

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Nächtliche Blutdruckvariationen bei Patienten mit
obstruktiver Schlafapnoe – ein Indikator für das
kardiovaskuläre Risiko?**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Frederike Schwark

Datum der Promotion: 03.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	II
Abbildungsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abstract	V
Abstract	VI
1 Einleitung	1
1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen	1
1.2 Das obstruktive Schlafapnoe- Syndrom	3
1.3 Arterielle Hypertonie	8
1.4 Zusammenhang zwischen obstruktivem Schlafapnoe- Syndrom, arterieller Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen	10
1.5 Kontinuierliche Blutdruckmessung mittels PTT- Methode	13
1.6 Fragestellung	15
2. Patienten und Methodik	16
2.1 Patientenrekrutierung	16
2.2 Methoden	17
3. Ergebnisse	27
3.1 Patientencharakteristika	27
3.2 Deskriptive Statistik	27
3.3 Vergleich der untersuchten Bereiche	29
3.4 Korrelationsanalyse der Bereiche mit Superposition	36
3.5 Zusammenhang der Superposition mit dem Geschlecht, dem BMI und dem Alter	37
3.6 Analyse von Körperlage und Schlafstadium	40
3.7 Auswertung der Gesamtnacht	45
4. Diskussion	50
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	50
4.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Publikationen	52
4.3 Bewertung der Untersuchungsmethodik/ Einschränkungen und Limitationen	57
5.1 Fazit	59
6. Literaturverzeichnis	60
Eidesstattliche Versicherung	72
Curriculum Vitae	73
Danksagung	74

Tabellenverzeichnis

Nummer	Titel
Tabelle 1	Einteilung Schlafbezogener Atmungsstörungen gemäß ICSD- 3
Tabelle 2	Diagnosekriterien der OSA Erwachsener gemäß ICSD- 3
Tabelle 3	Einteilung der Schweregrade der OSA gemäß ICSD-3
Tabelle 4	Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie [gemäß Leitlinie der ESC/ ESH 2018]
Tabelle 5	Ein- und Ausschlusskriterien
Tabelle 6	Übersicht der für den Vergleich betrachteten Parameter
Tabelle 7	Zusammenfassung der in den Bereichen betrachteten Parameter
Tabelle 8	Übersicht der aus der Gesamtnacht betrachteten Parameter
Tabelle 9	Übersicht der Patientencharakteristika
Tabelle 10	Deskriptive Statistik und Vergleich der betrachteten Bereiche
Tabelle 11	Zusammenfassung der Parameter der Regressionsanalyse
Tabelle 12	Einfluss des Geschlechts auf den nächtlichen Blutdruck
Tabelle 13	Einfluss des Alters auf den nächtlichen Blutdruck
Tabelle 14	Einfluss des BMI auf den nächtlichen Blutdruck
Tabelle 15	Verteilung von Körperlage und Schlafstadien in den Bereichen mit Superposition
Tabelle 16	Zusammenhang zwischen Körperlage und Schlafstadium während der Superposition
Tabelle 17	Chi- Quadrat- Test
Tabelle 18	Verteilung von Körperlage und Schlafstadium in den Bereichen ohne Superposition
Tabelle 19	Zusammenhang zwischen Körperlage und Schlafstadium während der Phasen ohne Superposition
Tabelle 20	Deskriptive Statistik der Gesamtnacht
Tabelle 21	Einfluss der Körperlage auf obstruktive Apnoen
Tabelle 22	Einfluss des Schlafstadiums auf obstruktive Apnoen

Abbildungsverzeichnis

Nummer	Titel
Abbildung 1	Pathophysiologie der OSA [nach Eckert und Malhotra 2008]
Abbildung 2	Zusammenhang der Pathophysiologie des OSA und kardiovaskulären Erkrankungen [nach Somers 2008]
Abbildung 3	Berechnung der Pulstransitzeit: Darstellung der Detektion der R-Welle und Ankunft der Pulswelle anhand von Originalableitungen (Naschitz 2004)
Abbildung 4	Polysomnographie
Abbildung 5	Vergrößerter Ausschnitt
Abbildung 6	Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter im Gesamtbereich
Abbildung 7	Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter der einzelnen Ereignisse
Abbildung 8	grafische Darstellung der korrelierenden Parameter
Abbildung 9:	Verteilung von Körperlage und Schlafstadium im Bereich NBPF
Abbildung 10	Verteilung von Körperlage und Schlafstadium im Bereich NonNBPF

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
Abb.	Abbildung
AHI	Apnoe- Hypopnoe- Index
APAP	automatic positive airway pressure
BMI	Body- Mass- Index
BiPAP	bilevel positive airway pressure
CPAP	continuous positive airway pressure
CRP	C- reaktives Protein
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EKG	Elektrokardiogramm
EEG	Elektroenzephalografie
EOG	Elektrookulografie
EMG	Elektromyografie
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IL	Interleukin
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NBPF	Nocturnal blood pressure fluctuations
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OAI	Index obstruktiver Apnoen
PPG	Photoplethysmographie
PTT	Puls- Transit- Zeit
PWG	Pulswellengeschwindigkeit
REM	Rapid- Eye- Movement
RERA	respiratory effort- related arousal
RDI	Respiratory disturbance index
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
s.	siehe
TNF alpha	Tumornekrosefaktor alpha
vgl.	vergleiche

Abstract

Schlafbezogene Atmungsstörungen zeichnen sich durch charakteristische Muster einer gestörten Atmung aus, zu denen Apnoen und Hypopnoen unterschiedlicher Genese zählen, und wirken sich störend auf den nächtlichen Schlaf aus. Das wichtigste Charakteristikum der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) ist der wiederholte Kollaps der oberen Atemwege, der über intermittierende Blutgasstörungen zu einer Erhöhung des Blutdrucks, der Herz- und Atemfrequenz führt. Daher sind die OSA und arterielle Hypertonie häufig miteinander vergesellschaftet. Insbesondere das nächtliche Blutdruckverhalten spielt eine wichtige Rolle für die kardiovaskuläre Mortalität, dieses kann mittels PTT- Methode kontinuierliche aufgezeichnet werden.

Der mittlere Blutdruck zeigt im Kontext wiederholter obstruktiver Apnoen einen Anstieg, der als Superposition bezeichnet wird. In der vorliegenden Arbeit wird dieses Phänomen untersucht, zusätzlich werden mögliche Indikatoren für die Superposition betrachtet. Anhand dieser lässt sich möglicherweise das individuelle kardiovaskuläre Risiko abschätzen. Es erfolgt die retrospektive Auswertung von 25 diagnostischen Polysomnographien in adaptiertem Fall- Kontroll- Design. Dazu werden in jeder Messung respiratorische Parameter aus vergleichbaren Bereichen mit und ohne Anstieg des mittleren Blutdrucks betrachtet.

Es zeigen sich neben signifikanten Unterschieden im Hinblick auf die Höhe der einzelnen Blutdruckanstiege ($24,32 \pm 19,03$ vs. $15,74 \pm 11,33$ mmHg; $p < 0,01$) und der mittleren Herzfrequenz ($70,5 \pm 9,48$ vs. $68,0 \pm 9,38$ /min; $p < 0,01$) auch Unterschiede in der Apnoedauer ($23,27 \pm 26,47$ vs. $19,06 \pm 6,69$ s; $p < 0,01$) sowie der Höhe ($13,0 \pm 6,37$ vs. $8,41 \pm 3,8$ %; $p < 0,01$) und Dauer ($31,25 \pm 10,11$ vs. $24,44 \pm 8,13$ s, $p < 0,01$) der Entsättigung. Die Korrelationsanalyse bestätigt einen möglichen Zusammenhang zwischen Höhe des Blutdruckanstiegs, Dauer der Entsättigung ($r=0,4$; $p < 0,05$) und zeitlichem Anteil der Apnoen am betrachteten Bereich ($r=0,4$; $p < 0,05$). Hinsichtlich des Geschlechts, Alters und BMIs lässt sich kein eindeutiger Zusammenhang mit dem nächtlichen Blutdruck nachweisen. Die Betrachtung von Körperlage und Schlafstadium zeigt jedoch einen erhöhten Blutdruck im Zusammenhang mit der Kombination von REM- Schlaf und Rückenlage (Odds Ratio 2,58).

Eine wesentliche Limitation der Arbeit ist die geringe Patientenzahl, außerdem unterscheidet sich sowohl die Zahl untersuchter Bereiche sowie obstruktiver Apnoen in den einzelnen Bereichen. Zudem fehlen Informationen bezüglich der Medikation und Komorbiditäten. Zusammenfassend können dynamische Veränderungen des nächtlichen Blutdrucks im Verlauf einer Episode von obstruktiven Apnoen nachgewiesen werden. Außerdem zeigen sich eindeutige Hinweise auf die Einflussfaktoren und damit das individuelle kardiovaskuläre Risiko, die in weiteren Studien untersucht werden sollten.

Abstract

Sleep-related breathing disorders are characterized by typical patterns of disturbed breathing, which include apneas and hypopneas of various origins, and have a disruptive effect on nighttime sleep. The most important characteristic of obstructive sleep apnea (OSA) is the repeated collapse of the upper respiratory tract, which leads to an increase in blood pressure, heart rate and respiratory rate via intermittent blood gas disorders. Therefore, the OSA and arterial hypertension are often associated with each other. The nocturnal blood pressure behavior in particular plays an important role in cardiovascular mortality; this can be continuously recorded using the PTT method.

The mean blood pressure shows an increase in the context of repeated obstructive apneas, which is referred to as superposition. In the present work this phenomenon is examined, and additionally possible indicators are considered. Possibly, these results can be used to estimate the individual cardiovascular risk. The retrospective evaluation of 25 diagnostic polysomnographs is carried out in an adapted case-control design. For this purpose, respiratory parameters from comparable areas with and without an increase in mean blood pressure are considered in each measurement.

In addition to significant differences with regard to the level of the individual blood pressure increases (24.32 ± 19.03 vs. 15.74 ± 11.33 mmHg; $p < 0.01$) and the mean heart rate ($70.5 \pm 9, 48$ vs. 68.0 ± 9.38 / min; $p < 0.01$) also differences in the duration of the apnea (23.27 ± 26.47 vs. 19.06 ± 6.69 s; $p < 0.01$) as well the height (13.0 ± 6.37 vs. $8.41 \pm 3.8\%$; $p < 0.01$) and duration (31.25 ± 10.11 vs. 24.44 ± 8.13 s, $p < 0, 01$) desaturation. The correlation analysis confirms a possible connection between the level of the rise in blood pressure, the duration of the desaturation ($r = 0.4$; $p < 0.05$) and the proportion of apneas in the observed area ($r = 0.4$; $p < 0.05$). With regard to gender, age and BMIs, no clear connection with night blood pressure can be demonstrated. The examination of body position and sleep stage shows, however, an increased blood pressure in connection with the combination of REM sleep and supine position (odds ratio 2.58).

A major limitation of the work is the small number of patients; the number of examined areas and obstructive apneas also differ in the individual areas. There is also a lack of information on medication and comorbidities. In summary, dynamic changes in nocturnal blood pressure can be demonstrated during an episode of obstructive apnea in the present study. In addition, there are clear indications of the influencing factors and thus the individual cardiovascular risk, which should be investigated in further studies.

1 Einleitung

1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

1.1.1 Einteilung Schlafbezogener Atmungsstörungen

Die Klassifizierung von Schlafstörungen erfolgt gemäß der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD), die diese anhand definierter Diagnosekriterien einteilt. In Kategorie II werden Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) behandelt, die sich durch charakteristische Muster einer gestörten Atmung auszeichnen. Dazu zählen Apnoen und Hypopnoen mit oder ohne pharyngeale Obstruktion und Hypoventilation verschiedener Ursache. Eine Apnoe bezeichnet eine komplette, eine Hypopnoe eine inkomplette Unterbrechung des Atemflusses. Die ICSD-3 unterscheidet insgesamt 5 diagnostische Kategorien, die sich an den Mustern der gestörten Atmung bzw. am Pathomechanismus orientieren, eine Übersicht kann Tabelle 1 entnommen werden [AASM 2014].

Die Schlafapnoe wird in eine zentrale sowie eine obstruktive Form unterteilt. Bei der zentralen Schlafapnoe kommt es infolge einer Störung des zentralen Nervensystems intermittierend oder zyklisch zu verminderten bzw. fehlenden Atmungsanstrengungen. Kennzeichen der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) dagegen ist eine Verengung der oberen Atemwege, die zu erhöhter Atmungsanstrengung und unzureichender Ventilation führt.

SBAS wirken sich störend auf den nächtlichen Schlaf aus und beeinträchtigen dessen Erholungsfunktion. Infolge der nächtlichen Atmungsstörung kommt es, abhängig von der Art der zugrundeliegenden Störung, zu Hypoxämie und Hyperkapnie bzw. Azidose [DGSM 2017].

Tabelle 1: Einteilung Schlafbezogener Atmungsstörungen gemäß ICSD- 3

<p><i>Obstruktive Schlafapnoe- Syndrome</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obstruktive Schlafapnoe, Erwachsene 2. Obstruktive Schlafapnoe, Kinder
<p><i>Zentrale Schlafapnoe- Syndrome</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne- Stokes- Atemmuster 2. Zentrale Schlafapnoe bei Erkrankungen ohne Cheyne- Stokes- Atemmuster 3. Zentrale Schlafapnoe bei Höhengaufenthalt 4. Zentrale Schlafapnoe bei Drogen- oder Medikamentengebrauch 5. Primär Zentrale Schlafapnoe 6. Primär Zentrale Schlafapnoe des Kindesalters 7. Primär zentrale Schlafapnoe bei Frühgeburt 8. Therapieassoziierte Zentrale Schlafapnoe
<p><i>Schlafbezogene Hypoventilationsstörungen</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Obesitas- Hypoventilations- Syndrom 2. Kongenitales zentrales alveoläres Hypoventilations- Syndrom 3. Spät- einsetzende zentrale Hypoventilation bei hypothalamischer Dysfunktion 4. Idiopathische zentrale alveoläre Hypoventilation 5. Schlafbezogene Hypoventilation bei Drogen- oder Medikamentengebrauch 6. Schlafbezogene Hypoventilation bei Erkrankungen
<p><i>Schlafbezogene Hypoxämiestörungen</i></p>
<p><i>Isolierte Symptome und Normvarianten</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schnarchen 2. Katathrenie

1.1.2 Einteilung der Schlafstadien

Über die Nacht hinweg erreicht der Schlaf verschiedene Stadien. Die Einteilung dieser Schlafstadien erfolgte zunächst nach der Klassifikation von Rechtschaffen und Kales aus dem Jahre 1968, die zwischen 6 Stadien unterscheidet. Diese werden abhängig von der Aktivität in den Elektroenzephalogramm (EEG)-, Elektrookulografie (EOG)- und Elektromyografie (EMG)-Ableitungen. Die Stadien lassen sich in 3 Gruppen unterteilen: Wachstadium, Rapid- Eye-

Movement (REM)- Schlaf und Non- REM- Schlaf. Letzterer wird weiter unterteilt in Stadium 1 bis 4, wobei die Stadien 3 und 4 den Tiefschlaf darstellen. Zur Beurteilung des Schlafstadiums wird die Polysomnographie in Abschnitte von 30 Sekunden Länge eingeteilt, denen jeweils ein Stadium zugeordnet wird [Rechtschaffen und Kales 1968].

Der Schlaf verläuft über die Nacht hinweg in Zyklen, das heißt in einer immer wiederkehrenden Abfolge von Schlafstadien. Zunächst werden die Stadien des Non- REM- Schlafs durchlaufen, gefolgt von etwa 90 Minuten dauerndem REM- Schlaf. Insgesamt durchläuft man im Schlaf 3 bis 5 dieser Zyklen, dabei verändern sich jedoch die Anteile der einzelnen Schlafstadien. Zu Beginn der Nacht tritt vorwiegend Tiefschlaf auf, dagegen tritt gegen Ende der Nacht hauptsächlich REM- Schlaf auf. Insgesamt nimmt der REM- Schlaf etwa 20% der nächtlichen Schlafdauer ein [Crönlein et al. 2017].

Die Einteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales hat allerdings einige Einschränkungen. Sie bietet relativ viel Interpretationsspielraum bei der Klassifizierung der Stadien, was zu großen Unterschieden in der Beurteilung führen kann. Außerdem wurde sie ursprünglich für junge, gesunde Personen entwickelt und ist daher nur mit Einschränkungen auf ältere und kranke Patienten anzuwenden. Aus diesen Gründen erfolgte im Jahr 2007 eine Novellierung durch die AASM. Eine der wichtigsten Änderungen ist die Veränderung in der Bezeichnung der Schlafstadien. Die Stadien 1 und 2 des Non- REM- Schlafs werden nunmehr mit N1 und N2 bezeichnet, die Stadien 3 und 4 zum Stadium N3 zusammengefasst. Der REM- Schlaf wird nun als Stadium R bezeichnet. Zur Einteilung des Schlafs gemäß dieser neuen Richtlinie werden mindestens 3 EEG- Ableitungen benötigt [Iber et al. 2007].

1.2 Das obstruktive Schlafapnoe- Syndrom

1.2.1 Pathophysiologie des obstruktiven Schlafapnoe- Syndroms

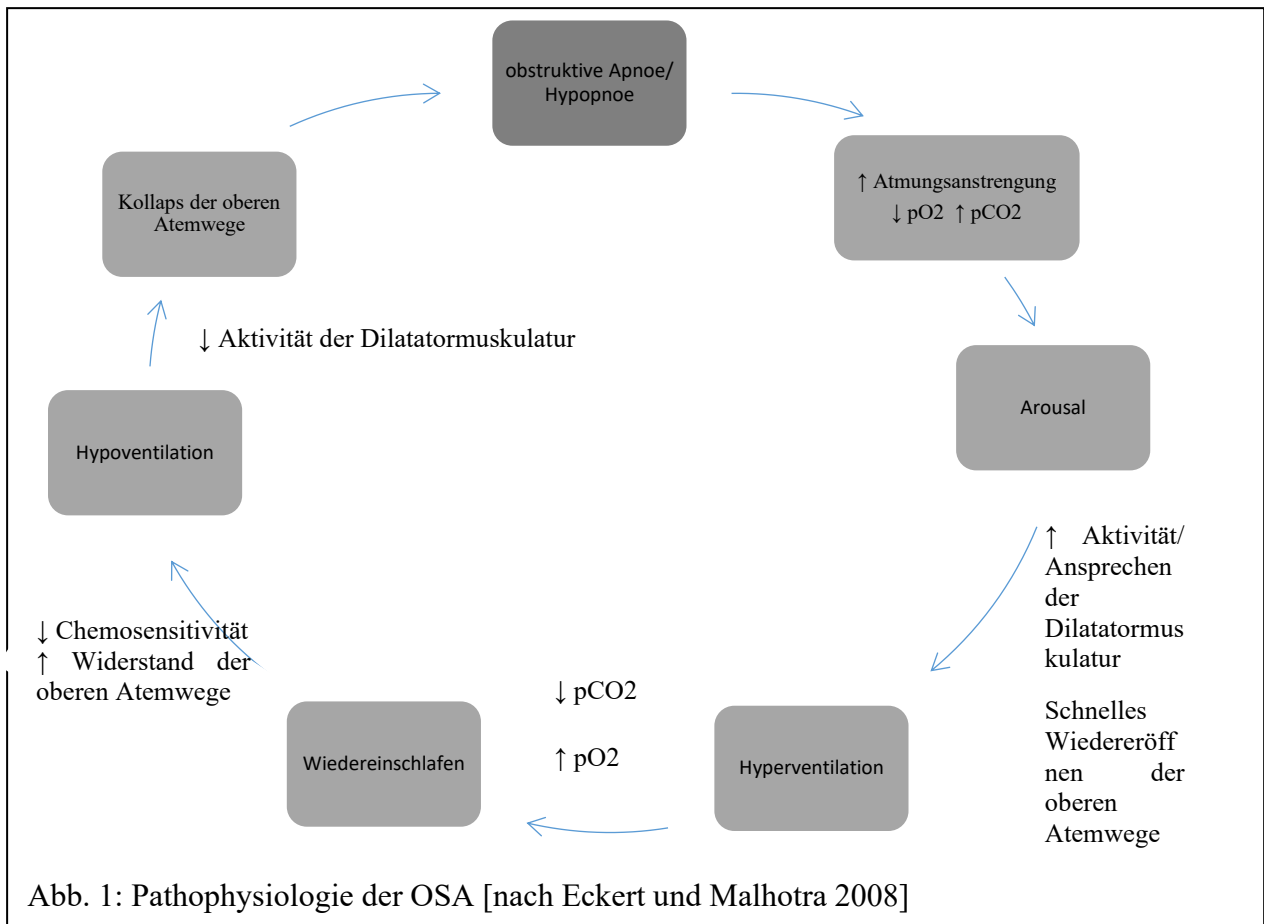
Wichtigstes Charakteristikum der OSA ist der wiederholte Kollaps des hinteren Pharynx im Schlaf und der daraus resultierende Verschluss der oberen Atemwege. Voraussetzung dafür ist die anatomische Struktur des Rachenraums, der überwiegend aus weichem Gewebe und Muskulatur besteht. Das Fehlen knöcherner Strukturen ermöglicht zwar das Sprechen, Schlucken und die Atmung, jedoch mangelt es dem Rachenraum nachts, bei reduziertem Muskeltonus, an Stabilität. Im Wachzustand kann dies problemlos durch Reflexe kompensiert werden, die die Aktivität der pharyngealen Dilatatormuskulatur erhöhen. Im Schlaf jedoch führen die Interaktion der Anatomie und eine verminderte Aktivität dieser Muskulatur dazu, dass der obere Atemweg nur erschwert offengehalten werden kann [Eckert und Malhotra 2008].

Entsprechend der Definition obstruktiver Apnoen bzw. Hypopnoen wird mit zunehmender Anstrengung gegen den verschlossenen Atemweg geatmet, der negative intrathorakale Druck nimmt zu und kann Werte von bis zu -60 mmHg annehmen [Floras 2015]. Der Verschluss der Atemwege führt zu intermittierenden Blutgasstörungen im Sinne von Hypoxämie und Hyperkapnie. Die resultierende Aktivierung zentraler und peripherer Chemorezeptoren bewirken eine Steigerung des Sympathikotonus. Es kommt zu einer Erhöhung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Atemfrequenz. Außerdem folgt eine Weckreaktion, die das jeweilige respiratorische Ereignis beendet und als Arousal bezeichnet wird [Floras 2015]. Die Atemwege öffnen sich wieder, kompensatorisch wird hyperventiliert und so eine Reoxygenierung des Organismus erreicht. Mit dem Wiedereinsetzen des Schlafes nimmt die Aktivität der Muskulatur erneut ab, sodass der obere Atemweg nach und nach wieder verschlossen wird (vgl. Abbildung. 1) [Eckert und Malhotra 2008].

Als weiterer Faktor in der Pathophysiologie ist außerdem eine niedrige respiratorische Arousschwelle von Bedeutung. Eine niedrige Arousschwelle führt zu einem vorzeitigen Erwachen durch den Atemwegskollaps. So besteht bei etwa einem Drittel der Patienten mit CPAP-Therapie weiterhin eine niedrige Arousschwelle [Eckert et al. 2013].

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Pathophysiologie ist der loop gain. Damit wird der Grad der Stabilität des respiratorischen Kontrollsystems beschrieben, das über Feedbackschleifen funktioniert. Die ventilatorische Antwort entsteht über neuromuskuläre Reflexe, mildert die Obstruktion und stabilisiert die Atmung. Der loop gain reguliert die Antwort auf den ventilatorischen Nachholbedarf nach Öffnung der Atemwege [Eckert und Malhotra 2008]. Ein hoher loop gain vergrößert diese und resultiert in einer hyperventilatorischen Hypokapnie, was über eine supprimierte neuromuskuläre Aktivität zu einer exazerbierten Atemwegsobstruktion führen kann. Ein niedriger loop gain dämpft die oben beschriebenen ventilatorischen Steuerungsmechanismen und erhält so die kompensatorische neuromuskuläre Antwort [Pham et al. 2018].

