....	51
4.15.2	Cholesterinsenker	51
4.15.3	Blutdruckmedikamente.....	51
4.16	Raucherstatus.....	52
4.17	Zusammenfassung der Ergebnisse	53
5.	Diskussion	59
5.1	Der „First Night Effect“	59
5.2	Folgeerkrankungen bei milder und moderater OSA	61
5.3	Ergebnisse	63
5.3.1	Diabetes.....	63
5.3.2	Herzfrequenz	63
5.3.3	BMI	65
5.3.4	Schlafeffizienz.....	65

5.3.5 Sauerstoffsättigung	66
5.3.6 Lageabhängigkeit des AHI	68
5.3.7 Rückenlage % TST	69
5.3.8 Subjektive Dauer der Störung	70
5.4 Differenzierung klinischer Phänotypen	71
5.5 Veränderte Maßstäbe durch neues AASM Manual 2.0	73
6. Zusammenfassung	79
7. Literaturverzeichnis	81
Danksagung.....	Fehler! Textmarke nicht definiert.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AASM	American Academy of Sleep Medicine
Abd	Atembewegung des Abdomen
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatischer positiver Atemwegsdruck
BMI	Body-Mass-Index
BUB-Richtlinie	Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRP	C-Reaktives Protein
CSA	Central Sleep Apnea
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FRS	Fernröntgen-Seitenbild
H	Os hyoideum
HR	Hazard Ratio
HRV	Heart Rate Variability
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAUP	Laserassistierte Uvulopalatoplastik
MAD	Mandibular Advancement Device
MAP	Mean arterial pressure
MP	Mandibular plane
MW	Mittelwert
NAF	Nasaler Atemfluss
NREM	Non-Rapid Eye Movement

ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PAP	Positiver Atemwegsdruck
P _{art}	Arterieller Blutdruck
PG	Polygraphie
PLMS	Periodic Limb Movements of Sleep
P _{oes}	Intrathorakaler Druck
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RC	Atembewegung des Thorax
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RERA	Respiratory Effort Related Arousal
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
SBAS	Schlafbezogene Atemstörung
SD	Standard deviation
SE	Schlafeffizienz
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SPT	Sleep Period Time
TAP	Transpalatal advancement pharyngoplasty
TIB	Time in Bed
TST	Total Sleep Time
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
ZSA	Zentrale Schlafapnoe

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Verwendete EEG-Muster zur Einteilung der Schlafstadien	S. 7
Abb. 2	Atemfluss und Atemanstrengung bei verschiedenen SBAS	S. 9
Abb. 3	Atemparameter bei obstruktiver Schlafapnoe	S. 11
Abb. 4	Schematische Darstellung eines FRS	S. 15
Abb. 5	Messungen bei der kardiorespiratorischen Polysomnographie	S. 24
Abb. 6	Inhalt des STOP-BANG Fragebogens	S. 27
Abb. 7	Patient mit PAP-Gerät	S. 29
Abb. 8	Erfolgsraten operativer Therapien in Abhängigkeit von präoperativem AHI und BMI	S. 31
Abb. 9	Cluster im Vergleich zu der konventionellen Einteilung der OSA	S. 71
Abb. 10	Risiko für ein „primary outcome“ der einzelnen Cluster	S. 72
Abb. 11	Analyse derselben Kohorte nach den 3 AASM Manuals	S. 74
Abb. 12	OSA Diagnosen nach den 3 AASM Manuals	S. 74
Abb. 13	OSA Prävalenz nach ICSD-3 Leitlinie bei Patienten über 40	S. 77

Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Ausgewertete Parameter unterteilt nach definierten Subgruppen	S. 39
Tab. 2	Deskriptive Tabelle beider Gruppen	S. 56
Tab. 3	Vergleichende Tabelle beider Gruppen	S. 58

1. Einleitung

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Differenzierung klinischer Phänotypen bei Patienten mit keinem oder mildem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und der moderaten Form im Vergleich sowie eine Unterscheidung des klinischen Bildes und der OSAS-assoziierten Beschwerden der Patienten beider Gruppen.

Beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom kommt es während des Schlafs durch Relaxieren der Muskulatur zum Kollabieren des Weichgewebes im Rachen und die oberen Atemwege werden verlegt. Die Folge sind Episoden mit partieller Abschwächung (Hypopnoe) oder komplettem Aussetzen (Apnoe) der Atmung mit konsekutivem Abfall der Sauerstoffsättigung um bis zu 40%.

Dieser Abfall der Sauerstoffsättigung führt im Gehirn zu einer Warnreaktion des Körpers, bemerkbar als so genanntes „Arousal“ oder Weckreaktion, wodurch eine normale Atmung wiederhergestellt wird. Dieser Zyklus kann sich mehrfach wiederholen und die Anzahl der Apnoe- und Hypopnoe-Episoden pro Stunde bestimmt den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI in n/h), den Marker für den Schweregrad der nächtlichen Atemstörung.

Charakteristisch ist im Schlaf bei vielen der Patienten Schnarchen zu beobachten. Das Gefühl mangelnder Erholung, Tagesschläfrigkeit bis hin zum Sekundenschlaf und eingeschränkte kognitive Fähigkeiten werden von den Patienten selbst berichtet. (1) (2)

Die häufigsten Begleit- bzw. Folgeerkrankungen stellen die kardiovaskulären Erkrankungen dar, wie z.B. Hypertonie (3), Arrhythmie und Schlaganfall(4), aber auch metabolische Störungen wie Glukoseverwertungsstörungen (5), was bei vielen Menschen zu einer gestörten Glukosetoleranz führt. (6)

Mit einer Prävalenz von 3-7% bei Männern und 2-4% bei Frauen (7, 8), weist das OSAS eine ähnliche Häufigkeit auf wie das deutlich mehr beachtete Asthma bronchiale mit 6,2%. (9)

Jedoch gewinnt die Erkrankung immer mehr Bekanntheit in der Bevölkerung und auch Bedeutung in der Medizin im Hinblick auf Diagnostik und Therapie.

Bei einem Vergleich der Prävalenzen der Zeiträume 1988-1994 und 2007-2010 zeichnete sich ein deutlicher Anstieg der betroffenen Patienten ab, da der BMI den hauptsächlichen Risikofaktoren für die Obstruktive Schlafapnoe (OSA) darstellt und mit den bis jetzt steigenden Zahlen übergewichtigen Menschen mehr Patienten in die entsprechende Risikogruppe fallen.(10)

Schätzungen der AASM (American Academy of Sleep Medicine) gehen davon aus, dass 80-90% der an OSA erkrankten Erwachsenen nicht diagnostiziert werden, was bedeutet, dass die tatsächlichen Prävalenzen um 9% bei Frauen und 24% bei Männern liegen. (11)

Aus der angesprochenen Assoziation mit kardiovaskulärer und cerebrovaskulärer Morbidität entstehen entsprechende negative Konsequenzen für das Gesundheitssystem.(12)

Daher ist eine Früherkennung und je nach Schweregrad die frühzeitige Einleitung einer nötigen Therapie wünschenswert, um die OSA als langfristigen Risikofaktor sowohl für Patienten als auch aus wirtschaftlicher Sicht zu minimieren.

Wir stellten uns die Frage, ob es zwischen den OSA-Gruppen „Mild/Gesund“ und „Moderat“ Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz der potenziellen Folgeerkrankungen gibt.

Wir fokussierten hierbei vor allem kardiovaskuläre Erkrankungen, da diese als Haupt-Folgeerkrankungen der OSA gelten und zudem die häufigsten Todesursachen in Industrieländern darstellen. Laut statistischem Bundesamt lagen sie 2015 in Deutschland mit 38,5% deutlich vor der zweithäufigsten Ursache, den bösartigen Neubildungen mit 24,5%. (13)

Die Diagnostik einer OSA erfolgt üblicherweise mittels Polysomnographie (PSG). Dabei werden über die Dauer einer Nacht verschiedene Parameter aufgezeichnet: Elektroenzephalographie (EEG), Elektrokardiographie (EKG), Pulsoxymetrie, nasaler Atemfluss und thorakale sowie abdominelle Bewegung, Kinn- sowie Musculus tibialis anterior- Elektromyographie (EMG), Elektrookulographie (EOG) und Körperlage.

Eine Blutdruckmessung erfolgt zu Beginn jeder Nacht.

Die Datenerhebung erfolgte im Schlaflabor der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Johannes-Gutenberg Universität Mainz an 2 aufeinanderfolgenden Nächten. Aus beiden Datensätzen wurden die Mittelwerte errechnet, um so den „First-Night-Effekt“ zu minimieren.(14)

Zusätzlich erfassten wir anamnestisch die Medikation zum Zeitpunkt der Untersuchung mit besonderer Berücksichtigung der blutdruckregulierenden Medikamente und mögliche vorangegangene kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse (Apoplex, KHK, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz).

Ziel der Studie war es, Zusammenhänge zwischen den milden und moderaten Schweregraden der obstruktiven Schlafapnoe und kardiovaskulären Co-Morbiditäten sowie Erkrankungen des Zuckerstoffwechsels zu untersuchen und in Bezug zu den aktuellen Behandlungsempfehlungen zu setzen.

2. Literaturdiskussion

2.1 Was ist Schlaf?

„Der Schlaf ist gekennzeichnet durch einen zeitlich begrenzten Zustand reduzierter Bewußtseins- und Aktivitätslage...Die motorische Aktivität ist generell verringert, eine zielgerichtete Motorik fehlt. Die Reaktionsbereitschaft des Organismus auf Umweltreize ist im Schlaf eingeschränkt. Im Gegensatz zum komatösen Zustand kann der Schlaf jedoch jederzeit durch entsprechende Reize unterbrochen oder beendet werden.“(15)

Dass ein Mensch Schlaf braucht ist jedem bewusst. Die Frage ist allerdings warum eigentlich? Dass man sich danach im Normalfall erholt und fit fühlt hat jeder schon erlebt, ebenso wie schlechter Schlaf zu einem schlechten Allgemeinbefinden beiträgt. Wir unterliegen einem zirkadianen Wach-Schlaf-Rhythmus, der durch den Nucleus suprachiasmaticus geregelt wird. Der Schlaf selbst gliedert sich wiederum in verschiedenen Schlafphasen.

Auch der Hormonhaushalt unterliegt einem zirkadianen Rhythmus, allerdings verhalten sich verschiedene Hormone sehr unterschiedlich. Prolaktin und Wachstumshormone steigen nach dem Einschlafen z.B. an. Kortisol sinkt erst ab, um dann mit zunehmender Dauer wieder anzusteigen und trägt so vermutlich zur schlafassoziierten Gedächtnisbildung bei.

Somit wird ersichtlich, dass ein gesunder Schlaf und auch die Dauer für den Körper immens wichtig sind. Durchschnittlich schlafen Erwachsene unter der Woche ~7,5h, am Wochenende ~8,5h, wobei individuell starke Unterschiede möglich sind. Wichtiger als die Schlafdauer ist aber das Befinden bei Tage, was stark von der Schlafqualität abhängt. (16)

2.2 Einteilung des Schlafes

Die Grundlage für die Einteilung des Schlafes, wie sie heute bekannt ist, bildete 1924 der Psychiater Hans Berger, als er „Über das Elektroenkephalogramm des Menschen“ berichtete. (17) Was heute als Elektroenzephalographie oder kurz EEG bekannt ist, ermöglichte über auf dem Kopf angebrachte Elektroden hirnelektrische Aktivitäten zu messen. Darauf basierend veröffentlichte Loomis et al. 1937 eine erste Einteilung in 5 Schlafstadien. (18)

Durch die Entdeckung der im Schlaf auftretenden schnellen Augenbewegungen wurde von Aserinsky und Kleitman 1953 erstmals der nach diesem Charakteristikum benannte REM-Schlaf (Rapid Eye Movement) beschrieben. (19)

Mit den Grundlagen des EEG, der Elektrookulographie (EOG) und der Elektromyographie (EMG) legten Rechtschaffen und Kales 1968 Kriterien für die Einteilung der Schlafstadien fest. (20) Sie unterschieden 5 Phasen: 4 Phasen (S1-S4) ohne schnelle Augenbewegungen (non-rapid-eye-movement, kurz NREM) und eine Phase mit schnellen Augenbewegungen (rapid-eye-movement, kurz REM).

Diese Kriterien galten bis 2007, wurden aber immer wieder kritisiert (21, 22), da sie nur auf Untersuchungen an Gesunden basieren und OSA-assoziierte Faktoren nicht berücksichtigen.

2.2.1 Einteilung nach AASM Norm 2.0 (2012)

Die AASM definierte den wachen Zustand als Stadium „W“ und die vormals 4 als NREM oder orthodoxer Schlaf bezeichneten Phasen wurden als N1-3 zusammengefasst. N1 und N2 entsprechen analog den ehemaligen Phasen S1 und S2. S3 und S4 wurden zu N3 zusammengefasst.

Der paradoxe Schlaf oder REM-Schlaf bzw Stadium R blieb gleich.

Der Schlaf wird in 30 Sekunden lange Epochen unterteilt, die dann entsprechend des EEGs einer Phase zugeordnet werden.

Das Stadium W wird per AASM-Definition Version 2.0 dann gemessen, wenn der Patient nicht an die Geräte für die PSG angeschlossen ist. Nach Konnektieren des Patienten gelten α -Wellen im EEG mit einer Frequenz von 8-13Hz als ausschlaggebendes Kriterium. Eine Epoche muss zu mindestens 50% aus α -Wellen oder schnelleren bestehen.

Der Muskeltonus im EMG ist normal bis erhöht, Bewegungsartefakte sind möglich.(23, 24)

Das Stadium N1 ist durch ein schon von Rechtschaffen und Kales beschriebenes niederamplitudiges gemischtfrequentes EEG charakterisiert, wobei Theta-Aktivitäten im Bereich 4-7Hz vorherrschen. Teilweise können auch Vertex-Zacken gemessen werden, die Augenbewegungen im EOG sind langsam und zum Teil rollend, der Muskeltonus nimmt ab.

Die Abgrenzung zum Stadium W erfolgt anhand des abgeschwächten α -Rhythmus und durch die erwähnte niederamplitudige gemischte Aktivität im EEG, die zu mindestens 50% während einer 30-sekündigen Epoche vorhanden sein muss. (20, 25)

Charakteristika für das Stadium N2 sind Schlafspindeln und K-Komplexe, daneben sind weiterhin Theta-Wellen im Bereich 4-7Hz sichtbar.

Seit der AASM Version 2.0 werden die K-Komplexe aber noch zu N1 gewertet, solange sie in Zusammenhang mit einem Arousal stehen. Erst wenn sie ohne Assoziation zu einem Arousal stehen, gilt es als N2. Auch Rechtschaffen und Kales legten den Beginn des Stadiums N2 (damals S2) in Verbindung mit einer Schlafspindel und/oder eines K-Komplexes fest.

Tritt eine Schlafspindel und/oder ein K-Komplex in der zweiten Hälfte einer Epoche auf, so zählt diese noch zu N1 und erst die folgende Epoche zu N2. Wenn sie dagegen in der ersten Hälfte auftreten, zählt bereits diese Epoche als N2.

N2 wird beendet, wenn ein Arousal auftritt. In diesem Falle wird wieder N1 gewertet, bis Schlafspindeln und/oder K-Komplexe ohne folgendes Arousal auftreten.

Außerdem beendet eine größere Körperbewegung (engl. „body movement“) das Stadium N2, sofern langsame Augenbewegungen folgen.

Ansonsten werden Augenbewegungen lediglich noch am Übergang aus N1 registriert. Der Muskeltonus nimmt im Vergleich zu N1 weiter ab. (16, 20, 23, 24)

Die von Rechtschaffen und Kales definierten Stadien S3 und S4 wurden zusammengefasst als Stadium N3, auch Tiefschlafstadium genannt.

Im EEG wird dies durch die dafür relevanten δ -Wellen (auch „slow-waves“ genannt) von 0,5-2Hz ersichtlich. Diese müssen in einer Epoche zu mindestens 20% vorkommen. Laut AASM Version 2.0 Kriterien werden auch Schlafspindeln und K-Komplexe als δ -Wellen gewertet, falls sie das Amplituden- und Frequenzkriterium erfüllen. Augenbewegungen sind keine vorhanden und der Muskeltonus nimmt noch weiter ab. Von der gesamten Schlafdauer entfallen 15-25% auf das Stadium N3. (16, 23, 25)

Im Stadium R zeigt sich, wie schon im Stadium N1, das von Rechtschaffen und Kales beschriebene niederamplitudige gemischtfrequente EEG, diesmal aber mit schnellen Augenbewegungen (rapid-eye-movements, REM) von unter 0,5 Sekunden.

Im Vergleich zum wachen Zustand (Stadium W) sind die α -Wellen um 1-2Hz niedriger, zusätzlich sind Sägezahnwellen und Theta-Aktivität zu beobachten.

Der Muskeltonus erreicht seinen niedrigsten Wert.

Die REM-Phase gilt als beendet, wenn ein Arousal oder eine Körperbewegung auftritt und im EOG danach langsame Augenbewegungen auftreten. Ebenfalls beendet wird der REM-Schlaf durch einen K-Komplex oder eine Schlafspindel, wenn dabei keine schnellen Augenbewegungen auftreten.

Die kortikale Aktivität ist am höchsten und es wird von den meisten Traumerinnerungen berichtet.(16, 23)

Die typischen EEG-Muster zur Bestimmung der Schlafstadien sind in Abb. 1 dargestellt:

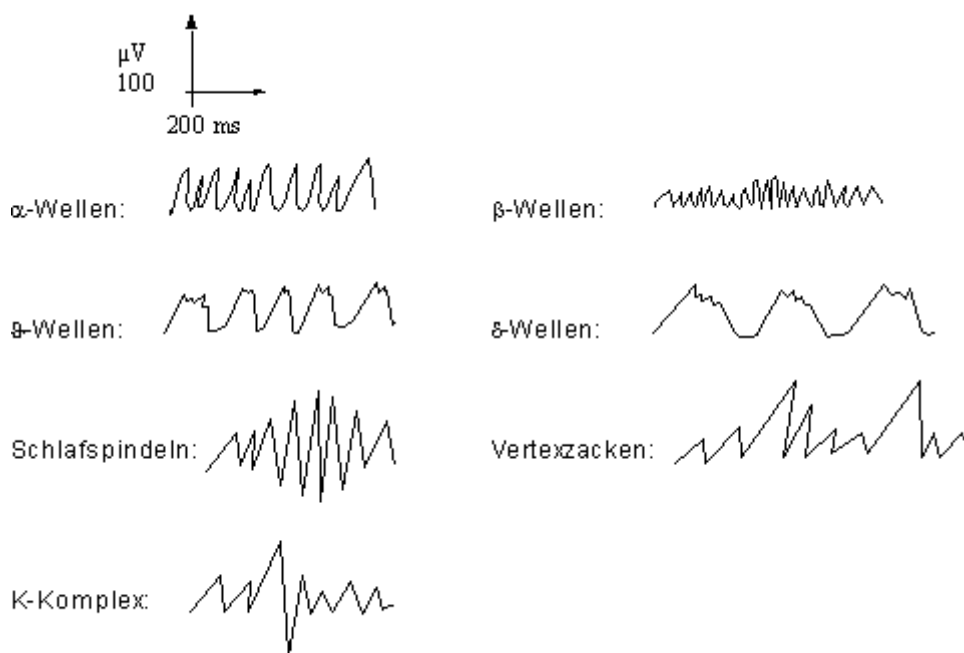


Abbildung 1 Verwendete EEG-Muster zur Einteilung der Schlafstadien
Aus „Das Elektroencephalogramm (EEG)“ von Helmut Hirner/Kristina Walter
<http://notizblog.digital/2008/07/das-elektroencephalogramm/> aufgerufen am 17.12.2018

2.3 Das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)

2.3.1 Definition des OSAS

Das Obstruktive-Schlafapnoe-Syndrom, auch synonym als Obstruktive Schlafapnoe (OSA) bezeichnet, zählt mit dem zentralen Schlafapnoesyndrom (ZSA; engl. central sleep apnea, CSA) und dem zentral alveolären Hypoventilationssyndrom zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS), wobei OSA mit 90% die häufigste SBAS ist.

Dabei kommt es im Schlaf wiederholt zu Episoden verminderter (Hypopnoe) oder gänzlich aussetzender Atmung (Apnoe) trotz fortgesetzter Atemarbeit, erkennbar an stark negativen intrathorakalen Drücken.

Der noch bestehende Atemantrieb bzw. die Aktivität der Atemmuskulatur ist die Abgrenzung zum zentralen Schlafapnoesyndrom. Bei diesem fehlt der cerebrale Atemantrieb. Bei der gemischten Form liegt anfangs eine zentrale Apnoe vor, die dann in eine obstruktive übergeht. Klassifiziert wird der Schweregrad der Störung anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), auf den in 2.3.3 weiter eingegangen wird. (2, 26-28)

2.3.2 Definition Apnoe und Hypopnoe nach AASM 2.0

Laut der American Academy of Sleep Medicine muss ein Ereignis folgende Parameter erfüllen, um als Apnoe gewertet zu werden:

Das Signalpeak muss um mindestens 90% des Basal-Niveaus vermindert sein und das für mindestens 10 Sekunden. Tritt das Ereignis im Wachen auf wird es nicht gewertet.

Um als obstruktive Apnoe gewertet zu werden, muss der inspiratorische Effort erhalten bleiben oder erhöht werden.

Bei einer zentralen Apnoe liegt kein inspiratorische Effort vor.

Bei der gemischten Apnoe liegt im ersten Teil kein inspiratorischer Effort vor, gegen Ende setzt der Effort ein.

Um ein Ereignis als Hypopnoe zu werten, muss das Flowsignal (nasaler Druck) gemessen am Ausgangswert um mindestens 30% fallen und das für mindestens 10 Sekunden. Zusätzlich muss die Sauerstoffsättigung gemessen am Ausgangswert um mindestens 3% sinken oder es tritt ein Arousal auf. (23, 24)

Abb. 2 verbildlicht die Parameter Atemfluss und Atemanstrengung bei den beschriebenen Atemstörungen.

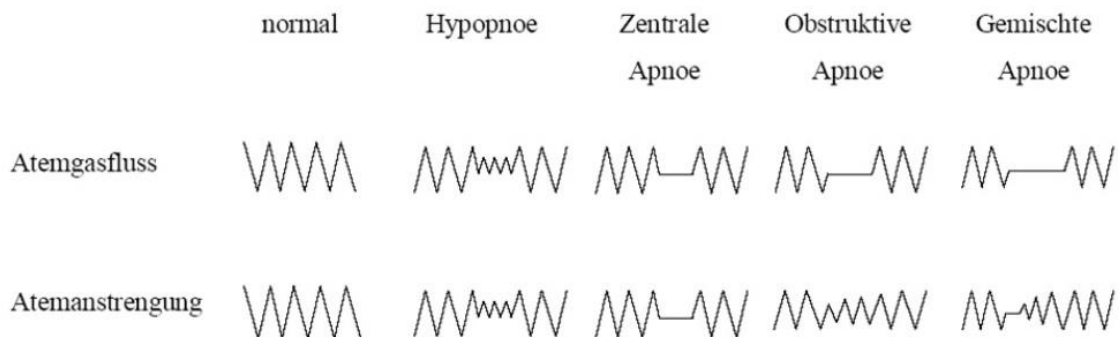


Abbildung 2 Atemfluss und Atemanstrengung bei verschiedenen SBAS
Aus (29)

2.3.3 Die Einteilung nach Schweregraden

Die Einteilung der OSA erfolgt anhand des AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index), wobei die Anzahl der überwiegend obstruktiven Ereignisse gewertet wird. Dazu zählen rein obstruktive oder gemischte Apnoen, Hypopnoen und so genannte „respiratory effort related arousals“ (RERA). Als Einheit dient dabei die Anzahl solcher Ereignisse pro Stunde Schlafenszeit. (n/h)

Laut ICSD-3(30) gilt ein OSA als diagnostiziert, wenn eines der beiden folgenden klinischen Bilder festgestellt werden kann:

Entweder der Patient hat 5 oder mehr Ereignisse pro Stunde und berichtet über mindestens eines der folgenden Symptome: Tagesschläfrigkeit, nicht-erholsamer Schlaf, Insomnie; oder es treten 15 oder mehr Ereignisse pro Stunde auf, unabhängig von eventuellen Beschwerden im Alltag.

Folglich gilt ein Patient als gesund, wenn er einen AHI von <5 aufweist oder der AHI <15 liegt und keine Begleitsymptome vorhanden sind.

Treten Begleitsymptome auf und der AHI liegt bei $\geq 5/h$ und $< 15/h$, so gilt die OSA als mild.

Bei Werten von $\geq 15/h$ und < 30 ist die OSA als moderat einzustufen.

Ab einem AHI von $\geq 30/h$ bezeichnet man die OSA als schwer. (24, 31)

In dieser Arbeit haben wir den Vergleich zwischen den beiden Gruppen „Gesund/Mild“ und „Moderat“ fokussiert, da der Behandlungsbedarf bei einer milden OSA als gering, ein moderates OSA jedoch immer als behandlungsbedürftig eingeschätzt wird.