Im Verlauf der Nacht entsteht so ein zyklisches Atemmuster, es kommt abwechselnd zu Phasen mit Hyperventilation und Hypoventilation und zu einem Wechsel zwischen Schlaf- und Wachzustand. Dieser führt zur Fragmentierung des Schlafes, die sich in exzessiver Tagesmüdigkeit äußert [Eckert und Malhotra 2008].



1.2.2 Diagnostik des obstruktiven Schlafapnoe- Syndroms

Gemäß der Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ von 2017 erfolgt die Diagnostik der OSA in mehreren Schritten. Neben Anamnese und Fragebögen sind weitergehende Untersuchungen wie beispielsweise Labor, EKG, Lungenfunktionsuntersuchung, Röntgen- Thorax, HNO- ärztliche Untersuchung und kraniofaziale Diagnostik notwendig. Die weiterführende apparative Diagnostik kann mittels Polygraphie erfolgen. Standarduntersuchung zur Diagnostik von SBAS ist die kardiorespiratorische Polysomnographie, die eine Unterscheidung zwischen obstruktiven und zentralen Ereignissen zulässt und damit der Differentialdiagnostik von Schlafbezogenen Atmungsstörungen dient [DGSM 2017 und 2020].

Bereits 1999 wurden von der AASM diagnostische Kriterien sowie Kriterien zur Beurteilung der Ereignisse in der Polysomnographie festgelegt und im Verlauf aktualisiert. Eine Apnoe bezeichnet eine komplette Unterbrechung des Atemflusses, die durch einen Abfall der Signalexkursionen um mindestens 90% für mindestens 10 Sekunden definiert wird. Unter einer Hypopnoe versteht man eine inkomplette Unterbrechung des Atemflusses. Gemäß den Vorgaben der AASM wird dies durch einen Abfall des Signals um mindestens 30% für mindestens 10 Sekunden, einhergehend mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung von mindestens 3% oder einem Arousal, definiert [Berry et al. 2012]. Respiratorische Ereignisse, die weder die Kriterien einer Apnoe noch einer

Hypopnoe erfüllen, werden als respiratory effort- related arousal (RERA) bezeichnet. Als RERA gilt eine Abfolge von Atemzügen, die durch zunehmende Atmungsanstrengung gekennzeichnet ist, durch ein Arousal beendet wird, mindestens 10 Sekunden dauert und dabei weder die Kriterien einer Apnoe noch die einer Hypopnoe erfüllt [AASM Task Force 1999].

Zur Objektivierung der Diagnose wird der Apnoe- Hypopnoe- Index (AHI) verwendet, welcher die Anzahl respiratorischer Ereignisse pro Stunde Schlaf zusammenfasst. Gemäß ICSD- 3 wird zur Diagnosestellung einer OSA neben dem AHI auch die klinische Symptomatik herangezogen. Verlangt werden entweder ein $AHI \geq 5/h$ und Vorliegen OSA- spezifischer Symptome oder ein $AHI \geq 15/h$ auch ohne entsprechende Klinik (s. Tabelle 2) [AASM 2014].

Tabelle 2: Diagnosekriterien der OSA Erwachsener gemäß ICSD- 3	
A Anamnese:	Tagesmüdigkeit, Erschöpfung, Insomnie, Schnarchen, subjektiv nächtliche Atemstörungen, beobachtete Apnoen
B assoziierte körperliche und psychische Erkrankungen:	Bluthochdruck, Koronare Herzkrankheit, Vorhofflimmern, kongestive Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Diabetes, kognitive Dysfunktion, Stimmungsschwankungen
C Polysomnographie: ≥ 5 respiratorische Ereignisse/ h Schlaf	mit Atmungsanstrengung bei jedem respiratorischen Ereignis (obstruktive und gemischte Apnoen, Hypopnoen, RERA)
D Polysomnographie: ≥ 15 respiratorische Ereignisse/h Schlaf	mit Atmungsanstrengung bei jedem respiratorischen Ereignis (obstruktive und gemischte Apnoen, Hypopnoen, RERA)

Gefordert sind die Kriterien A+ B+ C oder D

Zur Festlegung eines Schweregrades des OSA werden neben dem AHI auch die klinische Symptomatik und die komorbiden Erkrankungen berücksichtigt (s. Tabelle 3) [DGSM 2017].

Tabelle 3: Einteilung der Schweregrade der OSA gemäß ICSD-3	
leichtgradig	$AHI \geq 5/h$ und $< 15/h$
mittelgradig	$AHI > 15$ und $< 30/h$
schwergradig	$AHI \geq 30/h$

1.2.3 Therapie des obstruktiven Schlafapnoe- Syndroms

Die Therapie SBAS richtet sich im Allgemeinen nach Anzahl an Atemereignissen pro Stunde Schlafzeit, nach deren Form und der Klinik, im Folgenden wird detaillierter auf die Therapie der OSA eingegangen. Zunächst steht hier die Aufklärung möglicher Einflussfaktoren auf die Erkrankung mit dem Ziel von Verhaltensmaßnahmen im Vordergrund, wie beispielsweise Übergewicht, Alkohol, Nikotin, Schlafdefizit, sedierende oder relaxierende Medikamente. Standardtherapie ist die kontinuierliche, nächtliche, in der Regel nasale, Überdruckbeatmung (PAP), medikamentöse Verfahren sind nicht geeignet. Die am häufigsten angewandte Form ist die kontinuierliche PAP- Therapie (CPAP), die bei einem $AHI \geq 15/h$ indiziert ist. Als gleichwertiges, alternatives Verfahren zum CPAP gilt die auto- CPAP Therapie (APAP), bei Therapieversagen können auch andere Methoden mit positivem Atemdruck wie beispielsweise die Bi- Level- Therapie (BiPAP) eingesetzt werden. Alternativ können auch konservative und operative Therapieverfahren angewendet werden. Zu den konservativen Verfahren zählen neben der Gewichtsreduktion Unterkieferprotrusionsschienen, Verfahren zur Erhöhung des Muskeltonus sowie eine Lagetherapie. Intraorale Unterkieferprotrusionsschienen können bei leicht- bis mittelgradiger OSA angewendet werden, insbesondere bei Patienten mit einem BMI unter 30 kg/m^2 und lageabhängiger Schlafapnoe. Operative Therapieverfahren können beim Versagen dieser konservativen Maßnahmen oder mangelnder Toleranz dieser in Betracht gezogen werden, insbesondere beim Vorliegen anatomischer Besonderheiten. Man unterscheidet zwischen resektiven und nichtresektiven Verfahren. Erstere beinhalten alle Maßnahmen, die durch Resektion die Obstruktion des oberen Atemwegs verbessern, dazu gehören die Uvulopalatopharyngoplastik mit zahlreichen Modifikationen oder die Tonsillektomie. Die nichtresektiven Verfahren reduzieren durch Verlagerung von Pharynxstrukturen oder Einbringen von Implantaten die Kollapsibilität des Pharynx. Außerdem besteht die Möglichkeit einer Erhöhung des Muskeltonus mittels Stimulation des Nervus hypoglossus. Dadurch soll der Musculus genioglossus, der ein wesentlicher Öffner des Atemwegs ist, aktiviert und so direkt die Funktionsstörung der Atemwegsmuskulatur behandelt werden. Dieses Verfahren kann bei Nichtdurchführbarkeit einer CPAP- Therapie eine Alternative sein, insbesondere bei mittel- bis schwergradiger OSA und bei einem BMI bis 35 kg/m^2 .

Empfohlen wird außerdem eine engmaschige Nachbetreuung nach Therapiebeginn, was neben einer klinischen Kontrolle nach maximal 6 Wochen auch ggf. eine Polygraphie beinhaltet. Eine Polysomnographie ist bei klinischer Notwendigkeit indiziert. Für weitere Kontrollen wird ein Intervall von maximal 12 Monaten empfohlen [DGSM 2017 und 2020].

1.2.4 Epidemiologie des obstruktiven Schlafapnoe- Syndroms

In der Wisconsin- Studie ergibt sich für die OSA mit entsprechender Symptomatik eine Prävalenz von 9% für Frauen und 24% der Männer. Darüber hinaus wird geschätzt, dass bei etwa 2 bis 4% der Erwachsenen im Alter von 30 bis 60 Jahren die minimalen diagnostischen Kriterien erfüllt werden [Young et al. 1993]. Betroffen sind insgesamt 3-7% der Männer und 2-5% der Frauen [DGSM 2017]. Die Prävalenz einer moderaten bis schweren OSA wird in den USA, basierend auf populationsbasierten Studien, auf etwa 10 bis 17% für Männer und 3 bis 9% für Frauen geschätzt, dies entspricht einer relativen Zunahme von 14-55% in den letzten 20 Jahren [Peppard et al. 2013]. Dass dennoch eine hohe Dunkelziffer besteht, zeigt sich anhand der Studie von Heinzer et al, in der sich für die nicht selektierte Population eine Prävalenz von 23,4% für Frauen und 49,7% der Männer ergab [Heinzer et al. 2015].

Die Häufigkeit der OSA ist alters- und geschlechtsabhängig: die Inzidenz steigt vor allem zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr, Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Bei Patienten mit Erkrankungen des Herz- Kreislauf- Systems ist die Prävalenz 2- bis 3- Fach höher als in der Normalbevölkerung [Young et al. 2002, Punjabi 2008]. Insgesamt haben etwa 80% der Betroffenen einen AHI von $>5/h$ und etwas mehr als die Hälfte einen AHI $> 15/h$ [Young et al. 2002, Sforza et al. 2010].

1.3 Arterielle Hypertonie

Der Blutdruck sichert die Blutzirkulation und damit die Versorgung der Organe mit Sauerstoff und Nährstoffen. Man unterscheidet zwischen systolischem und diastolischem Blutdruckwert. Der obere, systolische Wert (SBD) entspricht dem Druck in den Arterien während der Auswurfphase der Herzaktion. Der untere, diastolische Wert beschreibt den minimalen arteriellen Druck. Bei Belastung wird dieser physiologischerweise gesteigert, um die Durchblutung der Organe zu sichern [Ehmke et al. 2014]. Ein in Ruhe oder dauerhaft erhöhter Blutdruck jedoch stellt eine erhebliche Belastung des Herz- Kreislauf- Systems dar und ist mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden [Lewington et al. 2002, Rapsomaniki et al. 2014].

Gemäß aktuellen Leitlinien der European Society of Hypertension bzw. der European Society of Cardiology liegt der Grenzwert zum Bluthochdruck bei 130/90 mmHg, die detaillierte Einteilung kann Tabelle 4 entnommen werden. Die Kategorie wird durch den jeweiligen höheren systolischen oder diastolischen Blutdruckwert festgelegt, erforderlich sind mindestens zwei getrennte Messungen werden [Williams et al. 2018].

Tabelle 4: Definition und Klassifikation der arteriellen Hypertonie [gemäß Leitlinie der ESC/ESH 2018]

Kategorie	Systolischer Blutdruck (mmHg)		Diastolischer Blutdruck (mmHg)
optimal	<120	und	<80
normal	120- 129	und/ oder	80- 84
hochnormal	130- 139	und/ oder	85- 89
Hypertonie			
Grad 1	140- 159	und/ oder	90- 99
Grad 2	160- 179	und/ oder	100- 109
Grad 3	≥ 180	und/ oder	≥ 110

Bezüglich der Genese der arteriellen Hypertonie wird zwischen primärer und sekundärer Form unterschieden, wobei mindestens 90% der Hypertoniker unter primärer Hypertonie leiden [Calhoun et al. 2018]. Der primären Hypertonie liegen komplexe Kombinationen und Wechselwirkungen genetischer und konstitutioneller Faktoren wie beispielweise Alter und Geschlecht sowie Lebensstil- und Umwelteinflüssen zugrunde [Williams et al. 2018]. Sekundäre Hypertonieformen können lediglich bei einem kleinen Anteil der Hypertoniker gefunden werden, es handelt sich um Bluthochdruck, der auf einer spezifischen und potenziell reversiblen Ursache beruht. Als Ursachen gelten parenchymatöse Nierenerkrankungen, die Nierenarterienstenose, endokrine Formen wie beispielsweise der primäre Hyperaldosteronismus, das Phäochromozytom und das Cushing- Syndrom sowie auch das obstruktive Schlafapnoe- Syndrom. Aktuell wird eine weiterführende Diagnostik bezüglich sekundärer Ursachen bei klinischem Verdacht oder therapieresistenter Hypertonie empfohlen [Mancia et al. 2013, Williams et al. 2018].

Nach Schätzungen der DEGS1 Studie hat jeder dritte Erwachsene in Deutschland einen Bluthochdruck (Frauen 30%, Männer 33%). Die Prävalenz der Hypertonie ist stark alters- und geschlechtsabhängig. So haben Männer in fast allen Dekaden einen höheren mittleren Blutdruck als Frauen, wobei dieser Unterschied bei jüngeren Patienten besonders ausgeprägt ist. Mit dem Alter steigt der Blutdruck bei beiden Geschlechtern an, sodass Frauen ab der 6. Lebensdekade einen ähnlich hohen Blutdruck wie Männer haben. In der Altersgruppe der 70 bis 79jährigen hatten fast 75% Bluthochdruck. Ein erhöhter Blutdruck geht mit einem erhöhten Risiko für

kardiovaskuläre Erkrankungen und Endorganschäden einher. Er gilt als einer der wichtigsten Risikofaktoren für Mortalität und Morbidität [Neuhauser et al. 2013]. Daher sollte das individuelle Risikoprofil bei der Beurteilung des Blutdrucks und der Therapie einer diagnostizierten Hypertonie berücksichtigt werden. Aktuell wird der Einsatz blutdrucksenkender Medikamente bei manifesten kardiovaskulären Erkrankungen oder einem erhöhten Risikoprofil bereits ab Blutdruckwerten von 130/80 mmHg empfohlen. Zusätzlich ist eine Modifikation des Lebensstils zur Senkung des kardiovaskulären Risikos notwendig [Williams et al. 2018].

1.4 Zusammenhang zwischen obstruktivem Schlafapnoe- Syndrom, arterieller Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen

Die arterielle Hypertonie und der OSA sind häufig miteinander vergesellschaftet, insbesondere hinsichtlich der therapieresistenten Hypertonie bestehen gut gesicherte Zusammenhänge [Monahan und Redline 2011, Pedrosa et al. 2011, Muxfeldt et al. 2014]. So ist die Prävalenz obstruktiver Schlafapnoe bei Patienten mit arterieller Hypertonie im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöht [Monahan und Redline 2011, Floras 2015]. Darüber hinaus besteht zwischen OSA und arterieller Hypertonie ein von Confoundern wie beispielsweise Übergewicht unabhängiger Zusammenhang, sodass die OSA möglicherweise ein eigenständiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen ist und in der Pathogenese dieser eine wesentliche Rolle einnimmt [McNicholas und Bonsignore 2007, Naughton und Sander 2006, Peppard et al. 2000, Schulz et al. 2006]. In Studien konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass durch eine effektive CPAP- Therapie signifikant niedrigere Blutdruckwerte erreicht werden können. Der Effekt auf den nächtlichen systolischen Blutdruck ist größer als auf den im Tagesverlauf. In Subgruppenanalysen konnte für Patienten mit therapieresistenter Hypertonie oder unter antihypertensiver Medikation der größte Effekt ermittelt werden. Auch eine gute CPAP- Compliance spielt eine wichtige Rolle [Martinez-Garcia et al. 2013, Hu et al. 2015]. Bei guter Compliance hinsichtlich der nächtlichen CPAP- Therapie nimmt die Inzidenz für die Entwicklung eines Hypertonus ab [Barbe et al. 2012].

Außerdem geht die obstruktive Schlafapnoe mit einem erhöhten Risiko Hypertonie- assoziierter Erkrankungen wie Schlaganfall und Herzinsuffizienz einher [Floras 2015]. So ist die Prävalenz bei Patienten mit Erkrankungen des Herz- Kreislauf- Systems 2- bis 3- Fach höher als in der Normalbevölkerung [Somers et al. 2008, Punjabi 2008, Young et al. 1993]. In Studien konnte ein Zusammenhang sowohl für die Herzinsuffizienz [Gottlieb et al. 2010, Shahar et al. 2001] als auch für Schlaganfälle [Bassetti et al. 2006, Redline et al. 2010] nachgewiesen werden. Ferner besteht eine Assoziation mit der koronaren Herzkrankheit [Gottlieb 2010] und mit

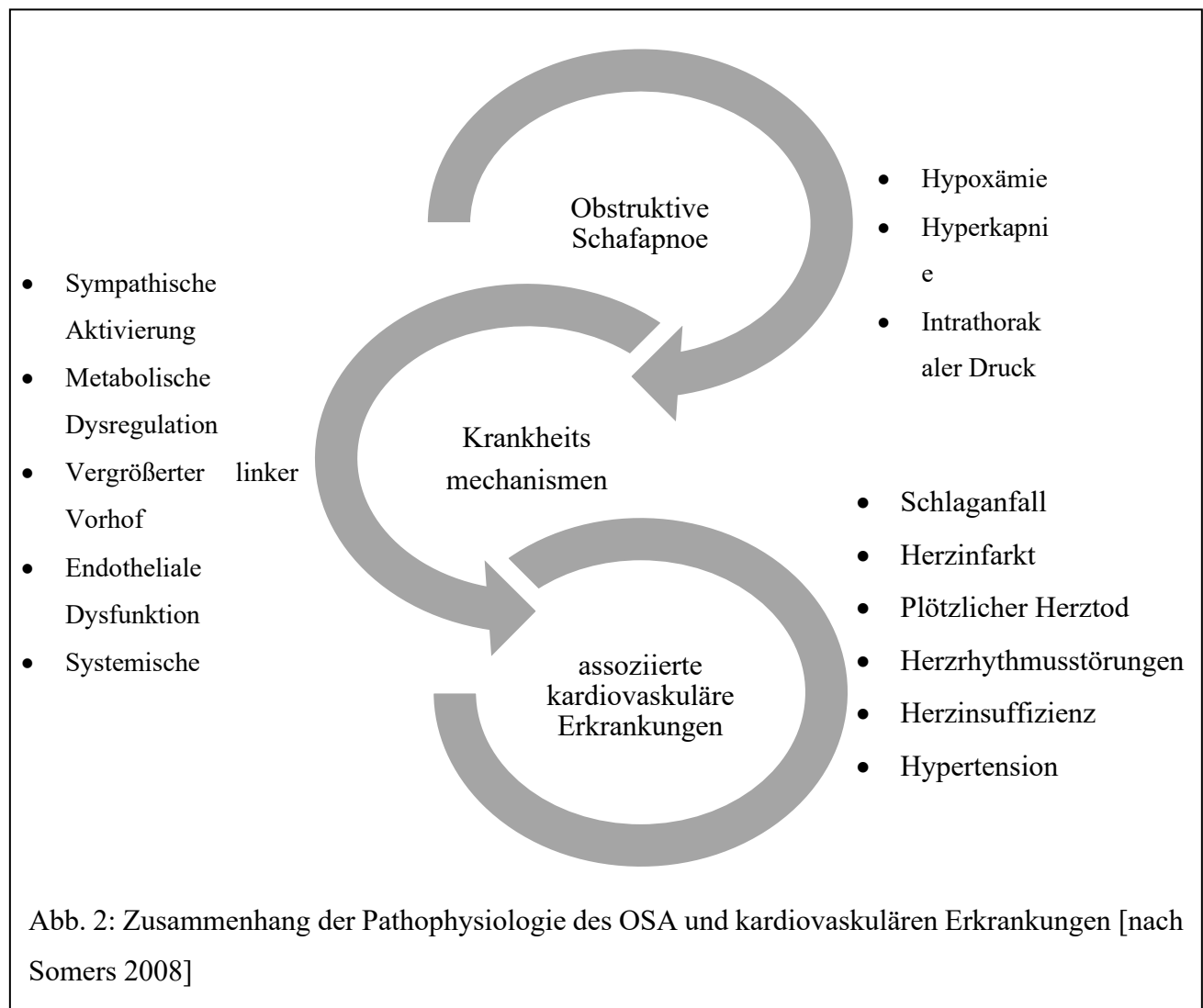
Herzrhythmusstörungen wie beispielsweise Vorhofflimmern [Gami et al. 2007]. Diese Zusammenhänge gelten sowohl für Patienten in der Gesamtbevölkerung als auch für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen [Punjabi 2008, Somers et al. 2008].

Zudem ist die Mortalität im Vergleich zu Patienten ohne SBAS erhöht [Schulz et al. 2006, Campos- Rodriguez et al. 2012, Marin et al. 2012, Somers et al. 2008].

1.4.1 Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen obstruktivem Schlafapnoe- Syndrom und arterieller Hypertonie sowie kardiovaskuläre Erkrankungen

Die obstruktive Schlafapnoe wirkt sich negativ auf die kardiovaskuläre Gesundheit aus, wobei die zugrundeliegenden Mechanismen, die kardiovaskuläre Erkrankungen und die OSA verbinden, noch nicht komplett verstanden sind. Problematisch sind bei der Beurteilung dieser die heterogenen und komplexen Eigenschaften der OSA sowie dessen enge Beziehung zu Komorbiditäten mit Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesundheit, insbesondere von Übergewicht [Bauters et al. 2016]. Die Zusammenhänge zwischen OSA und Erkrankungen des Herz- Kreislauf- Systems und des Stoffwechsels beruhen auf folgenden pathophysiologischen Mechanismen (s. Abbildung 2) [Somers et al. 2008, Bauters et al. 2016]:

- 1.) ***Sympathische Aktivierung***: Die Aktivierung zentraler und peripherer Chemorezeptoren resultiert in einer Zunahme des peripheren Widerstands mit konsekutiv erhöhtem Blutdruck. Parallel dazu nehmen auch Herz- und Atemfrequenz zu. Die kompensatorische Hyperventilation fungiert physiologischerweise als negatives Feedback auf den Sympathikus. Dieser Mechanismus wird beim Auftreten von Apnoen außer Kraft gesetzt, die Aktivierung des Sympathikus wird nicht gehemmt [Mansukhani et al. 2014].
- 2.) ***Veränderte kardiovaskuläre Variabilität***: Im Vergleich zu Kontrollgruppen weisen OSA- Patienten auch im Wachzustand eine verminderte Variabilität der Herzfrequenz und eine gesteigerte Variabilität des Blutdrucks auf. Letztere ist möglicherweise ein Präkursor für die zukünftige Entwicklung von Bluthochdruck [Singh et al. 1998].
- 3.) ***Aktivierung vasoaktiver Substanzen und Entzündungsprozesse***: Wiederkehrender hypoxischer Stress induziert eine gesteigerte Freisetzung vasoaktiver und trophischer Substanzen, wodurch es zu einer langanhaltenden Vasokonstriktion kommen kann. Ein wichtiges Beispiel ist hierbei Endothelin [Gjørup et al. 2007]. Außerdem triggert die Hypoxie adaptive und proinflammatorische Reaktionen und führt zu erhöhten Serumspiegeln proinflammatorischer Zytokine wie zum Beispiel TNF alpha, IL- 6, IL-8, CRP [Bauters et al. 2016].



- 4.) **Intermittierende Hypoxämie, oxidativer Stress:** Die intermittierende Hypoxie, auf die jeweils eine schnelle Reoxygenierung folgt, verursacht oxidativen Stress und die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies [Bauters et al. 2016].
- 5.) **Endotheliale Dysfunktion:** Die systemische Entzündungsreaktion, die Aktivierung des Sympathikus, die Druckveränderungen und der oxidative Stress tragen zur endothelialen Dysfunktion bei [Somers et al. 2008].
- 6.) **Insulinresistenz:** Erhöhte Katecholaminspiegel, Schlafentzug und weitere genannte pathophysiologische Mechanismen der OSA sind möglicherweise mit Insulinresistenz assoziiert. Außerdem tragen vaskuläre und andere Beeinträchtigungen der Insulinresistenz zu kardiovaskulären Erkrankungen bei [Somers et al. 2008].
- 7.) **Aktivierung von Gerinnungsfaktoren:** Die OSA ist mit einer gesteigerten Aktivität der Thrombozyten, gesteigerter Fibrinogenbildung und anderen potenziellen Markern für ein erhöhtes Thromboserisiko assoziiert [Somers et al. 2008].

8.) Intrathorakale Druckänderungen: Die intrathorakalen Druckveränderungen, die zusammen mit Apnoen auftreten, verursachen eine Steigerung von Vor- und Nachlast mit erhöhtem transmuralen Druck. Es resultiert eine gesteigerte Herz- Kreislauf- Belastung mit erhöhtem Sauerstoffbedarf bei gleichzeitig vermindertem Sauerstoffangebot [Somers et al. 2008].

1.4.2 Die Rolle des nächtlichen Blutdrucks in der Genese der arteriellen Hypertonie und für das kardiovaskuläre Risiko

Die beschriebenen Blutdruckereignisse betreffen nicht nur die nächtlichen Apnoeperioden. Oft fehlt bei betroffenen Patienten der physiologische Blutdruckabfall in der Nacht, ebenso kann die schlafphasenbezogene Struktur des nächtlichen Blutdruckverhaltens verloren gehen [Suzuki et al. 1996].

Der Blutdruck unterliegt tageszeitlichen Schwankungen von etwa 10 bis 30 mmHg. Im Tagesverlauf tritt zunächst ein morgendlicher Blutdruckgipfel auf, gefolgt von einer mittäglichen Absenkung. Am Abend wird erneut ein Blutdruckgipfel erreicht, nachts erreicht der Blutdruck seine Minimalwerte und steigt dann frühmorgens wieder an. Das Phänomen der nächtlichen Blutdruckabsenkung wird als „Dipping“ bezeichnet. Dabei sinkt der systolische Blutdruck durchschnittlich um 10 bis 15%, der diastolische um 15- 20%. Als „Non- Dipping“ wird eine Blutdruckabsenkung von <10% des systolischen Wertes definiert, häufig findet sich diese bei sekundären Hypertonieformen [Middeke 2005].

Der gestörte zirkadiane Blutdruckrhythmus, einhergehend mit einer fehlenden nächtlichen Blutdruckabsenkung, spielt eine wichtige Rolle hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos und Endorganschäden [Satoh et al. 2018; Verdecchia et al. 1990]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der ausbleibende nächtliche Blutdruckabfall unabhängig von der Höhe des Blutdrucks im 24- Stunden- Profil einen Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität darstellt [Ohkubo et al. 2002].

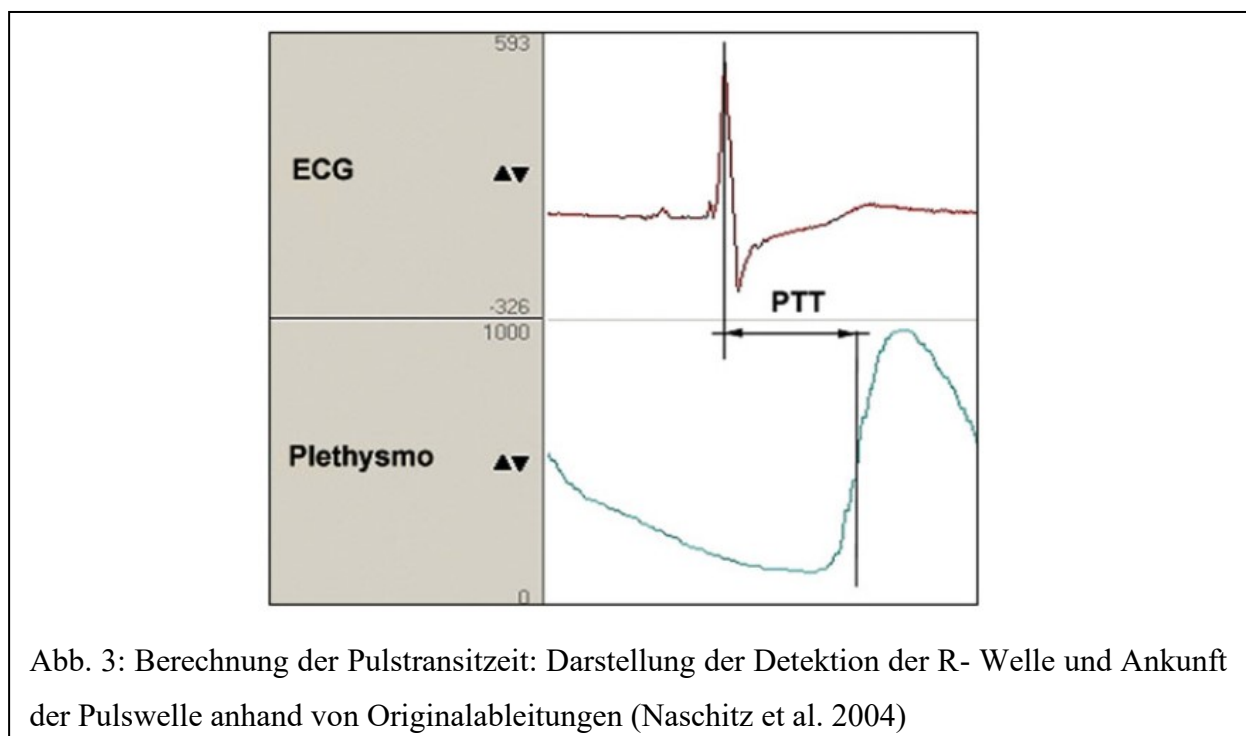
1.5 Kontinuierliche Blutdruckmessung mittels PTT- Methode

Da die arterielle Hypertonie als wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen gilt, ist es für die Diagnostik und die Therapie unerlässlich, den Blutdruck zuverlässig zu bestimmen. Als Standardverfahren hat sich die Messung am Oberarm nach Riva Rocci und Korotkow bewährt [Eckert 2006]. Wie bereits erwähnt, kommt hier insbesondere dem nächtlichen systolischen Blutdruck eine wichtige Bedeutung zu, da er als starker Prädiktor für das Outcome gilt [Dolan et al. 2005]. Die Messung am Oberarm mittels Manschette weist für die Anwendung im Rahmen einer Polysomnographie jedoch zwei wesentliche Nachteile auf. Einerseits handelt es sich um ein nicht- kontinuierliches Verfahren, in der Regel wird nachts der Blutdruck mit einem Intervall von

30 Minuten bestimmt. Andererseits führt die Messung am Oberarm zu relevanten Störungen des Schlafes und der Schlafarchitektur, infolgedessen kommt es zu verfälschten Messwerten [Davies et al. 1993; Campbell et al. 1990].

Im folgenden Abschnitt soll die Blutdruckmessung mittels Puls- Transit- Zeit (PTT) vorgestellt werden, die für die Blutdruckmessung der im Rahmen dieser Studie auszuwertenden Polysomnographien angewendet wurde. Dabei handelt es sich um ein nicht- invasives, kontinuierliches Verfahren zur Bestimmung des Blutdrucks, das eine Schlag- zu- Schlag- Analyse des nächtlichen Blutdrucks ermöglicht [Weltmann et al. 1964].

Mittels EKG- Ableitung wird die „R- Zacke“ detektiert, diese entspricht dem Beginn einer Pulswelle. Das Eintreffen der Pulswelle wird peripher über den Fingerclip einer Photoplethysmographie erfasst [Allen 2007]. Die zeitliche Differenz zwischen Beginn und peripherem Eintreffen der Pulswelle wird als Puls- Transit- Zeit bezeichnet (vgl. Abbildung 3).



Anhand dieser lässt sich die Pulswellengeschwindigkeit (PWG) berechnen, die abhängig von der Wandspannung der Gefäße ist [Naschitz et al. 2004]. Die PTT steht dabei in inverser Beziehung zur Dehnbarkeit der Arterien. Bei hoher Wandspannung, und daher erhöhter Gefäßsteifigkeit, ist die PWG größer als bei niedriger Wandspannung und somit die PTT kürzer [Baulmann et al. 2010]. Wegen der elastischen Eigenschaften der Gefäßwände ist bei niedrigem Blutdruck die Wandspannung geringer als bei höheren Blutdruckwerten [Belz 1995]. Folglich lassen sich anhand der PTT indirekte Aussagen über den aktuellen Blutdruck treffen.

Die beschriebene Methode zur Blutdruckmessung ist mittlerweile gut untersucht. In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass sie eine kontinuierliche und rückwirkungsfreie Blutdruckbestimmung während des Schlafes erlaubt [Bartsch et al. 2010, Wong et al. 2009, Gesche et al. 2012, Hennig et al. 2012, Patzak et al. 2015, Schmalgemeier et al. 2012]. Aus diesem Grund bietet sie einen vielversprechenden Ansatz zur Evaluation des nächtlichen Blutdruckverhaltens bei der Diagnostik und Therapie der OSA.

1.6 Fragestellung

Die OSA steht in engem kausalem Zusammenhang mit Erkrankungen des Herz- Kreislauf- Systems. Allerdings lässt sich das kardiovaskuläre Risiko anhand etablierter physiologischer Parameter der nächtlichen Polysomnographie nur unzureichend abschätzen.

24 Stunden Blutdruckmessungen zeigen, dass die OSA zu einem Verlust des nächtlichen Abfalls des Blutdrucks führen kann. Kontinuierliche Blutdruckmessungen während des Schlafes zeigen zusätzlich transiente Blutdruckanstiege während einer obstruktiven Apnoe als Ausdruck der sympathischen Aktivierung des Herz- Kreislauf- Systems. Die apnoebezogenen Veränderungen des Blutdrucks zeigen zunächst einen Anstieg im Verlauf der Apnoe mit einem Peak zu Beginn des Wiedereinsensens der Atmung und danach einen Abfall [Hennig et al. 2012]. Die repetitive Aktivierung dieser Regelkreise und die damit einhergehende allmähliche Steigerung des Sympathotonus in der Nacht führen darüber hinaus möglicherweise zu einem Anstieg der Blutdruck- Baseline, also dem mittleren arteriellen Blutdruck. In diesem Fall führt ein Blutdruckabfall nach Beendigung der Apnoe nicht mehr zum Ausgangsniveau des Blutdrucks vor Beginn der Apnoe-Episode. Dieses Phänomen wird als Superposition des Blutdrucks bezeichnet und ist bisher wenig untersucht. Möglich ist, dass dieses Phänomen einen neuen und weiteren vielversprechenden Marker zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos bei SBAS darstellt.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll das Phänomen der Superposition des Blutdrucks systematisch untersucht werden.

- Inwiefern tritt das Phänomen auf?
- Wie hoch ist der nächtliche Blutdruckanstieg?
- Was sind Indikatoren für die Superposition?
- Lassen sich anhand dieser Superposition Aussagen zum individuellen kardiovaskulären Risiko machen?

2. Patienten und Methodik

2.1 Patientenrekrutierung

Es erfolgt eine retrospektive Auswertung von diagnostischen polysomnographischen Untersuchungen bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen. Die Messungen wurden in den Jahren 2010 und 2011 im Schlaflabor der Klinik Amsee, Amsee 6 in 17192 Waren (Müritz) durchgeführt und anonymisiert zur Verfügung gestellt. Die weitere Auswertung erfolgt durch einen verblindeten Auswerter. Zunächst wurden 100 Messungen von Patienten mit schwergradigem Schlafapnoe- Syndrom und $AHI > 30/h$ betrachtet, 3 Messungen mussten aufgrund eines fehlenden Signals ausgeschlossen werden. Von den übrigen 97 Patienten wurde eine Superposition des nächtlichen systolischen Blutdrucks bei 48 Patienten festgestellt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit erfolgt eine exemplarische Betrachtung von 25 Messungen, die per Zufall ausgewählt wurden.

Die weitere Auswertung erfolgt mittels DOMINO (Ver. 2.5.3) Beta, Copyright SOMNOmedics 2011.

Bei der Rekrutierung wurde zunächst auf das Vorliegen einer OSA mit einem AHI von mindestens 30/h in der Polysomnographie geachtet. Weiterhin war entsprechend der beschriebenen Definition für die Superposition ein ausreichender Blutdruckanstieg der Baseline um mindestens 10 mmHg ausschlaggebend. Wichtigste Ausschlusskriterien sind eine fehlende Blutdruck- Kalibrierung und das Auftreten von Artefakten in den relevanten Ableitungen. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien
• Alter zwischen 18 und 80 Jahren
• weibliches und männliches Geschlecht
• obstruktives Schlafapnoe - Syndrom mit einem AHI $\geq 30/h$
• ausreichender Anstieg der Blutdruck- Baseline um mindestens 10 mmHg
• keine cPAP- Therapie während der Messung
Ausschlusskriterien
• Auftreten von Artefakten in den EEG- bzw. Plethysmographie- Signalen
• fehlende Blutdruck- Kalibrierung zu Beginn der Messung
• Auftreten von Arrhythmien im EKG unter der Messung

Die Studie erfolgt als adaptiertes Fall- Kontroll- Design. Es werden in jeder Messung vergleichbare Bereiche mit und ohne Anstieg der Blutdruck- Baseline betrachtet, sodass interindividuelle Unterschiede in der Reaktionsweise der Physiologie ausgeschlossen werden können. Allerdings variieren sowohl die Anzahl der jeweiligen Bereiche als auch die Anzahl obstruktiver Apnoen. Daher erfolgen die statistischen Berechnungen mit den jeweiligen Mittelwerten.

2.2 Methoden

2.2.1 anthropometrische Daten

Die anthropometrischen Daten wurden bei allen Patienten erfasst, sodass Daten zu Alter (Jahren), Geschlecht und Body- Mass- Index (BMI) vorliegen. Der BMI definiert sich als Körpergewicht in Kilogramm geteilt durch Körpergröße in Quadratzentimetern. Ein BMI- Wert von $<25 \text{ kg/m}^2$ gilt als Normalgewicht. BMI- Werte zwischen 25 und 30 kg/m^2 gilt als Präadipositas, ein BMI- Wert von mehr als 30 kg/m^2 gilt als adipös. Innerhalb der Adipositas wird weiterhin unterschieden zwischen verschiedenen Schweregraden. So gilt ein BMI- Wert von 30,0 bis 35 kg/m^2 als Adipositas Grad 1, ein BMI- Wert von 35,0 bis 40 kg/m^2 als Adipositas Grad 2 und ein BMI von mehr als 40 kg/m^2 als Adipositas Grad 3.

2.2.2 Polysomnographie

Die kardiorespiratorische Polysomnographie ist das Standardverfahren zur Differentialdiagnostik von Schlafstörungen und den verschiedenen schlafbezogenen Atmungsstörungen. Es handelt sich

um ein Verfahren, bei dem Schlafsignale, Atmungsanstrengungen, Muskelaktivität und kardiovaskuläre Signale erfasst werden. Folgende Messgrößen werden bei einer Standard-Polysomnographie ermittelt [DGSM 2020]:

- EEG
- 2 Kanal- EOG (linker und rechter Orbitalrand)
- Submentales bzw. mentales EMG mit 3 Elektroden (1 M. mentalis, 2 M. submentalis)
- EKG
- Atemfluss (ösophagealer Drucksensor)
- Sauerstoffsättigung (Pulsoxymetrie)
- Transkutane Bestimmung des CO₂- Partialdrucks
- Schnarchmikrofon
- Thorakale/ abdominale Atemexkursionen (Induktionsplethysmographie)
- Messung von Beinbewegungen (2 Kanal- EMG, Mm. tibiales anteriores)
- Körperlagesensor
- Videometrie

Anhand der in der Polysomnographie erhobenen Parameter können Rückschlüsse auf die Schlafarchitektur und die autonomen Funktionen im Schlaf gezogen werden.

Für die Aufzeichnung der ausgewerteten Polysomnographien wird das System SOMNOscreen der Firma SOMNOmedics verwendet. Die Blutdruckmessung erfolgte kontinuierlich und nicht-invasiv mittels Fingerclip und PTT- Analyse. Die Berechnung des systolischen Blutdrucks beruht also auf einer nichtlinearen funktionellen Anpassung mit der Pulstransit- Zeit und der Pulswellengeschwindigkeit. Dieses Verfahren der Blutdruckmessung erfordert eine einmalige Kalibrierung des Blutdrucks zu Beginn der Messung.

2.2.3. Auswertung der Polysomnographie

Die Auswertung der Polysomnographiedaten erfolgt manuell durch visuelle Editierung, zur Beurteilung der nächtlichen Blutdruckdynamik werden in jeder Messung Bereiche mit Anstieg der systolischen Blutdruck- Baseline und ohne diesen festgelegt. Als nächtliche Blutdruckfluktuationen (nocturnal blood pressure fluctuations, NBPF) werden daher Bereiche in der Messung festgelegt, für die ein entsprechender Anstieg der Baseline von mindestens 10 mmHg in 20 Minuten vorliegt. Diese werden vom Beginn des Blutdruck- Anstiegs bis zum Beginn des Blutdruck- Abfalls markiert. Zum Vergleich werden jeweils Bereiche ohne diesen Baseline- Anstieg herangezogen, die als NonNBPF bezeichnet werden. Dies sind zufällig ausgewählte

Bereiche gleicher Dauer. Die Anzahl dieser Bereiche unterscheidet sich in den jeweiligen Messungen, es wird jedoch in jeder ausgewerteten Polysomnographie für jeden Bereich mit Superposition ein entsprechender Bereich ohne diese ermittelt.

Die Blutdruckdynamik, die im Zusammenhang mit einer obstruktiven Apnoe auftritt, wird im Vergleich zwischen diesen beiden Bereichen untersucht. Dazu wird in einem ersten Schritt jeweils für einen wie oben genannt definierten Bereich das Ausmaß der einzelnen Blutdruckanstiege- und Abfälle, die jeweils nach einer einzelnen Apnoe auftreten, betrachtet. Zur Veranschaulichung ist in Abbildung 4 und 5 exemplarisch ein Ausschnitt einer Polysomnographie dargestellt, die Anzahl der Kanäle ist auf die hier untersuchten reduziert.

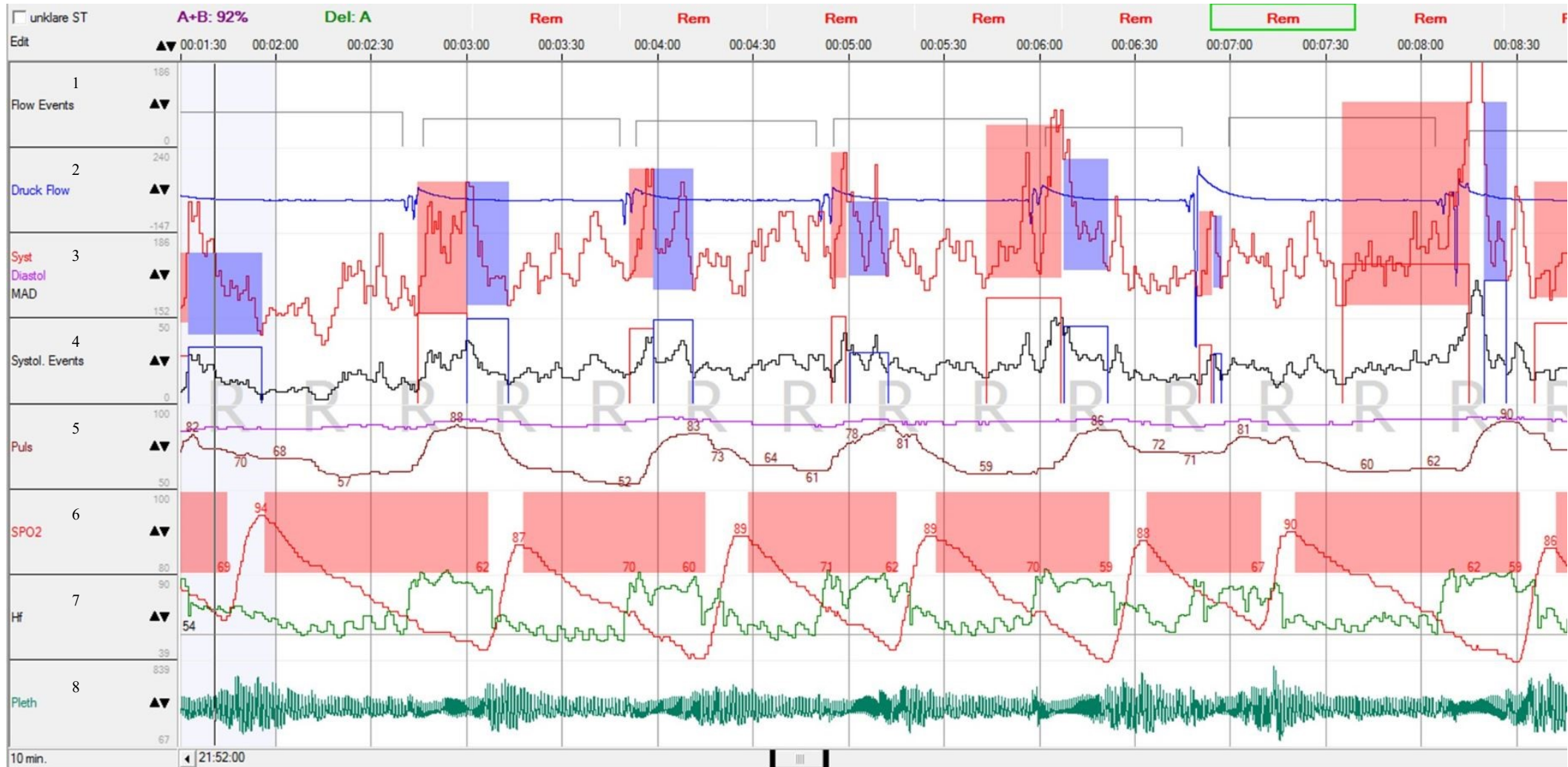
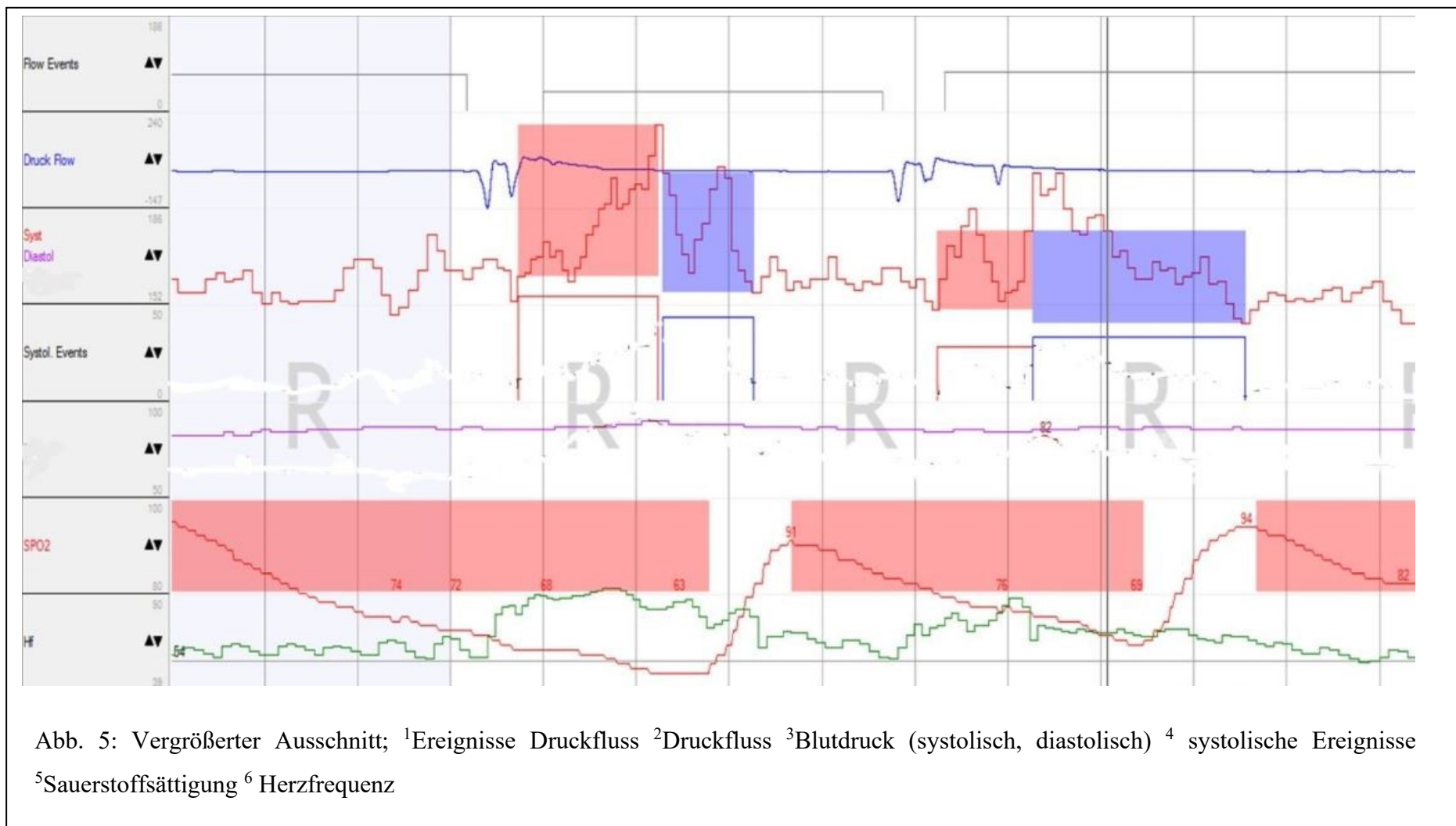


Abb. 4: Polysomnographie (unten vergrößerter Ausschnitt); ¹Ereignisse Druckfluss ²Druckfluss ³Blutdruck (systolisch, diastolisch, mittlerer arterieller Druck) ⁴Systolische Ereignisse ⁵Puls ⁶Sauerstoffsättigung ⁷Herzfrequenz ⁸ Plethysmografie



Zunächst werden verschiedene Parameter jeweils für die gesamten Bereiche mit und ohne Superposition ermittelt und verglichen, dann erfolgt die Betrachtung der einzelnen Apnoe-Ereignisse. In einem letzten Schritt wird abschließend die Gesamtnacht betrachtet. Zur Beurteilung möglicher Indikatoren für einen nächtlichen Blutdruckanstieg werden so zahlreiche weitere Messgrößen der Polysomnographie ermittelt.