2.3.4 Prävalenz

Die Angaben zur Prävalenz der OSA schwanken in Abhängigkeit von epidemiologischen Parametern zwischen 2 und 10%. (8, 12)

Männer sind mit 3-7% häufiger betroffen als Frauen mit 2-4%. (7, 8)

Zwischen Entwicklungs- und Industrieländern scheint es keine Unterschiede zu geben. (8)

2.3.5 Erscheinungsbild und Pathophysiologie

Epidemiologische Studien gehen davon aus, dass bis zu 20% der Bevölkerung an schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS) leiden. (12) Allerdings treffen nicht auf alle die Kriterien einer OSA zu, da wie dargestellt auch Atemstörungen ohne Obstruktion auftreten können.

Im Schlaf kommt es bei jedem Menschen durch die Erschlaffung der Muskulatur zu einem erhöhten Widerstand im Rachenbereich/Pharynx.

Bei Patienten mit obstruktiven SBAS ist diese Verengung so stark, dass es bei anhaltender Atemanstrengung zu einer teilweisen oder vollständigen Verlegung der oberen Atemwege kommt. Bei partieller Verlegung entstehen Hypopnoen oder Schnarchen, bei vollständiger entsprechend zu Apnoen.

Aufgrund des weiterhin bestehenden Atemantriebes kommt es zu stark negativen intrathorakalen Drücken (P_{oes}) sowie Atembewegungen von Thorax (RC) und Abdomen (Abd) bei fehlendem nasalen Luftfluss (NAF). Als logische Konsequenz sinkt die Sauerstoffsättigung (SaO_2) und der arterielle Blutdruck (P_{art}) steigt. Als Folge der Hypoxie kann es zur Hyperkapnie und Azidose kommen.

Die genannten Parameter sind beispielhaft in Abb. 3 dargestellt.

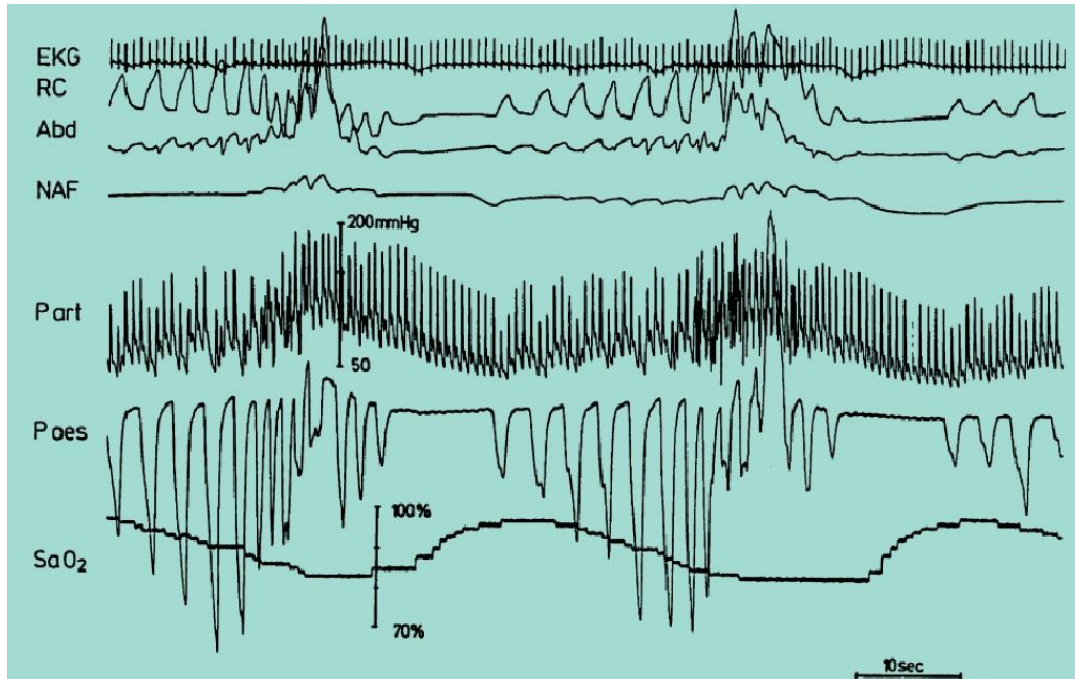


Abbildung 3 Atemparameter bei obstruktiver Schlafapnoe
Aus (27)

Dieser Zustand wird meistens durch ein so genanntes „Arousal“ beendet. Arousals gelten als Weckreaktionen, in deren Folge der Muskeltonus wieder ansteigt. Dieser Vorgang kann von Schnarchen als Zeichen der wieder einsetzenden Atmung begleitet sein.

Diese Abfolge wiederholt sich mehrmals pro Nacht und unterbricht so die normale Rhythmik der Schlafphasen und verkürzt die zur Erholung wichtigen Tiefschlaf- und REM-Phasen. Je nach Häufigkeit dieser Ereignisse berichten die Patienten zum Teil über das Gefühl von Tagesschläfrigkeit, Gedächtnis- und Konzentrationsschwierigkeiten. (2, 16, 27, 32)

Nebenbefundlich zeigt sich bei 95% der Betroffenen nächtliches Schnarchen, Aufschrecken mit Atemnot und/oder häufiges nächtliches Erwachen, Kopfschmerzen bei Nacht und/oder Tag bis hin zu Persönlichkeitsveränderungen.

Allerdings weisen die Symptome allein nur eine geringe Spezifität auf und sollten daher nur als Anhaltspunkt für weitere Diagnostik dienen. (33, 34)

2.3.6 Risikofaktoren

Geschlechtsspezifische Faktoren

Als stärkster Risikofaktor für OSA wird Übergewicht betrachtet, was für eine steigende Prävalenz aufgrund der steigenden Anzahl übergewichtiger Menschen spricht. 50-60% der OSA Patienten sind übergewichtig. (7, 8, 27) Allerdings unterscheiden sich die Risikofaktoren nach Geschlecht: Bei Männern scheint der BMI das größte Risiko beizutragen, bei Frauen das Alter. (35)

Wie unter 2.3.4 bereits erwähnt, sind Männer häufiger betroffen als Frauen. (8, 12, 32) Vermutet wird eine anatomische Prädisposition der Fett- sowie Weichgewebeverteilung am Hals, obwohl Männer eigentlich weniger Körperfett aufweisen und Frauen häufiger übergewichtig sind. (36) Besonders am Hals scheint diese Verteilung eine wichtige Rolle zu spielen. Das Verhältnis von Halsumfang und Körpergröße wurde als weiterer wichtiger Faktor identifiziert. (37) Darüber hinaus scheinen weibliche Hormone einen protektiven Effekt zu haben, da Frauen vor der Menopause ebenso wie Frauen nach der Menopause unter Hormonersatztherapie ein deutlich geringeres Risiko für OSA aufweisen. (38)

Im Gegensatz dazu ist das Risiko während der Schwangerschaft erhöht, wobei die Prävalenz vom ersten zum dritten Trimenon von 10,5% auf 26,7% steigt. Dabei gibt es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Alter im ersten Trimenon und OSA im dritten Trimenon. (39) In Anbetracht steigender Zahlen übergewichtiger Menschen ist dieser Punkt von besonderer Bedeutung. In den USA waren 2014 knapp über die Hälfte aller Frauen vor ihrer Schwangerschaft übergewichtig oder fettleibig. (40)

Zusätzlich sind schlafbezogene Atemstörungen in der Schwangerschaft signifikant assoziiert mit dem Auftreten von Hypertonie und Diabetes. (41) Als Auslöser der SBAS wird eine Verengung der oberen Atemwege während der Schwangerschaft vermutet, die im dritten Trimenon am stärksten ausgeprägt ist und in allen Körperlagen auftritt. Ein erstes Anzeichen dafür kann das gehäufte Auftreten von Schnarchen sein, das bei Schwangeren deutlich häufiger auftritt als bei Nicht-Schwangeren (41% vs. 17%), nach der Geburt aber wieder verschwindet. (42, 43)

Zwar sind Frauen weniger häufig von SBAS betroffen, jedoch sind bei vergleichbarem Ausmaß der OSA die gesundheitlichen Folgen stärker ausgeprägt als bei Männern.

Gouveris et al. (44) untersuchten die unterschiedlichen Auswirkungen einer SBAS bei Männern und Frauen anhand von Fibrinogen und C-Reaktiven Proteins (CRP) als Marker für systemische Entzündungen. Zusätzlich untersuchten sie die minimale und durchschnittliche Sauerstoffsättigung. Nur bei Frauen zeigte sich eine Korrelation zwischen Schnarch-Dauer und C-RP-Werten, BMI sowie minimaler und durchschnittlicher Sauerstoffsättigung. Der Hypopnoe-Index zeigte eine Korrelation mit Fibrinogen-Leveln. Sie kamen zu dem Schluss, dass der AHI alleine womöglich die Auswirkungen einer SBAS bei Frauen unterschätzt.

Bei Frauen scheint Rauchen das Risiko eine SBAS zu entwickeln stärker zu erhöhen als bei Männern. Cohen et al. (45) fanden dabei eine bis zu 80% höhere Wahrscheinlichkeit bei Frauen. Am stärksten ausgeprägt war dieser Effekt bei jungen Frauen, die ≥ 10 Zigaretten am Tag rauchten. Zusätzlich fanden Donovan et al. (46) bei Rauchern ein signifikant höheres Risiko für Frauen mit moderater bis schwerer OSA an kardiovaskulären Folgeerkrankungen des Rauchens zu erkranken im Vergleich zu weiblichen Nichtraucherinnen ohne SBAS.

Huang et al. (47) fanden für Frauen eine signifikant stärkere Assoziation von OSA mit Tagesschläfrigkeit, physischer Inaktivität und Hypertonie.

Kraniofaziale Anomalien

Kraniofaziale Anomalien können das Kollabieren der oberen Atemwege begünstigen und somit zu einem eigenständigen Risikofaktor werden. (7, 8, 32)

OSA Patienten haben einen engeren Rachenraum als Kontrollgruppen, was teilweise durch eine Hypertrophie der Tonsillen so wie eine Makroglossie, wie sie bei Akromegalie und Hypothyroidismus vorkommt, bedingt sein kann.

Da sich im Pharynx relativ wenig skelettale oder feste Strukturen befinden, ist das Offenhalten der Atemwege größtenteils abhängig von Muskelaktivität. Die Verengung des Pharynx führt zu einem gesteigerten Luftwiderstand und stärker negativen intrapharyngealen Drücken während der Inspiration. Mechanorezeptoren des Larynx reagieren darauf mit gesteigerter Aktivität dilatierender Muskeln, um so im wachen Zustand die Atemwege offen zu halten. (48) Betroffene Patienten gleichen dies durch eine höhere Muskelaktivität des M. genioglossus während der Inspiration aus, sowohl im Schlaf als auch im Wachzustand. (49) Ähnliches wurde auch über den M. tensor palatini berichtet. (50) Ein Abfall der Muskelspannung, wie sie mit

fortschreitenden Schlafstadien einher geht, kann bei Betroffenen zur Verengung der oberen Atemwege führen. Zumindest bei wachen Patienten konnte nachgewiesen werden, dass sich die Muskelaktivität des M. genioglossus im EMG bei OSA Patienten während einer CPAP Therapie mit nur 5cm H₂O signifikant reduziert. Bei Kontrollpatienten war die Reduktion nur minimal. (51)

Anfängliche Studien weisen allerdings darauf hin, dass Weichgewebsanomalien eher eine Folge als ein Auslöser einer OSA sind. (52) Schwab et al. (53) bestätigten anhand von MRT-Untersuchungen, dass OSA Patienten ein größeres Weichgewebsvolumen der oberen Atemwege aufweisen als Kontrollpatienten. Dies betrifft das Volumen des gesamten Weichgewebes, vor allem aber die seitlichen Wände des Pharynx und die Zunge. Allerdings identifizierten sie diese Vergrößerungen als Risikofaktoren für OSA und nicht als Folge einer solchen.

Wahrscheinlicher erscheinen Anomalien der skelettalen sowie muskulären Komponenten im Rachen. Bei Patienten mit OSA konnte mittels Fernröntgen-Seitenbild (FRS) nachgewiesen werden, dass der Abstand des Zungenbeins (H) zum Unterkiefer (MP) und die Länge des weichen Gaumens größer ist als bei gesunden Patienten und Schnarchern ohne OSA. (52, 54) Ebenso begünstigt eine Rücklage der Maxilla und Mandibular einer Verengung des Rachenraumes. (50, 55)

Abb. 4 zeigt ein FRS zur Veranschaulichung der skelettalen Anomalien.

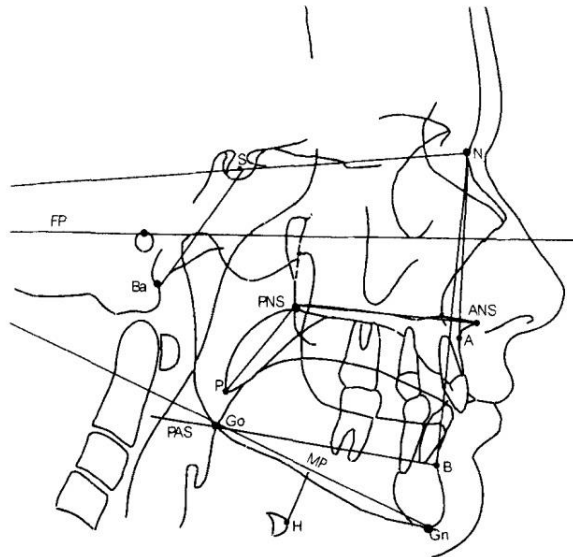


Abbildung 4 Schematische Darstellung eines FRS

PAS= posterior airway space, H=Os hyoideum, MP=mandibular plane, P=Spitze der Uvula
Aus (50)

Anomalien wie den eben beschriebenen Kraniofazialen liegt zu gewissen Teilen eine genetische Komponente zugrunde und sie können entsprechend auch vererbt werden. Es konnte gezeigt werden, dass genetische Faktoren zur Entstehung von OSA oder prädisponierenden Faktoren (BMI, Fettverteilung, körperliche Konstitution, kraniofaziale Anomalien etc.) zu 35-40% beitragen. (56, 57)

Konsummittel

Da Alkohol muskelrelaxierend wirkt, begünstigt oder verstärkt Alkoholkonsum die Verlegung der oberen Atemwege. Das Risiko eine OSA zu entwickeln oder eine bestehende OSA zu verschlechtern stieg durch Alkoholkonsum um 25%. (58, 59)

Die genaue Wirkweise von Tabakkonsum auf die OSA begünstigenden Mechanismen ist nicht geklärt. Allerdings besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen Schnarchen und OSA bei sowohl aktiven als auch ehemaligen Rauchern und so genannten passiven Rauchern mit täglicher Exposition. (60)

Zum anderen fand man eine signifikante Verlängerung der OSA-assoziierten Sauerstoff-Entsättigung bei ehemaligen Rauchern im Vergleich zu Menschen, die niemals geraucht haben. Mit steigendem AHI fand sich ein signifikanter Anstieg der packyears. Außerdem wiesen starke Raucher im Vergleich mit milden Rauchern eine verkürzte Zeit im Schlafstadium NREM 3 auf und dafür mehr Zeit in NREM 1-2, was für einen verkürzten Tiefschlaf der Gruppe spricht. (61)

In einer Studie von Plywaczewski et al. (62) fanden sich unter den OSA Patienten 67,2% Raucher oder ehemalige Raucher, was verglichen mit dem Durchschnitt der Bevölkerung von 25,1% der Männer und 17,1% der Frauen in Deutschland deutlich erhöht ist. (63)

Weltweit lag die Quote 2015 bei 25,0% der Männer und 5,4% der Frauen. (64)

Dabei waren Patienten mit 30 oder mehr packyears öfter übergewichtig und wiesen eine höhere Prävalenz für COPD, Diabetes, Herzversagen und KHK auf. (46, 62)

Folglich ist Rauchen nicht nur mit OSA-Risikofaktoren wie Übergewicht assoziiert, sondern erhöht auch das Risiko für die typischen Folgeerkrankungen einer OSA.

ZNS-wirksame Medikamente

Bei OSA-Patienten kann es durch wechselnde Hypoxie-Episoden und Schlafragmentierung zu einer erhöhten zentralen und peripheren Sensitivität gegenüber Opioiden kommen. Somit steigt die Wahrscheinlichkeit einer opioid-induzierten Beeinträchtigung der Atmung (engl. opioid-induced ventilatory impairment, OIVI) durch einen herabgesetzten zentralen Atemantrieb. Die mit OSA einhergehenden peripheren Pathophysiologien wie eine erhöhte Neigung zum Kollabieren der oberen Atemwege wird durch den Effekt von Opioiden verstärkt. (65, 66)

Benzodiazepine, wie z.B. Diazepam und Midazolam, bewirken durch die Reduktion der Aktivität des N. hypoglossus und N. laryngeus recurrens eine reduzierte Muskelaktivität und damit eine gesteigerte Neigung zum Verlegen der oberen Atemwege und somit zur Verschlechterung einer OSA. (67, 68)

Antidepressiva haben je nach Wirkmechanismus unterschiedliche Effekte auf den Schlaf der Patienten.

Zu einer Verschlechterung führen aktivierende trizyklische Antidepressiva (z.B. Imipranim), Monoaminoxidase-Hemmer (z.B. Tranylcypromin), selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (z.B. Fluoxetin) und Serotonin-Nordadrenalin-Wiederaufnahmehemmer (z.B. Venlafaxin). Sie wirken über eine Aktivierung des Serotonin-5-HT₂ Rezeptors und verringern so die Schlaf-Kontinuität und den Anteil des REM-Schlafes und verlängern die REM-Latenz.

Zu einem verbesserten Schlaf hingegen führen sedative trizyklische Antidepressiva (z.B. Amitriptylin), da sie am 5-HT₂ Rezeptor als Antagonisten wirken und somit eine verbesserte Schlaf-Effizienz und kürzere Einschlafzeit bei gleichzeitig keinem oder geringem Einfluss auf den REM-Schlaf. (69)

Jedoch wird der Effekt der Serotonin-Level auf eine OSA auch kontrovers diskutiert. Szaulińska et al. (70) kamen in ihrem Review zu dem Schluss, dass es keine Belege für eine therapeutische Wirksamkeit von Antidepressiva auf die SBAS bei OSA-Patienten gibt. Hingegen bewirken solche, die den Serotoninspiegel senken, eine Verschlechterung, da sie einen verringerten Muskeltonus der oberen Atemwege zur Folge haben.

Andere Studien wiederum schreiben aktivierenden trizyklischen Antidepressiva, wie z.B. Protriptylin, eine steigernde Wirkung auf die Aktivität der Nn. hypoglossus und laryngeus recurrens und somit eine Verbesserung der Öffnung der oberen Atemwege zu. (67) In Studien mit Protriptylin an OSA-Patienten zeigte sich eine Besserung der Tagesschläfrigkeit und der nächtlichen Sauerstoffsättigung, jedoch keine signifikante Besserung der Dauer und der Häufigkeit der Apnoen. Allerdings sank die Zeit der REM-Phasen und damit die Zeit der REM-Apnoe-Phasen signifikant. (71)

Eine weitere Studie verglich die Wirkung von Protriptylin und Fluoxetin, da Protriptylin durch seine anticholinerge Wirkung bei manchen Patienten zu Nebenwirkungen führen kann und Fluoxetin als selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) wirkt. Beide Substanzen führten zu einer signifikanten Reduktion der REM-Zeit und der Apnoen und Hypopnoen im NREM-Schlaf. Insgesamt zeigte Fluoxetin bei den meisten Patienten vergleichbarer Wirksamkeit und eine bessere Verträglichkeit. (72)

2.3.7 Auswirkungen und Langzeitfolgen

Tagesschläfrigkeit und eingeschränkte kognitive Leistung zählen zu den ersten Anzeichen eines gestörten Schlafes. Folgen sind eine erhöhte Unfallgefahr, sowohl im Straßenverkehr als auch bei der Arbeit, was besonders in Bereichen mit erhöhten Sicherheitsvorkehrungen relevant ist. Somit könnten durch ein OSA-Screening Unfälle und deren Folgen verhindert werden. (73, 74)

Der Hauptfokus der Folge- und Begleiterkrankungen einer OSA liegt aber auf den kardiovaskulären Erkrankungen.

Hypertonie

Die während den Apnoen auftretenden Abfälle der Sauerstoffsättigung und der Anstieg des pCO_2 stören die normale Schlafarchitektur mit ihrer autonomen Regulation und verändern die Hämodynamik. Es kommt zu einer gesteigerten Aktivität des Sympathikus mit konsekutiver Vasokonstriktion. Dadurch kann der Blutdruck am Ende einer Apnoe-Episode bis auf 240/130mmHg steigen. (75)

Im Vergleich mit gesunden Patienten weisen OSA Patienten eine geringere Variabilität der Herzfrequenz und gesteigerte Variabilität des Blutdrucks auf.(76) Dies ist bei Patienten mit bestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit einer schlechteren Prognose verbunden. (77)

Durch hypoxischen Stress bei OSA setzen Zellen in signifikant positiver Korrelation mit dem AHI Endothelin frei (78), was zur Entstehung von Bluthochdruck bei OSA Patienten beizutragen scheint. (79)

50% der OSA Patienten weisen eine Hypertonie auf und umgekehrt findet man bei 30% der Hypertoniker eine OSA. (48)

Die erwähnte gesteigerte Aktivität des Sympathikus führt zu einem erhöhten Blutdruck in der Nacht und verhindert oder mindert den physiologischen Abfall des Blutdruckes während dem Schlafen. (75) Das Fehlen dieser Senkung wurde mit einer höheren Sterblichkeitsrate in Verbindung gebracht. (80)

Im Tierversuch konnte nachgewiesen werden, dass die Erhöhung des nächtlichen Blutdrucks auf das Auftreten von Apnoen und Hypopnoen zurückzuführen ist und der Effekt durch vorherigen Schlafentzug verschlimmert wird. Über längere Zeit führte die am Tier „simulierte OSA“ auch zu einem Anstieg des Blutdrucks im wachen Zustand. Führte man den Versuch nur

mit Arousals durch, die durch ein akustisches Signal erzeugt wurden, und ohne Einschränkung der Atmung, war kein Anstieg des Blutdrucks im wachen Zustand zu beobachten. (81) Ebenfalls im Tierversuch fanden O'Donnell et al. (82) heraus, dass sich der mittlere arterielle Druck bei Tage durch obstruktive Apnoen auch ohne Arousals erhöht ($+13,8 \pm 1,5$ mmHg). Ein folgendes Arousal hatte eine zusätzliche Erhöhung um $11,8 \pm 1,2$ mmHg zur Folge. In einem zweiten Versuchsaufbau wurde das autonome Nervensystem pharmakologisch mit Hexamethonium 20mg/kg i.v. blockiert und es konnte keine Veränderung des Blutdruckes durch obstruktive Apnoen erzeugt werden. Sie schlussfolgerten daher, dass der Einfluss auf den Blutdruck hauptsächlich durch neurale Reflexe entsteht.

In der „Wisconsin Sleep Cohort Study“ wurde ein „dose-response“ Zusammenhang zwischen OSA und Bluthochdruck gefunden, unabhängig von Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht oder BMI. Somit ist OSA als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer Hypertonie zu sehen. (83, 84)

Hypertonie stellt wiederum einen Risikofaktor für eine kongestive Herzinsuffizienz dar. In einer Studie von Levy et al. (85) mit über 5000 Patienten ging einer Herzinsuffizienz zu 91% ein erhöhter Blutdruck voraus. Dabei zeigte sich für Männer ein 2-fach-erhöhtes und für Frauen ein 3-fach-erhöhtes Risiko eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Hypertonie trägt in der Bevölkerung zu 39% der Fälle bei Männern und zu 59% der Fälle bei Frauen zur Entstehung einer kongestiven Herzinsuffizienz bei. Zusätzlich risikoe erhöhend zeigten sich bei Hypertonikern ein Myokardinfarkt, Diabetes, eine linksventrikuläre Hypertrophie und Klappendefekte.

Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzversagen aufgrund systolischer Dysfunktion in der Vergangenheit fanden sich bei 11-37% eine OSA.

Die Prävalenz von OSA in einem Patientenkollektiv mit Herzversagen in der Vorgeschichte scheint für Männer (38%) höher als für Frauen (31%). (35, 48, 86)

Bei 1/3 der Fälle mit Herzversagen ist die systolische Funktion erhalten und es liegt eine diastolische Fehlfunktion vor. Dabei fand sich bei 55% der Patienten eine OSA. (87)

Zusätzlich trägt Übergewicht zur Entstehung von Herzversagen bei. Dabei erhöht sich das Risiko für Männer um 5% und für Frauen um 7% pro BMI-Punkt. (88)

Schlaganfall

Die Untersuchung der Zusammenhänge von Schlaganfällen und OSA gestaltet sich insofern schwierig, da die Bewertungskriterien meist unterschiedlich festgelegt werden und die Auswahl der entsprechenden Patienten die Ergebnisse beeinflussen kann. So kann durch einen Apoplex z.B. das Atemzentrum in Mitleidenschaft gezogen werden und so zu OSA führen. Außerdem erschweren die hohe Anzahl an Comorbiditäten und die in den meisten Fällen nötige Einnahme von Medikamenten nach einem Schlaganfall die Feststellung von OSA als unabhängigen Risikofaktor.

Die Angaben zur Prävalenz von OSA bei Schlaganfall-Patienten schwankt deutlich zwischen 17,4 und 69% (89, 90).