2.2.4 Vergleich der Bereiche mit und ohne Superposition

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen mögliche Indikatoren für den Anstieg der Blutdruck-Baseline untersucht werden. Als Kriterium für die Auswahl der Bereiche wird ein Anstieg der Blutdruck-Baseline von mindestens 10mmHg herangezogen. Hier wird nun die exakte Höhe des Baseline-Anstiegs ermittelt, also das Ausmaß des Blutdruckanstiegs im untersuchten Bereich.

In einem zweiten Schritt wird die Veränderung einiger Parameter aus den Polysomnographien jeweils über den gesamten Bereich mit bzw. ohne Superposition bestimmt. Diese sollen auf einen möglichen Zusammenhang mit der veränderten Blutdruck-Baseline hin untersucht werden.

Hinsichtlich der respiratorischen Ereignisse sind insbesondere die Anzahl obstruktiver Apnoen und die Zeit des untersuchten Bereichs, die in Apnoe verbracht wird, von Bedeutung. Außerdem werden die kumulierte Apnoedauer sowie der Apnoe-Hypopnoe-Index und der Index obstruktiver Apnoen erfasst. Im Hinblick auf die Herzfrequenz werden die mittlere Frequenz sowie die Änderung dieser ermittelt. Entsprechend werden für die Sauerstoffsättigung ebenfalls die mittlere Sättigung und die Änderung dieser bestimmt. Ferner werden auch die in den jeweiligen Bereichen vorherrschenden Körperlagen und Schlafstadien ermittelt (s. Tabelle 6).

Tabelle 6: Übersicht der für den Vergleich betrachteten Parameter

Respiratorische Ereignisse
<ul style="list-style-type: none"> • Anzahl obstruktiver Apnoen • Kumulierte Apnoedauer (s) • Zeit in Apnoe (%) • Apnoe- Hypopnoe- Index (AHI) (/h) • Index obstruktiver Apnoen (OAI) (/h)
Blutdruck
<ul style="list-style-type: none"> • Anstieg der Baseline des systolischen Blutdrucks (mmHg)
Herzfrequenz
<ul style="list-style-type: none"> • mittlere Herzfrequenz (/min) • Änderung der Herzfrequenz (/min)
Sauerstoffsättigung
<ul style="list-style-type: none"> • mittlere Sauerstoffsättigung (%) • Änderung der mittleren Sauerstoffsättigung (%)
Körperlage
Schlafstadium

2.2.5 Auswertung der Blutdruckdynamik im Kontext einzelner obstruktiver Apnoen

Zunächst wird die Blutdruckdynamik im Zusammenhang mit einzelnen obstruktiven Apnoen innerhalb des untersuchten NBPF- bzw. NonNBPF- Bereichs betrachtet. Dazu werden die Höhe und Dauer der Anstiege und Abfälle des systolischen Blutdrucks, die jeweils nach einer einzelnen obstruktiven Apnoe auftreten, ermittelt. Die entsprechenden Anstiege des systolischen Blutdrucks werden innerhalb eines Zeitraums von -5 bis +20 Sekunden nach diesem respiratorischen Ereignis markiert. Es erfolgt eine manuelle Auslesung von Blutdruckanstiegen und -abfällen sowie der entsprechenden Dauer aus den einzelnen Polysomnographie- Messungen (vgl. Abbildung 5). Außerdem werden die dabei erreichten maximalen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte ermittelt und die Differenz zwischen diesen berechnet

Im Zusammenhang mit den einzelnen Apnoe- Ereignissen wird auch die Dynamik der Herzfrequenz anhand des EKGs untersucht. Betrachtet werden die Veränderungen der Herzfrequenz sowie das Verhältnis dieser zur Änderung des Blutdrucks. Außerdem wird die dabei

erreichte maximale Herzfrequenz ausgelesen und die basale Herzfrequenz berechnet, die als Herzfrequenz vor der obstruktiven Apnoe definiert wird.

Auch die respiratorischen Ereignisse und die damit einhergehenden Veränderungen der Sauerstoffsättigung werden betrachtet. Bestimmt werden die Apnoedauer und die Höhe der entsprechenden Entsättigung sowie deren Dauer bestimmt. Ferner wird die dabei erreichte, minimale Sättigung bestimmt und die basale Sättigung berechnet. Diese beschreibt die Sauerstoffsättigung, die zu Beginn der jeweiligen Apnoe vorliegt.

Eine Übersicht der bestimmten Parameter kann Tabelle 7 entnommen werden.

Tabelle 7: Zusammenfassung der in den Bereichen betrachteten Parameter	
Blutdruck	
<ul style="list-style-type: none"> • Höhe des einzelnen Blutdruck- Anstiegs (mmHg) • Dauer des einzelnen Blutdruck- Anstiegs (s) • Geschwindigkeit des einzelnen Blutdruck- Anstiegs (mmHg/s) • Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) • Maximaler diastolischer Blutdruck (mmHg) • Differenz der maximalen Blutdruckwerte (mmHg) 	
Herzfrequenz	
<ul style="list-style-type: none"> • Höhe der Herzfrequenzänderung während eines einzelnen Blutdruck- Anstiegs (/min) • Verhältnis von Herzfrequenz- Anstieg und Blutdruck- Anstieg • Maximale Herzfrequenz (/min) • Basale Herzfrequenz (/min) 	
Respiratorische Ereignisse/ Sauerstoffsättigung	
<ul style="list-style-type: none"> • Apnoedauer (s) • Höhe der Entsättigung (%) • Dauer der Entsättigung (s) • Minimale Sauerstoffsättigung (%) • Basale Sauerstoffsättigung (%) 	

2.2.6 Auswertung der Gesamtnacht hinsichtlich möglicher Indikatoren

Um mögliche Indikatoren für den Anstieg der Blutdruck- Baseline zu finden, soll abschließend auch die Gesamtnacht betrachtet werden. Ausgewertet werden dazu der AHI im Vergleich

zwischen den verschiedenen Schlafstadien, die Körperlage, die Sauerstoffsättigung sowie Herzfrequenz und systolischer Blutdruck. Eine detaillierte Auflistung findet sich in Tabelle 8.

Tabelle 8: Übersicht der aus der Gesamtnacht betrachteten Parameter

Respiratorische Analyse
<ul style="list-style-type: none"> • AHI im Schlaf (/h) • AHI im REM- Schlaf (/h) • AHI im Non- REM- Schlaf (/h) • Durchschnittliche Apnoedauer im Schlaf (s) • Durchschnittliche Apnoedauer im REM- Schlaf (s) • Durchschnittliche Apnoedauer im Non- REM- Schlaf (s)
Körperlage
<ul style="list-style-type: none"> • Anteil verschiedener Körperlagen an der Gesamtschlafzeit (%) • RDI in verschiedenen Körperlagen • Anzahl obstruktiver Apnoen in der jeweiligen Körperlage
Sauerstoffsättigung
<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Sauerstoffsättigung (%) • Basale Sauerstoffsättigung (%)
Herzfrequenz
<ul style="list-style-type: none"> • Mittlere Herzfrequenz (/min) • Maximale Herzfrequenz (/min)
Systolischer Blutdruck
<ul style="list-style-type: none"> • Mittlerer systolischer Blutdruck (mmHg) • Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg) • Minimaler systolischer Blutdruck (mmHg) • Mittlerer Anstieg des systolischen Blutdrucks (mmHg)

2.2.7 Statistik

Die statistischen Berechnungen wurden alle mittels Microsoft Excel- Software und IBM SPSS Statistics 23 durchgeführt. Alle Mittelwerte sind mit Standardabweichung angegeben. Nach Prüfung auf Normalverteilung erfolgte die weitere Analyse mittels nicht- parametrischer Testverfahren. Die Berechnung von Unterschieden zwischen beiden Bereichen erfolgt mittels

Wilcoxon- Tests. Für die Korrelationsanalyse wurde der Cut- Off- Wert bei einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman von 0,3 festgelegt. Die angegebenen Signifikanzen beruhen auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ und $p < 0,01$.

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 25 Patienten aus 100 ausgewerteten Messungen in die Studie eingeschlossen. Dabei ist der Anteil männlicher (64%) im Vergleich zu dem Anteil weiblicher Patienten (36%) deutlich höher. Das mittlere Alter der Patienten liegt bei $53 \pm 8,71$ Jahren. Mit einem mittleren Body- Mass- Index von $34,48 \text{ kg/m}^2$ sind die Patienten stark übergewichtig, wobei hier eine große Streuung berücksichtigt werden muss (Minimum $28,7 \text{ kg/m}^2$; Maximum $49,55 \text{ kg/m}^2$). Mit einem AHI von $68,0 \pm 22,91/\text{h}$ liegt dieser deutlich über den für die Diagnose einer OSA geforderten Grenzwerts von 5 bzw. 15/h. Die Anzahl der betrachteten Bereiche beträgt im Mittel 2 je Patient (vgl. Tabelle 9).

Tabelle 9: Übersicht der Patientencharakteristika

Patienten (n)	25(X)
weibliche Patienten (n)	9 (36%)
männliche Patienten (n)	16 (64%)
Alter in Jahren	$53,00 \pm 8,71$
Body- Mass- Index (kg/m^2)	$34,48 \pm 6,49$
AHI (/h)	$68,00 \pm 22,91$
Anzahl Bereiche	$2,00 \pm 1,17$

Die Daten werden als totale Werte n (%) oder als Median \pm Standardabweichung angegeben.

3.2 Deskriptive Statistik

3.2.1 Bereiche mit Superposition (NBPF)

Entsprechend der Definitionskriterien für die Bereiche mit Superposition des nächtlichen, systolischen Blutdrucks, steigt die Blutdruck- Baseline hier um mehr als 10 mmHg an ($18,0 \text{ mmHg} \pm 4,93 \text{ mmHg}$).

Dabei liegt die mediane Anzahl obstruktiver Apnoen in diesen Bereichen bei $13,0 \pm 8,19$. Nahezu die Hälfte der Zeit wird in diesen Bereichen in Apnoe verbracht ($44,75 \pm 21,22\%$). Der Apnoe- Hypopnoe- Index im betrachteten Bereich liegt bei $66,5 \pm 19,25 /\text{h}$, der Index obstruktiver Apnoen bei $37,71 \pm 26,38$. Die mittlere Sauerstoffsättigung nimmt in den Bereichen der Superposition um etwa 5% ab ($-5,25 \pm 5,21\%$), und liegt zumeist unter 90% ($87,0 \pm 6,25\%$).

Die mittlere Herzfrequenz beträgt etwa 70 /min ($70,5 \pm 9,48 /\text{min}$) und nimmt über den gesamten Bereich betrachtet nur geringfügig zu ($2,0 \pm 5,87/\text{min}$).

Der mittlere Blutdruck steigt im Bereich mit Superposition mit $24,32 \pm 19,03$ mmHg auf Werte, die deutlich im hypertonen Bereich liegen ($166,89 \pm 26,19$ mmHg). Auch die maximalen Werte des diastolischen Blutdrucks liegen im hypertonen Bereich ($99,93 \pm 12,85$ mmHg). Die Differenz zwischen maximalem systolischem und diastolischem Blutdruck liegt hier bei $68,18 \pm 21,34$ mmHg. Parallel zum Blutdruck steigt auch die Herzfrequenz an. Die Höhe der mit den obstruktiven Apnoen einhergehenden Anstiege liegt bei $16,21 \pm 6,28$ /min, die dabei erreichten maximalen Herzfrequenzen betragen im Mittel etwa 80 /min ($79,39 \pm 10,93$ /min). Zu Beginn einer obstruktiven Apnoe liegt die Herzfrequenz etwas niedriger bei $62,98 \pm 11,55$ /min. Das Verhältnis aus Anstieg der Herzfrequenz und Anstieg des Blutdrucks liegt bei $0,74 \pm 0,57$.

Die Dauer der obstruktiven Apnoen unterscheidet sich interindividuell deutlich ($23,37 \pm 26,47$ s; Minimum 13,28s; Maximum 126,0s). Die Dauer der damit verbundenen Entsättigungen ist hingegen vergleichbar ($31,25 \pm 10,11$ s), die Sättigungsabfall liegt bei $13,0 \pm 6,37\%$. Dabei liegt die Sauerstoffsättigung zu Beginn der Apnoen bei Werten über 90% ($92,61 \pm 6,22\%$) und sinkt im Verlauf der Apnoen auf Werte unter 80% ($77,95 \pm 8,09\%$; s. Tabelle 10).

3.2.2 Bereiche ohne Superposition (Non-NBPF)

Entsprechend der Definitionskriterien für die Bereiche ohne Superposition des nächtlichen, systolischen Blutdrucks, steigt die Blutdruck- Baseline hier praktisch nicht an ($1,0$ mmHg \pm $2,2$ mmHg).

Dabei ist die mediane Anzahl obstruktiver Apnoen in diesen Bereichen etwas niedriger als in den Bereichen mit Superposition ($8,0 \pm 11,48$). Auch die zeitliche Dauer dieser Bereiche, die in Apnoe verbracht wird, ist geringer als in den Vergleichsbereichen ($38,45 \pm 19,11\%$). Der Apnoe-Hypopnoe- Index ist ähnlich hoch ($71,3 \pm 26,33$ /h), der Index obstruktiver Apnoen jedoch deutlich niedriger ($21,39 \pm 29,8$ /h). Die mittlere Sauerstoffsättigung ist dagegen etwas höher ($91,67 \pm 4,23\%$) und die Veränderung dieser fällt geringer aus ($-1,83 \pm 2,06\%$).

Die mittlere Herzfrequenz liegt bei 68 /min ($68,0$ /min \pm $9,38$ /min) und verändert sich über den gesamten Bereich betrachtet kaum ($0,0$ /min \pm $2,66$ /min).

Die Steigerung des systolischen Blutdrucks im Zusammenhang mit obstruktiven Apnoen ist geringer ($15,74$ mmHg \pm $11,33$ mmHg), auch hier werden maximale Werte erreicht, die im hypertonen Bereich liegen ($152,06$ mmHg \pm $25,61$ mmHg). Die maximalen Werte des diastolischen Blutdrucks sind ebenfalls erhöht ($93,57$ mmHg \pm $19,49$ mmHg). Der Anstieg der Herzfrequenz parallel zum Blutdruck beträgt $11,12$ /min \pm $6,23$ /min, erreicht werden maximale Werte von $73,39$ /min \pm $12,61$ /min. Die basale Herzfrequenz liegt zu Beginn einer obstruktiven Apnoe bei $62,72 \pm 11,16$ /min. Das Verhältnis aus Anstieg der Herzfrequenz im Vergleich zum Blutdruckanstieg liegt bei $0,76 \pm 0,36$.

Die Dauer der obstruktiven Apnoen ist etwas niedriger als in den Bereichen mit Superposition ($19,06 \pm 6,69s$). Dies gilt ebenso für die Dauer der damit verbundenen Sauerstoffabfälle ($24,44s \pm 8,13s$) und für das Ausmaß der Sauerstoffabfälle ($8,41\% \pm 3,8\%$). Die Sauerstoffsättigung liegt zunächst ebenfalls bei Werten über 90% ($94,69\% \pm 8,13\%$), sie sinkt im Verlauf der Apnoen weniger stark als in den Bereichen mit gesteigerter Blutdruck- Baseline ($86,81 \pm 6,8\%$; s. Tabelle 10).

3.3 Vergleich der untersuchten Bereiche

Zum Vergleich der beiden untersuchten Bereiche wird zunächst die Veränderung der einzelnen Parameter über die gesamten Bereiche hinweg betrachtet. Im darauffolgenden Abschnitt wird die Veränderung im Zusammenhang mit den einzelnen obstruktiven Apnoen dargestellt. Für die Parameter, für die sich signifikante Unterschiede ergeben, werden zusätzlich die Boxplots angegeben.

3.3.1 Vergleich der Parameter in Phasen mit und ohne Superposition

Entsprechend der Einschlusskriterien unterscheiden sich die untersuchten Bereiche hinsichtlich der Baseline des systolischen Blutdrucks ($18,0 \pm 4,93\text{mmHg}$ vs. $1,0 \pm 2,2 \text{ mmHg}$).

Für den AHI, den OAI, die kumulierte Apnoedauer der Bereiche und die Anzahl obstruktiver Apnoen lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen. Zwar ist die Differenz zwischen den jeweiligen Medianen insbesondere für die kumulierte Apnoedauer und den OAI relativ groß, allerdings weisen diese Variablen insgesamt eine starke Streuung auf (vgl. Tabelle 10).

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hinsichtlich der Apnoedauer, so ist die Länge der Apnoen in den Bereichen mit Superposition größer als in den Bereichen ohne ($44,75 \pm 21,22\%$ vs. $38,45 \pm 19,11\%$). Außerdem bestehen signifikante Unterschiede hinsichtlich der mittleren Sauerstoffsättigung und deren Veränderung über den jeweiligen Bereich hinweg. So ist die mittlere Sauerstoffsättigung während der Phasen der Superposition insgesamt signifikant niedriger als in den entsprechenden Kontrollbereichen ($87,0 \pm 6,25\%$ vs. $91,67 \pm 4,23\%$). Darüber hinaus sinkt die Baseline der Sauerstoffsättigung signifikant weiter ab ($-5,25 \pm 5,21\%$ vs. $-1,83 \pm 2,06\%$; vgl. Tabelle 10 und Abbildung 6). Neben dem Blutdruck zeigt auch die Herzfrequenz über die betrachteten Bereiche hinweg signifikante Unterschiede. Dabei liegt die mittlere Herzfrequenz während der Superposition signifikant über der in den entsprechenden Kontrollbereichen ($70,5 \pm 9,48/\text{min}$ versus $68,0 \pm 9,38/\text{min}$). Die Veränderung der Herzfrequenz über den gesamten Bereich hinweg unterscheidet sich dagegen nicht signifikant voneinander, ebenso die Werte der basalen Herzfrequenz. Auch das Verhältnis aus Anstieg der Herzfrequenz und Anstieg des Blutdrucks nimmt vergleichbare Werte an. Eine Zusammenfassung kann Tabelle 10 und Abbildung 6

entnommen werden, aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter aufgeführt.

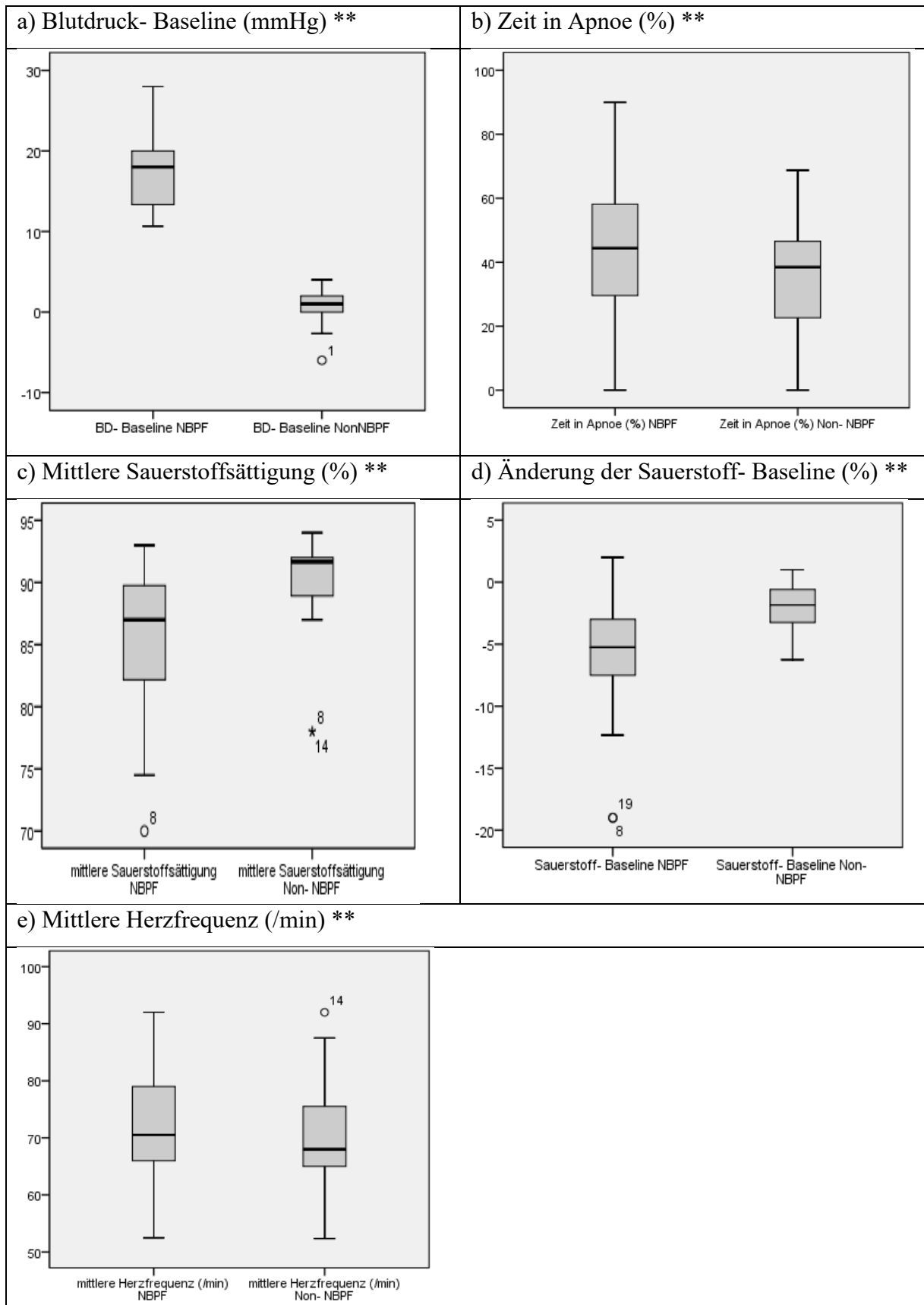


Abb. 6: Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter im Gesamtbereich ** $p < 0,01$

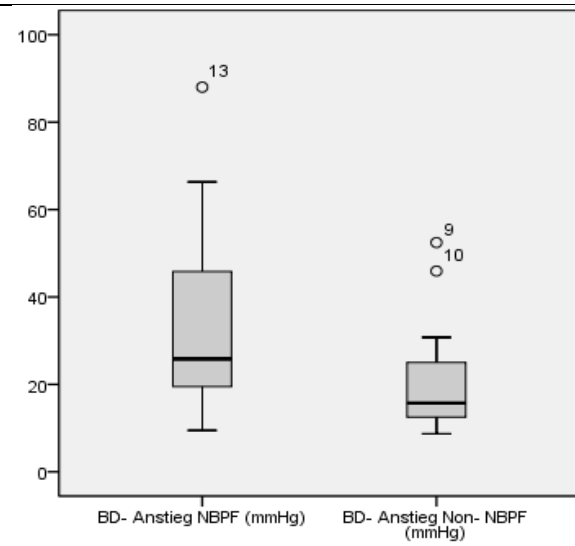
3.3.2 Vergleich der Parameter im Kontext einzelner obstruktiver Apnoen

In einem zweiten Schritt werden nun die Veränderungen, die mit den einzelnen obstruktiven Apnoen einhergehen, untersucht. Auch hier ergeben sich signifikante Unterschiede im Vergleich zwischen den Bereichen mit und ohne Superposition.

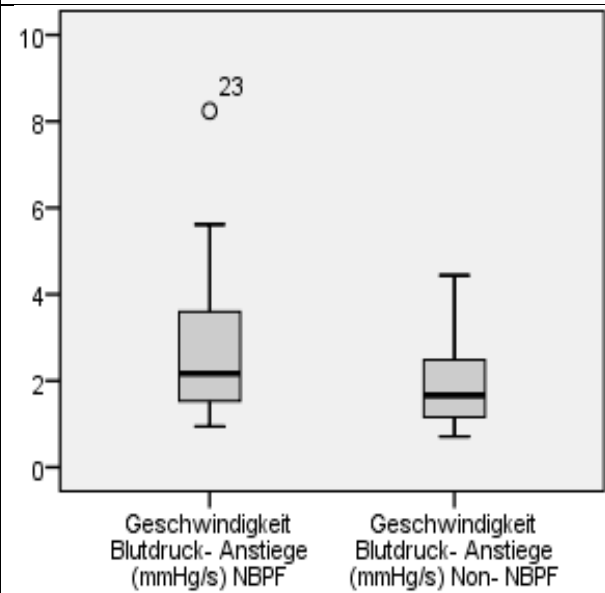
Gemeinsam mit dem systolischen Blutdruck steigt auch die Herzfrequenz an. Vergleicht man die Höhe der einzelnen Herzfrequenz- Anstiege, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den ausgewerteten Bereichen ($16,21 \pm 6,28/\text{min}$ versus $11,12 \pm 6,23$). In den Bereichen mit Superposition sind entsprechend die maximal erreichten Herzfrequenzen signifikant höher als in den Bereichen ohne diesen Effekt ($79,39 \pm 10,93/\text{min}$ versus $73,39 \pm 12,61/\text{min}$). Die basale Herzfrequenz zu Beginn der Apnoen dagegen nimmt in beiden betrachteten Bereichen ähnliche Werte an.

Auch hinsichtlich der obstruktiven Apnoen zeigen sich relevante Unterschiede. So dauern obstruktiven Apnoen in den Bereichen mit Superposition signifikant länger als in den Bereichen ohne ($23,27 \pm 26,47\text{s}$ versus $19,06 \pm 6,69\text{s}$). Außerdem treten sowohl für die Höhe als auch für die Dauer der mit der Apnoe einhergehenden Entsättigung signifikante Unterschiede auf. Das Ausmaß der Entsättigung ist in den Phasen der Superposition signifikant größer als in den Bereichen ohne, auch dauern diese signifikant länger an (vgl. Tabelle 10 und Abbildung 7). Dementsprechend werden signifikant niedrigere Sauerstoffsättigungen erreicht ($77,95 \pm 8,09\%$ versus $86,81 \pm 6,8\%$). Zu beachten ist hierbei, dass die basale Sauerstoffsättigung in beiden Bereichen vergleichbare Werte einnimmt ($92,61 \pm 6,22\%$ versus $94,69 \pm 8,13\%$). Eine Zusammenfassung kann Tabelle 10 und Abbildung 7 entnommen werden, auch hier werden aus Gründen der Übersichtlichkeit werden nur die Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter aufgeführt.

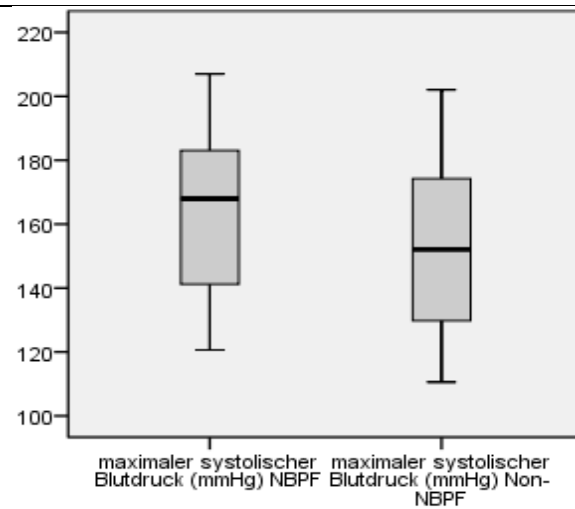
a) Höhe der Blutdruck- Anstiege (mmHg)**



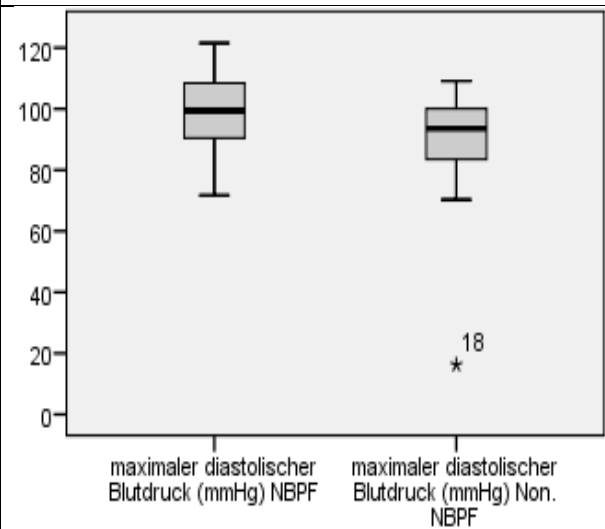
b) Geschwindigkeit der Blutdruck- Anstiege (mmHg/s)**



c) Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg)**



d) Maximaler diastolischer Blutdruck (mmHg)**



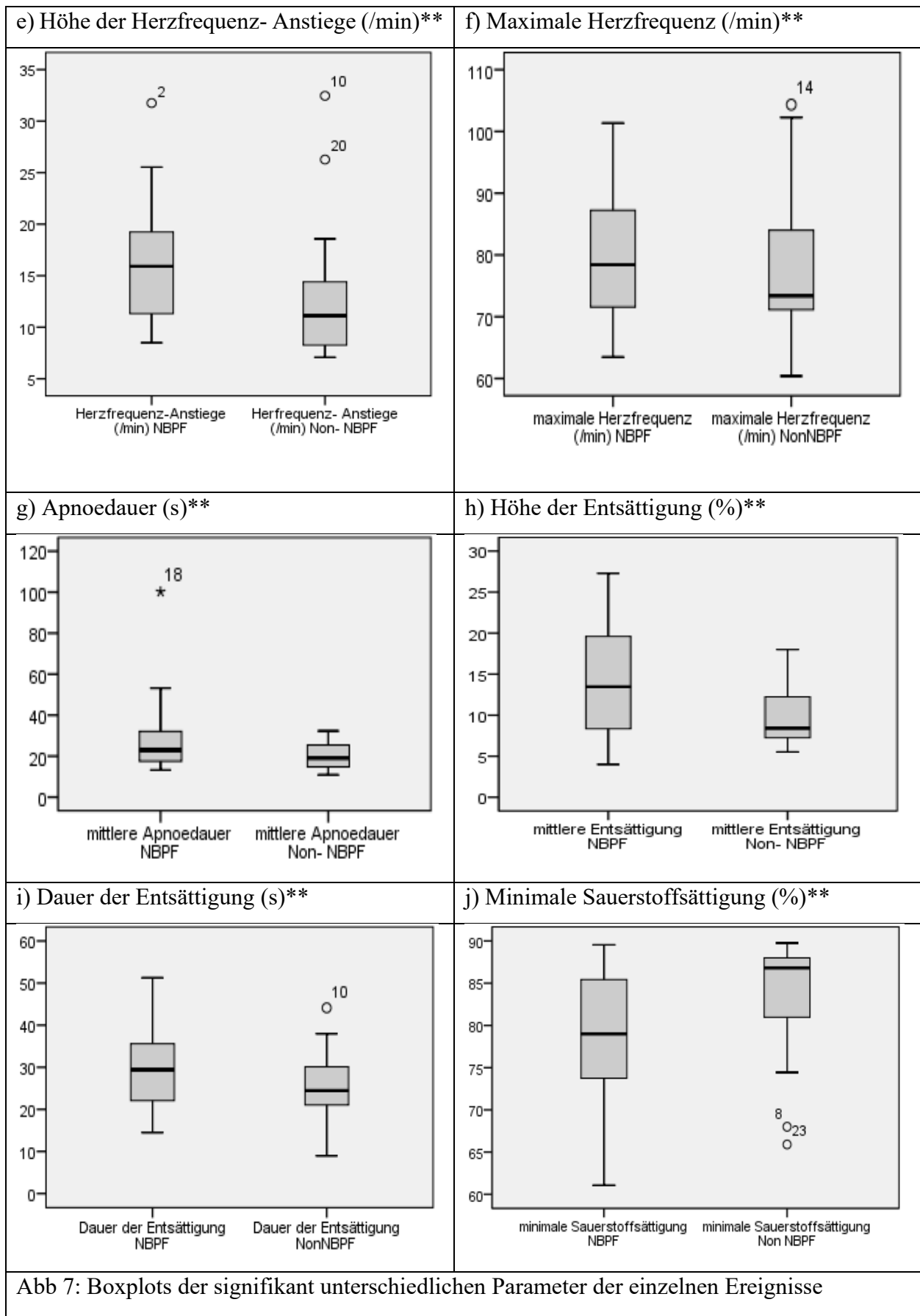


Abb 7: Boxplots der signifikant unterschiedlichen Parameter der einzelnen Ereignisse

Tabelle 10: Deskriptive Statistik und Vergleich der betrachteten Bereiche

	NBPF (1)	Non- NBPF (2)
Gesamtbereich		
Blutdruck- Baseline (mmHg)	18,0 ± 4,93 ** (1 vs. 2)	1,0 ± 2,2
Anzahl obstruktiver Apnoen	13,0 ± 8,19	8,0 ± 11,48
Kumulierte Apnoedauer (s)	331,95 ± 229,42	234,83 ± 226,84
Zeit in Apnoe (%)	44,75 ± 21,22 ** (1 vs.2)	38,45 ± 19,11
Apnoe- Hypopnoe- Index (/h)	66,5 ± 19,25	71,3 ± 26,33
Index obstruktiver Apnoen (/h)	37,71 ± 26,38	21,39 ± 29,8
Mittlere Sauerstoffsättigung (%)	87,0 ± 6,25** (1 vs. 2)	91,67 ± 4,23
Veränderung Baseline Sauerstoffsättigung (%)	-5,25 ± 5,21** (1 vs. 2)	-1,83 ± 2,06
Mittlere Herzfrequenz (/min)	70,5 ± 9,48 ** (1 vs. 2)	68,0 ± 9,38
Veränderung der Herzfrequenz (/min)	2,0 ± 5,87	0,0 ± 2,66
Einzelne Ereignisse		
Höhe des BD- Anstiegs	24,32 ± 19,03** (1 vs. 2)	15,74 ± 11,33
Apnoedauer (s)	23,27 ± 26,47** (1 vs. 2)	19,06 ± 6,69
Höhe der Entsättigung (%)	13,0 ± 6,37 ** (1 vs. 2)	8,41 ± 3,8
Dauer der Entsättigung (s)	31,25 ± 10,11 ** (1 vs. 2)	24,44 ± 8,13
Basale Sauerstoffsättigung (%)	92,61 ± 6,22	94,69 ± 8,13
Minimale Sauerstoffsättigung (%)	77,95 ± 8,09** (1 vs. 2)	86,81 ± 6,8
Geschwindigkeit der BD- Anstiege (mmHg/s)	2,22 ± 1,67** (1 vs. 2)	1,67 ± 0,91
Herzfrequenz- Anstieg (/min)	16,21 ± 6,28** (1 vs. 2)	11,12 ± 6,23
Herzfrequenzanstieg/ BD- Anstieg	0,74 ± 0,57	0,76 ± 0,36
Maximale Herzfrequenz (/min)	79,39 ± 10,93 ** (1 vs. 2)	73,39 ± 12,61
Basale HF (/min)	62,98 ± 11,55	62,72 ± 11,16
Maximaler systolischer Blutdruck	166,89 ± 26,19** (1 vs. 2)	152,06 ± 25,61
Maximaler diastolischer Blutdruck	99,93 ± 12,85** (1 vs. 2)	93,57 ± 19,49
Differenz maximaler Blutdruck	68,18 ± 21,34** (1 vs. 2)	51,84 ± 20,74

Die Daten werden als Median ± Standardabweichung angegeben.

* p < 0,05 und ** p < 0,01 im Vergleich zur anderen Gruppe

3.4 Korrelationsanalyse der Bereiche mit Superposition

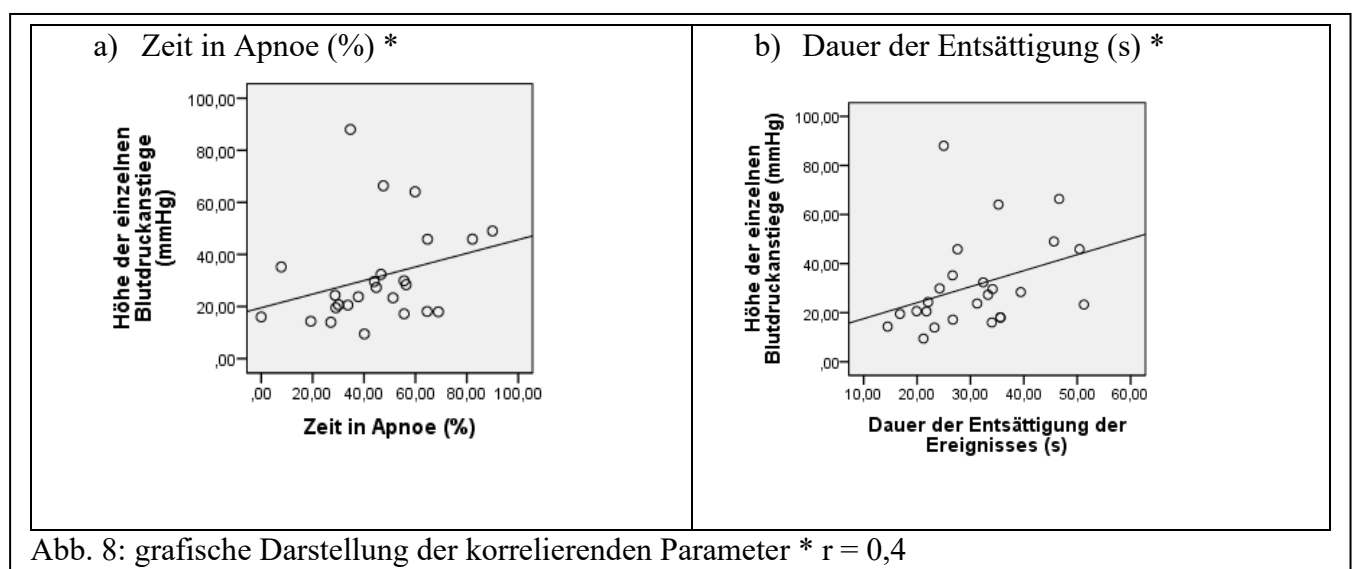
Mittels Korrelationsanalyse sollen mögliche Prädiktoren für den Baseline- Anstieg identifiziert werden. Betrachtet wird zunächst der Anstieg der Blutdruck- Baseline, in einem zweiten Schritt auch die einzelnen Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit einer obstruktiven Apnoe.

3.4.1 Blutdruck- Baseline

Betrachtet wird zunächst der Anstieg des systolischen Blutdrucks über den untersuchten Bereich hinweg. Hier zeigt sich zwar ein schwacher Zusammenhang zwischen Anstieg der Blutdruck- Baseline und folgenden Parametern: der kumulierten Apnoedauer der betrachteten Bereiche, der durchschnittlichen Entsättigung im Rahmen der einzelnen Ereignisse sowie der Höhe der einzelnen Blutdruck- Anstiege im Zusammenhang mit obstruktiven Apnoen. Diese korrelieren allerdings mit einem p- Wert von $> 0,05$ statistisch nicht signifikant miteinander.

3.4.2 einzelne Blutdruck- Anstiege

Da die Veränderung der Blutdruck- Baseline einen Zusammenhang mit den einzelnen Blutdruckanstiegen des Superposition- Bereichs aufweist, wird außerdem eine Korrelationsanalyse für diesen Parameter durchgeführt. Es zeigt sich eine schwache Korrelation mit dem zeitlichen Anteil des untersuchten Bereichs, der in Apnoe verbracht wird ($r=0,4$; $p<0,05$). Außerdem korreliert der systolische Blutdruckanstieg mit der Dauer der Entsättigung ($r=0,4$; $p<0,05$). Außerdem besteht ein schwacher Zusammenhang mit der mittleren Sauerstoffsättigung sowie der Höhe der Entsättigung, diese korrelieren allerdings nicht signifikant miteinander. Eine grafische Darstellung der signifikanten Zusammenhänge kann Abbildung 8 entnommen werden.



Um das Ausmaß des beschriebenen Zusammenhangs zu ermitteln erfolgt eine multiple Regressionsanalyse. Eine mögliche Kolinearität wird zunächst mittels Berechnung des Varianzinflationsfaktors ausgeschlossen. Die Regressionsanalyse zeigt kein signifikantes Ergebnis für die möglichen Prädiktoren (cut-off bei einem p- Wert von 0,05), es besteht also kein linearer Zusammenhang mit den Blutdruckanstiegen (vgl. Tabelle 11). Folglich lässt sich anhand dieser Parameter keine eindeutige Vorhersage hinsichtlich des nächtlichen Blutdrucks treffen.

Tabelle 11: Zusammenfassung der Parameter der Regressionsanalyse

Modellzusammenfassung			
R	R- Quadrat	Korrigiertes R- Quadrat	Standardfehler
0,41	0,17	0,09	15,42
ANOVA			
Signifikanz Regression	0,14*		
Koeffizienten			
	Zeit in Apnoe (%)	Dauer der Entsättigung (%)	

* Bei einem Cut-off von 0,05 ergibt sich kein statistisch signifikantes Ergebnis

3.5 Zusammenhang der Superposition mit dem Geschlecht, dem BMI und dem Alter

Wie in der Einleitung beschrieben, spielen auch der BMI, das Alter und das Geschlecht eine wichtige Rolle in Bezug auf die OSA. Daher werden auch diese Faktoren betrachtet. Es erfolgt zusätzlich eine Analyse der Bereiche mit Superposition hinsichtlich relevanter geschlechtsspezifischer und alters- oder gewichtsbezogener Unterschiede. Dazu werden die Patienten in Subgruppen unterteilt, die in den jeweiligen Abschnitten näher beschrieben werden. Betrachtet wird einerseits der nächtliche Blutdruck, aber auch respiratorische Parameter.

3.5.1 Einfluss des Geschlechts auf das nächtliche Blutdruckverhalten

Hinsichtlich des nächtlichen Blutdruckverhaltens können keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten festgestellt werden. So liegt die Höhe der Blutdruckveränderung der Frauen bei $15,0 \pm 3,85$ mmHg und nimmt bei Männern mit $18,5 \pm 5,15$ mmHg vergleichbare Werte an. Auch die Höhe der einzelnen Blutdruckanstiege ist im

Geschlechtervergleich ähnlich hoch, wobei für die Männer eine größere Streuung der Werte berücksichtigt werden muss (Frauen $23,31 \pm 7,6$ mmHg; Männer $25,82 \pm 22,04$ mmHg).

Hinsichtlich des Apnoe- Hypopnoe- Indexes lassen sich ebenfalls nur geringe Unterschiede zwischen den Geschlechtern feststellen (Frauen $73,26 \pm 17,31$ / h; Männer $60,41 \pm 19,96$ / h). Auch die mittlere Sauerstoffsättigung ist vergleichbar (Frauen $87,0 \pm 6,44\%$; Männer $87,83 \pm 5,93\%$).

Eine Zusammenfassung kann Tabelle 12 entnommen werden. Für die Beurteilung dieser Ergebnisse muss die Verteilung der Geschlechter innerhalb der Stichprobe berücksichtigt werden, da Frauen lediglich rund ein Drittel dieser ausmachen.

	weiblich	männlich
Blutdruck- Baseline (mmHg)	$15,0 \pm 3,85$	$18,5 \pm 5,15$
Einzelne Blutdruckanstiege (mmHg)	$23,31 \pm 7,6$	$25,82 \pm 22,04$
AHI (/h)	$73,26 \pm 17,31$ /	$60,41 \pm 19,96$
mittlere Sauerstoffsättigung (%)	$87,0 \pm 6,44$	$87,83 \pm 5,93$

3.5.2 Einfluss des Alters auf das nächtliche Blutdruckverhalten

Zur Untersuchung einer möglichen Altersabhängigkeit des nächtlichen Blutdrucks wird eine Aufteilung der Messungen vorgenommen, als Grenzwert wird dabei ein Alter von 53 Jahren gewählt, was dem Median entspricht. In die Altersgruppe unter 53 Jahre werden 12 Patienten eingeteilt, in die Altersgruppe der über 53-jährigen dementsprechend 13 Patienten.