Arzt et al. (91) fanden eine Assoziation zwischen einem AHI ≥ 20 und dem Risiko in den nächsten 4 Jahren einen Schlaganfall zu erleiden. Allerdings war der Zusammenhang nicht mehr signifikant bei Beseitigung der Störfaktoren Alter, Geschlecht und BMI.

Die Mortalität bei Patienten mit OSA und Apoplex war nach 10 Jahren allerdings unabhängig von Co-Faktoren signifikant erhöht. Im Gegensatz dazu zeigte sich keine erhöhte Mortalität bei Patienten mit CSA. (90)

Arrhythmien

Im Zusammenhang mit Apnoen wurden verschiedene Arten von Arrhythmien nachgewiesen: Sinusbradykardie, Ausfall des Sinusknotens, ventrikuläre Tachykardie, AV-Block 2. Grades und vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen.(48, 92) Besonders bei Patienten mit einem AHI ≥ 30 kamen Vorhofflimmern und ventrikuläre Arrhythmien 2-4 mal häufiger vor als bei Kontrollpersonen ohne OSA.(93)

Hoffstein et al.(94) konnten Arrhythmien bei 58% der OSA Patienten mit einem AHI > 10 und nur bei 42% bei Patienten ohne Apnoen nachweisen. Dabei stellte Schnarchen keinen eigenständigen Risikofaktor dar. Sehr wohl aber stellte eine nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung von $< 90\%$ und ein AHI ≥ 40 verglichen mit einem AHI von < 10 ein signifikant erhöhtes Risiko für Arrhythmien dar.

Folglich nehmen Arrhythmien mit steigendem AHI und dem Schweregrad der Hypoxie zu.

Myokardiale Ischämie und Myokardinfarkt, KHK

Schäfer et al.(95) wiesen nach, dass bei Patienten, die an einer koronaren Herzkrankheit leiden, deutlich häufiger OSA auftritt als bei Kontrollgruppen (30,5% vs. 19,7%) und der AHI signifikant höher war. Sie kamen zu dem Schluss, dass mittelgradiges OSA (hier definiert als $AHI \geq 20$) einen unabhängigen Zusammenhang mit Myokardinfarkten aufweist.

Ebenso weisen OSA-Patienten ohne KHK eine signifikant erhöhte Kalzifizierung der Koronararterien auf, wobei der Grad der Kalzifizierung mit steigendem AHI größer wurde. (96) Allerdings lag der Median bei einem Agatston-Score von 9, was einer minimalen Koronarkalzifikation entspricht und weit entfernt ist vom wichtigen Schwellenwert von 160. (97) Weder der AHI noch die Sauerstoffentsättigung korrelierten mit der Inzidenz von Myokardinfarkten.(98) Eine familiäre Häufung von vorzeitigem Ableben durch KHK jedoch konnte unabhängig davon, ob in der eigenen Anamnese eine KHK vorlag oder nicht, aufgezeigt werden.(99)

Schlafapnoe scheint einen Einfluss auf den Todeszeitpunkt bei Patienten mit plötzlichem Herztod zu haben, der am häufigsten zwischen 6 und 11 Uhr am Morgen auftritt. 46% der OSA Patienten hingegen verstarben plötzlich zwischen Mitternacht und 6 Uhr morgens. (100)

Pulmonale arterielle Hypertonie

Die Angaben zur genauen Prävalenz gestalten sich bei der pulmonalen arteriellen Hypertonie schwierig, da nicht-invasive Messungen keine exakten Werte liefern, und nur wenige Studien mit invasiven Maßnahmen durchgeführt wurden.

Chaouat et al.(101) führten Untersuchungen mittels Herzkatheter an 220 Patienten mit einem $AHI > 20$ durch. Dabei zeigte sich bei 17% ein arterieller Ruhe-Hypertonus über Tag von $> 20 \text{ mmHg}$ im Mittel. Der Schweregrad der OSA spielte keine bedeutende Rolle, sondern eher das Vorhandensein von obstruktiver Atmung und der daraus resultierenden Hypoxie und Hypokapnie.

Der vermutete zugrunde liegende Pathomechanismus von einer durch OSA begründeten pulmonalen arteriellen Hypertonie liegt in der Hypoxie. Ähnlich wie beim Euler-Liljestrand-Mechanismus reagieren die Gefäße auf eine Hypoxie mit Konstriktion, wodurch der Druck steigt.(102) Zusätzlich ist der Druckanstieg als Reaktion auf eine Hypoxie stärker bei Patienten mit OSA und pulmonaler Hypertonie als bei OSA-Patienten ohne pulmonale Hypertonie.(103)

Obwohl der genaue Pathomechanismus und die Prävalenz von pulmonaler Hypertonie nicht geklärt sind, wurden Atemstörungen als potenzielle Auslöser einer pulmonalen Hypertonie in der aktuellen klinischen Klassifikation im „Journal of the American College of Cardiology“ aufgelistet. (104)

Thrombose

Es besteht eine positive Assoziation zwischen OSA und gesteigerter Plättchen-Aktivierung, Plasma-Fibrinogen-Leveln und anderen Risikofaktoren für eine Thrombose.(105, 106) Tatsächlich fand sich ein nachweisbarer Zusammenhang zwischen OSA und dem Risiko einer tiefen Beinvenenthrombose (3,5x erhöht) sowie Lungenembolien (3,97x erhöht). (107)

Diabetes mellitus

Eine Beeinträchtigung des Schlafes, wie sie bei OSA vorkommt, scheint eine Rolle bei der Entstehung von Insulinresistenz bis hin zum Typ 2 Diabetes und Gewichtszunahme zu spielen. Bei gesunden Probanden wurde durch Schlafentzug eine herabgesetzte Glukosetoleranz und Insulinsensitivität sowie erniedrigte Leptin-Spiegel festgestellt, was zu gesteigertem Appetit führte und letztendlich zu übermäßiger Nahrungsaufnahme und Gewichtszunahme. (108) Weitere Studien fanden heraus, dass der Zusammenhang von OSA und Insulinresistenz unabhängig ist von weiteren Faktoren wie z.B. BMI, Alter, Geschlecht.(109, 110) Nach Marys et al. (111) steigt das Insulinlevel im nüchternen Zustand dabei um 0,5% pro AHI-Punkt. Zusätzlich zeigte sich in ihrer Studie, dass eine Insulinresistenz ein signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie ist und mittelbar auch hierdurch einen Beitrag zur Entstehung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen leistet.

Reichmuth et al.(112) untersuchten in einer prospektiven Studie die Zusammenhänge und Kausalitäten von SBAS und Typ 2 Diabetes. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem AHI ≥ 15 deutlich häufiger von Diabetes betroffen waren als Patienten mit einem AHI < 5 (14,7% vs. 2,8%). Ebenso fanden sie ein erhöhtes Risiko mit einem AHI ≥ 15 in den nächsten 4 Jahren einen Diabetes zu entwickeln als bei Patienten mit einem AHI < 5 .

2.4 Diagnostik der OSA

In Deutschland wird die Diagnostik nach BUB-Richtlinie in 4 Stufen durchgeführt: (113)

1. schlafmedizinische Anamnese inklusive Fragebögen (s. 2.4.2)
2. körperliche Untersuchung
3. ambulantes Schlafapnoescreening
4. komplette Polysomnographie im Schlaflabor

Stufe 4 wird letztlich nur nötig, wenn vorher keine verlässliche Diagnose gestellt werden kann. Auf die verschiedenen zur Verfügung stehenden Methoden soll im Folgenden eingegangen werden.

2.4.1 Die Polysomnographie

Die Polysomnographie, kurz PSG, gilt heutzutage als Goldstandard in der Schlaf-Diagnostik. Sie ist die umfassendste Methode, nicht-invasiv, risikofrei und kann sowohl ambulant als auch stationär durchgeführt werden.

Von der Polysomnographie abzugrenzen ist die Polygraphie, sie wird vom Patienten zu Hause durchgeführt. Falls darauf basierend keine klare Diagnose gestellt werden kann, wird eine Polysomnographie im Schlaflabor angeraten.

Die sogenannte „kleine Polysomnographie“ wird zur Therapiekontrolle der OSA genutzt. Sie beinhaltet folgende Messungen:

- Elektroenzephalographie-EEG
- Elektrokardiographie-EKG
- Pulsoxymetrie
- nasaler Atemfluss
- thorakale sowie abdominelle Bewegung
- Kinn- sowie Musculus tibialis anterior- Elektromyographie-EMG
- Elektrookulographie-EOG
- Transkutane Messung des CO₂

Die „große Polysomnographie“ wird bei therapieresistenten Schlafstörungen, Tagesschläfrigkeit und Verdacht auf atemungsbedingte Schlafstörungen eingesetzt. Zusätzlich zur „kleinen PSG“ beinhaltet sie folgende Messungen:

- Körpertemperatur
- Blutdruck
- Erektionsmuster
- Intrathorakaler Druck
- Maskendruck
- Schnarchlaute/Schnarchgeräusche mittels Mikrofon
- Bewegung und Körperlage

Abb. 5 zeigt eine schematische Darstellung der bei einer kardiorespiratorischen Polysomnographie angelegten Messinstrumente.

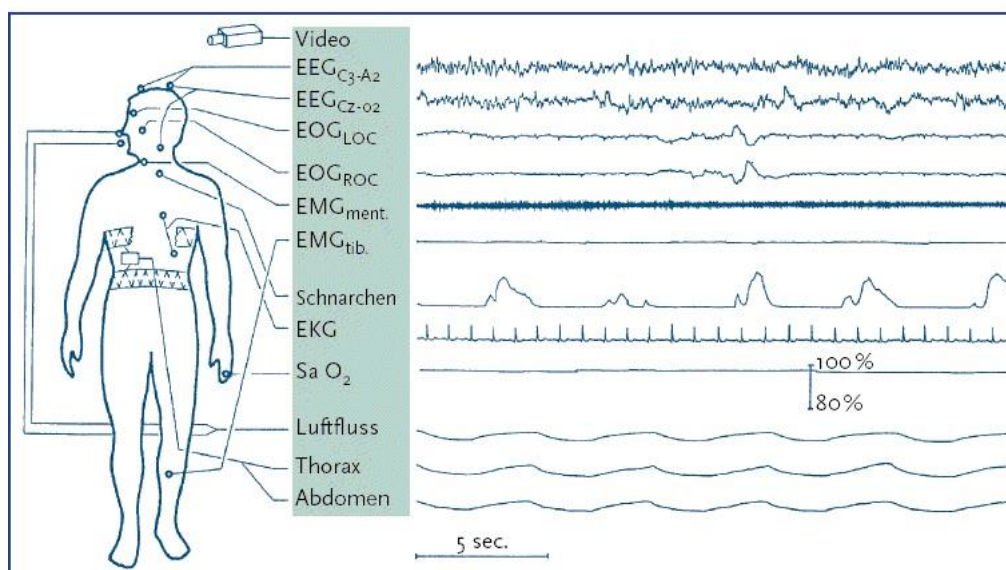


Abbildung 5 Messungen bei der kardiorespiratorischen Polysomnographie

Aus Gesundheitsberichterstattung - Themenhefte, Oktober 2005, „Heft 27 – Schlafstörungen“, Robert Koch Institut und Statistisches Bundesamt, http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_aid=33964151&p_uid=gast&p_sprache=D&p_knoten=FID&p_suchstring=9627#fid9623, aufgerufen am 01.11.2019

Aus dieser großen Anzahl an Messungen ergeben sich die Nachteile der Polysomnographie: viele Patienten empfinden die angeschlossenen Geräte bzw. Kabel als störend und beeinträchtigend beim Schlafen, außerdem ist sie zeit- und kostenaufwendig in der Durchführung.

In den meisten Fällen wird die Polysomnographie nur eine Nacht lang durchgeführt. Im Schlaflabor der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Mainz dagegen werden in der Regel zwei aufeinanderfolgende Nächte ausgewertet, um den so genannten „First night effect“ zu vermeiden bzw. zu minimieren. (14)

2.4.2 Alternative Methoden

Wie in 2.4.1 erwähnt, ist die Polygraphie (kurz PG) eine Art Vorstufe zur Polysomnographie. Da sie zu Hause durchgeführt wird, enthält sie weniger Messungen. Hierbei werden erhoben:

- Atemfluss
- Schnarchgeräusche
- Atmungsbewegungen (abdominell und thorakal)
- Herzfrequenz und EKG
- Sauerstoffsättigung
- Körperlage

Der bedeutendste Unterschied ist hierbei der Verzicht auf das EEG, wodurch eine Zuordnung in einzelne Schlafstadien nicht möglich ist und somit Apnoen außerhalb der Schlafphasen nicht differenziert werden. Somit kann eine schlafbezogene Atmungsstörung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen oder das Ausmaß der OSA falsch eingeschätzt werden. Dennoch entschied der Unterausschuss „Ärztliche Behandlung“ des Gemeinsamen Bundesausschusses 2006, dass die Polygraphie „eine ausreichend große diagnostische Genauigkeit [aufweist], um einen Einsatz im Rahmen der Stufendiagnostik zu rechtfertigen“. (114)

Allerdings kann auf die PSG zur Diagnostik nur bei eindeutigen PG-Befunden bzw. hoher Prätestwahrscheinlichkeit verzichtet werden.(115, 116)

Rühle et al. (117) kamen zu dem Schluss, dass die PG in Grenzbereichen als alleiniges Mittel zur Diagnostik oder Therapieeinleitung zu ungenau ist.

Auch eine Differenzierung von zentralem und obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom durch die PG ist möglich.

Vorteilhaft ist die PG in Regionen, in denen eine lange Wartezeit bei Schlaflaboren herrscht oder Patienten dringend diagnostiziert und therapiert werden sollen. (118)

Der Versuch Diagnostik anhand klinischer Scores durchzuführen zeigte sich bisher als zu ungenau und zu limitiert, um sie flächendeckend zu nutzen. Zum klinisch-anamnestischen Screening können sie jedoch herangezogen werden. (114)

Zur nicht-apparativen Diagnostik können verschiedene Fragebögen eingesetzt werden, die sowohl im Rahmen der Anamnese vom Arzt als auch vom Patienten selbst ausgefüllt werden. Der bekannteste ist der „Epworth Sleepiness Scale“ (ESS), bei dem Patienten auf einer Scala von 0 bis 3 die subjektive Wahrscheinlichkeit angeben in verschiedenen alltäglichen Situationen einzuschlafen. (119) Die Fragen beziehen sich nur auf Symptome, die der Patient tagsüber bemerkt. Er besitzt eine Sensitivität von 61,53% und eine Spezifität von 50%. (120) Aus der Gesamtzahl der Scores kann der Behandler so einen Eindruck vom Ausmaß der Konzentrationsschwäche und Tagesschläfrigkeit des Patienten gewinnen.

Er wird häufig zur Diagnostik herangezogen, wenn der Patient einen AHI von ≥ 5 aber < 15 aufweist und die klinischen Symptome einbezogen werden müssen. (s. 2.3.3)

Der „Pittsburgh Sleep Quality Index“ (PSQI) nutzt ebenfalls ein Punktesystem von 0 bis 3, verteilt sich auf 18 Items, die dann 7 Komponenten zugeordnet werden. Dabei gilt ein Cut-off-Wert von 5 als Grenze zwischen „guten“ und „schlechten“ Schläfern. Dieser Grenzwert weist eine Sensitivität von 89,6% und Spezifität von 86,5% auf. (121)

Der „Berlin Questionnaire“ oder „Berliner Fragebogen“ beinhaltet 10 Fragen, verteilt auf 3 Kategorien. Dabei bezieht er sich sowohl auf nächtliche Symptome wie Schnarchen als auch auf Symptome bei Tag wie Schläfrigkeit. Zusätzlich bezieht er Risikofaktoren wie extremes Übergewicht und Bluthochdruck mit ein. Er besitzt eine Sensitivität zwischen 87,53% und 83,2% und eine Spezifität zwischen 60,47% und 37,7%. (120, 122)

Der STOP-BANG Fragebogen beinhaltet Fragen an den Patienten und anamnestisch feststellbare Risikofaktoren. Diese sind in Abb. 6 dargestellt.

STOP- sowie STOP-BANG-Fragebogen und deren Items

Snoring	Schnarchen Sie laut? (Der Lebenspartner hört es durch die Türen.)
Tiredness	Fühlen Sie sich tagsüber sehr müde und erschöpft?
Observed Apnea	Wurden bei Ihnen Atemaussetzer im Schlaf (vom Partner) beobachtet?
Pressure	Haben Sie einen hohen Blutdruck oder sind Sie deswegen in Behandlung?
BMI	Body-mass-Index > 35 kg/m ²
Age	Alter > 50 Jahre
Neck circumference	Halsumfang > 43 cm bei Männern, > 40 cm bei Frauen
Gender	männliches Geschlecht

Abbildung 6 Inhalt des STOP-BANG Fragebogens
Aus (123)

Dabei gibt es verschiedene Antworten oder Kombinationen, die einen Hinweis auf eine OSA geben. Bei 5 positiven Antworten des Fragebogens ist die Wahrscheinlichkeit hoch bei dem Patienten eine mittelschwere bis schwere OSA in der PSG zu diagnostizieren. Hingegen ist die Wahrscheinlichkeit bei <3 positiven Antworten gering. Die Sensitivität nimmt ab mit zunehmender STOP-BANG-Score und die Spezifität nimmt zu. So beträgt bei einem Wert von 1 die Sensitivität 98,8%, die Spezifität 2,5%. Bei einem Wert von 5 betragen die Sensitivität 36,3% und die Spezifität 79,7%. (124) Andere Studien geben insgesamt eine Sensitivität von 56% und eine Spezifität von 83,6% an. (122)

Allerdings ermöglicht keiner der Fragebögen eine Zuordnung zu bestimmten Schlafstörungen.

Pulsoxymetrie

Als weitere Methode zur Diagnostik dient die Pulsoxymetrie. Dabei werden Änderungen der Sauerstoffsättigung (SpO₂) gemessen, wobei eine Änderung von ≥4% bzw. nach AASM Manual 2.0 ≥3% gemessen am Ausgangswert, als kritische Grenze gilt. Daraus leitet sich der Entsättigungsindex (Oxygen Desaturation Index, ODI), der ähnlich wie der AHI als Anzahl Ereignisse pro Stunde angegeben wird.

Zusätzlich lässt sich die Zeit messen, die der Patient im Schlaf unter 90% SpO₂ verbringt.

Trimer et al. (125) wiesen bei OSA Patienten einen signifikanten Anstieg der Variabilität der Sauerstoffsättigung in allen Schlafphasen im Vergleich mit Kontrollgruppen nach.

Chung et al. (126) untersuchten 475 Patienten (217 männlich, 60 ± 11 Jahre, BMI 31 ± 7 kg/m²) mittels PSG und glichen die Ergebnisse mit dem ODI und der SpO₂ <90% ab. In ihrer Studie ließen sich aus dem ODI verlässlichere Werte hinsichtlich des AHI ableiten als aus der SpO₂ <90%. Dabei wies der ODI ab >10 eine Sensitivität von 93% und eine Spezifität von 75% auf, um moderate und schwere SBAS zu diagnostizieren.

Folglich kann eine qualitativ hochwertige nächtliche Oxymetrie als Mittel zur Feststellung einer bisher nicht diagnostizierten OSA verwendet werden.

2.5 Therapie

Die verschiedenen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen richten sich nach der Art der Schlafapnoe (z.B. Lagebezogen, Schlafstadien-bezogen), Wünschen und Compliance des Patienten und den Erfolgsaussichten der jeweiligen Therapie.

Auf die wichtigsten Therapieformen der OSA soll im Folgenden eingegangen werden.

2.5.1 Positiver Atemwegsdruck (PAP)

Die Therapie mit positivem Atemdruck ist die am häufigsten verwendete Methode. Dabei trägt der Patient im Schlaf eine Maske über Mund und Nase, die über einen Schlauch mit dem PAP-Gerät verbunden ist. Dieses Gerät erzeugt einen Überdruck, der das Einatmen erleichtert und so dem Verlegen der oberen Atemwege vorbeugt.

Abb. 7 zeigt eine schematische Darstellung eines Patienten mit angelegtem PAP-Gerät.



Abbildung 7 Patient mit PAP-Gerät

Aus: Von PruebasBMA - Eigenes Werk, CC BY-SA 3.0,

<https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=18885672> aufgerufen am 31.10.2019

Es gibt verschiedene Arten der PAP-Therapie:

Der kontinuierliche positive Atemwegsdruck (CPAP) arbeitet mit einem gleichbleibenden Druck.

Beim automatischen positiven Atemwegsdruck (APAP) wird der Luftdruck automatisch an die vom Patienten erzeugten Drücke angepasst. Dies kann z.B. bei lagebedingten Apnoen oder REM-bezogene Apnoen der Fall sein, bei denen ein dauerhafter Überdruck nicht notwendig ist.

Bei der BiLevel-Therapie wird ein erhöhter Druck bei der Inspiration erzeugt, bei der Expiration jedoch ein erniedrigter.

Allgemein gilt die PAP-Therapie als effektivste Methode zur Kontrolle des AHI, weist allerdings bei Patienten eine geringere Compliance auf als z.B. die Unterkieferprotrusion (s. 2.5.2) und führt daher nicht immer zu überlegenen Ergebnissen. (127)

2.5.2 Schienentherapie

Bei der Schienentherapie (engl. Mandibular Advancement Therapy) trägt der Patient beim Schlafen eine Kunststoffschiene, auch Unterkieferprotrusionsschiene (MAD, Mandibular Advancement Device) genannt, um den Unterkiefer nach ventral zu verlagern (protrudieren). Damit wird der dorsale Rachenraum erweitert, um die Atmung bei erschlaffter Pharynxmuskulatur im Schlaf zu erleichtern.

Studien zeigen, dass die Schienentherapie einen signifikanten Effekt auf den AHI hat. Dieser ist nicht so stark wie bei einer CPAP-Therapie (128), wird aber durch die bessere Compliance der Patienten ausgeglichen, sodass letztendlich vergleichbare Ergebnisse entstehen. (127, 129, 130)

Die Schienentherapie ist eine sinnvolle Alternative bei gering- sowie mäßiggradiger OSA jedoch fraglich bei schwerer OSA. (127, 128, 131)

In einem Update befand Marklund (132) die Therapie für effektiv, aber mit variablem Erfolg. Jedoch mangelt es aktuell an Langzeitstudien zu subjektiven Auswirkungen und Nebenwirkungen wie einer möglichen Verschlechterung der OSA.

2.5.3 Operative Therapien

Im Gegensatz zur PAP- oder Schienentherapie ist das Ziel der operativen Therapie die Beseitigung der Obstruktion. Dabei gibt es verschiedene Indikationen:

- Verbesserung der Nasenatmung (unterstützend bei PAP Therapie)
- Gaumentonsillen und Adenoiden (kindliches OSA)
- minimalinvasive Chirurgie (primäres Schnarchen und geringgradiges OSA)
- invasive Chirurgie (mildes OSA, primäre und sekundäre Therapieoption)
- invasive Multi-Level-Chirurgie (mittelschwere bis schwere OSA, Sekundärtherapie bei Versagen der PAP)
- Hypoglossusnerven-Stimulation

Bei operativen Verfahren wird nach Sher et al.(133) eine Therapie als erfolgreich gewertet, wenn der AHI mindestens halbiert wird und unter 20/h gesenkt werden kann.

Hierbei liegt die Problematik in der Vergleichbarkeit der Therapieverfahren. Bei der CPAP Therapie wird ein AHI von ≤ 5 angestrebt um als erfolgreich zu gelten. Dies kann jedoch nur

erreicht werden, wenn der Patient das Gerät durchgängig trägt. Bei operativen Verfahren hingegen ist der Erfolg nicht von der Compliance des Patienten abhängig, nimmt jedoch mit steigendem BMI und steigendem AHI vor der OP ab. (134)

Die Erfolgsrate operativer Verfahren in Abhängigkeit von BMI und AHI ist in Abb. 8 dargestellt.