Dabei zeigt sich, dass die Höhe der Blutdruckveränderungen über den gesamten betrachteten Bereich hinweg in beiden Altersgruppen vergleichbar ist. In der Altersgruppe unter 53 Jahren liegt dieser bei $17,84 \pm 5,48$ mmHg, bei den über 53-jährigen bei $18,0 \pm 4,46$ mmHg. Auch die Höhe der einzelnen Blutdruckanstiege im Rahmen einer obstruktiven Apnoe liegt im Vergleich zwischen diesen Gruppen bei ähnlichen Werten (unter 53 Jahre $27,11 \pm 17,42$ mmHg; über 53 Jahre $27,32 \pm 20,99$ mmHg).

Der Apnoe- Hypopnoe- Index nimmt in beiden Altersgruppen ebenfalls vergleichbare Werte an (unter 53 Jahre $60,99 \pm 22$ / h; über 53 Jahre $67,65 \pm 10,68$ / h). Auch die mittlere Sauerstoffsättigung ist im Vergleich zwischen beiden Altersgruppen ähnlich hoch ($87,0 \pm 6,12\%$ versus $87,00 \pm 6,42\%$).

Eine Zusammenfassung kann Tabelle 13 entnommen werden, ähnlich wie bei der geschlechtsabhängigen Betrachtung des nächtlichen Blutdruckverhaltens muss hier die ungleiche Verteilung der Patienten auf die Altersgruppen berücksichtigt werden.

Tabelle 13: Einfluss des Alters auf den nächtlichen Blutdruck

	unter 53 Jahre	über 53 Jahre
Blutdruck- Baseline (mmHg)	17,84 ± 5,48	18,0 ± 4,46
Einzelne Blutdruckanstiege (mmHg)	27,11 ± 17,42	27,32 ± 20,99
AHI (/h)	60,99 ± 22	66,5 ± 16,6
mittlere Sauerstoffsättigung (%)	87,0 ± 6,12	87,00 ± 6,42

3.5.3 Einfluss des BMI auf das nächtliche Blutdruckverhalten

Für die Untersuchung des nächtlichen Blutdrucks in Abhängigkeit vom Gewicht, erfolgt eine Einteilung der Patienten anhand des BMIs entsprechend der oben beschriebenen ICD-Klassifikation. Dabei entfallen auf die Gruppe mit einem BMI unter 30 kg/m² 2 Patienten, auf die Gruppe mit einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m² 11 Patienten. In die dritte Gruppe mit einem BMI zwischen 35 und 40 kg/m² werden 5 Patienten eingeteilt, in die letzte Gruppe mit einem BMI >40 kg/m² 7 Patienten.

Für die erste Gruppe mit dem niedrigsten BMI ergibt sich ein Anstieg des mittleren Blutdrucks von 15,83 ± 4,0 mmHg über den betrachteten Bereich hinweg. Die Höhe der einzelnen Blutdruckanstiege nach einer obstruktiven Apnoe liegt bei 42,1 ± 9,76 mmHg, der Apnoe-Hypopnoe- Index bei 45,83 ± 7,62/ h.

Für die Gruppe der Patienten mit einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m² ist der Anstieg der Blutdruck- Baseline etwas höher (18,33 ± 5,34 mmHg). Die einzelnen Blutdruckanstiege fallen deutlich kleiner aus, wobei die große Streuung in dieser Patientengruppe beachtet werden muss (23,31 ± 26,45 mmHg; Minimum 9,47mmHg; Maximum 88,0 mmHg). Dagegen nimmt der Apnoe- Hypopnoe- Index deutlich höhere Werte an als in der ersten Gruppe (59,67 ± 17,5 /h).

In der dritten betrachteten Gruppe ist der Anstieg der Blutdruck- Baseline ähnlich hoch wie in der Gruppe mit dem niedrigsten BMI (15,0 ± 6,9 mmHg). Die Höhe der einzelnen Blutdruckanstiege liegt mit 29,89 ± 11,47 mmHg zwischen den ersten beiden Gruppen, der Apnoe- Hypopnoe- Index wiederum nimmt relativ hohe Werte an (68,8 ± 19,53/h).

In der letzten Gruppe mit dem höchsten BMI ist der Anstieg der Blutdruck- Baseline ähnlich hoch wie in der Gruppe mit einem BMI zwischen 30 und 35 kg/m² (18,0 ± 3,64 mmHg), ebenso die Höhe der einzelnen Blutdruckanstiege (23,75 ± 9,75 mmHg). Für den Apnoe- Hypopnoe- Index werden in dieser Gruppe mit 75,35 ± 16,34 /h die höchsten Werte aller Subgruppen erreicht. Eine Übersicht kann Tabelle 14 entnommen werden.

Zusammenfassend ergibt sich eine positive Korrelation mittlerer Stärke zwischen BMI und AHI ($r= 0,6$; $p < 0,01$). Für einen möglichen Zusammenhang zwischen BMI und Ausmaß der Blutdruckanstiege lassen sich keine exakten Rückschlüsse ziehen.

Tabelle 14: Einfluss des BMI auf den nächtlichen Blutdruck

	BMI < 30 kg/m ²	BMI 30 - 35kg/m ²	BMI 35- 40kg/m ²	BMI > 40 kg/m ²
Blutdruck-Baseline (mmHg)	15,83 ± 4,0	18,33 ± 5,34	15,0 ± 6,9	18,0 ± 3,64
Einzelne Blutdruckanstiege (mmHg)	42,1 ± 9,76	23,31 ± 26,45	29,89 ± 11,47	23,75 ± 9,75
AHI (/h)	45,83 ± 7,62	59,67 ± 17,5	68,8 ± 19,53	75,35 ± 16,34
mittlere Sauerstoffsättigung (%)	85,83 ± 3,06	88,03 ± 5,03	81,33 ± 7,35	83,64 ± 6,43

3.6 Analyse von Körperlage und Schlafstadium

Auch die Körperlage und das Schlafstadium können mögliche Prädiktoren für die Superposition sein, daher erfolgt für die jeweiligen Bereiche ebenfalls eine Analyse dieser Parameter. Berücksichtigt wird, sofern innerhalb des Bereiches ein Wechsel erfolgt, die jeweils vorherrschende Körperlage bzw. das vorherrschende Schlafstadium. Die Einteilung der Schlafstadien erfolgt hierbei gemäß der Klassifikation von Rechtschaffen und Kales.

3.6.1 Bereiche mit Superposition

Bezüglich der Körperlage und dem Schlafstadium werden insgesamt 54 Bereiche ausgewertet. Zusammenfassend wird bei der Körperlage zwischen Rücken und Nicht- Rücken differenziert, wobei in letzterer die Links-, Rechts- und Bauchlage zusammengefasst wird. Mit 61,1% tritt die Rückenlage häufiger auf als die Körperlagen Nicht- Rücken mit 38,9%. Weiterhin macht die Rechtsseitenlage im Vergleich zur Linksseitenlage einen deutlich größeren Anteil aus (s. Tabelle 16).

Hinsichtlich der Schlafstadien wird zwischen REM- und Non-REM- Schlaf unterschieden. Hier tritt das Stadium REM- Schlaf mit 75,9% deutlich häufiger auf als die verschiedenen Stadien des

Non-REM- Schlafs mit 22,2%. Innerhalb des Non- REM- Schlafs ist vor allem das Stadium 2 mit 18,5% vorherrschend, während das Stadium 1 lediglich in 3,7% der betrachteten Bereiche klassifiziert wurde. Die Schlafstadien 3 und 4 treten hingegen nicht auf (s. Tabelle 15).

Tabelle 15: Verteilung von Körperlage und Schlafstadien in den Bereichen mit Superposition

	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
Körperlage		
Rücken	33	61,1
Nicht- Rücken	21	38,9
• Rechts	17	31,5
• Links	4	7,4
Schlafstadium		
REM	41	75,9
Non-REM	12	22,2
• Stadium 1	2	3,7
• Stadium 2	10	18,5
• Stadium 3	0	0
• Stadium 4	0	0

Eine wichtige Frage für die Beurteilung der Rolle von Körperlage und Schlafstadium ist, ob und welche Kombinationen besonders häufig auftreten. Bei detaillierter Betrachtung der Häufigkeiten bestimmter Kombinationen von Schlafstadium und Körperlage fällt zunächst auf, dass bestimmte Kombinationen vergleichsweise häufig auftreten. So ist in den Bereichen mit Superposition des Blutdrucks vorrangig eine Assoziation von REM- Schlaf und Rückenlage festzustellen (28 ausgewertete Bereiche). Das Schlafstadium 1 tritt in Rückenlage nicht auf, das Stadium 2 wiederum bei 5 der betrachteten Bereiche. Auch in der Seitenlage tritt vorwiegend REM- Schlaf auf (s. Tabelle 16 und Abbildung 9).

Tabelle 16: Zusammenhang zwischen Körperlage und Schlafstadium während der Superposition

Körperlage		Schlafstadium		
		REM	Stadium 1	Stadium 2
Rücken	Rücken	28	0	5
	Links	3	0	1
	Rechts	10	2	4

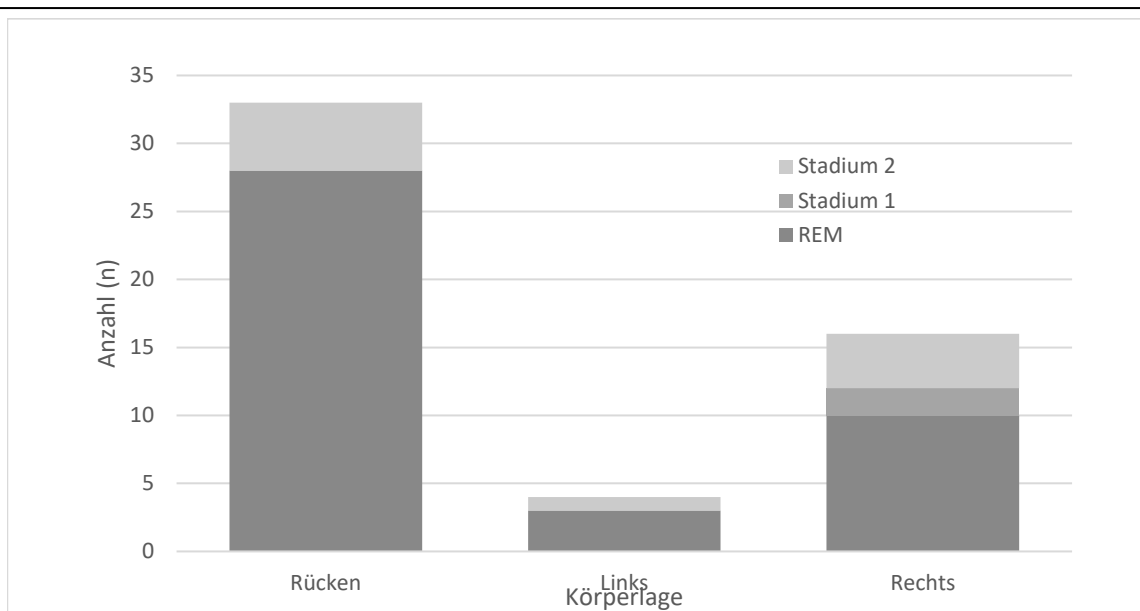


Abb. 9: Verteilung von Körperlage und Schlafstadium im Bereich NBPf

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Kombination aus Rückenlage und REM- Schlaf mit einem erhöhten mittleren systolischen Blutdruck einhergeht und diese daher einen möglichen Risikofaktor darstellen. Um den Zusammenhang zwischen Körperlage und Schlafstadium zu bestimmen erfolgt ein Chi- Quadrat- Test, zur Beurteilung wird hier der exakte Test nach Fisher herangezogen. Hier ergibt sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang ($p=0,134$; vgl. Tabelle 17).

Zur Objektivierung des Risikos im Vergleich zu den anderen Kombinationen von Schlafstadium und Körperlage kann jedoch auch das Relative Risiko angegeben werden. Dieses beschreibt das Erkrankungsrisiko exponierter Patienten im Vergleich mit nicht-exponierten Patienten. Das Relative Risiko für Rückenlage und REM-Schlaf beträgt 1,24 und ist damit erhöht. Zur weiteren Abschätzung dieses Zusammenhangs wird das Odds Ratio berechnet. Dieses gilt als Maß für die

Chance einer Erkrankung für eine Gruppe mit Risikofaktor im Vergleich zu einer Gruppe ohne diesen Risikofaktor. Für die Kombination von Rückenlage und REM gilt im Vergleich zu allen anderen Kombinationen ein Odds Ratio von 2,58 und damit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit der Superposition. Zusammenfassend geht die Kombination aus Rückenlage und REM- Schlaf also mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Superposition des systolischen Blutdrucks einher.

Tabelle 17: Chi- Quadrat- Test

	Wert	Signifikanzniveau (df)	Asymptomatische Signifikanz (zweiseitig)	Exakte Signifikanz (2- seitig)
Chi- Quadrat nach Pearson	8,054 ^{a)}	6	0,234	0,230
Likelihood- Quotient	8,488	6	0,204	0,171
Exakter Test nach Fisher	8,767			0,134
Anzahl der gültigen Fälle	54			

9 Zellen (75%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 0,7. Daher wird zur Beurteilung der Exakte Test nach Fisher herangezogen. Bei $p > 0,05$ ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang.

3.6.2 Bereiche ohne Superposition

Bezüglich der Körperlage und dem Schlafstadium werden insgesamt 57 Bereiche ausgewertet, wobei für 4 Bereiche das Schlafstadium aufgrund einer nicht eindeutigen Klassifikation nicht berücksichtigt werden kann. Ebenso wie im Bereich der Superposition wird bei der Körperlage zwischen Rücken und Nicht- Rücken unterschieden. Mit 57,9% tritt die Körperlage Rücken auch in diesen Bereichen häufiger auf als die Körperlagen Nicht- Rücken (42,1%). Auch hier macht die Körperlage Rechts einen größeren Anteil aus als die Körperlage Links (s. Tabelle 19).

Die Auswertung der Schlafstadien erfolgt wie schon im vorherigen Abschnitt beschrieben. Aufgrund von teilweise nicht eindeutig bestimmbar Schlafstadien können hier von 57 Bereichen lediglich 53 ausgewertet werden. Hier ist das Stadium REM- Schlaf mit 7,0% deutlich seltener als die verschiedenen Stadien des Non-REM- Schlafs (86,0%). Insbesondere das Schlafstadium 2 nimmt hier einen großen Anteil ein (54,4%), auch das Stadium 1 (21,1%) kann in diesen Bereichen häufiger klassifiziert werden als in den Bereichen ohne Superposition. In den betrachteten

Bereichen tritt im Gegensatz zu den Bereichen mit Superposition das Schlafstadium 3 auf, das Stadium 4 fehlt ebenfalls (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Verteilung von Körperlage und Schlafstadium in den Bereichen ohne Superposition

	Absolute Häufigkeit (n)	Relative Häufigkeit (%)
Körperlage		
Rücken	33	57,9
Nicht- Rücken	21	42,1
• Rechts	16	28,1
• Links	8	14,0
Schlafstadium		
REM	4	7,0
Non-REM	43	86,0
• Stadium 1	12	21,1
• Stadium 2	31	54,4
• Stadium 3	6	10,5
• Stadium 4	0	0

Betrachtet man das gemeinsame Auftreten der verschiedenen Kategorien von Körperlage und Schlafstadium in den Bereichen ohne Superposition, so fällt auf, dass die Kombination von Rückenlage und REM- Schlaf seltener auftritt (3 ausgewertete Bereiche). Das vorherrschende Schlafstadium in Rückenlage ist Stadium 2 (17 ausgewertete Bereiche), die Stadien 1 und 3 sind wesentlich seltener.

In den Seitenlagen lassen sich ebenfalls einige Unterschiede erkennen, auch hier ist der Anteil an REM- Schlaf geringer als in den Bereichen mit Superposition. In Linksseitenlage treten vornehmlich die Schlafstadien 1 und 2 auf, in Rechtsseitenlage dagegen wurde vor allem das Stadium 2 klassifiziert (s. Tabelle 19 und Abbildung 10).

Tabelle 19: Zusammenhang zwischen Körperlage und Schlafstadium während der Phasen ohne Superposition

Körperlage		Schlafstadium			
		REM	Stadium 1	Stadium 2	Stadium 3
Rücken	Rücken	3	6	17	5
	Links	1	3	3	0
	Rechts	0	3	11	1

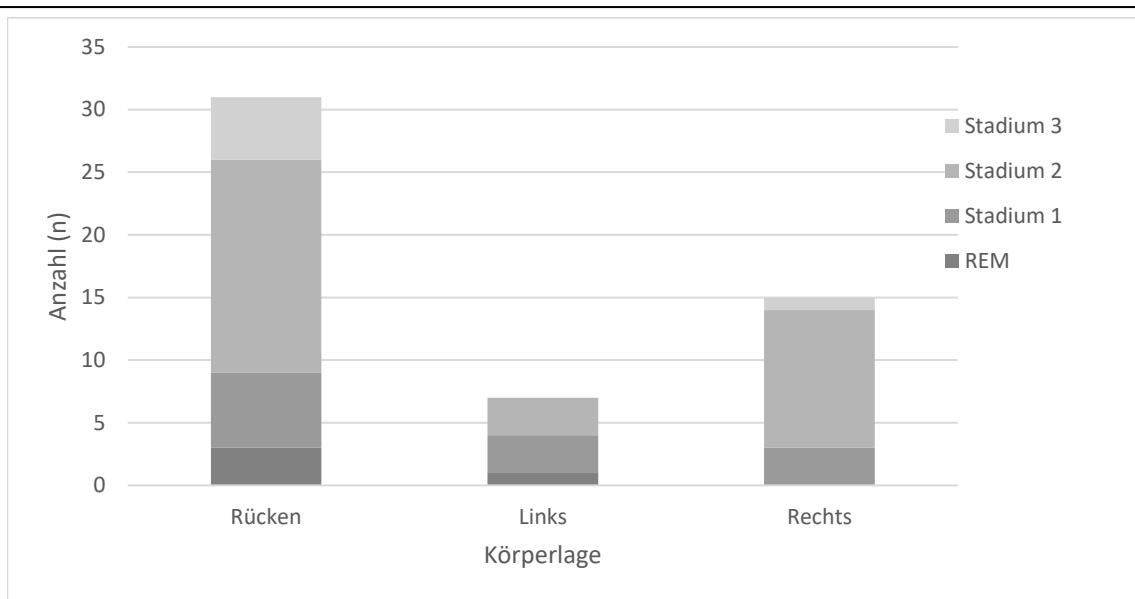


Abb. 10: Verteilung von Körperlage und Schlafstadium im Bereich NonNBPF

3.7 Auswertung der Gesamtnacht

3.7.1 Dynamik von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz

Zunächst werden der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz über die gesamte Messung hinweg betrachtet. Der systolische Blutdruck liegt über die gesamte Nacht hinweg im hypertonen Bereich ($150,0 \pm 24,37$ mmHg). Die im Verlauf der Messungen erreichten maximalen systolischen Blutdruckwerte nehmen noch deutlich höher in Bereichen von mehr als 200mmHg an. Der mittlere Anstieg des systolischen Blutdrucks aller Messungen liegt bei $18,0 \pm 5,66$ mmHg und damit zwischen den für die jeweiligen Bereiche ermittelten Werten (vgl. Tabelle 20).

Die Herzfrequenz liegt über die gesamte Nacht hinweg betrachtet mit einer Frequenz von $72,0 \pm 9,49/$ min leicht über den für die untersuchten Bereiche ermittelten Frequenzen. Dabei sind die erreichten maximalen Herzfrequenzen mit $103,0 \pm 21,26/$ min in der Gesamtnacht deutlich höher als in den betrachteten Bereichen und nehmen tachykarde Werte an. Die Herzfrequenz nimmt im Verlauf der Messungen darüber hinaus auch bradykarde Werte an (s. Tabelle 20).

3.7.2 Dynamik der Sauerstoffsättigung

In den vorherigen Abschnitten ergab sich, dass den Entsättigungen im Rahmen einer obstruktiven Apnoe eine wichtige Rolle zukommt, daher soll auch diese über die gesamte Messdauer hinweg betrachtet werden. Die Sauerstoffsättigung liegt über die Nacht hinweg im Mittel bei $91,0 \pm 7,0\%$. Dabei nimmt die basale Sättigung zu Beginn einer obstruktiven Apnoe ähnliche Werte an ($94,0 \pm 1,92\%$), mit den obstruktiven Apnoen einhergehend treten allerdings erhebliche Entsättigungen auf Werte bis unter 60% auf ($67,0 \pm 10,1\%$). Außerdem nimmt die Zeit, in der während der Polysomnographien die Sauerstoffsättigung bei unter 90% lag, teilweise erhebliche Anteile ein. Sie liegt bei $29,8 \pm 22,7\%$ der Gesamtnacht, wobei allerdings die große Spannbreite beachtet werden muss (Minimum 1%; Maximum 92,4%).

Insgesamt treten in allen Messungen zusammengefasst mehr als 400 Entsättigungen auf, wobei die Anzahl der Entsättigungen auf unter 90% dabei den größten Anteil einnehmen ($311,0 \pm 152,94$). Im Zusammenhang mit einigen Entsättigungen werden sogar Werte von unter 80% Sauerstoffsättigung erreicht, dies trifft jedoch nur für einen kleinen Anteil zu ($43,0 \pm 82,38$). Auch hier muss eine nicht unerhebliche Spannbreite und somit deutliche interindividuelle Unterschiede zwischen den Patienten berücksichtigt werden.

Die durchschnittliche Entsättigung nimmt in der Gesamtnacht Werte an, die ähnlich denen in den Bereichen ohne Superposition sind. Die durchschnittliche Dauer der Entsättigungen liegt dagegen mit $29,1 \pm 5,38s$ näher an den Werten der Bereiche mit Superposition als an den Bereichen ohne (vgl. Tabelle 20).

Tabelle 20: Deskriptive Statistik der Gesamtnacht

Systolischer Blutdruck	
Mittlerer systolischer Blutdruck (mmHg)	150,0 ± 24,37
Maximaler systolischer Blutdruck (mmHg)	233,0 ± 37,66
Minimaler systolischer Blutdruck (mmHg)	117,00 ± 25,41
Mittlerer Anstieg (mmHg)	18,0 ± 5,66
Herzfrequenz	
Mittlere Herzfrequenz (/min)	72,0 ± 9,49
Maximale Herzfrequenz (/min)	103,0 ± 21,26
Minimale Herzfrequenz	53,0 ± 10,93
Sauerstoffsättigung	
Mittlere Sauerstoffsättigung (%)	91,0 ± 7,0
Basale Sauerstoffsättigung (%)	94,0 ± 1,92
Minimale Sauerstoffsättigung (%)	67,0 ± 10,1
Anzahl Entsättigungen (n)	419,0 ± 158,96
Anzahl Entsättigungen <90% (n)	311,0 ± 152,94
Anzahl Entsättigungen < 80% (n)	43,0 ± 82,38
Zeit < 90% Sättigung (%)	29,8 ± 22,77
durchschnittliche Entsättigung (%)	8,7 ± 2,95
Durchschnittliche Dauer Entsättigung (s)	29,1 ± 5,38

Die Daten werden als Median ± Standardabweichung angegeben.

3.7.3 Verteilung von Körperlage und Schlafstadium

Zunächst wird die Verteilung der verschiedenen Körperlagen und Schlafstadien über die gesamte Nacht hinweg betrachtet. Vergleicht man den medianen Anteil der Schlafzeit, die in Rückenlage verbracht wird, mit dem Anteil der anderen Körperlagen, so ist dieser etwas geringer ($45,7 \pm 29,61\%$ versus $54,3 \pm 29,61\%$). Dabei ist die am häufigste auftretende Körperlage die Rechtsseitenlage, gefolgt von der Linksseitenlage. (s. Tabelle 21).

Hinsichtlich der in der Gesamtnacht vorrangig auftretenden Schlafstadien zeigt sich, dass die unterschiedlichen Stadien des Non- REM- Schlafs signifikant häufiger sind als des REM- Schlafs ($86,3 \pm 10,84\%$ versus $13,7 \pm 10,83\%$). Dabei verteilt sich der Non- REM- Schlaf zu etwa gleichen Teilen auf die Stadien 1 und 2 ($31,9 \pm 26,3\%$ und $28,1 \pm 19,92\%$). Das Stadium 3 macht einen deutlich kleineren Anteil aus, das Stadium 4 ist praktisch zu vernachlässigen (s. Tabelle 21).

3.7.4 respiratorische Analyse in Bezug auf die Körperlage und das Schlafstadium

In einem zweiten Schritt erfolgt eine Analyse der respiratorischen Parameter in Abhängigkeit von Körperlage und Schlafstadium.

Zunächst wird dazu die Anzahl obstruktiver Apnoen in Bezug auf die Körperlage betrachtet, hier kann kein signifikanter Unterschied zwischen der Rückenlage und Nicht- Rückenlage festgestellt werden ($44,0 \pm 975,44$ vs. $23,0 \pm 44,46$). Allerdings fällt insbesondere in Rückenlage eine große Spannbreite zwischen den Patienten auf (Minimum 2,0; Maximum 445,0), während diese in den anderen Positionen deutlich geringer ist (Minimum 1,0; Maximum 157,0). Die übrigen Positionen werden in der Nicht- Rückenlage zusammengefasst. Innerhalb dieser treten in Rechtsseitenlage mehr obstruktive Apnoen auf als in Linksseitenlage, während die anderen Positionen zu vernachlässigen sind (s. Tabelle 21).

Der RDI (respiratory disturbance index) entspricht dem AHI, auch hinsichtlich dieses Parameters muss eine erhebliche Spannbreite berücksichtigt werden, die in Rückenlage etwas höher als in Nicht- Rückenlage (Minimum 0,0/h; Maximum 528/h versus Minimum 1,0/h; Maximum 504/h). Der RDI ist in Rückenlage ebenfalls höher als der in Nicht- Rückenlage (vgl. Tabelle 21). Betrachtet man den RDI für die einzelnen Positionen der Nicht- Rückenlage genauer, so ähnelt die Verteilung der, die auch für die Anzahl obstruktiver Apnoen dargestellt wurde. In Rechtsseitenlage ist der RDI höher als in den anderen Positionen, auch hier sind die Bauchlage und die aufrechte Lage zu vernachlässigen (s. Tabelle 21).

Tabelle 21: Einfluss der Körperlage auf obstruktive Apnoen

Körperlage	Anteil an Schlafzeit (%)	RDI (/h)	Anzahl obstruktiver Apnoen (n)
Rücken	$45,7 \pm 29,61$	$190 \pm 141,75$	$44,0 \pm 95,44$
Nicht- Rücken	$54,3 \pm 29,61$	$180 \pm 140,23$	$23,0 \pm 44,94$
• Links	$14,1 \pm 11,46$	$33,0 \pm 63,56$	$2,0 \pm 18,16$
• Rechts	$38,3 \pm 23,6$	$130,0 \pm 97,61$	$10,0 \pm 38,57$
• Bauch	$0,0 \pm 6,0$	$0,0 \pm 13,14$	$0,0 \pm 4,83$
• aufrecht	$0,0 \pm 2,16$	$0,0 \pm 6,73$	$0,0 \pm 0,88$

Die Daten werden als Median \pm Standardabweichung angegeben.

Zur Auswertung der respiratorischen Ereignisse im Zusammenhang mit den Schlafstadien wird zusammenfassend zwischen REM- Schlaf und Non- REM- Schlaf unterschieden. Der AHI ist in

der Gesamtnacht für die verschiedenen Stadien etwa gleich hoch ($57,9 \pm 28,19$ versus $68,2 \pm 25,46$). Die Anzahl der Apnoen allerdings zeigt signifikante Unterschiede. Im REM- Schlaf treten im Vergleich zum Non- REM- Schlaf sehr wenige Apnoen auf ($15,0 \pm 20,75$ versus $98,0 \pm 114,19$). Einschränkend ist hier zu beachten, dass nicht zwischen obstruktiven, zentralen und gemischten Apnoen unterschieden wird. Allerdings nehmen die obstruktiven Apnoen den größten Anteil aller aufgezeichneten Apnoen ein, sodass die zentralen und gemischten Apnoen vernachlässigt werden können.

Abschließend wird die durchschnittliche Apnoedauer betrachtet, die in den verschiedenen Schlafstadien vergleichbar ist ($19,7 \pm 9,95s$ versus $20,7 \pm 11,28s$; s. Tabelle 22).

Tabelle 22: Einfluss des Schlafstadiums auf obstruktive Apnoen

Schlafstadium	Anteil Schlafzeit (%) **	AHI (/h)	Anzahl Apnoen (n) **	Durchschnittliche Apnoedauer (s)
REM	$13,7 \pm 10,83$	$57,9 \pm 28,19$	$15,0 \pm 20,73$	$19,4 \pm 11,42$
Non- REM	$86,3 \pm 10,84$	$68,2 \pm 25,46$	$98,0 \pm 114,19$	$20,7 \pm 11,28$
• Stadium 1	$31,9 \pm 26,3$			
• Stadium 2	$28,1 \pm 19,92$			
• Stadium 3	$10,6 \pm 16,42$			
• Stadium 4	$0 \pm 6,34$			
Schlaf		$68,0 \pm 22,91$	$101,0 \pm 112,77$	$22,4 \pm 11,12$

Die Daten werden als Median \pm Standardabweichung angegeben.

** $p < 0,01$

4. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Das wichtigste Ergebnis der vorliegenden Arbeit ist der Nachweis einer Dynamik der Blutdruckveränderungen im Kontext mit obstruktiven Apnoen, die als Superposition bezeichnet wird. Die apnoebezogenen Veränderungen des Blutdrucks zeigen zunächst einen Anstieg im Verlauf der Apnoe mit einem Peak bei Wiedereinsetzen der Atmung, der anschließende Abfall erreicht jedoch nicht den Ausgangswert. Als Superposition wird ein Anstieg der Blutdruck-Baseline von mindestens 10 mmHg in mindestens 20 Minuten definiert. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zunächst 100 Polysomnographien betrachtet, bei 48 Messungen trat eine Superposition auf. Von diesen wurden 25 Messungen betrachtet, die Höhe der Blutdruck-Baseline beträgt im Mittel 18 mmHg in den Bereichen mit Superposition.

4.1.1. Vergleich der Parameter in den betrachteten Phasen

Die betrachteten Bereiche unterscheiden sich im Hinblick auf die Höhe des mittleren systolischen Blutdrucks sowie der mittleren Herzfrequenz. Außerdem bestehen signifikante Unterschiede zwischen der in Apnoe verbrachten Zeit und der mittleren Sauerstoffsättigung.

Betrachtet man die einzelnen Ereignisse, so zeigen sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Apnoedauer, der Dauer und Höhe der Entsättigungen und der dabei bestehenden minimalen Sauerstoffsättigung. Zudem steigen in den Bereichen mit Superposition der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz schneller an und erreicht dabei höhere Maximalwerte.

4.1.2 Zusammenhang zwischen Superposition und obstruktiver Apnoe

Verschiedene respiratorische Parameter haben einen wesentlichen Einfluss auf den nächtlichen Blutdruck und eignen sich so als Indikatoren für die Superposition. Neben dem Anstieg der Blutdruck-Baseline zeigen sich auch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Höhe der einzelnen Blutdruckanstiege im Zusammenhang mit einer obstruktiven Apnoe. Das Ausmaß der einzelnen Blutdruckanstiege korreliert mit dem zeitlichen Anteil des Bereichs, der in Apnoe verbracht wird. Außerdem zeigt sich eine Korrelation mit der Dauer der Entsättigung während einer Apnoe.

Die Höhe der Blutdruckanstiege hängt also wesentlich mit den obstruktiven Apnoen und den damit verbundenen Entsättigungen zusammen. Die genannten Parameter können also als Indikatoren für den nächtlichen Blutdruck dienen und ermöglichen eine Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos. Außerdem ist die Höhe des Blutdruckanstiegs größer als die des Herzfrequenzanstiegs, woraus sich eine wichtige Konsequenz für die Pathophysiologie des erhöhten nächtlichen Blutdrucks bei OSA ergibt. Dieser scheint mehr auf einer Aktivierung des

sympathischen Nervensystems und damit verbundenen Engstellung der Gefäße als auf einer Steigerung der Herzleistung zu beruhen.

4.1.3 Abhängigkeit der Superposition von Schlafstadium und Körperlage

Die Analyse von Schlafstadium und Körperlage ergibt einen weiteren Indikator für die Superposition. In den Bereichen mit Superposition tritt überwiegend REM- Schlaf auf, in den Bereichen ohne diesen Effekt dagegen hauptsächlich Non- REM- Schlaf. Das Schlafstadium hat also einen wesentlichen Einfluss auf den nächtlichen Blutdruck. Bezüglich der Körperlage ergibt sich kein signifikanter Unterschied, als häufigste Körperlage tritt die Rückenlage auf, gefolgt von der Rechtsseitenlage.

Allerdings hat auch die Kombination von Schlafstadium und Körperlage einen Einfluss auf den nächtlichen Blutdruck. In den Phasen der Superposition ist die häufigste Kombination die aus Rückenlage und REM- Schlaf. Zwar ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang, allerdings ist das relative Risiko erhöht. Möglicherweise ist die Power des angewandten Tests aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht ausreichend, um einen signifikanten Zusammenhang nachzuweisen. Das erhöhte Relative Risiko bzw. Odds Ratio weisen jedoch auf einen Zusammenhang mit einem erhöhten mittleren systolischen Blutdruck hin. Die Kombination aus Rückenlage und REM- Schlaf ist also ein Risikofaktor für das Auftreten der Superposition ist und anhand des Auftretens von bestimmten Kombinationen aus Körperlage und Schlafstadium lassen sich also Aussagen zum nächtlichen Blutdruck und damit zum individuellen kardiovaskulären Risiko treffen.

4.1.4 Analyse der Gesamtnacht

Insgesamt liegt der Blutdruck über die gesamte Nacht hinweg betrachtet im hypertonen Bereich, während die Herzfrequenz normwertig ist. Im Zusammenhang mit den obstruktiven Apnoen steigen der systolische Blutdruck und die Herzfrequenz weiter an, sodass das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich erhöht wird.

Die Sauerstoffsättigung liegt über die Gesamtnacht betrachtet im Mittel bei Werten um 90%, sinkt während der Entsättigungen aber auch auf Werte von unter 60% ab. Darüber hinaus liegt sie teilweise über einen großen Zeitraum der Gesamtschlafzeit bei Werten von weniger als 90%. Dies verdeutlicht den starken Einfluss der nächtlichen Sauerstoffsättigung auf das Blutdruckverhalten. Bezüglich der Körperlage zeigt sich eine annähernd gleiche Verteilung von Rückenlage und Nicht-Rückenlage über die gesamte Nacht hinweg ohne signifikanten Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit obstruktiver Apnoen. Das vorwiegend auftretende Schlafstadium sind die verschiedenen Stadien des Non- REM- Schlafs, in denen außerdem signifikant mehr Apnoen auftreten. Allerdings unterscheiden sich die Apnoen nicht signifikant in ihrer Dauer. Dies bestätigt

den oben dargestellten Einfluss des REM- Schlafs, insbesondere in Kombination mit der Rückenlage, auf den nächtlichen Blutdruck.

4.2 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Publikationen

4.2.1 Dynamik des systolischen Blutdrucks in der Nacht

Im Vergleich zwischen den beiden betrachteten Bereichen unterscheidet sich nicht nur der mittlere systolische Blutdruck, auch die einzelnen Blutdruckanstiege als Folge obstruktiver Apnoen fallen unterschiedlich hoch aus.

Das Phänomen der transienten Blutdruckanstiege infolge obstruktiver respiratorischer Ereignisse ist in der Literatur bereits beschrieben worden. Die Studie von Hennig et al [2012], die verschiedene Verfahren zu non- invasiven, kontinuierlichen Blutdruckmessung miteinander vergleicht, ergibt ähnlich hohe systolische Blutdruckanstiege wie in der vorliegenden Arbeit in den Superpositions- Bereichen (Portapres®- System 25,2 mmHg; Somnoscreen® 28,7 mmHg; in der vorliegenden Arbeit im Mittel 24,3 mmHg). Berücksichtigt werden muss beim Vergleich der beiden Arbeiten allerdings die niedrigere Anzahl von Patienten, insgesamt wurden nur 11 Messungen betrachtet. Die Arbeit von Xu et al. [2018] bestätigt ebenfalls das Phänomen der transienten Blutdruckanstiege für Patienten mit schwerer OSA, im Vergleich zwischen Patienten mit normotensivem und hypertensivem Blutdruck zeigt sich ein Apnoe- abhängiger Anstieg des systolischen Blutdrucks (10.9 ± 3.1 mmHg vs. 13.8 ± 4.4 mmHg). Darüber hinaus wird auch der Zusammenhang zwischen Anstieg des systolischen Blutdrucks und der nächtlichen Sauerstoffsättigung bestätigt. Die Korrelationsanalyse zeigt einen stärkeren Zusammenhang zwischen Apnoe- abhängigem Anstieg des Blutdrucks und dem Ausmaß der Entsättigung und der minimalen Sauerstoffsättigung als mit der Dauer von Apnoe und Entsättigung [Xu et al. 2018].

Hinsichtlich der Pathophysiologie zeigte sich in der vorliegenden Arbeit, dass der nächtliche Blutdruckanstieg eher auf einer Aktivierung des Sympathikus beruht. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Hennig et al. [2012], in deren Studie lediglich eine schwache Korrelation zwischen Blutdruckänderung und Änderung der Herzfrequenz mit individuell sehr abweichenden Koeffizienten nachgewiesen werden konnte. Auch bei den hier untersuchten Patienten beruht der Blutdruckanstieg eher auf der Zunahme des Gefäßwiderstands als auf der Stimulierung der Herzaktion.

Das autonome Nervensystem kann zwar medikamentös oder durch Komorbiditäten beeinflusst werden, allerdings konnte in verschiedenen Studien nachgewiesen werden, dass zwischen obstruktiver Schlafapnoe und arterieller Hypertonie auch unabhängig vom Einfluss blutdrucksenkender Medikamente ein Zusammenhang besteht. Walia et al. [2014] konnten in ihrer

Studie den Zusammenhang zwischen unbehandelter, schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe und erhöhtem Blutdruck bestätigen. Untersucht wird die Prävalenz von therapieresistenter Hypertonie, welche durch Einnahme von mindestens 3 Medikamenten und zumindest einem Diuretikum definiert wird, im Vergleich zwischen verschiedenen Schweregraden der obstruktiven Schlafapnoe. Dabei zeigte sich für die Gruppe der Patienten mit schwerer Schlafapnoe nicht nur eine höhere Prävalenz als für die Gruppe mit moderater Schlafapnoe, darüber hinaus hatten Studienteilnehmer mit schwergradigem Schlafapnoe- Syndrom ein vierfach höheres Risiko für therapieresistente Hypertonie. Es besteht also, auch unabhängig von intensiver Blutdrucktherapie, bei Patienten mit unbehandelter, schwerer OSA eine schlechtere Blutdruckkontrolle als bei Patienten mit moderater OSA. Diese Ergebnisse werden von Martinez- Garcia et al. [2006] bestätigt, deren Studie die hohe Prävalenz von Schlafapnoe in einer Gruppe von Patienten mit schwer kontrollierbarer Hypertonie auch unabhängig von intensiver antihypertensiver Medikation zeigt.

Das in der vorliegenden Arbeit beschriebene Phänomen des nächtlichen Blutdruckanstiegs und der Einfluss der nächtlichen Sauerstoffsättigung wird also durch weitere Studien bestätigt. Auch der Einfluss des autonomen Nervensystems wird, unabhängig von Medikamenten, bestätigt.

4.2.2 Einfluss des Geschlechts auf den nächtlichen Blutdruck

In der untersuchten Stichprobe nehmen Männer mit etwa 2/3 der Patienten einen weitaus größeren Anteil ein als Frauen, die lediglich 1/3 ausmachen. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Blutdruckverhaltens und des AHI festgestellt werden.

Diese Ergebnisse gleichen denen, zu denen Young et al. [1993] in ihrer Studie zur Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen kommen. Betrachtet wird diese für die verschiedenen Schweregrade eines obstruktiven Schlafapnoe- Syndroms und für verschiedene Altersgruppen. Dabei ist die geschätzte Prävalenz in allen Altersgruppen und für alle Schweregrade für Männer höher als für Frauen. Insgesamt liegt sie bei 9% für Frauen und 24% für Männer. Bei männlichen Patienten tritt die OSA häufiger auf, das Geschlecht lässt allerdings keine Rückschlüsse auf das nächtliche Blutdruckverhalten zu.

4.2.3 Einfluss des Alters auf den nächtlichen Blutdruck

Für die untersuchten Patienten zeigen sich keine altersabhängigen Unterschiede hinsichtlich der Blutdruckschwankungen, weder für die Veränderung des mittleren Blutdrucks noch für die Höhe der einzelnen Blutdruckanstiege.

Planès et al. [2002] kommen in ihrer Studie zur Exazerbation Schlafapnoe- bezogener nächtlicher Blutdruckschwankungen bei hypertensiven Patienten von 2002 zu ähnlichen Ergebnissen. Untersucht werden der Einfluss des tagsüber gemessenen Blutdrucks und des Alters auf die

kurzfristige Blutdruck- Variabilität im Schlaf bei OSA- Patienten. Dazu werden 3 Gruppen von Patienten untersucht: Patienten mit einem Alter von unter 50 Jahren, unterteilt in 2 Subgruppen mit jeweils normalen und hypertonen Blutdruckwerten, die 3. Gruppe bilden Patienten mit einem Alter von mehr als 50 Jahren und normalem Blutdruck. Zwischen diesen Gruppen besteht, ebenso wie für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Patienten, kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des AHI und der mittleren Sauerstoffsättigung. Für die Subgruppe von Patienten mit hypertensiven Blutdruckwerten zeigen sich hinsichtlich apnoe- bezogener Schwankungen signifikant höhere Werte als für die Subgruppen mit normwertigem Blutdruck. Außerdem besteht darüber hinaus eine signifikante Korrelation mit den tagsüber gemessenen Blutdruckwerten, auch die Variabilität des Blutdrucks im Schlaf ist innerhalb dieser Gruppe signifikant höher. Auch hier ergibt sich bei Betrachtung dieser beiden Gruppen eine positive Korrelation mit dem Blutdruck am Tage. In der dritten Altersgruppe konnte keine erhöhte Variabilität festgestellt werden. Insgesamt zeigte sich also eine Assoziation von Hypertonie und gesteigerter nächtlicher Blutdruckvariabilität, ein Zusammenhang mit dem Alter konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Beim Vergleich der Ergebnisse dieser Studie mit denen der vorliegenden Arbeit muss berücksichtigt werden, dass bei letzterer die Komorbiditäten der Patienten nicht bekannt sind. Dennoch zeigt sich, dass anhand des Alters keine Vorhersage zum nächtlichen Blutdruckverhalten möglich ist.

4.2.4 Einfluss des Gewichts auf den nächtlichen Blutdruck

Für die untersuchten Patienten können Unterschiede hinsichtlich des AHIs in Abhängigkeit vom BMI festgestellt werden, der AHI nimmt zusammen mit dem BMI zu. Für die einzelnen Blutdruckanstiege und die Veränderung des mittleren Blutdrucks kann kein Zusammenhang gezeigt werden.

Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Young et al. [1997] in ihrer Studie, in der ein möglicher Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und erhöhtem Blutdruck unabhängig von Confoundern untersucht wird. Der Blutdruck nimmt linear mit einem zunehmenden AHI zu, allerdings nimmt das Ausmaß dieses Zusammenhangs mit zunehmendem Übergewicht der Patienten ab. Folglich werden bei gleichem AHI in Abhängigkeit vom BMI unterschiedliche systolische Blutdruckanstiege erwartet: Je niedriger der BMI in den einzelnen betrachteten AHI-Bereichen ist, umso höher sind die erwarteten Blutdruckanstiege. Dieser Zusammenhang ist für alle in der Studie untersuchten Bereiche des AHI nachgewiesen. Der BMI hat also auch unabhängig vom AHI einen Einfluss auf den nächtlichen Blutdruck.

4.2.5 Einfluss des Schlafstadiums auf den nächtlichen Blutdruck

In den Bereichen mit Superposition zeigten sich sowohl signifikante Unterschiede hinsichtlich des systolischen Blutdrucks als auch für die Herzfrequenz, wobei die basale Herzfrequenz in beiden betrachteten Bereichen vergleichbare Werte annimmt. Das vorwiegend in den Bereichen mit Superposition auftretende Schlafstadium ist der REM- Schlaf. Welchen Einfluss hat also das Schlafstadium auf den nächtlichen Blutdruck und kann das Schlafstadium als Prädiktor für einen erhöhten nächtlichen Blutdruck dienen?

In zahlreichen Studien wurde bereits ein Zusammenhang zwischen erhöhtem Blutdruck und dem REM- Schlaf beschrieben. Okabe et al. [1995] weisen in ihrer Arbeit einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Blutdruckanstiegs nach, der im REM- Schlaf signifikant höher ist als im Non-REM- Schlaf ($42,1 \pm 17,3$ mmHg vs. $31,9 \pm 12,5$ mmHg). Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Garpestad et al. [1995], die den Einfluss des Schlafstadiums auf die postapnoeischen Blutdruckanstiege untersuchen. Hier sind die einzelnen Blutdruckanstiege im Anschluss an eine Apnoe im REM- Schlaf signifikant höher als im Non- REM- Schlaf, auch wenn die hierbei erreichten Sauerstoffsättigungen vergleichbare Werte annehmen. Davies et al. kommen dagegen zu abweichenden Ergebnissen. Hier fällt der postapnoeische, systolische Blutdruckanstieg im REM- Schlaf ($6,0 \pm 6,73$ mmHg) niedriger aus als im Non- REM- Schlaf ($10,0 \pm 7,69$ mmHg), untersucht wird allerdings die Blutdruckreaktion infolge der entstehenden Arousal-Reaktionen [Davies et al. 1993].

Das vorherrschende Schlafstadium hat also einen Einfluss auf die Hämodynamik und den nächtlichen Blutdruck. Eine mögliche Ursache dafür liegt in der veränderten Aktivität des Sympathikus im REM- Schlaf. Verglichen mit dem Non- REM- Schlaf, der diesbezüglich dem Wachzustand ähnelt, ist diese höher, während der vagale Tonus vermindert ist. Daher sind sowohl Blutdruck als auch Herzfrequenz höher und die kardiovaskuläre Instabilität ist in diesen Phasen größer als im Non- REM- Schlaf. Dieser Zusammenhang gilt sowohl für Gesunde als auch für OSA- Patienten [Somers et al. 1993, Somers et al. 1995, Trinder et al. 2001]. Aus diesem Grund hat das obstruktive Schlafapnoe- Syndrom im REM- Schlaf möglicherweise negativere Auswirkungen als im Non- REM- Schlaf [Mokhlesi et al. 2014]. Anhand des vorwiegend auftretenden Schlafstadiums können also Vorhersagen bezüglich des nächtlichen Blutdrucks gemacht werden, im REM- Schlaf ist ein höherer Blutdruckanstieg zu erwarten,

4.2.6 Einfluss der Körperlage auf den nächtlichen Blutdruck

Neben dem Schlafstadium hat auch die Körperlage einen Einfluss auf schlafbezogene Atmungsstörungen. In den Bereichen mit Superposition tritt überwiegend Rückenlage auf, in den

Vergleichsbereichen sind die Rückenlage und die anderen Körperlagen vergleichbar häufig. Lässt sich also auch anhand der Körperlage das nächtliche Blutdruckverhalten vorhersehen?