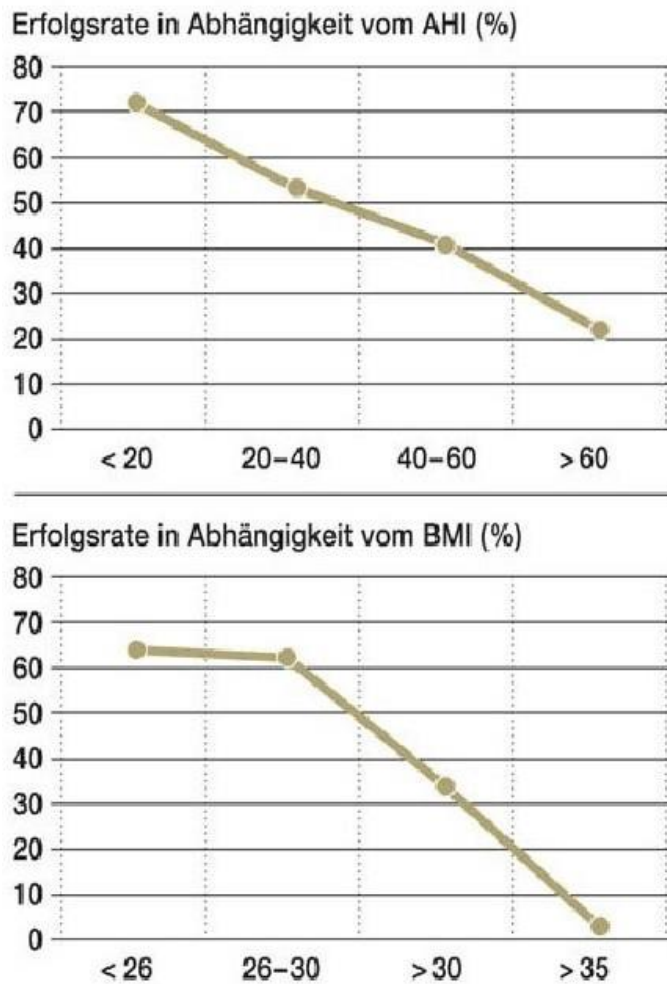


Abbildung 8 Erfolgsraten operativer Therapien in Abhängigkeit von präoperativem AHI und BMI
Aus (135)

Eine alleinige Operation der Nase im Sinne rhinochirurgischer Maßnahmen (Septumplastik, Muschelplastik, Septorhinoplastik, Nasennebenhöhlen-OP) ist nicht in der Lage den AHI therapeutisch ausreichend zu senken. Allerdings kann dadurch die PAP-Therapie erleichtert werden und die Compliance bei selbiger erhöht werden, sodass diese mit einem niedrigeren Druck durchgeführt werden kann.

Eine vielversprechende Therapiemöglichkeit ist die Stimulation der Hypoglossusnerven. Dabei wird interkostal ein Sensor zur Registrierung der Atembewegung platziert, der während der Inspiration eine Elektrode im distalen Teil des N. hypoglossus aktiviert. Die so stimulierte Muskulatur führt zu einer Vorverlagerung der Zunge und des Mundbodens.

In einer Studie von Heiser et. al. (136) wurden 60 Patienten mit moderatem und schwerem OSA (AHI $\geq 15/h$ und $\leq 65/h$) jeweils vor der OP und 6 Monate danach untersucht. Jeder der Patienten erfuhr eine Verbesserung der subjektiven Symptome, der mediane AHI sank von 28,6/h auf 8,3/h. Bei keinem der Patienten musste das System wieder entfernt werden.

Strollo et. al. (137) konnten in ihrer Studie an 126 Patienten (83% Männer) ebenfalls eine Verbesserung des AHI um 68% (29,3/h auf 9/h) sowie eine Steigerung der Lebensqualität nachweisen

Somit stellt die Hypoglossusnerven-Stimulation eine effektive Methode dar, die Patienten mehr Komfort bietet als z.B. die CPAP-Therapie und gleichzeitig trotz invasiven Maßnahmen sicher zu sein scheint.

Eine Tonsillektomie erreicht bei Erwachsenen eine Erfolgsrate von 80% und bei Kindern 83,6%. Dabei konnte bei Erwachsenen eine hoch signifikante Absenkung des AHI beobachtet werden sowie bei Kindern eine deutliche Verbesserung der apnoe-assoziierten Symptome über Tag. (134, 135)

Bei Kindern ist eine Tonsillotomie ähnlich effektiv wie eine Tonsillektomie und wird wegen der geringeren postoperativen Komplikationen bevorzugt. (138)

Die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) erfolgt in der Regel zusammen mit einer Tonsillektomie. Dabei wird am weichen Gaumen und der Uvula überflüssiges Weichgewebe entfernt, ohne die Muskulatur zu schädigen. Frühere, deutlich radikalere Vorgehen verursachten bleibende Funktionsstörungen. Heutzutage wird darauf geachtet die Funktion des weichen Gaumens zu erhalten.

Der Operationserfolg dieser Methode scheint jedoch mit der Zeit abzunehmen. Lag die Erfolgsrate in den ersten 3-12 Monaten noch bei 60,5% sank sie im Follow-up nach 3-10 Jahren auf 47,6%. (133)

Eine Variante der UPPP ist die LAUP (laserassistierte Uvulopalatoplastik). Sie führt jedoch nur in 31,2% der Fälle zum Erfolg. Nach >8 Monaten lag sie nur noch bei 20% und kann somit nicht als Therapie empfohlen werden. (134)

Als weitere Variante sei die „Transpalatal advancement pharyngoplasty“ (TAP) genannt, eine Erweiterung der UPPP. Hierbei wird zusätzlich der Übergang vom harten zum weichen Gaumen weiter nach ventral verlagert. Sie scheint effektiver als die UPPP, wird aber nur für höhergradige OSA empfohlen. (139)

Eine weitere Möglichkeit stellen Weichgaumenimplantate dar. In den weichen Gaumen werden 3 Implantate eingebracht, wodurch dieser versteift wird. Die Auswirkungen auf den AHI sind allerdings nur moderat, die Erfolgsrate liegt bei 28,4%. Durch das minimalinvasive Einbringen stellen sie aber eine gute Möglichkeit für Patienten mit geringgradigem OSA und ohne anatomische Auffälligkeiten dar. (134, 140)

Sofern die Einengung des Rachens auf kranio-fazialen Anomalien beruhen, kann eine Maxillomandibuläre (auch: Bimaxilläre) Umstellungsosteotomie als Therapie in Frage kommen. Dabei werden Unter- und/oder Oberkiefer nach ventral versetzt, um Weichgewebe zu verlagern und die Schleimhaut im Pharynx zu straffen.

Sie ist zwar sehr aufwendig, aber die erfolgreichste chirurgische Methode zur OSA Behandlung, wenn man von der Tracheotomie absieht. Die Reduktion des AHI entspricht der unter CPAP-Therapie (141) und die Erfolgsraten liegen im Kurzzeit-Follow-up bei 97%, nach 51 Monaten bei 90%. (142, 143)

Letztlich bringt jede Operation Risiken mit sich und bedarf gerade bei der erhöhten Anzahl kardialer Risikofaktoren bei vielen OSA-Patienten einer individuellen Risiko-Nutzen-Abschätzung.

2.5.4 Übungstherapien

Die Stärkung der Rachenmuskulatur durch Übungstherapien, auch myofunktionale Übungen genannt, hat sich ebenfalls als wirksam erwiesen. Durch sie kann der AHI bei Erwachsenen mit gering- und mäßiggradiger OSA um durchschnittlich ca. 50% gesenkt werden, bei Kindern sogar um 62%. Zusätzlich verbesserte sich bei Erwachsenen die Sauerstoff-Entsättigung, Schnarchen und Schläfrigkeit gemessen durch den ESS.

Bei Kindern, die durch operative Verfahren geheilt wurden, zeigten sich unter fortgesetzten myofunktionalen Übungen keine Rückfälle. (144)

Guimaraes et al. (145) zeigten außerdem, dass Übungstherapien eine signifikante Reduktion des Halsumfanges, Abnahme der Schnarchfrequenz und -intensität sowie der Tagesschläfrigkeit und Zunahme der Schlafqualität bewirkten im Vergleich zur unbehandelten Kontrollgruppe.

Somit können Übungstherapien sowohl als Monotherapie als auch ergänzend zu anderen Therapieformen sinnvoll sein.

3. Material und Methoden

3.1 Datenaufzeichnung

- 1) Aufzeichnungsort: Schlaflabor des schlafmedizinischen Zentrums der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz
- 2) Messgeräte:
 - a) Alice® LE Patientenbox zur Aufnahme der physiologischen Signale Alice® LE Headbox, Int'l (Model No: 1001929), Respironics®, 1001 MurryRidgeLane, Murrysville, PA 15668, USA
 - b) P4 (Ser. Nr.: 40872), HEINEN+LÖWENSTEIN, Lebenserhaltende Medizintechnik Arzbacher Str. 80, 56130 Bad Ems, Deutschland
 - c) MASIMO® Signal Extraction Pulse Oximeter, Masimo SET® Rad-9™, Masimo Corporatopn, Irvine, CA92618, USA
- 3) Alice Sleepware: Alice Sleepware Version 2.8.78 Copyright © 1999, 2010 Respironics, Inc. verwendet mit Microsoft® Windows XP.
- 4) Polysomnographieberichte: Zur Datenermittlung wurden die Ergebnisse aus dem Alice Sleepware-Programm als Microsoft® Word-Dateien genutzt, Anamnesen wurden dem Archiv der Universitätsmedizin Mainz entnommen.
- 5) Datensammlung: Microsoft® Excel® für Office 365 MSO, Version 1810; Microsoft® Word für Office 365 MSO, Version 1810
- 6) Statistische Analyse: IBM® SPSS® Statistics Version 23 V5

3.2 Methoden

3.2.1 Patienten

Ausgewertet wurden 400 Datensätze stationärer Polysomnographien von Patienten aus dem Schlaflabor der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Mainz, die zwischen Mai 2010 und Februar 2018 vorstellig waren. Berücksichtigung fanden nur Datensätze, die im Rahmen einer Erstdiagnostik gewonnen wurden und Verlaufsuntersuchungen ausgeschlossen.

In die Datenerhebung einbezogen wurden Patienten, bei denen Datensätze aus 2 aufeinanderfolgenden Nächten vorlagen und daraus der Durchschnitt errechnet.

Ausgeschlossen wurden Datensätze, bei denen einzelne Messungen unplausibel erschienen (Durchschnittspuls z.B. <20), unvollständig (z.B. durch technische Fehler oder Störungen) oder nicht möglich waren (z.B. Patient nicht geschlafen).

Wir beschränkten uns auf Patienten ohne OSA (AHI < 5) bzw. milder OSA (AHI 5-14, beides inklusive) und verglichen die Ergebnisse mit einer Patientengruppe mit moderater OSA (AHI 15-29, beides inklusive). Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer schweren OSA (AHI ≥ 30). In beiden Gruppen musste mindestens zu 5% in Rückenlage geschlafen worden sein.

Es gab keine Ausschlusskriterien im Bezug auf Alter, BMI oder Grunderkrankungen.

Diese Kriterien erfüllten 100 Patienten, davon 35 in der Gruppe „moderat“ (16 männlich, 19 weiblich, 49,2 ± 13,26 Jahre) und 65 in der Gruppe „gesund oder mild“ (31 weiblich, 34 männlich, 49,4 ± 13,63 Jahre). Insgesamt 50 Frauen und 50 Männer.

Im Vorfeld der Untersuchung füllten die Patienten einen Anamnesebogen aus, in dem neben Grunderkrankungen auch die subjektive Dauer der Schlafstörung abgefragt wurde.

Die aktuelle Medikation wurde dokumentiert und vor Beginn jeder Aufzeichnung der Blutdruck gemessen.

3.2.2 Datenaufzeichnung

Die Datenaufzeichnung umfasste folgende Messungen:

- EOG (Silber-Silber-Chlorid-Elektroden)
- EEG (Silber-Silber-Chlorid-Elektroden, Abtastrate 200, Lowpassfilter 0,3 Hz, Highpassfilter 35 Hz)
- EMG des M. mentalis, beide Mm. Tibialis anterior (Silber-Silber-Chlorid-Elektroden, Abtastrate 200, Lowpassfilter 10 Hz, Highpassfilter 100 Hz)
- Atemparameter: nasaler Flow, Bewegungen des Thorax und Abdomens
- Schnarchgeräusche
- EKG (Silber-Silber-Chlorid-Elektroden)
- Pulsoximeter für Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung
- Lageposition

Die Aufzeichnung, Zusammenfassung und Auswertung erfolgte durch das Alice Sleepware Programm.

3.2.3 Datensammlung

Die von Alice Sleepware erstellten Polysomnographieberichte wurden manuell gesichtet und auf Ein- und Ausschlusskriterien für diese Untersuchung hin beurteilt. Bei eingeschlossenen Patienten wurden zu den für uns relevanten Parametern der Durchschnitt aus beiden aufgezeichneten Nächten errechnet.

Die ermittelten Werte wurden in eine von uns erstellte Excel®-Tabelle übertragen. Geburtsdatum, Initialen und Daten der Aufzeichnung der Polysomnographie wurden zur eindeutigen Identifizierung übernommen. Zusätzlich wurde jeder Datensatz mit einer fortlaufenden Nummer versehen. Die Daten wurden anhand des Schweregrades der OSA in separaten Blättern der Tabelle ausgewertet.

Die Tabelle wurde mit Daten aus dem SAP-Programm der Universitätsmedizin Mainz bedient und, falls noch nicht oder nicht vollständig elektronisch erfasst, aus archivierten Akten ergänzt.

Erfasst wurden kardiovaskulären Erkrankungen (Herzinsuffizienz, KHK, Z.n. Myokardinfarkt, Z.n. Apoplex, Diabetes), Medikation zum Zeitpunkt der Messung, BMI, Raucherstatus, subjektive Dauer der Schlafstörungen sowie der Blutdruck am jeweiligen Abend der Messung. Die zu Beginn beider Nächte registrierten Blutdruckwerte wurden gemittelt und der mittlere arterielle Blutdruck errechnet. Ebenfalls wurde der Durchschnitt der Systole und der Diastole errechnet.

Nach Fertigstellung der Datenerhebung in Excel® wurden die Daten anonymisiert, sodass zur Zuordnung nur noch Nummer, Alter und Geschlecht erhalten blieben.

Die Datei wurde aus Gründen der Kompatibilität im „.xls“-Format abgespeichert und per Remote-Desktopverbindung in SPSS® *Statistics* übertragen. Danach wurden beide vorher in Excel® auf zwei verschiedenen Blättern getrennten Datensätze der „Mild“ und „Moderat“ Gruppen in eine SPSS®-Datei zusammengefügt.

In der „Variablenansicht“ wurden die einzelnen Variablen editiert (Beschriftung, Werte der einzelnen Gruppen benannt, Dezimalstellen festgelegt).

Über den Reiter

Transformieren → Variable berechnen

wurde für alle Patienten die Variable „Avg_RR“ für den durchschnittlichen arteriellen Blutdruck (MAP) mit der folgenden Formel berechnet

$$\text{MAP} = \frac{(\text{Systolisch} + (\text{Diastolisch} * 2))}{3} \text{ bzw. } = \text{Diastolisch} + 0,333(\text{Systolisch} - \text{Diastolisch})$$

In der Variablenansicht wurde die neue Variable „Gr_AHI“ zur Gruppeneinteilung entsprechend dem ermittelten AHI eingeführt. Dabei wurde die Gruppe „Gesund/Mild“ mit 1, die Gruppe „Moderat“ mit 2 benannt.

Die gewerteten Parameter zeigt Tab. 1:

Schlafstadien	
Time In Bed (TIB) (min)	
Sleep Period Time (SPT) (Total Sleep Time=TST) (min)	
Schlafeffizienz (SE) in TIB %	
SE in SPT %	
Atmung (in TST)	
Index aller SBAS (Respiratory Disturbance Index/RDI)	
Apnoe-Index (n/h)	
Hypopnoe-Index (n/h)	
RERA-Index (n/h) (Respiratory Effort Related Arousal)	
SpO2 (in TIB)	
<i>Mittlerer SpO2-Wert</i>	
Non-REM	
REM	
Dauer <90% SpO2 (%von TIB)	
Desaturation-Index	
Total (n/h)	
Non-REM (n/h)	
REM (n/h)	
Arousal (in TST)	Arousal Index (n/h)
Schnarchen (in TST)	Total (%TST)
Herzfrequenz (bpm) (MW)	Wach
	Schlaf
Rückenlage %TST	
Rückenlage AHI (n/h)	

Tabelle 1: Ausgewertete Parameter unterteilt nach definierten Subgruppen

Hierbei bezeichnet TIB die im Bett verbrachte Zeit zwischen „Licht aus“ und „Licht an“.

Die SPT steht für den Zeitraum des ersten Stadiums N1 bis zum Aufwachen am Ende der Nacht.

TST ist ein Parameter für die Schlafzeit (SPT) abzüglich auftretender Wachphasen bzw.

Addition der Zeit aller Schlafstadien ohne Wachphasen.

Die Schlafeffizienz in TIB gibt Auskunft über den Anteil der geschlafenen Zeit an der im Bett verbrachten Zeit. Sie ist der Quotient aus TST/TIB.

Die Schlafeffizienz in SPT wird auch Schlafkontinuität genannt und ist das Maß für die Effizienz ab Erreichen des ersten Stadiums N1. Folglich ist sie der Quotient aus TST/SPT.

Der Desaturation-Index misst, wie häufig eine arterielle Sauerstoff-Entsättigung von $\geq 3\%$ pro Stunde auftritt.

3.2.4 Statistische Analyse

Über den Reiter

Analysieren → Deskriptive Statistiken → Häufigkeiten ...

wurden zu allen Daten die Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima, Fallzahlen und fehlende Fallzahlen ermittelt, auf Plausibilität überprüft und bei Bedarf korrigiert.

Über den Reiter

Analysieren → Mittelwerte vergleichen → T – Test bei unabhängigen Stichproben

wurde geteilt nach der oben definierten Variablen „Gr_AHI“ die Signifikanz mittels t-Test für unabhängige Stichproben (2-seitig), die mittlere Differenz und obere und untere Werte der 95% Konfidenzintervalle für alle Parameter ermittelt.

Zur Veranschaulichung und Zusammenfassung der Daten wurden in Microsoft® Word zwei Tabellen erstellt. Eine deskriptive Tabelle mit den Werten der Gruppen „Mild“ und „Moderat“ nebeneinander mit aufgeführten Fallzahlen, Anzahlen männlicher und weiblicher Patienten und fehlenden Werten für alle Parameter. Für die stetigen Parameter wurde für beide Gruppen jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum und Maximum aufgeführt.

Bei binären und kategoriellen Parametern wurden die absoluten positiven Fallzahlen („N“) und die fehlenden Fallzahlen aufgelistet. Darauf basierend wurde die „% von nicht-fehlend“ berechnet.

In der vergleichenden Tabelle wurde die Differenz zwischen den beiden Gruppen berechnet als:

$$Mild - Moderat,$$

der faktorielle Unterschied als:

$$Moderat \div Mild.$$

Aus SPSS® wurden die p-Werte übernommen nach der Annahme „Varianzen sind nicht gleich“.

Ebenso wurden die 95%igen Konfidenzintervalle übernommen.

Bei binären und kategoriellen Parametern wurden die „% von nicht-fehlend“ nach den oben genannten Methoden verglichen.

4. Ergebnisse

4.1 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Der mittlere AHI lag in der Gruppe der gesunden/milden OSA Patienten bei 7,55 (SD 3,84; Min 1,0; Max 14) und bei der moderaten Gruppe bei 18,92 (SD 3,46; Min 15; Max 27).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -11,37 (Mild-Moderat), Faktoriell 2,506 (Moderat/Mild) und ein Signifikanzwert von $<0,001$ ($p < 0,001$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -12,596 und -7,488.

4.2 Schlafstadien

4.2.1 Time in Bed (TIB in min)

Die durchschnittliche Zeit im Bett betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 469,86 Minuten (SD 22,07; Min 407; Max 509) und bei der Gruppe Moderat 468,7 (SD 21,79; Min 412; Max 506).

Daraus ergibt sich eine Differenz von 1,162 Minuten, Faktoriell 0,998, ein Signifikanzwert von 0,801 ($p = 0,801$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -7,99 und 10,313.

4.2.2 Sleep Period Time (SPT) (=Total Sleep Time (TST) in Minuten)

Die durchschnittliche Schlafzeit betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 359,55 Minuten (SD 37,97; Min 273,25; Max 432,75) und bei der Gruppe Moderat 342,43 Minuten (SD 55,66; Min 200,75; Max 424).

Daraus ergibt sich eine Differenz von +17,118, Faktoriell 0,952, ein Signifikanzwert von 0,11 ($p = 0,11$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -3,999 und 38,234.

4.2.3 Schlafeffizienz (SE) in TIB (%)

Die durchschnittliche Schlafeffizienz betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 76,62% (SD 7,39; Min 56,3; Max 88,25) und bei der Gruppe Moderat 72,86% (SD 11,25; Min 47,5; Max 88,45).

Daraus ergibt sich eine Differenz von +3,755, Faktoriell 0,951, ein Signifikanzwert von 0,081 ($p = 0,081$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -0,485 und 7,995.

4.2.4 Schlafeffizienz in Sleep Period Time (%)

Die durchschnittliche Schlafeffizienz in der Sleep Period Time betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 85,61% (SD 7,13; Min 62,05; Max 99,75) und bei der Gruppe Moderat 83,72% (SD 10; Min 55; Max 95,4).

Daraus ergibt sich eine Differenz von +1,877, Faktoriell 0,977, ein Signifikanzwert von 0,33 ($p = 0,33$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -1,95 und 5,703.

4.3 Atmung (in TST)

4.3.1 Index aller Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) (n/h) (engl. Respiratory Disturbance Index, RDI)

Der durchschnittliche RDI betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 8,35/h (SD 4,58; Min 1,0; Max 22,5) und bei der Gruppe Moderat 19,86/h (SD 3,7; Min 14,8; Max 26,8).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -11,52, Faktoriell 2,378, ein Signifikanzwert von $<0,001$ ($p < 0,001$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -13,2 und -9,84.

4.3.2 Apnoe-Index (n/h)

Der durchschnittliche Apnoe-Index betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 4,72 (SD 3,11; Min 0,2; Max 11,75) und bei der Gruppe Moderat 14,33 (SD 4,05; Min 7,75; Max 21,5).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -9,61, Faktoriell 3,036, ein Signifikanzwert von $<0,001$ ($p < 0,001$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -11,184 und -8,036.

4.3.3 Hypopnoe-Index (n/h)

Der durchschnittliche Hypopnoe-Index betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 2,83 (SD 1,94; Min 0,15; Max 6,8) und bei der Gruppe Moderat 4,58 (SD 2,89; Min 0,00; Max 11,15).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -1,752, Faktoriell 1,618, ein Signifikanzwert von 0,002 ($p = 0,002$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -2,845 und -0,658.

4.3.4 RERA-Index (n/h) (Respiratory Effort Related Arousal)

Der durchschnittliche RERA-Index betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 0,8 (SD 2,2; Min 0,0; Max 16,5) und bei der Gruppe Moderat 0,95 (SD 1,52; Min 0,00; Max 7,1).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -0,147, Faktoriell 1,188, ein Signifikanzwert von 0,696 ($p = 0,696$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -0,893 und 0,598.

4.4 SpO₂ (in TIB)

4.4.1 Mittlerer SpO₂-Wert Non-REM und REM (%)

Der durchschnittliche mittlere SpO₂-Wert betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 94,73% (SD 1,57; Min 90,5; Max 97,5) in der Non-REM-Phase und 95,03% (SD 1,8; Min 89; Max 98) in der REM-Phase. Bei der Gruppe Moderat 94,31% (SD 1,72; Min 90; Max 97) in der Non-REM Phase und 94,03% (SD 2,71; Min 85; Max 98) in der REM-Phase.

Daraus ergibt sich eine Differenz von 0,417 (Non-REM) und 1,002 (REM), Faktoriell 0,996 (Non-REM) und 0,989 (REM), ein Signifikanzwert von 0,239 ($p = 0,239$) für Non-REM und 0,055 ($p = 0,055$) für REM.

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag in der Non-REM Phase zwischen -0,283 und 1,116, in der REM-Phase zwischen -0,022 und 2,026.

4.4.2 Dauer <90% SpO₂ (% von TIB)

Die durchschnittliche Dauer <90% SpO₂ in % von TIB betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 1,79% (SD 4,14; Min 0,0; Max 19,8) und bei der Gruppe Moderat 2,93% (SD 6,51; Min 0,0; Max 34,8).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -1,138, Faktoriell 1,637, ein Signifikanzwert von 0,354 ($p = 0,354$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -3,579 und 1,303.

4.4.3 Desaturation-Index (Total, Non-Rem, REM) (in n/h)

Der durchschnittliche Desaturation-Index betrug Total bei der Gruppe Gesund/Mild 4,13/h (SD 4,26; Min 0,1; Max 18,6); in der Non-REM Phase 3,6/h (SD 3,57; Min 0,0; Max 15,0); in der REM-Phase 8,4/h (SD 11,49; Min 0,0; Max 46,1).

Bei der Gruppe Moderat lag der „Total“ Wert bei 10,46/h (SD 6,51; Min 0,9; Max 24,6); in der Non-REM Phase 8,75/h (SD 6,25; Min 0,9; Max 25,4); in der REM-Phase 25,45/h (SD 21,91; Min 0,4; Max 67,5).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -6,333 (Total), -5,152 (Non-REM), -17,054 (REM). Faktoriell 2,533 (Total), 2,431 (Non-REM), 3,03 (REM). Die Signifikanzwerte liegen für alle 3 Parameter bei $<0,001$ ($p < 0,001$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag für „Total“ zwischen -8,786 und -3,881; für „Non-REM“ zwischen -7,458 und -2,847; für „REM“ zwischen -25,052 und -9,057.

4.5 Arousal (in TST) (n/h)

Der durchschnittliche Arousal Index betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 20,51/h (SD 7,63; Min 8,1; Max 49,1) und bei der Gruppe Moderat 22,32/h (SD 7,83; Min 7,8; Max 43,9).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -1,818, Faktoriell 1,088, ein Signifikanzwert von 0,268 ($p = 0,268$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -5,064 und 1,429.

4.6 Schnarchen (in TST)

Der durchschnittliche Anteil Schnarchen an der „Total Sleep Time“ betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 6,09% (SD 10,99; Min 0,0; Max 60,97) und bei der Gruppe Moderat 10,65% (SD 14,37; Min 0,0; Max 59,16).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -4,552, Faktoriell 1,749, ein Signifikanzwert von 0,108 ($p = 0,108$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -10,134 und 1,029.

4.7 Herzfrequenz (MW Wach und Schlaf)

Die durchschnittliche Herzfrequenz betrug bei der Gruppe Gesund/Mild im Wachen 65,79/min (SD 8,99; Min 48,9; Max 103,6) und im Schlaf 59,31/min (SD 8,76; Min 38,64; Max 87,31).

Bei der Gruppe Moderat im Wachen 69,28/min (SD 8,92; Min 50,9; Max 92,8) und im Schlaf 63,85/min (SD 8,42; Min 47,41; Max 87,82).

Daraus ergibt sich für den wachen Zustand eine Differenz von -3,482, Faktoriell 1,053, ein Signifikanzwert von 0,067 ($p = 0,067$).

Im Schlaf betrug die Differenz -4,528, Faktoriell 1,077, der Signifikanzwert 0,013 ($p = 0,013$)

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag im Wachen zwischen -7,22 und 0,257, im Schlaf zwischen -8,113 und -0,973.

4.8 Rückenlage %TST

Der durchschnittliche Anteil in Rückenlage prozentual von TST betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 44,21% (SD 25,7; Min 6,1; Max 100) und bei der Gruppe Moderat 67,64% (SD 23,67; Min 9,9; Max 100).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -23,431, Faktoriell 1,53, ein Signifikanzwert von $<0,001$ ($p < 0,001$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -33,622 und -13,24.

4.9 Rückenlage AHI (n/h)

Der durchschnittliche AHI in Rückenlage betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 12,88/h (SD 8,21; Min 1,45; Max 29) und bei der Gruppe Moderat 22,92/h (SD 4,66; Min 10,81; Max 29,73).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -10,042, Faktoriell 1,78, ein Signifikanzwert von $<0,001$ ($p < 0,001$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -12,596 und -7,488.

4.9.1 Lageabhängigkeit

Der Definition der S3-Leitlinie folgend, wonach der AHI in Rückenlage mindestens doppelt so hoch sein muss wie in nicht-Rückenlage, ergaben sich folgende Resultate: Bei uns nur Vergleich Rückenlage zu Gesamt AHI

In unserer Kohorte fanden sich insgesamt 18 Patienten (18%) mit einem lageabhängigen OSA, bei 72 (72%) war der AHI in Rückenlage erhöht aber um weniger als 50% oder gleich zu dem in nicht-Rückenlage und bei 10 Patienten (10%) fand sich sogar ein niedrigerer AHI in Rückenlage.

Nach Gruppen unterteilt ergab sich folgendes Bild:

Patienten mit mildem OSA wiesen nach den oben genannten Kriterien zu 27,7% eine Lageabhängigkeit auf. 61,5% hatten in Rückenlage einen höheren AHI, galten aber nicht als lageabhängig und 10,8% hatten in Rückenlage einen niedrigeren AHI.

Bei Patienten mit moderatem OSA konnte keine Lageabhängigkeit festgestellt werden. 91,4% hatten einen höheren AHI, galten aber nicht als lageabhängig und 8,6% hatten in Rückenlage einen erniedrigten AHI.

Dieser Unterschied ist grenzwertig signifikant ($p = 0,05$).

4.10 Alter

Das durchschnittliche Alter betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 49,4 Jahre (SD 13,63; Min 16; Max 75) und bei der Gruppe Moderat 49,2 Jahre (SD 13,26; Min 22; Max 74).

Daraus ergibt sich eine Differenz von 0,2, Faktoriell 0,996, ein Signifikanzwert von 0,943 ($p = 0,943$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -5,399 und 5,799.

4.11 BMI

Der durchschnittliche BMI betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 28,73 (SD 7; Min 19; Max 59) und bei der Gruppe Moderat 32,09 (SD 7,61; Min 21; Max 54).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -3,358, Faktoriell 1,117, ein Signifikanzwert von 0,037 ($p = 0,037$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -6,506 und -0,21.

4.12 Blutdruck

Der durchschnittliche systolische Blutdruck betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 130,2mmHg (SD 12,95; Min 92; Max 162), der diastolische 80,98mmHg (SD 9,51; Min 57; Max 106) und der Durchschnitt lag bei 97,39mmHg (SD 9,15; Min 69,33; Max 124,67).

Bei der Gruppe Moderat ergab sich ein durchschnittlicher systolischer Blutdruck von 130,39mmHg (SD 12,72; Min 103; Max 160), diastolisch 81,67mmHg (SD 8,45; Min 65; Max 96) und der Durchschnitt lag bei 97,91mmHg (SD 9,09; Min 78,33; Max 115).

Daraus ergibt sich für die Systole eine Differenz von -0,191 Faktoriell 1,001, ein Signifikanzwert von 0,946 ($p = 0,946$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -5,744 und 5,363.

Für die Diastole ergibt sich eine Differenz von -0,684, Faktoriell 1,008, ein Signifikanzwert von 0,723 ($p = 0,723$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -4,514 und 3,147.

Für den Durchschnitt ergibt sich eine Differenz von -0,519, Faktoriell 1,005, ein Signifikanzwert von 0,794 ($p = 0,794$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -4,473 und 3,434.

4.13 Subjektive Dauer der Störung (in Monaten)

Die durchschnittliche subjektive Dauer der Störung betrug bei der Gruppe Gesund/Mild 54,38 Monate (SD 61,57; Min 2; Max 300) und bei der Gruppe Moderat 58,24 Monate (SD 61,25; Min 12; Max 240).

Daraus ergibt sich eine Differenz von -3,853, Faktoriell 1,071, ein Signifikanzwert von 0,834 ($p = 0,834$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen -40,967 und 33,261.

4.14 Grunderkrankungen

Der Anteil an Patienten, die unter kardiovaskulären Grunderkrankungen litten betrug bei der Gruppe Gesund/Mild für die Herzinsuffizienz 4,9%, Koronare Herzkrankheit 6,7%, Z.n. Myokardinfarkt 0% und Z.n. Apoplex 6,8%.

Bei der Gruppe Moderat litten 6,1% an einer Herzinsuffizienz, 9,1% an einer KHK, 3% wiesen einen Z.n. Myokardinfarkt auf, 3% einen Z.n. Apoplex.

Daraus ergibt sich eine Differenz von -1,2% für die Herzinsuffizienz, -2,4% für die KHK, -3% für den Z.n. Myokardinfarkt, +3,8% für den Z.n. Apoplex.

Faktoriell 1,245 bei der Herzinsuffizienz, 1,358 bei der KHK, 0 beim Z.n. Myokardinfarkt und 0,441 beim Z.n. Apoplex.

Die Signifikanzwerte betragen bei der Herzinsuffizienz 0,822 ($p = 0,822$), bei der KHK 0,689 ($p = 0,689$), beim Z.n. Myokardinfarkt 0,325 ($p = 0,325$), beim Z.n. Apoplex 0,405 ($p = 0,405$).

Die 95% Konfidenzintervalle der Differenz lag bei der Herzinsuffizienz zwischen -11,3% und 9,0%, bei der KHK zwischen -14,5% und 9,6%, beim Z.n. Myokardinfarkt zwischen -9,2% und 3,1%, beim Z.n. Apoplex zwischen -5,2% und 12,7%.

An Diabetes litten in der Gruppe Gesund/Mild 13,3%, davon 3,3% therapiert mittels Diät und 10% therapiert mittels Medikation, 86,7% waren gesund.

In der Gruppe Moderat waren 2,9% betroffen, davon wurden 2,9% mittels Diät therapiert, 97,1% waren gesund.

Daraus ergibt sich eine Differenz von -10,4% für die gesunden Patienten, -0,4% bei den Patienten mit Diät als Therapieform und 6,7% bei den Patienten mit medikamentöser Therapie.

Faktoriell 1,12 bei den gesunden Patienten und 0,879 bei der Diät als Therapieform.

Der Signifikanzwert für Diabetes betrug 0,019 ($p = 0,019$).

Das 95% Konfidenzintervall der Differenz lag zwischen 3,4% und 37,4%.

4.15 Medikamente

4.15.1 Medikamente Gesamt

Der Anteil an Patienten, die in der Gruppe Gesund/Mild keine Medikamente nahmen betrug 29%, 48,4% nahmen 1-5 Medikamente und 22,6% mehr als 5 Medikamente.

In der Gruppe Moderat nahmen 28,6% keine Medikamente, 57% nahmen 1-5 und 14,4% nahmen mehr als 5 Medikamente.

Daraus ergibt sich ein Unterschied von 0,4% für 0 Medikamente, -8,6% für 1-5 Medikamente und 8,6% für mehr als 5 Medikamente.

Faktoriell 0,986 für 0 Medikamente, 1,178 für 1-5 Medikamente und 0,637 für mehr als 5 Medikamente.

Der Signifikanzwert lag bei 0,61 ($p = 0,61$).

4.15.2 Cholesterinsenker

In der Gruppe Gesund/Mild nahmen 16,1% der Patienten Cholesterinsenker. In der Gruppe Moderat waren es 11,4%.

Daraus ergibt sich ein Unterschied von 4,7%, Faktoriell 0,708 und ein Signifikanzwert von 0,516 ($p = 0,516$).

4.15.3 Blutdruckmedikamente

Anzahl

In der Gruppe Gesund/Mild nahmen 69,4% keine Medikamente zur Blutdruckregulation, 14,5% nahmen 1 Medikament, 6,5% nahmen 2 Medikamente, 8,1% nahmen 3 Medikamente, 1,6% nahmen 4 Medikamente.

In der Gruppe Moderat nahmen 60% keine Medikamente zur Blutdruckregulation, 28,6% nahmen 1 Medikament ein, 11,4% nahmen 2 Medikamente ein.

Daraus ergibt sich ein Unterschied von 9,4% für 0 Medikamente, -14,1% für 1 Medikament, -4,9% für 2 Medikamente, 8,1% für 3 Medikamente und 1,6% für 4 Medikamente.

Faktoriell 0,865 für 0 Medikamente, 1,972 für 1 Medikament, 1,754 für 2 Medikamente.

Der Signifikanzwert lag bei 0,708 ($p = 0,708$).

Art

Der Anteil an Patienten, die Medikamente einnahmen, die der Blutdruckregulation dienten war in der Gruppe Gesund/Mild für ACE-Hemmer 14,5%, Schleifendiuretika 3,2%, β -Blocker 16,1%, Calcium-Antagonisten 8,1% und Sartane 9,7%.

In der Gruppe Moderat nahmen 5,7% ACE-Hemmer, 2,9% Schleifendiuretika, 8,6% β -Blocker, 8,6% Calcium-Antagonisten und 22,9% Sartane.

Daraus ergibt sich eine Differenz von 8,8% für ACE-Hemmer, 0,3% für Schleifendiuretika, 7,5% für β -Blocker, -0,5% für Calcium-Antagonisten und -13,2% für Sartane.

Faktoriell 0,393 für ACE-Hemmer, 0,906 für Schleifendiuretika, 0,534 für β -Blocker, 1,062 für Calcium-Antagonisten und 2,361 für Sartane.

Die Signifikanzwerte betragen bei den ACE-Hemmern 0,117 ($p = 0,117$), bei Schleifendiuretika 0,92 ($p = 0,92$), bei β -Blockern 0,264 ($p = 0,264$), bei Calcium-Antagonisten 0,866 ($p = 0,866$) und bei den Sartanen 0,111 ($p = 0,111$).

4.16 Raucherstatus

In der Gruppe Gesund/Mild rauchten zum Zeitpunkt der Untersuchung 25,8%; in der Gruppe Moderat waren es 35,3%.

Daraus ergibt sich ein Unterschied von -9,5%, Faktoriell 1,368 und ein Signifikanzwert von 0,348 ($p = 0,348$).

4.17 Zusammenfassung der Ergebnisse

- Die Begleiterkrankungen und die medikamentöse Therapie waren in beiden OSA-Gruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich
- Patienten der Gruppe „Gesund/Mild“ leiden signifikant häufiger ($p = 0,019$) an Diabetes
- Patienten mit moderater OSA haben einen signifikant höheren BMI ($p = 0,037$)
- Patienten mit moderater OSA schlafen tendenziell weniger effizient ($p = 0,081$)
- Die mittlere Sauerstoffsättigung im REM-Schlaf ist bei moderater OSA tendenziell niedriger ($p = 0,055$)
- Der Entsättigungsindex im Non-REM- und im REM-Schlaf ist bei Patienten mit moderater OSA signifikant höher ($p < 0,001$)
- Patienten mit moderater OSA haben im wachen Zustand eine tendenziell höhere Herzfrequenz ($p = 0,067$) und im Schlaf eine signifikant höhere Herzfrequenz ($p = 0,013$)
- Patienten mit moderater OSA schlafen signifikant mehr in Rückenlage ($p < 0,001$) und ihr AHI ist in Rückenlage signifikant erhöht ($p < 0,001$)
- Patienten der Gruppe „Gesund/Mild“ weisen signifikant häufiger ($p = 0,05$) eine Lageabhängigkeit auf

Tab. 2 und 3 wurden wie in 3.2.4 beschrieben als deskriptive und vergleichende Tabelle erstellt und dienen der Veranschaulichung der in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse.

Parameter		Milde Schlafapnoe (n=65, W=31, M=34)				Moderate Schlafapnoe (n=35, W=19, M=16)			
		Mittelwert	Standard-abweichung (SD)	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung (SD)	Minimum	Maximum
Alter		49,4	13,63	16	75	49,2	13,26	22	74
BMI		28,73	7	19	59	32,09	7,61	21	54
fehlend		2				1			
Apnoe-/Hypopnoe-Index (AHI)		7,55	3,84	1	14	18,92	3,46	15	27
Durchschn. RR		97,39	9,15	69,33	124,67	97,91	9,09	78,33	115
RR Systolisch		130,2	12,95	92	162	130,39	12,72	103	160
RR Diastolisch		80,98	9,51	57	106	81,67	8,45	65	96
fehlend		6				2			
Subjektive Dauer d. Störung (Monate)		54,38	61,57	2	300	58,24	61,25	12	240
fehlend		31				18			
Polysomnographie									
Schlafstadien	Time In Bed (TIB) (min)	469,86	22,07	407	509	468,7	21,79	412	506
	Sleep Period Time (SPT) (Total Sleep Time=TST) (min)	359,55	37,97	273,25	432,75	342,43	55,66	200,75	424
	Schlafeffizienz (SE) in TIB %	76,62	7,39	56,3	88,25	72,86	11,25	47,5	88,45
	SE in SPT %	85,61	7,13	62,05	99,75	83,72	10	55	95,4
Atmung (in TST)	Index aller SBAS (Respiratory Disturbance Index/RDI) (n/h)	8,35	4,58	1,0	22,5	19,86	3,7	14,8	26,8
	Apnoe-Index (n/h)	4,72	3,11	0,2	11,75	14,33	4,05	7,75	21,5
	Hypopnoe-Index (n/h)	2,83	1,94	0,15	6,8	4,58	2,89	0,00	11,15
	RERA-Index (n/h) (Respiratory Effort Related Arousal)	0,8	2,2	0,0	16,5	0,95	1,52	0,00	7,1

		Mittelwert	SD	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	Minimum	Maximum
SpO2 (in TIB)	<i>Mittl. SpO2-Wert</i>								
	Non-REM	94,73	1,57	90,5	97,5	94,31	1,72	90	97
	REM	95,03	1,8	89	98	94,03	2,71	85	98
	Dauer <90% SpO2 (%von TIB)	1,79	4,14	0,0	19,8	2,93	6,51	0,0	34,8
	<i>Desaturation-Index</i>								
	Total (n/h)	4,13	4,26	0,1	18,6	10,46	6,51	0,9	24,6
	Non-REM (n/h)	3,6	3,57	0,0	15,0	8,75	6,25	0,9	25,4
	REM (n/h)	8,4	11,49	0,0	46,1	25,45	21,91	0,4	67,5
Arousal (in TST)	Arousal Index (n/h)	20,51	7,63	8,1	49,1	22,32	7,83	7,8	43,9
Schnarchen (in TST)	Total (%TST)	6,09	10,99	0,0	60,97	10,65	14,37	0,00	59,16
Herzfrequenz (MW) (bpm)	Wach	65,79	8,99	48,9	103,6	69,28	8,92	50,9	92,8
	Schlaf	59,31	8,76	38,64	87,31	63,85	8,42	47,41	87,82
Rückenlage %TST		44,21	25,7	6,1	100	67,64	23,67	9,9	100
Rückenlage AHI (n/h)		12,88	8,21	1,45	29,0	22,92	4,66	10,81	29,73
		N	(% von nicht-fehlend)			N	(% von nicht-fehlend)		
Grunderkrankungen									
Herzinsuffizienz		3	4,9			2	6,1		
fehlend		4				2			
KHK		4	6,7			3	9,1		
fehlend		5				2			
Z.n. Myokardinfarkt		0	0			1	3		
fehlend		6				2			
Z.n. Apoplex		4	6,8			1	3		
fehlend		6				2			

		N	(% von nicht-fehlend)	N	(% von nicht-fehlend)
Diabetes	kein	52	86,7	33	97,1
	Diät	2	3,3	1	2,9
	Medikation	6	10	0	0
	Insulin	0	0	0	0
	fehlend	5		1	
Medikamente					
Medikation gesamt (Anzahl)	0	18	29	10	28,6
	1-5	30	48,4	20	57
	>5	14	22,6	5	14,4
	fehlend	3		0	
Blutdruck- medikation (Anzahl)	0	43	69,4	21	60
	1	9	14,5	10	28,6
	2	4	6,5	4	11,4
	3	5	8,1		
	4	1	1,6		
	fehlend	3			
Blutdruck- medikation (Art)	ACE-Hemmer	9	14,5	2	5,7
	Schleifendiuretika	2	3,2	1	2,9
	β-Blocker	10	16,1	3	8,6
	Ca-Antagonisten	5	8,1	3	8,6
	Sartane	6	9,7	8	22,9
	fehlend	3		0	
Cholesterinsenker		10	16,1	4	11,4
fehlend		3		0	
gegenwärtig Rauchen	ja	16	25,8	12	35,3
	nein	46	74,2	22	64,7
	fehlend	3		1	

Tabelle 2: Deskriptive Tabelle beider Gruppen

Parameter		Differenz (Mild-Mod)	Faktoriell Mod/Mild	p-Wert	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Alter		0,2	0,996	0,943	-5,399	5,799
BMI		-3,358	1,117	0,037	-6,506	-0,21
Apnoe-/Hypopnoe-Index (AHI)		-11,37	2,506	<0,001	-12,596	-7,488
Avg RR		-0,519	1,005	0,794	-4,473	3,434
RR Systolisch		-0,191	1,001	0,946	-5,744	5,363
RR Diastolisch		-0,684	1,008	0,723	-4,514	3,147
Subjektive Dauer d. Störung (Monate)		-3,853	1,071	0,834	-40,967	33,261
Polysomnographie						
Schlafstadien	Time In Bed (TIB) (min)	1,162	0,998	0,801	-7,99	10,313
	Total Sleep Time (TST) (min)	17,118	0,952	0,110	-3,999	38,234
	Schlafeffizienz (SE) in TIB %	3,755	0,951	0,081	-0,485	7,995
	SE in SPT %	1,877	0,977	0,330	-1,95	5,703
Atmung (in TST)	Index aller SBAS (Respiratory Disturbance Index/RDI) (n/h)	-11,52	2,378	<0,001	-13,2	-9,84
	Apnoe-Index (n/h)	-9,61	3,036	<0,001	-11,184	-8,036
	Hypopnoe-Index (n/h)	-1,752	1,618	0,002	-2,845	-0,658
	RERA-Index (n/h) (Respiratory Effort Related Arousal)	-0,147	1,188	0,696	-0,893	0,598
SpO2 (in TIB)	Mittl. SpO2-Wert					
	Non-REM	0,417	0,996	0,239	-0,283	1,116
	REM	1,002	0,989	0,055	-0,022	2,026
	Dauer <90% SpO2 (%von TIB)	-1,138	1,637	0,354	-3,579	1,303
	Desaturation-Index					
	Total (n/h)	-6,333	2,533	<0,001	-8,786	-3,881
	Non-REM (n/h)	-5,152	2,431	<0,001	-7,458	-2,847
REM (n/h)	-17,054	3,03	<0,001	-25,052	-9,057	
Arousal (in TST)	Arousal Index (n/h)	-1,818	1,088	0,268	-5,064	1,429
Schnarchen (in TST)	Total (%TST)	-4,552	1,749	0,108	-10,134	1,029
Herzfrequenz (bpm) (MW)	Wach	-3,482	1,053	0,067	-7,22	0,257
	Schlaf	-4,528	1,077	0,013	-8,113	-0,973
Rückenlage %TST		-23,431	1,53	<0,001	-33,622	-13,24
Rückenlage AHI (n/h)		-10,042	1,78	<0,001	-12,596	-7,488

		Differenz in %	Faktoriell in %	p-Wert	95% Konfidenzintervall der Differenz in %	
Grunderkrankungen						
Herzinsuffizienz		-1,2	1,245	0,822	-11,3	9,0
KHK		-2,4	1,358	0,689	-14,5	9,6
Z.n. Myokardinfarkt		-3	-	0,325	-9,2	3,1
Z.n. Apoplex		3,8	0,441	0,405	-5,2	12,7
Diabetes	kein	-10,4	1,12	0,019	3,4	37,4
	Diät	-0,4	0,879			
	Medikation	6,7	-			
	Insulin	±0,0	-			
Medikamente						
Medikation gesamt (Anzahl)	0	0,4	0,986	0,61		
	1-5	-8,6	1,178			
	>5	8,6	0,637			
Blutdruck- medikation (Anzahl)	0	9,4	0,865	0,708		
	1	-14,1	1,972			
	2	-4,9	1,754			
	3	8,1	-			
	4	1,6	-			
Blutdruck- medikation (Art)	ACE-Hemmer	8,8	0,393	0,117		
	Schleifendiuretika	0,3	0,906	0,920		
	β-Blocker	7,5	0,534	0,264		
	Ca-Antagonisten	-0,5	1,062	0,866		
	Sartane	-13,2	2,361	0,111		
Cholesterinsenker		4,7	0,708	0,516		
gegenwärtig Rauchen	ja	-9,5	1,368	0,348		

Tabelle 3: Vergleichende Tabelle beider Gruppen

5. Diskussion

Der Behandlungsbedarf von OSA wird entsprechend der verschiedenen Schweregrade unterschiedlich eingeschätzt.

Diese Einschätzung folgt der Annahme, dass Folgeerkrankungen, insbesondere kardiovaskuläre Erkrankungen, bei schwerer ausgeprägter OSA häufiger auftreten.

Demnach gilt entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie „Nicht erholsame Schlafstörungen“ („Kapitel Schlafbezogene Atmungsstörungen“) (116) eine OSA nur als behandlungsbedürftig, wenn ein $AHI \geq 15/h$ vorliegt oder ein $AHI \geq 5 - 14/h$ mit Begleitsymptomatik wie z.B. exzessive Tagesschläfrigkeit ($ESS > 10$), kognitive Defizite, Symptome einer Depression als Folge einer SBAS oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Arterielle Hypertonie, KHK, Rhythmusstörungen, Schlaganfall).

Ob eine milde OSA tatsächlich weniger Behandlungsbedarf aufweist als die moderate Form und ob die Begleit- und Folgeerkrankungen sich in ihrer Ausprägung und/oder Häufigkeit zwischen beiden Gruppen unterscheiden, war Gegenstand dieser Arbeit.

5.1 Der „First Night Effect“

Die Datenerhebung erfolgte durch Auswertung der Daten der Polysomnographie aus dem Schlaflabor der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Es werden im Vergleich zu anderen Schlaflaboren standardmäßig 2 Nächte erhoben und befundet. Entsprechend stellen die hier dargestellten Daten den Mittelwert aus beiden Nächten dar.

Der AHI schwankt bei OSA-Patienten auch unter gleichbleibenden Bedingungen von Nacht zu Nacht. Zusätzlich stellt ein Schlaflabor für Patienten eine ungewohnte Umgebung dar und so kann es sein, dass sie, ähnlich wie in einem Hotel, in der ersten Nacht schlechter schlafen. Dieses Phänomen wird als „First Night Effect“ bezeichnet.

Um die Auswirkungen dieser Faktoren auf unsere Untersuchungen zu minimieren, analysierten wir die Mittelwerte aller Parameter aus beiden Nächten.

Allerdings ist die Existenz des First-Night Effektes umstritten.

Bereits 1966 untersuchte Agnew Jr. et al. (146) in seiner Studie den „First Night Effect“. Dazu absolvierten 43 Probanden 4 aufeinander folgende Nächte im Schlaflabor. Er fand heraus, dass im Vergleich zu den folgenden Nächten in der ersten Nacht mehr Wachphasen und weniger

REM-Schlaf zu finden war. Zusätzlich traten Stage 4 (heute N3) und REM-Schlaf verzögert auf. Zwischen der zweiten, dritten und vierten Nacht gab es keine signifikanten Unterschiede mehr.

Zwar wurde die Studie an gesunden und jüngeren Probanden zwischen 16 und 31 (Durchschnitt 21,2 Jahre) durchgeführt, jedoch findet sich keine Literatur, die einen Unterschied des First-Night Effects bei verschiedenen Altersgruppen beschreibt. Da OSA häufiger im fortgeschrittenen Alter auftritt, lassen sich die Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit übernehmen.

Ebenfalls wurde nicht explizit der AHI untersucht, sondern lediglich EEG und EOG, allerdings lässt ein EEG und die daraus abgeleitete Schlafqualität durchaus Rückschlüsse auf die Ausprägung der OSA zu.

Büttner et al. (14) fanden an einer Kohorte von 100 OSA-Patienten heraus, dass der AHI in der zweiten Nacht der Polysomnographie signifikant höher ist. Dabei lag bei 72% der Patienten der AHI in der zweiten Nacht über dem der ersten Nacht, bei 7% blieb er unverändert und bei 21% sank er ab, blieb dabei aber pathologisch. Somit wären in dieser Studie 40% der Patienten anhand der ersten Nacht fälschlicherweise als gesund eingestuft worden.

Folglich wären sie als nicht therapiebedürftig eingestuft worden und einer möglichen Verschlechterung und potenziellen Folgen der OSA ausgesetzt gewesen.

Jedoch sollte erwähnt sein, dass „gesund“ in dieser Studie mit einem AHI von $\leq 10/h$ definiert wurde. Hätte man die von der AASM empfohlene Grenze von $5/h$ als Maßstab gewählt, wäre der Effekt vermutlich noch deutlicher ausgefallen.

Dagegen spricht eine Untersuchung von Gouveris et al. (147). Sie untersuchten retrospektiv 130 Patienten (112 männlich) mit SBAS und einer Veränderung der oberen Atemwege an 2 aufeinanderfolgenden Nächten im Schlaflabor hinsichtlich AHI, minimalem SpO_2 , ODI und Arousal Index. Sie fanden für keinen der Parameter signifikante Unterschiede zwischen den zwei Nächten und kamen zu dem Schluss, dass eine Nacht im Schlaflabor ausreichend sei für eine eindeutige Diagnose.

Allerdings fand sich bei 15% der Patienten ein signifikanter Unterschied im AHI zwischen beiden Nächten und 6% der Patienten wären mit nur einer Nacht zur Analyse falsch-negativ diagnostiziert worden.

Auch wenn nicht alle Untersuchungen signifikante Unterschiede bei der OSA-Diagnostik in zwei aufeinanderfolgenden Nächten fanden, spricht die Mehrheit der Literatur für die Existenz des „First Night Effects“ und damit für eine eingeschränkte Aussagekraft von Studien, die sich lediglich auf eine Nacht im Schlaflabor beziehen. Folglich stützt dies die von uns angewandte Methodik in dieser Arbeit.

5.2 Folgeerkrankungen bei milder und moderater OSA

Den aktuellen Leitlinienempfehlungen liegt die Annahme zugrunde, dass eine milde OSA, im Gegensatz zu einer moderaten OSA, nicht behandlungsbedürftig ist, da keine Folgeerkrankungen zu erwarten sind.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen widersprechen jedoch den Empfehlungen der Leitlinie bezüglich der Behandlungsbedürftigkeit der milden und moderaten OSA. Da wir keine signifikanten Unterschiede bei kardiovaskulären Erkrankungen zeigen konnten, erscheint es nicht gerechtfertigt ein mildes OSA nicht zu behandeln.

Diese Ansicht teilen Buchner et al. (148). Sie untersuchten prospektiv über 6 Jahre 449 Patienten, wovon 288 an mildem bis moderatem OSA litten. 85 Patienten ohne Anzeichen von Tagesschläfrigkeit und solche mit Anzeichen, die die Behandlung mit PAP oder MAD verweigerten, wurden als unbehandelte Kontrollgruppe ausgewertet.

Auch in dieser Gruppe waren unbehandelte Patienten signifikant häufiger von kardiovaskulären Ereignissen wie Myokardinfarkt, Schlaganfall, akutem Koronarsyndrom und/oder deren tödlichen Folgen betroffen als Behandelte. Sie kamen daher zu dem Schluss, dass auch ein mildes OSA behandlungsbedürftig sei.

Eine klare Behandlungsempfehlung für alle Formen und Schweregrade des OSA sprachen Lévy et al. (149) aus. Ihrer Ansicht nach sind selbst Patienten mit einem sehr niedrigen AHI und Tagesschläfrigkeit dem Risiko kardiovaskulärer Folgeschäden ausgesetzt. Dieses Risiko sollte auch bei asymptomatischen OSA-Patienten nicht unterschätzt und in allen Fällen möglichst frühzeitig eine Therapie eingeleitet werden.

Young et al. (150) stützen unsere Ergebnisse ebenso. Sie fanden im 18-Jahre Follow-up der Wisconsin Sleep Cohort keinen Unterschied zwischen milder und moderater OSA im Bezug auf die Gesamt-Mortalität und kardiovaskuläre Mortalität. Dabei war die Gesamt-Mortalität beider Gruppen fast zwei Mal so hoch wie die der Gesunden (AHI <5).

Dieser Studie kommt eine besondere Bedeutung zu, da sie prospektiv, bevölkerungsbasiert und über einen langen Zeitraum durchgeführt wurde.

Von 1522 Studienteilnehmern (839 Männer) wiesen 1157 einen AHI von <5 auf, davon berichteten 266 (23%) über „übermäßige Tagesschläfrigkeit“. Als Mild (AHI 5-<15) galten 220 Personen. In der milden Gruppe litten 54 Personen (25%) an „übermäßiger Tagesschläfrigkeit“. 82 Studienteilnehmer hatten einen AHI von 15-<30 und galten somit als moderat, hier litten 81 (35%) an „übermäßiger Tagesschläfrigkeit“.

Besonders der geringe Unterschied in der Tagesschläfrigkeit zwischen gesunden Teilnehmern und solchen mit milder OSA (23% vs. 25%) erscheint interessant. Es wäre zu diskutieren, ob eine erhöhte Tagesschläfrigkeit überhaupt als entscheidender Marker zur Therapieeinleitung herangezogen werden sollte, wenn auch die Gruppe mit mildem OSA einer fast doppelt so hohen „all-cause mortality“ ausgesetzt ist im Vergleich zu Gesunden.

Den Ergebnissen der Wisconsin Sleep Cohort entgegen spricht die Busselton Health Study von Marshall et al. (151) aus Australien. Sie untersuchten 380 Studienteilnehmer (102 Frauen) und fanden vergleichbare Überlebensraten bei gesunden Teilnehmern und denen mit mildem OSA (Hazard Ratio 0,8; $p = 0,7$).

Studienteilnehmer mit moderatem und schwerem OSA wurden zusammengefasst als „moderate-to-severe sleep apnea“ und wiesen eine deutlich erhöhte Mortalität auf (HR 4,96; $p = <0,001$). Selbst nach Anpassung für Co-Faktoren blieben die Verhältnisse erhalten und blieben signifikant für die Gruppe „moderate-to-severe“.

Zwar wurden die Daten mittels PG (MESAM IV, Madaus Medizin-Elektronik) zu Hause erhoben, wiesen laut Autoren aber eine ausreichende Genauigkeit analog zur PSG auf, was sie mit der Nähe der OSA-Prävalenz zur Wisconsin Sleep Cohort (26% vs 24%) begründeten. Jedoch können ohne EEG keine RERAs und Hypopnoen erfasst werden, wodurch das eigentliche Ausmaß oft unterschätzt wird.

Zusätzlich wurde nur während einer Nacht gemessen, was durch den diskutierten First-Night Effect zu Ungenauigkeiten der erhobenen Daten geführt haben könnte. Allerdings wurde die

Messung in einer bekannten Umgebung durchgeführt, was den First-Night Effect wiederum zunichtemachen könnte.

Der größte Kritikpunkt an dieser Studie dürfte die geringe Anzahl von Teilnehmern mit moderatem ($n=15$) und schwerem OSA ($n=3$), also insgesamt $n=18$, sein; sodass die Autoren selbst eine begrenzte statistische Aussagekraft ihrer Resultate einräumen.

Obwohl unsere Studie lediglich retrospektiv an einer vergleichbar kleinen, nicht bevölkerungsbasierten Kohorte realisierbar war, werden unsere Ergebnisse bezüglich kardiovaskulärer Folgeerkrankungen gestützt von prospektiven, bevölkerungsbasierten Studien mit großen Fallzahlen.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Diabetes

Wir fanden Patienten mit mildem OSA signifikant häufiger ($p = 0,019$) von Diabetes betroffen als Patienten mit moderatem OSA. Allerdings erscheint es unwahrscheinlich, dass sich in beiden Gruppen kein einziger Patient mit insulin-pflichtigem Diabetes fand. Da die Medikation aus der Anamnese und dem Untersuchungsbogen des Schlaflabors entnommen wurde, ist zu vermuten, dass Insulin hierbei nicht erfasst wurde oder von den Patienten nicht als Medikament erachtet und folglich nicht angegeben wurde.

Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zur vorliegenden Literatur, in der die Prävalenz von Insulinresistenz, Prä-Diabetes und Diabetes mit steigendem AHI ebenfalls zunimmt und unabhängig von Co-Faktoren mit OSA assoziiert ist. (110-112, 152)

5.3.2 Herzfrequenz

In der vorliegenden Studie war die Herzfrequenz von Patienten mit milder OSA im Wachen tendenziell niedriger als bei solchen mit moderater OSA (66 vs. 69/min) ($p = 0,067$). Im Schlaf war die Herzfrequenz sogar signifikant niedriger (59 vs. 64/min) ($p = 0,013$).

In der Literatur hingegen wird die Herzfrequenzvariabilität untersucht, da diese (wie in 2.3.7, Unterpunkt Hypertonie beschrieben) als wichtiger Faktor bei OSA Patienten und Begleiterkrankungen erachtet wird. OSA Patienten weisen eine geringere Variabilität der Herzfrequenz auf und eine höhere Variabilität des Blutdrucks. (76) Dieser Mangel an

Variabilität könnte sich als ein erhöhter durchschnittlicher Puls in unserer Untersuchung abbilden.

Im Gegensatz zur durchschnittlichen Herzfrequenz konnten wir keine Unterschiede beim durchschnittlichen Blutdruck nachweisen, was bei einer laut Literatur höheren Variabilität zu erwarten gewesen wäre.

Im Kontrast zu unseren Ergebnissen stehen die von Andreas et al. (153). Sie konnten nachweisen, dass die Herzfrequenz von OSA Patienten während Apnoe-Phasen sinkt. Allerdings untersuchten sie dabei nicht die durchschnittliche Herzfrequenz über die Nacht hinweg. Somit wurden eventuelle Steigerungen der Herzfrequenz im Zusammenhang mit Arousals am Ende einer Apnoe oder Hypopnoe nicht erfasst.

Allgemein weisen übergewichtige Menschen eine erhöhte Herzfrequenz auf (154), wodurch ein erhöhter Durchschnitt trotz Absinkens während Apnoe- und Hypopnoephase erklärt werden könnte.

Bereits 1996 empfahlen Bauer et. al. (155) die Herzfrequenzvariabilität (engl. Heart Rate Variability; HRV) bei Risikobeurteilungen von OSA-Patienten einzubeziehen und vermuteten einen Einfluss über die kurzfristige vagale Aktivierung hinaus.

Roche et. al. (156) kamen zu dem Schluss, dass die Analyse der HRV eine kostengünstige und angemessene Methode zum Screening bei Patienten mit Verdacht auf OSA sein könne um so Patienten mit hohem Risiko zu erkennen. Mit verschiedenen Methoden erreichten sie eine Sensitivität von 83% und 96,5%.

Gong et al. (157) fanden signifikante Zusammenhänge zwischen AHI, ODI, Micro-Arousals und Parametern der Herzfrequenzvariabilitätsmessung. Sie empfehlen daher ebenfalls die HRV-Messung als einfache und günstige Alternative zur PSG zur Diagnostik und Verlaufskontrolle einer OSA.

Lado et. al. (158) gaben jedoch zu bedenken, dass die Genauigkeit der zur Analyse der HRV angewendeten Algorithmen zur OSA-Diagnostik stark abhängig ist von der dem Algorithmus zugrundeliegenden Datenbank und so Ergebnisse und Schlussfolgerungen beeinflussen können.

5.3.3 BMI

In unseren Kohorten hatten Patienten mit moderatem OSA einen signifikant höheren BMI als Patienten der Gruppe mild/gesund (32,1 vs. 28,7) ($p = 0,037$).

Unsere Ergebnisse decken sich mit dem breiten Konsens in der Literatur, dass Übergewicht einen der wichtigsten Risikofaktoren zur Entstehung einer OSA darstellt sowie den positiven Effekt einer Gewichtsreduktion auf das Krankheitsbild. (7, 8, 154) Allerdings scheint ein erhöhter BMI bei bestehender SBAS keinen weiteren Einfluss auf die Mortalität zu haben. Im 18-Jahre follow-up der Wisconsin Sleep Cohort war die Gesamtmortalität unabhängig vom BMI. (150)

5.3.4 Schlafeffizienz

Patienten mit moderatem OSA schliefen tendenziell weniger effizient als solche mit mildem OSA (SE in TIB 72,86 vs. 76,62%) ($p = 0,081$). Im Gegensatz dazu zeigte die Schlafeffizienz (SE) in der Sleep Period Time (SPT) keinen bedeutenden Unterschied (85,61 vs. 83,72%) ($p = 0,33$). Während die SE in Time In Bed (TIB) die gesamte Schlafzeit (Total Sleep Time=TST) an der im Bett verbrachten Zeit (TIB, Zeitraum „Licht aus“ bis „Licht an“) angibt, bezieht sich die SE in SPT auf die Schlafzeit ab dem Erreichen des ersten Stadiums N1. Somit ist in SE in TIB die Zeit bis zum Erreichen des ersten N1 enthalten, was auch als Einschlafzeit bezeichnet wird.

Folglich zeigten unsere Patienten keinen signifikanten Unterschied in der SE ab Erreichen des ersten Stadiums N1, wohl aber in der Dauer der Einschlafzeit. Daraus resultiert für die gesamte Nacht (TIB) eine niedrigere Schlafeffizienz. Aus einer längeren Einschlafzeit ergibt sich auch eine kürzere Schlafenszeit bei moderatem OSA, dieser Unterschied war bei uns allerdings nicht signifikant (359,55 vs. 342,43 min) ($p = 0,11$).

Unterschiede in der Schlafeffizienz untersuchten Beebe et al. (159) in einer Studie an 60 übergewichtigen Kindern (13,1±1,8 Jahre, BMI 37,6±7,5) im Vergleich mit 22 Normalgewichtigen (12,6±1,7 Jahre, BMI 19,4±2,6), wobei keines der Kinder an diagnostizierter OSA litt. Die Gruppe der Übergewichtigen zeigte eine längere Einschlafzeit und mehr Unterbrechungen des Schlafs, ebenfalls eine kürzere Schlafzeit.

Im Gegensatz zu uns fanden sie allerdings signifikante Unterschiede bezüglich der SE in SPT.

Dixon et al. (160) untersuchten stark übergewichtige Patienten mit OSA vor (BMI 52,7±9,5) und nach Magenband Operationen (BMI 37,2±7,2). Zusammen mit einer Abnahme des AHI

(61,6±31,9 vs. 13,4±13/h) ($p < 0,001$) zeigte sich eine tendenziell bessere Schlafeffizienz (71±18 vs. 79±10%) ($p = 0,12$). Insgesamt stieg die Schlafqualität durch signifikant mehr REM-Schlaf und Zeit in Stadien S3 und S4 (heute N3, Tiefschlafstadium).

Auch eine Metaanalyse von Fatima et al. (161) zur Schlafqualität von jungen übergewichtigen Patienten kam zu vergleichbaren Ergebnissen wie wir. Dabei fanden sie einen Zusammenhang zwischen schlechter Schlafqualität und Übergewicht, womöglich auch unabhängig von der Schlafdauer.

Obwohl nicht in allen Studien signifikante Zusammenhänge gezeigt werden konnten, wiesen sie jedoch, wie in unserer Untersuchung, eine tendenziell bessere Schlafeffizienz bei signifikant niedrigerem AHI und BMI nach.

5.3.5 Sauerstoffsättigung

Mittlerer SpO₂-Wert

Während sich im Non-REM Schlaf kein signifikanter Unterschied ($p = 0,239$) zwischen den Gruppen ergab, zeigte sich im REM Schlaf ein tendenziell niedrigerer Wert bei Patienten mit moderater OSA (95,03 vs. 94,03%) ($p = 0,055$).

Diese Ergebnisse stützt eine Studie von Findley et al. (162), die zu dem Schluss kam, dass eine Hypoxie im REM Schlaf stärker ausfällt, sowohl bei Gesunden als auch bei OSA-Patienten und Apnoe-Phasen im REM Schlaf bei OSA Patienten länger andauern als bei Gesunden. Kombiniert mit den bei moderater OSA per Definition häufiger auftretenden Apnoe-Hypopnoe-Episoden erklärt sich die niedrigere mittlere Sättigung.

Entsättigungs-Index (ODI)

Während die mittlere Sauerstoffsättigung einen Durchschnitt über die Zeit gibt, betrachtet der Entsättigungs-Index hingegen die Anzahl der Ereignisse, bei denen eine Sauerstoff-Entsättigung von $\geq 3\%$ (nach AASM Manual 2.0) pro Stunde auftritt.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass Patienten mit moderater OSA sowohl im REM- als auch im Non-REM Schlaf einen signifikant erhöhten ODI aufweisen (Non-REM 3,6 vs. 8,75/h; REM 8,4 vs. 25,45/h) ($p < 0,001$).

Chung et al. (126) kamen zu vergleichbaren Ergebnissen. In ihrer Studie an 475 Patienten waren ODI und die Dauer <90% SpO₂ signifikant korreliert, allerdings hatte der ODI eine stärkere Korrelation und erwies sich als besserer Prädiktor für den AHI.

Aufgrund dieser Korrelation empfehlen sie eine qualitativ hochwertige Oxymetrie zur Bestimmung des ODI und der Dauer <90% SpO₂ als alternative Methode zur Diagnostik einer OSA.

Unsere Ergebnisse stimmen mit dieser Empfehlung im Bezug auf den ODI als Marker zur Diagnostik überein.

Dauer <90% SpO₂ (%von TIB)

Wie vorausgehend erwähnt kann auch die Dauer <90% SpO₂ zur Diagnostik der OSA genutzt werden, da sie, wie der ODI auch, eine starke Korrelation mit dem AHI aufweist. Diese in diesem Fall inverse Korrelation bestätigten auch Zapata et. al. (163).

Allerdings erscheint die Entsättigung gemessen an der kritischen Grenze von <90% SpO₂ sinnvoller als eine Entsättigung von $\geq 3\%$ wie im Rahmen des ODI. Eine Person mit einer Entsättigung von 98% auf 95% kann den gleichen ODI aufweisen wie eine Person mit Entsättigung von 91% auf 88%. Dabei korreliert die Tiefe der Entsättigung mit dem Ausmaß des Stresses auf den Körper.

Folglich können Patienten einen ähnlichen ODI oder AHI aufweisen und trotzdem unterschiedliche Symptome verspüren und Langzeitfolgen erfahren.

Außerdem unterliegt die Dauer <90% SpO₂ keinen Veränderungen durch Bewertungskriterien, da sie als absoluter Wert gesehen werden kann. Somit wäre dieser Parameter ein möglicher Ansatzpunkt für die Vergleichbarkeit von Studien, die nach unterschiedlichen Manuals durchgeführt wurden, auf die in 5.5 weiter eingegangen wird.

Der nicht-signifikante Unterschied in der Dauer <90% SpO₂ zwischen unseren Kohorten (1,79% von TIB in der Gruppe „Gesund/Mild“ vs. 2,93% Gruppe „Moderat“; $p = 0,354$) könnte eine mögliche Erklärung für fehlende Unterschiede in kardiovaskulären Begleiterkrankungen in unserer Studie sein. Daher wäre eine milde OSA ähnlich problematisch zu sehen wie eine moderate OSA und auch so zu behandeln.

5.3.6 Lageabhängigkeit des AHI

Laut S3-Leitlinie wird OSA als lageabhängig bezeichnet, wenn der AHI in Rückenlage sich im Vergleich zu anderen Positionen um den Faktor 2 oder mehr erhöht.

In unserer Studie fanden wir bei 27,7% der Patienten mit milder OSA eine Lageabhängigkeit, bei Patienten mit moderater OSA konnte keine Lageabhängigkeit festgestellt werden. Insgesamt litten damit 18% der gesamten Kohorte an einer lageabhängigen OSA.

10% unserer Patienten zeigten in Rückenlage einen niedrigeren AHI. In den meisten Fällen waren die Unterschiede eher gering, teilweise betrug sie aber bis zu 5 Punkte.

Damit liegt die Prävalenz der lageabhängigen OSA in unserer Untersuchung deutlich unter derer anderer Autoren.

Mador et al. (164) definieren in ihrer Studie Lageabhängigkeit als AHI-Veränderung von mindestens 50% oder AHI-Abfall in nicht-Rückenlage unter 5/h. Nach dieser Definition fanden sie in ihrer Kohorte von 326 Patienten eine Lageabhängigkeit von 49,5% bei Patienten mit milder, 19,4% bei moderater und 6,5% bei schwergradiger OSA.

Wietske et al. (165) orientierten sich wie wir in der vorliegenden Studie an der oben genannten Definition der S3-Leitlinie und untersuchten eine Kohorte von 120 Patienten (18 weiblich, 50,1 Jahre). Hierbei wiesen 55,8% eine lagebezogene OSA auf, sie differenzierten leider jedoch nicht zwischen milder und moderater OSA.

Sie konnten zeigen, dass eine Lageänderung bei übergewichtigen Patienten weniger Effekt hatte als bei Normalgewichtigen. Da in unserer Kohorte der BMI der Patienten mit moderater OSA signifikant höher war, könnte dies der Grund sein, warum sich in der Gruppe der milden Patienten mehr Lageabhängige finden. Der Effekt der veränderten Lage ist bei ihnen größer und somit der Unterschied zwischen dem AHI in Rückenlage und den restlichen Lagen größer, was das nötige Kriterium für eine Lageabhängigkeit ist.

In einem Review führten Joosten et al. (166) die Lageabhängigkeit zurück auf die Anatomie der Atemwege, ein reduziertes Lungenvolumen und mangelnde Fähigkeiten der dilatierenden Muskulatur dem Kollabieren der Atemwege in Rückenlage entgegenzuwirken.

5.3.7 Rückenlage % TST

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Patienten mit moderater OSA signifikant mehr in Rückenlage schlafen als Patienten der Gruppe „Gesund/Mild“ (67,64% vs. 23,67%, $p < 0,001$). Bereits 1984 untersuchten Cartwright et al. (167) den Einfluss der Rücken- und Seitenlage im Schlaf auf den AHI. Dabei hatten 80% der Patienten in Rückenlage einen doppelt so hohen AHI wie in Seitenlage und 16,7% wären in Rückenlage als erkrankt, in Seitenlage jedoch als gesund diagnostiziert worden. Sie schlussfolgerten, dass die Vermeidung der Rückenlage eine sinnvolle Therapiemöglichkeit sein könnte.

Pae et al. (168) stützten diese Vermutung mit ihrer Untersuchung zur Einengung des Rachenraums bei OSA-Patienten in Rückenlage. Beim Wechsel von einer aufrechten Position in Rückenlage gab es eine signifikante Vergrößerung der Zungenfläche und eine signifikante Verkleinerung des Oropharynx trotz gesteigerter Aktivität der Zungenmuskulatur. Jedoch nutzten sie als Vergleich nicht die Seitenlage, sondern eine aufrechte Position.

Somit ist bei Patienten mit lageabhängiger OSA die Vermeidung der Rückenlage als sinnvolle Therapieoption anzusehen.

Pevernagie et al. (169) demonstrierten, dass auch bei Patienten mit nicht-lageabhängigem OSA die Seitenlage Vorteile in Bezug auf das Volumen der oberen Atemwege zu haben scheint. Jedoch führten sie die Versuche an wachen Probanden durch und das Studiendesign ließ offen, ob die Verbesserung in Seitenlage auf anatomische Veränderungen oder verbesserte Rekrutierung der dilatierenden Muskulatur zurückzuführen war.

Diese Erkenntnis legt nahe, dass auch Patienten mit nicht-lageabhängiger OSA von einer Lagetherapie profitieren könnten.

Allerdings ist die Compliance recht eingeschränkt. In einer Studie von Bignold et al. (170) zur sogenannten „Tennisball-Methode“, bei der ein Tennisball auf dem Rücken den Patienten von der Rückenlage abhält, nutzten nach 2,5 Jahren nur noch 6% die Therapie. Weitere 13,4% gaben an die Rückenlage auch ohne Tennisball vermeiden zu können, dies wurde allerdings nicht durch objektive Messungen bestätigt. Die restlichen 80,6% nutzten den Ball nicht mehr und schliefen weiterhin in Rückenlage. Aus dieser letzten Gruppe empfanden 63% die Therapie als zu unangenehm und verwendeten sie deshalb nicht mehr.

Bei neueren Methoden werden Geräte beispielsweise am Nacken (171) oder um die Brust (172) getragen und arbeiten mittels Vibration, um die Patienten von der Rückenlage abzuhalten. Beide Methoden zeigten signifikante Verbesserungen des AHI und gute

Compliance im Rahmen der Studien. Langzeitbeobachtungen und größere Studien stehen jedoch noch aus.

Zwar konnten wir keine Lageabhängigkeit in unserer Gruppe moderat erkrankter Patienten nachweisen, jedoch ist der signifikant höhere Anteil in Rückenlage bemerkenswert. Daher wäre eine Studie zur Effektivität der Lagetherapie bei Patienten mit milder oder moderater OSA ungeachtet der Lageabhängigkeit interessant, um zu beurteilen, ob womöglich alle Patienten von dieser Therapie profitieren könnten.

Einen Hinweis in diese Richtung gibt eine Studie von Oksenberg et al. (173). Sie untersuchten 30 Patienten mit schwerer, ausdrücklich nicht-lageabhängiger OSA und zeigten, dass auch bei diesen Patienten die Anzahl und Schwere der Apnoen in Rückenlage zunahm.

5.3.8 Subjektive Dauer der Störung

Wir untersuchten anamnestisch die subjektive Dauer der SBAS. Dabei fanden wir keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen („Gesund/Mild“ 54,38 Monate vs. 58,24 Monate bei „Moderat“; $p=0,834$). Somit lässt sich schlussfolgern, dass zwischen beiden Gruppen ein vergleichbarer Leidensdruck besteht und sich trotz unterschiedlichem Schweregrad der SBAS ein vergleichbares subjektives Krankheitsbild für die Patienten ergibt. Interessant ist auch, dass rund die Hälfte der Patienten keine Angabe zu diesem Punkt in der Anamnese machten („Gesund/Mild“ 47,7% und „Moderat“ 51,4%). Vermutlich ist es für Patienten rückblickend nicht immer klar zu differenzieren, wodurch ihre Beschwerden verursacht werden und daher viele Patienten auch mit deutlicher Verzögerung einer notwendigen Therapie zugeführt werden.

5.4 Differenzierung klinischer Phänotypen

In unserer Studie war der einzige Marker zur Differenzierung zwischen den Gruppen der AHI. Dabei fanden wir keine signifikanten Unterschiede bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen zwischen den untersuchten Gruppen.

Im Gegensatz dazu konnten Zinchuk et al. (174) zeigen, dass man die konventionellen AHI Gruppen (Mild, Moderat, Schwer) anhand der Daten einer Polysomnographie weiter unterteilen kann. Sie identifizierten 7 Gruppen und wiesen für die einzelnen Gruppen statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Risiken kardiovaskulärer Folgeerkrankungen nach.

Eine besondere Aussagekraft bekommt diese Studie durch ihre große Anzahl an Teilnehmern (1036), allerdings waren diese hauptsächlich Männer.

Abb. 9 zeigt die verschiedenen Cluster mit ihrem medianen AHI und setzt diese in Bezug zu der konventionellen Einteilung der OSA Schweregrade:

Cluster (n)	Cluster label	Median AHI* (events/hour)	Conventional OSA severity*
A (533)	Mild	4	None/mild
B (119)	PLMS	10	
C (186)	NREM and poor sleep	19	Moderate
D (168)	REM and hypoxia	19	
E (75)	Hypopnoea and hypoxia	44	Severe
F (42)	Arousal and poor sleep	68	
G (124)	Combined severe	84	

Abbildung 9 Cluster im Vergleich zu der konventionellen Einteilung der OSA

Die Mittelwerte des AHI waren 7.5, 13.6, 24.0, 25.0, 47.6, 72.6 und 82.4 für die Cluster A, B, C, D, E, F und G, respektive.

PLMS=periodic limb movement of sleep

Aus (174)

Bei allen Angaben beziehen sich die Autoren dieser Studie auf die Gruppe „mild/Cluster A“ als Referenz und nicht wie bei den meisten anderen Studien auf ein gesundes Kollektiv.

Ein „primäres Outcome“ definierten sie, wenn Patienten eines der folgenden Ereignisse erlitt: Akutes Koronarsyndrom, transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall oder Tod durch sonstige Ursachen.

Dabei wurde ersichtlich, dass die Gruppe „PLMS“ ein mehr als doppelt so hohes Risiko für ein „primäres Outcome“ aufwies. Im Gegensatz dazu konnte bei „REM and hypoxia“ kein signifikant erhöhtes Risiko nachgewiesen werden, obwohl der AHI deutlich über dem der „PLMS“ Gruppe liegt (PLMS 13,6 vs. 25,0 REM and hypoxia).

Sie konnten sehr eindrucksvoll verdeutlichen, dass das Risiko für solche „primary Outcomes“ nicht linear mit dem AHI verläuft, wie man Abb. 10 entnehmen kann:

Variables	Unadjusted
Cluster label	HR
Mild	Ref
PLMS	2.36
NREM and poor sleep	1.66
REM and hypoxia	1.34
Hypopnoea and hypoxia	1.69
Arousal and poor sleep	2.33
Combined severe	1.78

Abbildung 10 Risiko für ein „primary outcome“ der einzelnen Cluster
 HR= Cox hazard ratio
 Aus (174)

Im Gegensatz dazu waren die konventionellen OSA Gruppen nicht statistisch signifikant ($p=0,49$) mit dem „primary outcome“ korreliert. Es scheint also, dass innerhalb der 3 Gruppen eine Art Heterogenität herrscht, wodurch sich Risiken und Auswirkungen gegenseitig nivellieren könnten.

Zinchuk et al. demonstrierten somit, dass eine genauere Analyse und Unterteilung der Patienten sinnvoll sein kann, um Behandlungsempfehlungen anhand eines individuelleren Risikoprofils zu erstellen.

Im Gegensatz zu uns fanden sie so unterschiedliche Phänotypen mit individuellen Risikoprofilen, die jedoch nicht zwangsläufig mit dem AHI korrelieren. Daher ist es fraglich, ob allein der AHI zur Phänotypisierung dienlich ist um daran orientierte Behandlungsempfehlungen auszugeben.

5.5 Veränderte Maßstäbe durch neues AASM Manual 2.0

In unsere Untersuchungen bezogen wir 100 Patienten ein, die im Zeitraum zwischen Mai 2010 und Februar 2018 im Schlaflabor der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Mainz vorstellig waren. Bei der Auswertung der Daten für diese Arbeit wurde das Manual der American Academy of Sleep Medicine von 2012 angewandt. Da dieses jedoch erst seit 2014 an der Uniklinik Mainz angewendet wird, befinden sich in der Kohorte 8 Patienten, die nach dem alten Manual beurteilt wurden. Davon entfallen 6 auf die Gruppe „Gesund/Mild“ und 2 auf die Gruppe „Moderat“. Dies entspricht 9,2% der Gruppe „Gesund/Mild“ und 5,7% der Gruppe „Moderat“. Diese Verteilung war statistisch nicht signifikant ($p = 0,515$).

Aufgrund dieser statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Verteilung solcher Patienten, die nach dem alten Manual bewertet wurden, nivelliert sich der Einfluss auf die Signifikanzwerte unserer Ergebnisse. Somit bleibt deren Aussagekraft erhalten.

Jedoch ergaben sich mit diesem Update einige relevante Änderungen was die Erfassung und Auswertung von PSG-Befunden und Ereignissen angeht.

Die für unsere Arbeit wohl bedeutendsten Änderungen betreffen die Definitionen zu Apnoe und Hypopnoe. (Zur Definition s. 2.3.2)

Die vorige Definition einer Hypopnoe verlangte eine $\geq 4\%$ ige Entsättigung, das neue Manual dagegen eine $\geq 3\%$ ige und umfasst somit mehr Ereignisse. Apnoen werden nach dem neuen Manual auch gewertet, wenn ihr Beginn oder Ende in eine Wachphase fällt, sofern eine Schlafphase voran ging oder folgt. (23)

Dies bedeutet allerdings auch, dass allen Studien nach 2012 ein anderer Maßstab zur Bewertung der Atemstörungen zu Grunde liegt. Die Vergleichbarkeit zu früheren Studien ist somit nur eingeschränkt gegeben.

Ein entsprechender Vergleich wurde 2015 von Duce et al. (175) durchgeführt. Sie beurteilten dieselbe Kohorte ($n = 112$; 44 weiblich) nach den Maßstäben der AASM Kriterien von 2012, 2007 und 1999. Aus 2007 gibt es 2 Versionen: recommended und alternate. Der Einfachheit halber soll im Folgenden nur auf die „recommended“ Version im Vergleich eingegangen werden, da sie die mehrheitlich verwendete Version war.

Der AHI (median) war durch die Kriterien von 2012 etwa 90% höher als nach 2007 Kriterien und etwa 15% niedriger als nach 1999 Kriterien.

Eine Übersicht bietet Abb. 11:

Parameter	AASM ₂₀₁₂	AASM _{2007Rec}	AASM ₁₉₉₉	p value
AHI (/h)	21.5 (11.4, 42.4)	11.4 (3.4, 22.0)	24.5 (13.1, 45.7)	< 0.0001
NREM AHI (/h)	18.9 (8.1, 42.6)	8.3 (2.1, 24.4)	22.2 (9.2, 44.83)	< 0.0001
REMAHI (/h)	29.9 (14.2, 54.0)	16.5 (5.2, 39.0)	34.0 (16.3, 59.3)	< 0.0001
HI (/h)	19.1 (10.0, 37.5)	8.1 (2.6, 18.3)	21.6 (12.3, 39.7)	< 0.0001
NREM HI (/h)	16.8 (7.5, 36.5)	7.1 (1.7, 18.0)	18.4 (8.5, 39.5)	< 0.0001
REM HI (/h)	24.9 (11.6, 40.1)	11.8 (3.1, 26.4)	27.7 (14.6, 45.6)	< 0.0001

Abbildung 11 Analyse derselben Kohorte nach den 3 AASM Manuals
Werte als Median (Interquartilabstand); HI = Hypopnoe-Index
Aus (175)

Die dadurch gestellten Diagnosen eines OSA waren so 20% höher als anhand der 2007 Kriterien, zu den Kriterien von 1999 ergaben sich diesbezüglich kaum Unterschiede.

Einen Überblick darüber zeigt Abb. 12.

Diagnosis	AASM ₂₀₁₂	AASM _{2007Rec}	AASM ₁₉₉₉
No OSA	11 (9.8%)	34 (30.4%)*	8 (7.5%) ^{NS}
Mild OSA	29 (25.9%)	31 (27.6%)*	26 (23.2%) ^{NS}
Moderate OSA	29 (25.9%)	24 (21.5%)*	32 (28.8%) ^{NS}
Severe OSA	43 (38.4%)	23 (20.5%)*	46 (40.5%) ^{NS}

Abbildung 12 OSA Diagnosen nach den 3 AASM Manuals
Werte als absolute Zahlen von 112 (% von Gesamtzahl); *^{***} p<0,001 Vergleich zu AASM₂₀₁₂; ^{NS} = not significant
Aus (175)

Zusätzlich analysierten sie die Einflüsse der veränderten Regularien bezüglich der Wertung von Ereignissen im Vergleich zum Manual von 2007 (recommended). Demnach entfällt der größte Anteil (59%) auf die Veränderung des Grenzwertes der Enttäftung von $\geq 4\%$ auf $\geq 3\%$. Die laut 2012 Manual nicht mehr nötige Enttäftung von $\geq 3\%$ um ein Arousal zu werten trug mit 39% zur Veränderung des AHI bei. Der kleinste Teil (2%) entfiel auf die veränderte Bewertung der Dauer von 9+1 auf 10 Sekunden für ein Event.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass sich der AHI bei Patienten erhöht hat und folglich auch die Zahl der Diagnosen steigen werden.

Diese Schlussfolgerung teilen auch BaHammam et al. (176), bei denen die Unterschiede aber noch deutlicher ausfielen, was Duce et al. auf Unterschiede zwischen den untersuchten Kohorten zurückführte.

Einen vergleichbaren Effekt zeigten Ognà et al. (177) als sie die Prävalenz und klinischen Auswirkungen von RERAs untersuchten. Sie fanden in ihrer bevölkerungs-basierten Studie bei 3,8% der Patienten einen RERA-Index von $\geq 5/h$, bei 0,8% waren RERAs die dominierende SBAS und nur in 0,05% ($n=1$) waren RERAs mit Tagesschläfrigkeit verbunden. Im Vergleich mit der Kontrollgruppe mit gleichem AHI aber ohne RERAs fanden sie keine signifikanten Unterschiede bei BMI, Halsumfang und ESS. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede bei der Prävalenz von Hypertonie, Diabetes oder dem metabolischen Syndrom.

Im Gegensatz dazu fanden Kristo et al. (178) eine Prävalenz von 8,4% in einer retrospektiven Studie nach altem Manual.

Ognà et al. führen diese höhere Prävalenz in früheren Studien zurück auf die vorher nötigen 4% Entsättigung um ein Event als Hypopnoe zu werten. Events, die mit einem Arousal endeten, aber eine geringere Entsättigung aufwiesen, wurden demnach als RERA gewertet, wodurch der AHI sank.

In unserer Untersuchung konnten wir keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Häufigkeit von RERAs nachweisen ($p = 0,696$).

Für unsere Untersuchungen kann man daher diskutieren, ob eine Verschiebung des Patientenprofils durch die neuen Kriterien stattgefunden hat. Durch die angesprochene starke Erhöhung des AHI von rund 90% laut Duce et al. könnten nach AASM Manual 2007 viele gesunde Patienten nun als mild erkrankt gelten. Analog sind viele nach damaligem Stand mild Erkrankten nach AASM Manual 2012 als moderat erkrankt einzuordnen.

Somit wäre unser Vergleich der Gruppen „mild“ und „moderat“ nach AASM Manual 2012 ähnlich einem Vergleich von „gesund“ und „mild“ nach AASM Manual 2007. Das könnte den Mangel an signifikanten Unterschieden hinsichtlich Co-Morbiditäten zwischen beiden Gruppen erklären.

Welche der Einteilungen sich als sinnvoller erweist und ob die Erfassung von 20% mehr Patienten nach Duce et al. durch die veränderten Kriterien zur Senkung der Morbidität und Mortalität führt, müssen zukünftig große prospektive Studien zeigen. Nach unseren Ergebnissen ergeben die Kriterien des AASM Manuals 2.0 nur Sinn, wenn die

Behandlungsempfehlungen auch an die veränderte Prävalenz der Komorbiditäten angepasst werden.

Gegen eine Veränderung des Patientenprofils sprechen die Ergebnisse aus der Wisconsin Sleep Cohort (150) und der Busselton Health Study (151), die beide 2008 erschienen und somit nach den gleichen Kriterien bewertet wurden und zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen. Somit lässt sich nicht klar sagen, ob der Unterschied hinsichtlich der Mortalität und Morbidität zwischen mildem und moderatem OSA durch die neuen Kriterien ausgeglichen wurde oder ob er bereits vorher existierte.

Eine weitere, ergänzende Möglichkeit zur genaueren Klassifizierung der OSA ist die ICSD-3 Leitlinie der DGSM von 2014.(30) Sie berücksichtigt neben dem AHI und Begleiterscheinungen auch assoziierte Erkrankungen wie KHK, Hypertonie und Diabetes mellitus Typ 2.

Heinzer et al. (179) untersuchten die Parameter der Leitlinie. Dafür analysierten sie die PSG-Daten von 2121 Patienten (48% Männer).

Das Ergebnis war eine deutlich höhere OSA-Prävalenz als bei bisherigen Studien mit anderen Parametern ermittelt. Sie führen dies zum einen auf verbesserte Sensoren zurück, aber hauptsächlich auf die neuen Regelungen zur Auswertung. Zum einen das AASM Manual 2.0 (2012) zur Auswertung der Atmungsparameter und zum anderen die Definitionen nach ICSD-3 Leitlinie. Diese legt einer ihrer Meinung nach relativ niedrigen Mindestwert beim AHI von 5/h fest und knüpft diesen an häufig vorkommende Begleiterscheinungen wie Müdigkeit, Insomnie oder Hypertonie. Dabei kritisieren sie, dass diese nicht zwangsläufig im Zusammenhang mit der Schlafapnoe stehen müssen. Sie sollten ihrer Meinung nach nur als Bewertungskriterium herangezogen werden, wenn sie nicht durch andere Umstände bedingt sein können, die nicht mit der Schlafapnoe in Verbindung stehen.

In der von ihnen untersuchten Gruppe wiesen 83,8% der Männer und 60,8% der Frauen älter als 40 Jahre einen AHI $\geq 5/h$ auf. Zwar deckt unsere Kohorte teilweise auch jüngere Patienten ab, das Durchschnittsalter fällt aber in einen ähnlichen Bereich.

Die Prävalenzen nach ICSD-3 sind im Folgenden dargestellt:

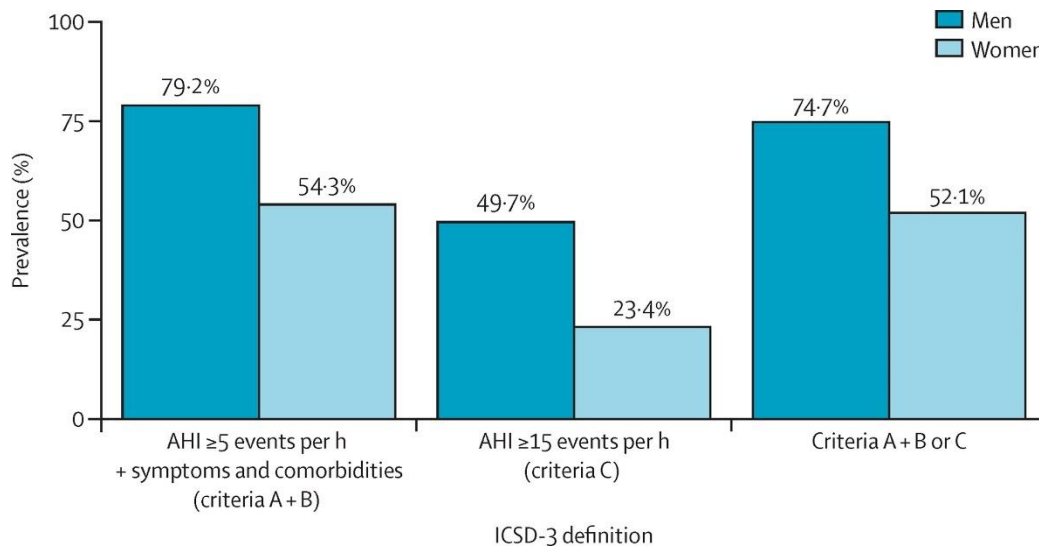


Abbildung 13 OSA Prävalenz nach ICSD-3 Leitlinie bei Patienten über 40

Criteria: A) Eines oder mehrere der folgenden Symptome: Schläfrigkeit, unerholsamer Schlaf, Fatigue oder Insomnie, Erwachen mit Atemnot, nach Luft japsen oder würgen, Bettpartner berichtet gewohnheitsmäßiges Schnarchen, Atempausen oder beides, bestehende Diagnose von Hypertonie, einer affektiven Störung oder kognitiven Dysfunktion, einer koronaren Herzerkrankung oder einer Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Apoplex oder eines Diabetes mellitus Typ 2

B) PSG oder ambulante Methode mit ≥ 5 mehrheitlich obstruktiven Episoden pro Stunde

C) ≥ 15 mehrheitlich obstruktive Episoden pro Stunde

Abbildung und Text aus (179)

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass die Kriterien der ICSD-3 Leitlinie zu pauschal gefasst sind und so zu unrealistisch hohen Fallzahlen führen. Sie fordern eine genauere Differenzierung der Begleiterscheinungen, um auszuschließen, dass diese nicht einen anderen Ursprung haben könnten.

Sie sprechen sich aber auch dagegen aus, lediglich den Grenzwert des AHI anzuheben und die Diagnose eines OSA zu einer simplen ja-nein-Entscheidung zu machen.

Zusätzlich zu den herabgesetzten Kriterien bezüglich der Wertung von Apnoen und Hypopnoen nach AASM Manual 2.0 (2012) sind die Kriterien der ICSD-3 Leitlinie sehr breit gefächert. Durch diese 2 Komponenten werden mehr Menschen im Sinne eines OSA erfasst und diagnostiziert. Für diese Arbeit spielte die ICSD-3 keine Rolle, da wir nur anhand des AHI differenzierten. Allerdings werden die Anforderungen an die klinische Praxis durch das Mehr an Patienten steigen. Gerade von wirtschaftlicher Seite her wird man nach einer kostengünstigeren Alternative zur PSG verlangen.

Neben der Diagnostik werden die Anforderungen an die Therapieformen vermutlich ebenfalls steigen. Erfahrungsgemäß ist die Compliance der Goldstandard-Therapie mit CPAP/PAP im

Bereich der milden Erkrankung eher gering. Folglich wird auch der Bedarf einer von Patienten akzeptierten und gleichzeitig wirksamen Therapieoption größer werden.

Gerade die neuen Definitionen von Apnoen und Hypopnoen erschweren den Vergleich mit Studien, die anhand der alten Kriterien bewertet wurden. Die große Menge an Studien und Daten macht es unmöglich, alle nach dem neuen AASM Manual von 2012 zu Re-evaluieren. Ob eine Therapieindikation anhand der aktuellen Klassifikationen tatsächlich bei jeder Form eines diagnostizierten OSA gegeben ist, muss anhand neuer Studien basierend auf aktuellen Leitlinien geklärt werden.

Diese Arbeit soll einen Beitrag dazu leisten.

6. Zusammenfassung

Der Behandlungsbedarf einer milden obstruktiven Schlafapnoe wurde bisher als gering eingeschätzt und die aktuelle Leitlinie empfiehlt eine Behandlung nur bei Symptomen, die sich auf den Tagesablauf auswirken, vor allem Tagesschläfrigkeit. Hingegen wird bei moderater OSA immer eine Therapie empfohlen. Diese Vorgaben beruhen auf der Annahme, dass sich unterschiedliche Ausprägungen der OSA in entsprechenden klinischen Phänotypen widerspiegeln und nur Patienten mit einer moderaten OSA bezüglich der potenziellen Folgeerkrankungen prognostisch von einer Behandlung profitieren.

Die Literatur zu Folgeerkrankungen und Mortalität bei milder und moderater OSA ist jedoch kontrovers. Große bevölkerungsbasierte, prospektive Studien finden sowohl Evidenz für als auch gegen die oben genannte unterschiedliche Bewertung beider Patientengruppen. Auch der Aspekt der Tagesschläfrigkeit erscheint fragwürdig, da dieses Symptom in gesunden Kohorten in vergleichbarem Ausmaß festzustellen ist, wie bei Patienten mit milder OSA.

In dem 2012 aktualisierten Manual der American Academy of Sleep Medicine zur Diagnose schlafbezogener Atemstörungen und der ICSD-3 Leitlinie von 2014 zur Einteilung der Schweregrade und der sich daraus ergebenden Therapieempfehlung wurden im Vergleich zum Manual von 2007 unterschiedliche Kriterien für das Scoring von Apnoen und Hypopnoen zur Unterscheidung einer milden und moderaten OSA verwendet.

Diese Aktualisierung der Leitlinien führt zu einer signifikant unterschiedlichen Verteilung der Patienten in den OSA-Gruppen mit milder oder moderater Ausprägung.

Daher können Ergebnisse aus Studien, die die Patientengruppen nach den veralteten Leitlinien eingeteilt haben, nicht auf Patienten übertragen werden, die nach den aktuellen Vorgaben diagnostiziert wurden. Dies gilt möglicherweise auch für die Häufigkeit der potenziellen Folgeerkrankungen in den genannten Patientengruppen.

In der vorliegenden Studie wurden daher die Prävalenz der Risikofaktoren und Folgeerkrankungen, die nach den alten Kriterien als signifikant korreliert mit OSA galten, in den Patientengruppen mit milder und moderater OSA entsprechend den neuen Einteilungskriterien evaluiert.

Untersucht wurden die Risikofaktoren Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus und die bekannten möglichen Folgeerkrankungen des kardiovaskulären Systems (Herzinsuffizienz, KHK, Myokardinfarkt, Apoplex) und des Zuckerstoffwechsels (Diabetes mellitus) sowie Parameter der Polysomnographie inklusive des Anteils in Rückenlage.

Hierbei konnten bezüglich der Risikofaktoren signifikante Unterschiede bei Patienten mit milder und moderater OSA lediglich hinsichtlich des BMI gefunden werden. Bezüglich der Folgeerkrankungen zeigte sich überraschenderweise der Diabetes mellitus in der Patientengruppe mit moderater OSA signifikant seltener. Die übrigen untersuchten Folgeerkrankungen waren statistisch gleich verteilt. Auch das Ausmaß der Polypharmakotherapie als relatives Kriterium der Multimorbidität war in beiden Gruppen vergleichbar.

Patienten mit moderater OSA schliefen signifikant mehr in Rückenlage mit positiver Assoziation zum Schweregrad der OSA. Dies unterstützt die Annahme eines kausalen Zusammenhangs zwischen Rückenlage und OSA und somit auch des Nutzens einer therapeutischen Vermeidung der Rückenlage.

Zusammenfassend war in der vorliegenden Untersuchung der Phänotyp der beiden Patientengruppen lediglich hinsichtlich der Parameter BMI, Diabetes mellitus und Schlafanteil in Rückenlage signifikant unterschiedlich, nicht jedoch bezüglich kardiovaskulärer Krankheitsereignisse.

Demnach erscheint entsprechend den neuen Einteilungskriterien eine unterschiedliche Behandlungsempfehlung bei Patienten mit milder und moderater OSA nicht gerechtfertigt.

Hierbei sind jedoch die geringe Zahl der von uns untersuchten Patienten und das retrospektive Studiendesign als limitierende Faktoren zu beachten.

Daher bleibt die abschließende Beurteilung einer unterschiedlichen Behandlungsbedürftigkeit von Patienten mit milder und moderater OSA prospektiven Folgestudien mit größeren Patientenzahlen vorbehalten.

7. Literaturverzeichnis

1. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet*. 2014;383(9918):736-47.
2. AASM. Obstructive Sleep Apnea. <https://aasmorg/resources/factsheets/sleepapneapdf>. 2008. (Aufgerufen am 01.11.2019)
3. Wang Y, Li C, Feng L, Feng J, Cao J, Chen B. Prevalence of hypertension and circadian blood pressure variations in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *The Journal of international medical research*. 2014;42(3):773-80.
4. Bounhoure JP, Galinier M, Didier A, Leophonte P. [Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease]. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. 2005;189(3):445-59; discussion 60-4.
5. Appleton SL, Vakulin A, Wittert GA, Martin SA, Grant JF, Taylor AW, et al. The association of obstructive sleep apnea (OSA) and nocturnal hypoxemia with the development of abnormal HbA1c in a population cohort of men without diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. 2016;114:151-9.
6. Nauck M, Petermann A, Müller-Wieland D, Kerner W, Müller UA, Landgraf R, et al. Definition, klassifikation und diagnostik des diabetes mellitus. *Diabetologie und Stoffwechsel*. 2017;12(S 02):S94-S100.
7. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):136-43.
8. Lam JC, Sharma S, Lam B. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian Journal of Medical Research*. 2010;131(2):165.
9. Steppuhn H, Kuhnert R, Scheidt-Nave C. 12-Monats-Prävalenz von Asthma bronchiale bei Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
10. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology*. 2013;177(9):1006-14.
11. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*. 1993;328(17):1230-5.
12. Jennum P, Riha RL. Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *The European respiratory journal*. 2009;33(4):907-14.
13. Bundesamt S. Gestorbene nach ausgewählten Todesursachen. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/EckdatenTUhtml;jsessionid=C23CA8B6F2AD810F4A355634613DC2E3InternetLive2>. 2015.14.

14. Büttner A, Rühle KH. Die Notwendigkeit der PSG: First Night Effect bei OSAS. *Pneumologie*. 2007;61(08):A3.
15. Zulley J. Die Physiologie des Schlafes. *Münchener medizinische Wochenschrift: MMW*. 1990;132(49):792-4.
16. der Schlafstörungen K. Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes. *Praxis der Schlafmedizin: Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern*. 2017:1.
17. Berger H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*. 1929;87(1):527-70.
18. Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of experimental psychology*. 1937;21(2):127.
19. Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953;118(3062):273-4.
20. Hobson JA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects: A. Rechtschaffen and A. Kales (Editors).(Public Health Service, US Government Printing Office, Washington, DC, 1968, 58 p., \$4.00). *Clinical Neurophysiology*. 1969;26(6):644.
21. Kubicki S, Herrmann WM, Holler L, Scheuler W. [Comments on the rules by Rechtschaffen and Kales about the visual scoring of sleep EEG recordings]. *EEG-EMG Zeitschrift für Elektroenzephalographie, Elektromyographie und verwandte Gebiete*. 1982;13(2):51-60.
22. Hori T, Sugita Y, Koga E, Shirakawa S, Inoue K, Uchida S, et al. Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2001;55(3):305-10.
23. Rodenbeck A. *Manual der American Academy of Sleep Medicine*. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2013;17(2):122-30.
24. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(5):597-619.
25. Iber C, American Academy of Sleep M. *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen : Regeln, Terminologie und technische Spezifikationen*. [Berlin]: Steinkopff; 2007.
26. Schnoor J. *Anästhesie bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom*. 2016:1-7.

27. Becker HF, Mayer G, Penzel T. Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörungen. *Der Internist*. 2004;45(1):57-84.
28. Hader C, Sanner B, Rasche K. [Obstructive sleep apnea syndrome--diagnostics]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2004;129(11):566-9.
29. Hader C, Sanner B, Rasche K. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom-Diagnostik. *DMW-Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2004;129(11):566-9.
30. Medicine AAOs. International classification of sleep disorders--third edition (ICSD-3). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine. 2014.
31. Riemann D, Baum E, Cohrs S, Crönlein T, Hajak G, Hertenstein E, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*. 2017;21(1):2-44.
32. Das A. Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*. 2009;13:4-160.
33. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Annals of internal medicine*. 1991;115(5):356-9.
34. Hoffstein V, Szalai J. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(2):118-22.
35. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(4):1101-6.
36. Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax*. 1999;54(4):323-8.
37. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Shepard J, Jr., Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest*. 2003;123(5):1544-50.
38. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(3):608-13.
39. Pien GW, Pack AI, Jackson N, Maislin G, Macones GA, Schwab RJ. Risk factors for sleep-disordered breathing in pregnancy. *Thorax*. 2014;69(4):371-7.
40. Branum AM, Kirmeyer SE, Gregory EC. Prepregnancy Body Mass Index by Maternal Characteristics and State: Data From the Birth Certificate, 2014. *National vital statistics reports : from the Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System*. 2016;65(6):1-11.
41. Pamidi S, Pinto LM, Marc I, Benedetti A, Schwartzman K, Kimoff RJ. Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and metaanalysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;210(1):52.e1-.e14.

42. Izci B, Vennelle M, Liston WA, Dundas KC, Calder AA, Douglas NJ. Sleep-disordered breathing and upper airway size in pregnancy and post-partum. *European Respiratory Journal*. 2006;27(2):321-7.
43. Dominguez JE, Krystal AD, Habib AS. Obstructive Sleep Apnea in Pregnant Women: A Review of Pregnancy Outcomes and an Approach to Management. *Anesthesia and analgesia*. 2018.
44. Gouveris H, Bahr K, Jahn C, Matthias C, Simon P. The Apnea-Hypopnea Index Underestimates Systemic Inflammation in Women with Sleep-Disordered Breathing. *Journal of women's health (2002)*. 2018;27(7):920-6.
45. Cohen O, Strizich GM, Ramos AR, Zee PC, Reid KJ, Mani V, et al. Sex Differences in the Association Between Smoking and Sleep-Disordered Breathing in the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest*. 2019.
46. Donovan LM, Feemster LC, Billings ME, Spece LJ, Griffith MF, Rise PJ, et al. Risk of cardiovascular disease related to smoking is greater among women with sleep-disordered breathing. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(11):1929-35.
47. Huang T, Lin BM, Markt SC, Stampfer MJ, Laden F, Hu FB, et al. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *European Respiratory Journal*. 2018;51(3):1702421.
48. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An american heart association/american college of cardiology foundation scientific statement from the american heart association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing in collaboration with the national heart, lung, and blood institute national center on sleep disorders research (national institutes of health). *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;52(8):686-717.
49. White DP, Ballard RD. Pharyngeal muscle activity and upper airway resistance in obstructive apnea patients versus controls. *Progress in clinical and biological research*. 1990;345:243.
50. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology (Carlton, Vic)*. 1996;1(3):167-74.
51. DP White WM. Neuromuscular compensation in the human upper airway. *Sleep*. 1993;Volume 16(Issue suppl_8):Pages S90–S2.
52. Zucconi M, Ferini-Strambi L, Palazzi S, Orena C, Zonta S, Smirne S. Habitual snoring with and without obstructive sleep apnoea: the importance of cephalometric variables. *Thorax*. 1992;47(3):157-61.

53. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(5):522-30.
54. Maltais F, Carrier G, Cormier Y, Series F. Cephalometric measurements in snorers, non-snorers, and patients with sleep apnoea. *Thorax*. 1991;46(6):419-23.
55. Prachartam N, Hans MG, Strohl KP, Redline S. Upright and supine cephalometric evaluation of obstructive sleep apnea syndrome and snoring subjects. *The Angle Orthodontist*. 1994;64(1):63-74.
56. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep medicine reviews*. 2000;4(6):583-602.
57. Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genetic Epidemiology: The Official Publication of the International Genetic Epidemiology Society*. 2002;22(3):243-53.
58. Simou E, Britton J, Leonardi-Bee J. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine*. 2018;42:38-46.
59. Kolla BP, Foroughi M, Saeidifard F, Chakravorty S, Wang Z, Mansukhani MP. The impact of alcohol on breathing parameters during sleep: A systematic review and meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2018.
60. Franklin KA, Gíslason T, Omenaas E, Jõgi R, Jensen EJ, Lindberg E, et al. The Influence of Active and Passive Smoking on Habitual Snoring. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2004;170(7):799-803.
61. Varol Y, Anar C, Tuzel OE, Guclu SZ, Ucar ZZ. The impact of active and former smoking on the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*. 2015;19(4):1279-84.
62. Plywaczewski R, Czyzak-Gradkowska A, Bielen P, Sliwinski P. Association between smoking and concomitant diseases in obstructive sleep apnoea (OSA). *European Respiratory Journal*. 2015;46(suppl 59).
63. Tobaccoatlas.org. Prevalence. The tobaccoatlas. 2016(Prevalence).
64. Reitsma MB, Fullman N, Ng M, Salama JS, Abajobir A, Abate KH, et al. Smoking prevalence and attributable disease burden in 195 countries and territories, 1990–2015: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2017;389(10082):1885-906.
65. Doufas AG. Obstructive Sleep Apnea, Pain, and Opioid Analgesia in the Postoperative Patient. *Current Anesthesiology Reports*. 2014;4(1):1-9.
66. Lam KK, Kunder S, Wong J, Doufas AG, Chung F. Obstructive sleep apnea, pain, and opioids: is the riddle solved? *Current opinion in anaesthesiology*. 2016;29(1):134.

67. Bonora M, John WMS, Bledsoe TA. Differential Elevation by Protriptyline and Depression by Diazepam of Upper Airway Respiratory Motor Activity. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;131(1):41-5.
68. Drummond G. Comparison of sedation with midazolam and ketamine: effects on airway muscle activity. *British journal of anaesthesia*. 1996;76(5):663-7.
69. Wichniak A, Wierzbicka A, Wałęcka M, Jernajczyk W. Effects of antidepressants on sleep. *Current psychiatry reports*. 2017;19(9):63.
70. Szaulińska K, Pływaczewski R, Sikorska O, Holka-Pokorska J, Wierzbicka A, Wichniak A, et al. Obstructive sleep apnea in severe mental disorders. *Psychiatr Pol*. 2015;49(5):883-95.
71. Brownell LG, West P, Sweatman P, Acres JC, Kryger MH. Protriptyline in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*. 1982;307(17):1037-42.
72. Hanzel DA, Proia NG, Hudgel DW. Response of obstructive sleep apnea to fluoxetine and protriptyline. *Chest*. 1991;100(2):416-21.
73. George CFP, Smiley A. Sleep Apnea & Automobile Crashes. *Sleep*. 1999;22(6):790-5.
74. Magnavita N, Di Stasio E, Guglielmi O, Sanna A, Garbarino S. Obstructive sleep apnea and work accidents: Analysis of the literature. *Eur J Public Health*. 2016;26.
75. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(5):303-7.
76. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98(11):1071-7.
77. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*. 1987;59(4):256-62.
78. Kourembanas S, Marsden P, McQuillan L, Faller D. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *The Journal of clinical investigation*. 1991;88(3):1054-7.
79. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally Increased Endothelin-1 in Plasma During the Night in Obstructive Sleep Apnea: Relation to Blood Pressure and Severity of Disease*. *American journal of hypertension*. 2007;20(1):44-52.
80. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension*. 2007;49(6):1235-41.
81. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *The Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(1):106-9.

82. O'Donnell C, Ayuse T, King E, Schwartz A, Smith P, Robotham J. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *Journal of Applied Physiology*. 1996;80(3):773-81.
83. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2000;342(19):1378-84.
84. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The jnc 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-71.
85. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KL. The progression from hypertension to congestive heart failure. *Jama*. 1996;275(20):1557-62.
86. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Archives of internal medicine*. 2006;166(16):1716-22.
87. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, et al. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Diastolic Heart Failure. *Chest*. 1997;111(6):1488-93.
88. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PW, Benjamin EJ, Larson MG, et al. Obesity and the risk of heart failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(5):305-13.
89. Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke. A prospective study of 59 patients. 1996;47(5):1167-73.
90. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: A 10-year follow-up. *Archives of internal medicine*. 2008;168(3):297-301.
91. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of Sleep-disordered Breathing and the Occurrence of Stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(11):1447-51.
92. Shepard JW. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992;13(3):437-58.
93. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(8):910-6.
94. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac Arrhythmias, Snoring, and Sleep Apnea. *Chest*. 1994;106(2):466-71.
95. Schäfer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology*. 1999;92(2):79-84.

96. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent Association Between Obstructive Sleep Apnea and Subclinical Coronary Artery Disease. *Chest*. 2008;133(4):927-33.
97. Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, Newstein D, Guerci AD. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(4):1253-60.
98. Mooe T, Franklin K, Holmström K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered Breathing and Coronary Artery Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;164(10):1910-3.
99. Gami AS, Rader S, Svatikova A, Wolk R, Herold DL, Huyber C, et al. Familial Premature Coronary Artery Disease Mortality and Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2007;131(1):118-21.
100. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day–night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*. 2005;352(12):1206-14.
101. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary Hemodynamics in the Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Results in 220 Consecutive Patients. *Chest*. 1996;109(2):380-6.
102. Cournand A, Motley HL, Werko L, Richards JR DW. Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man. *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1947;152(1):162-74.
103. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Mcevoy RD. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(5):1518-26.
104. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(1 Supplement):S43-S54.
105. von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE. Association Between Polysomnographic Measures of Disrupted Sleep and Prothrombotic Factors. *Chest*. 2007;131(3):733-9.
106. Wessendorf T, Thilmann A, Wang Y-M, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen Levels and Obstructive Sleep Apnea in Ischemic Stroke. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162(6):2039-42.
107. Peng Y-H, Liao W-C, Chung W-S, Muo C-H, Chu C-C, Liu C-J, et al. Association between obstructive sleep apnea and deep vein thrombosis / pulmonary embolism: A population-based retrospective cohort study. *Thrombosis Research*. 2014;134(2):340-5.
108. Spiegel K, Knutson K, Leproult R, Tasali E, Cauter EV. Sleep loss: a novel risk factor for insulin resistance and Type 2 diabetes. *Journal of Applied Physiology*. 2005;99(5):2008-19.

109. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *Journal of Applied Physiology*. 2005;99(5):1998-2007.
110. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology*. 2004;160(6):521-30.
111. Ip MM, Lam B, Ng MT, Lam W, Tsang KT, Lam KL. Obstructive Sleep Apnea Is Independently Associated with Insulin Resistance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165(5):670-6.
112. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of Sleep Apnea and Type II Diabetes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005;172(12):1590-5.
113. Stadler F, Iro H, Werner JA. *Handbuch HNO 2009. Handbuch Update-Seminar*. Berlin, Heidelberg 2010.
114. Bundesausschuss G. *Diagnostik und Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen 2006*.
115. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Fitzpatrick M, Oliver TK, Morrison D, et al. Canadian Thoracic Society 2011 guideline update: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing. *Canadian respiratory journal*. 2011;18(1):25-47.
116. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. *Somnologie*. 2017;20(2):97-180.
117. Rühle K-H, Randerath W, Sanner B, Behler P-G, Elbers M, Lorenz J, et al. Vergleichende Untersuchungen von Polygraphien in der Ambulanz und Polysomnographien im Schlafzentrum. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2006;10(3):138-42.
118. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders A. Practice Parameters for the Use of Portable Recording in the Assessment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 1994;17(4):372-7.
119. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
120. Herdtle S. Vergleich zwischen Epworth und Berliner Fragebogen zur Vorhersagewahrscheinlichkeit für Polysomnographieergebnisse bei Patienten mit Verdacht auf schlafbezogene Atmungsstörungen: Universität Ulm; 2007.
121. Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
122. Aguiar M, Alves I, Campos A, Rodrigues S, Bugalho A, Furtado S. Predictive value of Berlin questionnaire and STOP Bang for obstructive sleep apnea. *European Respiratory Journal*. 2014;44(Suppl 58).

123. Fassbender P, Herbstreit F, Eikermann M, Teschler H, Peters J. Obstructive sleep apnea—a perioperative risk factor. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2016;113(27-28):463.
124. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2012;108(5):768-75.
125. Trimer R, Costa FS, Mendes RG, Delfino Jr A, Borghi-Silva A. Comparison Between Desaturation Indexes With Time And Frequency Domain Of Oxygen Saturation Variability In Severe Obstructive Sleep Apnea. *A74 Laboratory and management issues for sleep disorders: American Thoracic Society*; 2011. p. A2236-A.
126. Chung F, Liao P, Elsaid H, Islam S, Shapiro CM, Sun Y. Oxygen Desaturation Index from Nocturnal Oximetry: A Sensitive and Specific Tool to Detect Sleep-Disordered Breathing in Surgical Patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2012;114(5):993-1000.
127. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):879-87.
128. Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ, Bennett MS, Chadwick R, Pittman MA, et al. Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep medicine reviews*. 2016;27:108-24.
129. Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Petelle B, Meslier N, N'Guyen XL, et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 2009;34(4):914-20.
130. Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, et al. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2014;10(2):215-27.
131. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006(1):Cd004435.
132. Marklund M. Update on Oral Appliance Therapy for OSA. *Current Sleep Medicine Reports*. 2017;3(3):143-51.
133. Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF. The Efficacy of Surgical Modifications of the Upper Airway in Adults With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 1996;19(2):156-77.
134. Verse T, Bodlaj R, de la Chaux R, Dreher A, Heiser C, Herzog M, et al. Leitlinie: Therapie der obstruktiven Schlafapnoe des Erwachsenen. *HNO*. 2009;57(11):1136-56.
135. Verse T, Hörmann K. Operative Therapie der Obstruktion bei schlafbezogenen Atmungsstörungen. *Dtsch Ärztebl Int*. 2011;108:216-21.

136. Heiser C, Maurer JT, Hofauer B, Sommer JU, Seitz A, Steffen A. Outcomes of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German postmarket study. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2017;156(2):378-84.
137. Strollo Jr PJ, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(2):139-49.
138. de la Chaux R, Klemens C, Patscheider M, Reichel O, Dreher A. Tonsillotomy in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome in children: polysomnographic results. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2008;72(9):1411-7.
139. Woodson BT, Robinson S, Lim HJ. Transpalatal advancement pharyngoplasty outcomes compared with uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2005;133(2):211-7.
140. Steward DL, Huntley TC, Woodson BT, Surdulescu V. Palate implants for obstructive sleep apnea: multi-institution, randomized, placebo-controlled study. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*. 2008;139(4):506-10.
141. Prinsell JR. Maxillomandibular advancement surgery in a site-specific treatment approach for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients. *Chest*. 1999;116(6):1519-29.
142. Li KK, Powell NB, Riley RW, Troell RJ, Guilleminault C. Long-term results of maxillomandibular advancement surgery. *Sleep and Breathing*. 2000;4(3):137-9.
143. Riley RW, Powell NB, Guilleminault C. Maxillofacial surgery and nasal CPAP: a comparison of treatment for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1990;98(6):1421-5.
144. Camacho M, Certal V, Abdullatif J, Zaghi S, Ruoff CM, Capasso R, et al. Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep*. 2015;38(5):669-75.
145. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(10):962-6.
146. Agnew Jr H, Webb WB, Williams RL. The First Night Effect: An Eeg Study of Sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263-6.
147. Gouveris H, Selivanova O, Bausmer U, Goepel B, Mann W. First-night-effect on polysomnographic respiratory sleep parameters in patients with sleep-disordered breathing and upper airway pathology. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2010;267(9):1449-53.
148. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;176(12):1274-80.

149. Lévy P, Pépin J-L, McNicholas WT. Should all sleep apnoea patients be treated? Yes. *Sleep medicine reviews*. 2002;6(1):17-30.
150. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep Disordered Breathing and Mortality: Eighteen-Year Follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
151. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiaman MW, Grunstein RR. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31(8):1079-85.
152. Kent BD, McNicholas WT, Ryan S. Insulin resistance, glucose intolerance and diabetes mellitus in obstructive sleep apnoea. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(8):1343.
153. Andreas S, Hajak G, von Breska B, Ruther E, Kreuzer H. Changes in heart rate during obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 1992;5(7):853-7.
154. Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and Cardiovascular Disease. Risk Factor, Paradox, and Impact of Weight Loss. 2009;53(21):1925-32.
155. Bauer T, Ewig S, Schäfer H, Jelen E, Omran H, Lüderitz B. Heart rate variability in patients with sleep-related breathing disorders. *Cardiology*. 1996;87(6):492-6.
156. Roche F, Gaspoz JM, Court-Fortune I, Minini P, Pichot V, Duverney D, et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*. 1999;100(13):1411-5.
157. Gong X, Huang L, Liu X, Li C, Mao X, Liu W, et al. Correlation Analysis between Polysomnography Diagnostic Indices and Heart Rate Variability Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *PloS one*. 2016;11(6):e0156628.
158. Lado MJ, Vila XA, Rodríguez-Liñares L, Méndez AJ, Olivieri DN, Félix P. Detecting Sleep Apnea by Heart Rate Variability Analysis: Assessing the Validity of Databases and Algorithms. *Journal of Medical Systems*. 2011;35(4):473-81.
159. Beebe DW, Lewin D, Zeller M, McCabe M, MacLeod K, Daniels SR, et al. Sleep in overweight adolescents: shorter sleep, poorer sleep quality, sleepiness, and sleep-disordered breathing. *Journal of Pediatric Psychology*. 2006;32(1):69-79.
160. Dixon J, Schachter L, O'brien P. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *International journal of obesity*. 2005;29(9):1048.
161. Fatima Y, Doi S, Mamun A. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obesity reviews*. 2016;17(11):1154-66.
162. Findley LJ, Wilhoit SC, Suratt PM. Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985;87(4):432-6.
163. Zapata MAB, Meza ED, Jaramillo C, Gomez DM, Duque CT. Sleep apnea and oxygen saturation in adults at 2640 m above sea level. *Sleep Science*. 2014;7(2):103-6.

164. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh S, Watwe V, Grant BJ. Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest*. 2005;128(4):2130-7.
165. Richard W, Kox D, den Herder C, Laman M, van Tinteren H, de Vries N. The role of sleep position in obstructive sleep apnea syndrome. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head & Neck*. 2006;263(10):946-50.
166. Joosten SA, O'Driscoll DM, Berger PJ, Hamilton GS. Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep medicine reviews*. 2014;18(1):7-17.
167. Cartwright RD. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep*. 1984;7(2):110-4.
168. Pae E-K, Lowe AA, Sasaki K, Price C, Tsuchiya M, Fleetham JA. A cephalometric and electromyographic study of upper airway structures in the upright and supine positions. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1994;106(1):52-9.
169. Pevernagie DA, Stanson A, Sheedy 2nd P, Daniels BK, Shepard Jr JW. Effects of body position on the upper airway of patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(1):179-85.
170. Bignold JJ, Deans-Costi G, Goldsworthy MR, Robertson CA, McEvoy D, Catcheside PG, et al. Poor long-term patient compliance with the tennis ball technique for treating positional obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009;5(05):428-30.
171. Van Maanen JP, Richard W, Van Kesteren ER, Ravesloot MJ, Laman DM, Hilgevoord AA, et al. Evaluation of a new simple treatment for positional sleep apnoea patients. *Journal of sleep research*. 2012;21(3):322-9.
172. Bignold JJ, Mercer JD, Antic NA, McEvoy RD, Catcheside PG. Accurate position monitoring and improved supine-dependent obstructive sleep apnea with a new position recording and supine avoidance device. *Journal of clinical sleep medicine*. 2011;7(04):376-83.
173. Oksenberg A, Khamaysi I, Silverberg DS, Tarasiuk A. Association of body position with severity of apneic events in patients with severe nonpositional obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(4):1018-24.
174. Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, Yan X, Bravata DM, Qin L, et al. Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2018;73(5):472-80.
175. Duce B, Milosavljevic J, Hukins C. The 2012 AASM respiratory event criteria increase the incidence of hypopneas in an adult sleep center population. *Journal of clinical sleep medicine*. 2015;11(12):1425-31.
176. BaHammam AS, Obeidat A, Barataman K, Bahammam SA, Olaish AH, Sharif MM. A comparison between the AASM 2012 and 2007 definitions for detecting hypopnea. *Sleep and Breathing*. 2014;18(4):767-73.

177. Ogná A, Tobback N, Andries D, Preisig M, Vollenweider P, Waeber G, et al. Prevalence and clinical significance of respiratory effort-related arousals in the general population. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14(08):1339-45.
178. Kristo DA, Lettieri CJ, Andrada T, Taylor Y, Eliasson AH. Silent upper airway resistance syndrome: prevalence in a mixed military population. *Chest*. 2005;127(5):1654-7.
179. Heinzer R, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the middle to old age general population. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(2):e5-e6.