Der Einfluss der Körperlage auf schlafbezogene Atmungsstörungen wurde in vielen Studien untersucht. Es zeigten sich Hinweise dafür, dass für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe verschiedene Schweregrade in Abhängigkeit von der Körperlage bestehen. Bei bis zu 60% der Betroffenen treten respiratorische Ereignisse insbesondere in der Rückenlage auf [Oksenberg et al. 1997], für bis zu 20% ausschließlich in Rückenlage [Joosten et al. 2012, Mador et al. 2005]. Diese Ergebnisse können von Joosten et al. [2015] bestätigt werden. Untersucht wird der Einfluss der Körperlage auf die wichtigsten pathophysiologischen Einflussfaktoren der obstruktiven Schlafapnoe. Es zeigte sich, dass sich in Seitenlage die funktionelle Anatomie der oberen Atemwege im Vergleich zur Rückenlage wesentlich verbessert. Zusammenfassend lässt sich also auch anhand der Körperlage die Höhe des nächtlichen Blutdruckanstiegs vorhersagen.

4.2.7 Einfluss von Schlafstadium und Körperlage auf nächtliche Apnoen und die nächtliche Sättigung

Wie bereits dargestellt, spielt die Hypoxie für die Entstehung des erhöhten Blutdrucks beim obstruktiven Schlafapnoe- Syndrom eine wichtige Rolle. Daher soll auch der Einfluss von Schlafstadium und Körperlage auf die nächtliche Sauerstoffsättigung betrachtet werden, lässt sich hier ein Zusammenhang herstellen?

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wird in verschiedenen Studien bestätigt. Okabe et al. [1995] konnten im Zusammenhang mit obstruktiven Apnoen transiente Blutdruckanstiege nachweisen, die eine Korrelation mit der Entsättigung aufweisen. Eine signifikant längere Apnoedauer und eine höhere Anzahl an Entsättigungen im REM- Schlaf konnten in weiteren Studien bestätigt werden. [Findley, Wilhoit und Suratt 1985, Krieger et al.1997]. Dementsprechend nimmt die mittlere Sättigung im REM- Schlaf stärker ab als im Non- REM- Schlaf, sodass die Hypoxie in diesem Schlafstadium besonders ausgeprägt ist [Findley, Wilhoit und Suratt 1985]. Mokhlesi et al. [2014] objektivieren in ihrer Arbeit die unabhängige Assoziation zwischen OSA im REM- Schlaf und Hypertonie. Dabei zeigt sich nach Korrektur von Confoundern eine signifikante Assoziation zwischen dem AHI im REM- Schlaf und Hypertonie-Prävalenz. Eine Verdopplung des AHI im REM-Schlaf führt zu einer 24% höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von arterieller Hypertonie, bei einem AHI $\geq 15/h$ ist das Risiko für das Entstehen von Hypertonie unabhängig von weiteren Risikofaktoren erhöht. Für den AHI im Non- REM- Schlaf konnte keine signifikante Assoziation mit Hypertonie nachgewiesen werden.

Insbesondere in Bereichen, in denen eine Kombination aus Rückenlage und REM- Schlaf auftritt, konnte anhand der vorliegenden Messungen ein deutlich erhöhter systolischer Blutdruck nachgewiesen werden. Dieses Phänomen wurde in weiteren Studien untersucht und bestätigt. Peppard et al. [2009] weisen eine ausgeprägtere Entsättigung sowohl für die Rückenlage als auch für den REM- Schlaf nach. Auch Oksenberg et al. [2010] kommen zu dem Ergebnis, dass die Kombination von Rückenlage und REM- Schlaf zu den größten registrierten AHI- Werten führt, während sich die Dauer der obstruktiven Ereignisse nicht verändert. Vergleicht man die AHI- Werte für die verschiedenen Kombinationen, so ergibt sich folgende Reihenfolge: AHI in REM- Schlaf und Rückenlage > AHI in Non- REM- Schlaf und Rückenlage > AHI in REM- Schlaf und Seitenlage > AHI in Non- REM- Schlaf und Seitenlage. Die beschriebenen Effekte können auch Eisemann et al. [2012] in ihrer Studie zum Einfluss von Körperlage und Schlafstadium nachweisen. Hier zeigt sich für 50% der Patienten eine Zunahme des AHI um mehr als das Doppelte in REM- Schlaf und für mehr als 60% der Patienten mindestens eine Verdopplung des AHI in Rückenlage. Dabei wird der Körperlage ein größerer Einfluss zugeschrieben als dem Schlafstadium. In der Arbeit von Koo und Mansour [2014] zeigte sich, dass die Dauer obstruktiver Apnoen in REM- Schlaf und in Rückenlage zunimmt.

Entgegen der hier beschriebenen Studien zeigen Siddiqui et al. [2006] in ihrer Arbeit für 50% der Patienten einen höheren AHI im Non- REM- Schlaf als im REM- Schlaf, wobei die Apnoedauern vergleichbar sind. Zu ähnlichen Resultaten gelangen auch Loadsman und Wilcox [2000].

Bekanntermaßen wird die ventilatorische Antwort durch Hypoxie und Hyperkapnie gesteuert, allerdings ist dieser Mechanismus im REM- Schlaf vermindert [Douglas et al. 1982]. Dies erklärt möglicherweise, warum obstruktive Apnoen im REM- Schlaf länger andauern und mit einer signifikant höheren Entsättigung einhergehen [Peppard et al. 2009, Krieger et al. 1997]. Anhand der Körperlage und des Schlafstadiums lassen sich also Vorhersagen zum AHI und zur nächtlichen Sauerstoffsättigung machen und somit indirekte Rückschlüsse hinsichtlich der Höhe des nächtlichen Blutdruckanstiegs ziehen.

4.3 Bewertung der Untersuchungsmethodik/ Einschränkungen und Limitationen

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Phänomen untersucht, welches in der klinischen Praxis beobachtet werden kann, aber bisher kaum erforscht ist.

Eine Limitation dieser Studie liegt trotz der großen Anzahl an Messwerten in der geringen Patientenzahl. Außerdem unterscheidet sich sowohl die Anzahl an untersuchten Bereichen als auch die Anzahl obstruktiver Apnoen zwischen den Patienten. Daher könnten sich die Messwerte der

einzelnen Patienten zu abweichenden Anteilen auf die Gesamtergebnisse auswirken. Um diese Fehlermöglichkeit zu vermeiden, erfolgte die statistische Analyse mit den aus allen betrachteten Bereichen berechneten Mittelwerten.

Aufgrund der kleinen Patientenzahl wurden für die statistische Analyse geeignete nichtparametrischen Verfahren verwendet. Diese bieten zwar eine geringere Teststärke als die parametrischen Testverfahren, sind aber nicht an eine bestimmte Verteilung gebunden. Sofern für einzelne Variablen dennoch eine Normalverteilung zugrunde liegt, ist nur ein geringer Effizienzverlust vorhanden. Daher bieten nichtparametrische Testverfahren unter den hier aufgeführten Voraussetzungen verlässlichere Ergebnisse [Hedderich und Sachs 2016].

Eine wichtige Einschränkung bei der Beurteilung der Ergebnisse dieser Arbeit ist, dass weder die Medikation noch die Komorbiditäten der Patienten bekannt sind. So werden die Reaktionen des autonomen Nervensystems möglicherweise durch Gabe von Beta-Blockern beeinflusst, die dämpfend auf die Aktivität des Sympathikus wirken. Allerdings konnte in Studien nachgewiesen werden, dass zwischen obstruktiver Schlafapnoe und arterieller Hypertonie auch unabhängig von antihypertensiver Medikation ein Zusammenhang besteht [Walia et al. 2014, Martinez- Garcia et al. 2006].

Auch die für die noninvasive, kontinuierliche Blutdruckmessung verwendete PTT- Methode bringt einige Einschränkungen mit sich. Bei der Messung der Pulswelle in Abhängigkeit von der R-Zacke des EKGs entstehen Probleme, wenn diese beispielsweise bei Niedervoltage oder Schenkelblock nicht eindeutig identifizierbar ist. Außerdem können sich bei Hypotonie oder Kreislaufzentralisierung Probleme bei der Identifizierung der peripheren Pulswelle ergeben, die in fehlenden Messwerten resultieren. Außerdem sind die verwendeten Algorithmen zur Berechnung des Blutdrucks eventuell beim Auftreten von Herzrhythmusstörungen oder extremen Blutdruckwerten nicht valide. Insgesamt scheint die Blutdruckmessung mittels PTT anfälliger für Störungen und Artefakte zu sein als die invasive Messung [Bartsch et al. 2010].

Eine weitere, wesentliche Einschränkung der verwendeten Messmethodik liegt in der Rolle der Pulswellengeschwindigkeit begründet. Diese ist vor allem von der Elastizität der Gefäßwand abhängig und wird durch zahlreiche Faktoren beeinflusst, was zu falschen oder fehlenden Messwerten führen kann. Diese wiederum wird von Alter, Geschlecht und Komorbiditäten wie beispielsweise Atherosklerose und Diabetes mellitus beeinflusst. So entstehen bei einer pathologisch verminderten Elastizität möglicherweise falsch hohe Messwerte [Gesche et al. 2012]. Der Einfluss der genannten Faktoren kann durch die zu Beginn der Messung durchgeführte, individuelle Kalibrierung des Blutdrucks vermindert werden.

5.1 Fazit

Zusammenfassend können in der vorliegenden Arbeit dynamische nächtliche Blutdruckveränderungen im Verlauf einer Episode von obstruktiven Apnoen nachgewiesen werden. Dieses Phänomen tritt bei etwa der Hälfte der ursprünglich betrachteten Polysomnographien auf. Wie die Korrelationsanalyse zeigte spielen hierbei insbesondere die Dauer der Entsättigung sowie der Anteil des betrachteten Bereichs, der in Apnoe verbracht wird, durch Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine wichtige Rolle. Darüber hinaus konnte auch für die Kombination aus Rückenlage und REM- Schlaf ein gesteigertes Risiko für einen erhöhten nächtlichen Blutdruck ermittelt werden. Auch der BMI korreliert mit dem AHI, dies ermöglicht jedoch nur indirekte Rückschlüsse auf den Blutdruck. Diese Faktoren sind also wichtige Prädiktoren für einen erhöhten nächtlichen Blutdruck und erlauben damit Rückschlüsse hinsichtlich des individuellen kardiovaskulären Risikos.

Wesentliche Limitationen der vorliegenden Arbeit sind die fehlende Erfassung von Komorbiditäten und Medikation, die die Reaktion des autonomen Nervensystems beeinflussen. Auch die geringe Patientenzahl limitiert den Einsatz und die Aussagekraft statistischer Verfahren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen dennoch eindeutige Hinweise auf die Einflussfaktoren und damit das individuelle kardiovaskuläre Risiko und sollte in weiteren Studien genauer untersucht werden.

6. Literaturverzeichnis

AASM- Task Force [1999]. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep* 22 (5), 667-689.

Allen J. [2007] Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiol Meas* 28, R1-R39.

American Academy of Sleep Medicine [2014]. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) 3rd ed American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois.

Barbe F., Durán- Cantolla J., Sánchez- de- la- Torre M., Martínez- Alonso M., Carmona C., Barceló A., Chiner E., Masa J.F., Gonzalez M., Marín J.M., Garcia- Rio F., Diaz de Atauri J., Terán J., Mayos M., de la Peña M., Monasterio C., del Campo F., Montserrat J.M. [2012] Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Incidence of Hypertension and Cardiovascular Events in Nonsleepy Patients with Obstructive Sleep Apnea. A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 307(20), 2161-2168.

Bartsch S., Ostojic D., Schmalgemeier H., Bitter T., Westerheide N., Eckert S., Horstkotte D., Oldenburg O. [2010] Validation of continuous blood pressure measurements by pulse transit time: a comparison with invasive measurements in a cardiac intensive care unit. *Dtsch Med Wochenschr* 135 (48), 2406-2412.

Bassetti C.L., Milanova M., Gugger M. [2006] Sleep- Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke. Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution and Long- Term Clinical Outcome. *Stroke* 37, 967-972.

Baulmann J., Nürnberger J., Slany J., Schmieder R., Schmidt-Trucksäss A., Baumgart D., Cremerius P., Hess O., Mortensen K., Weber T. [2010] Arterielle Gefäßsteifigkeit und Pulswellenanalyse. Positionspapier zu Grundlagen, Methodik, Beeinflussbarkeit und Ergebnisinterpretation. *Dtsch Med Wochenschr* 135, S4-S14.

Bauters F., Rietzschel E.R., Hertegonne K.B.C., Chirinos J.A. [2016] The Link Between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Resp* 18(1).

Belz G.G. [1995] Elastic Properties and Windkessel Function of the Human Aorta. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 9, 73-83.

Berry R.B., Budhiraja R., Gottlieb D.J., Gozal D., Iber C., Kapur V.K., Marcus C.L., Mehra R., Parthasarathy S., Quan S.F., Redline S., Strohl K.P., Davidson Ward S.L., Tangredi M.M. [2012] Rules for Scoring of Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 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* 8(5), 597- 619.

Calhoun D.A., Jones D., Textor S., Goff D.C., Murphy T.P., Toto R.D., White A., Cushman W.C., White W., Sica D., Ferdinand K., Giles T.D.; Falkner B., Carey R.M. [2008] Resistant Hypertension: diagnosis, evaluation and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 51 (6), 1403-19.

Campbell N.R., Chockalingam C., Fodor J.G., McKay D.W. [1990] Accurate, reproducible measurement of blood pressure. *Can Med Assoc J* 143(1), 19-24.

Campos- Rodriguez F., Martinez- Garcia M.A., de la Cruz- Moron I., Almeida- Gonzalez C., Catalan- Serra P., Montserrat J.M. [2012] Cardiovascular Mortality in Women with Obstructive Sleep Apnea With or Without Continuous Positive Airway Pressure Treatment. A Cohort Study. *Ann Intern Med* 156, 115-122.

Crönlein T., Galetke W., Young P. [2017] *Schlafmedizin 1x1, Praxisorientiertes Basiswissen*. Springer Verlag Berlin Heidelberg. 16-19.

Davies R.J.O.; Belt P.J.; Roberts S.J., Ali N.J., Stradling J.R. [1993] Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 74(3), 1123-1130.

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) [2017] S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/ Schlafstörung- Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörung bei Erwachsenen“. *Somnologie* 20 (Suppl S2), 97–S180.

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) [2020] Teil-Aktualisierung S3- Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie* 24, 176- 208.

Dolan E., Stanton A., Thijs L., Hinedi K., Atkins N., McClory S., Den Hond E., McCormack P., Staessen J.A., O'Brien E. [2005] Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension* 46(1), 156-161.

Douglas N.J., White D.P., Weil J.V., Pickett C.K., Martin R.J., Hudgel D.W., Zwilich C.W. [1982] Hypoxic ventilatory response decreases during sleep in normal men. *Am Rev Respir Dis* 125(3), 286-289.

Eckert D.J., David P.W., Jordan A.M., Malhotra A., Wellman A. [2013] Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea. Identification of Novel Therapeutic Targets. *Am J Resp Crit Care Med* 188 (8), 996- 1004.

Eckert D.J., Malhotra A. [2008] Pathophysiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5, 144-153.

Eckert S. [2006] 100 Jahre Blutdruckmessung nach Riva- Rocci und Korotkoff: Rückblick und Ausblick. *J Hypertonie* 10(3), 7-13.

Ehmke H. [2014] in Pape HC, Kurtz A, Silbermagl S. *Physiologie*. 7. Auflage Georg Thieme Verlag Stuttgart New York. 214- 266.

Eisemann N.A., Westover M.B., Ellenbogen J.M., Bianchi M.T. [2012] The Impact of Body Posture and Sleep Stages on Sleep Apnea Severity in Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 8(6), 655-666.

Findley L.J., Wilhoit S.C., Suratt P.M. [1985] Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 87(4), 432-436.

Floras J.S. [2015] Review Hypertension and Sleep Apnea. *Canadian Journal of Cardiology* 31, 889-897.

Gami A.S., Hodge D.O., Herges R.M.; Olson E.J., Nykodym J., Kara T., Somers V.K. [2007] Obstructive Sleep Apnea, Obesity and the Risk of Incident arterial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 49, 565-71.

Garpestad E., Ringler J., Parker J.A., Remsburg S., Weiss J.W. [1995] Sleep Stage Influences the Hemodynamic Response to Obstructive Apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 152, 199-203.

Gesche H., Grosskurth D., K uchler G., Patzak A. [2012] Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff- based method. *Eur J Appl Physiol* 112, 309-315.

Gj rup P.H., Sadauskiene L., Wessels J., Nyvad O., Strunge B., Pedersen E.B. [2007] Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens* 20(1), 44-52.

Gottlieb D.J., Yenokyan G., Newman A.B., O'Connor G.T., Punjabi N.M., Quan S.F., Redline S., Resnick H.E., Tong E.K., Diener- West M., Sahar E. [2010] Prospective Study of Obstructive Sleep Apnea and Incident Coronary Heart Disease and Heart Failure. The Sleep Heart Health Study. *Circulation* 122, 352-360.

Hedderich J., Sachs L. [2016] *Angewandte Statistik, Methodensammlung mit R*. 15. Auflage, Springer Verlag Berlin Heidelberg

Heinzer R., Vat S., Marques- Vidal P., Marti- Soler H., Andries D., Tobback N., Mooser V., Preisig M., Malhotra A., Waeber G., Vollenweider P., Tafti M., Haba- Rubio J [2015] Prevalence of sleep- disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 3(4), 310-318.

Hennig A., Gesche H., Fietze I., Penzel T., Glos M., Patzak A. [2012] Messung von apnoebezogenen Blutdruckänderungen mittels Pulstransitzeit und Penaz- Prinzip. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 11, 447-454.

Hu X., Fan J., Chen S.; Yin Y., Zrenner B. [2015] The role of continuous positive airway pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens* 17(3), 215-22.

Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A, Quan S.F. for the American Academy of Sleep Medicine. [2007] *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification*, 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine

Joosten S.A., Edwards B.A., Wellman A., Turton A., Skuza E.M., Berger J.B., Hamilton G.S. [2015] The Effect of Body Position on Physiological Factors that Contribute to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 38(9), 1469-1478.

Joosten S.A., Hamza K., Sands S., Turton A., Berger P., Hamilton G. [2012] Phenotypes of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea as confirmed by cluster analysis. *Respirology* 17, 99-107.

Koo B.B., Mansour A. [2014] Correlates of Obstructive Sleep Apnea Duration. *Lung* 192, 185- 190.

Krieger J., Sforza E., Boudewijns A., Zamagni M., Petiau C. [1997] Respiratory Effort During Obstructive Sleep Apnea. Role of Age and Sleep Stage. *Chest* 112(4), 875-884.

Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R. [2002] Age- specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta- analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 360, 1903-13.

Loadsman J.A., Wilcox I. [2000] Is obstructive sleep apnea a rapid movement-predominant phenomenon? *Br J Anesth* 85(3), 54-8.

Mador M.J., Kufel T.J., Magalang U.J., Rajesh S.K., Watve V., Grant B.J. [2005] Prevalence of positional sleep apnea in patients undergoing polysomnography. *Chest* 128, 30-37.

Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F. [2013] ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 34(28), 2159-2219.

Mansukhani M.P., Kara T., Caples S.M., Somers V.K. [2014] Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulation. *Curr Hypertens Rep* 16(9), 476.

Marin J.M., Agusti A., Villar I., Forner M., Nieto D., Carrizo S.J., Barbé F., Vicente E., Wei Y., Nieto F.J., Jelic S. [2012] Association Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *JAMA* 307(20), 2169-2176.

Martinez- Garcia M.A., Capote F., Capos- Rodriguez F., Lloberes P., Diaz de Atauri M.J., Somoza M., Masa J.F., González M., Sacristán L., Barbé F., Durán-Cantolla J., Aizpuru F., Mañas E., Barreiro B., Mosteiro M., Cebrián J.J., de la Peña M., García-Río F., Maimó A., Zapater J., Hernández C., Grau San Marti N., Montserrat J.M, [2013] Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 310 (22), 2407- 2415.

Martinez- Garcia M.A., Gómez- Aldaraví R., Gil- Martínez T., Soler- Cataluña J.J., Bernacér- Alpera B., Román- Sánchez P. [2006] Sleep- disordered breathing in patients with difficult to- control hypertension. *Arch Bronconeumol* 42(1), 14-20.

McNicholas W.T., Bonsignore M.R., and the Management Committee of EU COST ACTION B26 [2007] Sleep Apnea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 29, 156-178.

Middeke M. [2005] Chronopathologie der Hochdruckkrankheit In: Middeke M. Arterielle Hypertonie. Georg Thieme Verlag Stuttgart New York: 65-99.

Mokhlesi B., Finn L.A., Hagen E.W., Young T., Mae Hla K., Cauter E.V., Peppard P.E. [2014] Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Hypertension Results of Wisconsin Sleep Cohort Am J Resp Crit Care Med 190, 1158-1167.

Monahan K., Redline S. [2011] Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. Curr Opin Cardiol 26(6), 541-547.

Muxfeldt E.S., Margallo V.S., Guimaraes G.M., Salles G.F. [2014] Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. Am J Hypertens 27(8), 1069-1078.

Naschitz J.E., Bezobchuk S., Mussafia-Priselac R., Sundick S., Dreyfuss D., Khorshidi I., Karidis A., Manor H., Nagar M., Rubin Peck E., Peck S., Storch S., Rosner I., Gaitini L. [2004] Pulse transit time by R-wave gated infrared photoplethysmography: Review of the literature and personal experience. Journal of Clinical Monitoring and Computing 18, 333-342.

Naughton M.T., Sanner B.M. [2006] Cardiovascular Complications of Sleep- Related Breathing Disorders. In: Randerath WJ, Sanner BM, Somers VK. Sleep Apnea. Current Diagnosis and Treatment. Prog Respir Res. Basel, Karger; Vol. 35, 192-203.

Neuhauser H., Thamm M., Ellert U. [2013] Blutdruck in Deutschland 2008-2011: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 56(5-6), 795-801.

Ohkubo T., Hozawa A., Yamaguchi J., Kikuya M., Ohmori K., Michimata M., Matsubara M., Hashimoto J., Hoshi H., Araki T., Tsuji I., Satoh H., Hisamichi S., Imai Y. [2002] Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24h blood pressure: the Ohasama study. J hypertens 20(11), 2183-2189.

Okabe S., Hida W., Kikuchi Y., Taguchi O., Ogawa H., Mizusawa A., Miki H., Shirato K. [1995] Role of hypoxia on increased blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 20, 28-34.

Oksenberg A., Arons E., Nasser K., Vander T., Radwan H. [2010] REM- related Obstructive Sleep Apnea: The Effect of Body Position. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 6(4), 343-348.

Oksenberg A., Silverberg D.S., Arons E., Radwan H. [1997] Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest* 112, 629-639.

Patzak A., Mendoza Y., Gesche H., Konermann M. [2015] Continuous blood pressure measurement using the pulse transit time: comparison to intra- arterial measurement. *Blood Pressure* 24(4), 217-221.

Pedrosa P., Drager L.F., Gonzaga C.C., Sousa M.G., de Paula L.K., Amaro A.C., Amodeo C., Bortolotto L.A., Krieger E.M.; Bradley T.D., Lorenzi- Filho G. [2011] Obstructive Sleep Apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 58(5), 811-817.

Peppard P.E., Ward N.R., Morell M.J. [2009] The impact of obesity on oxygen desaturation during sleep- disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 180(8), 788-793.

Peppard P.E., Young T., Barnett J.H., Palta M., Hagen E.W., Mahe Hla K. [2013] Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 177(9), 1006-1014.

Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J. [2000] Prospective Study of the association between sleep- disordered breathing and hypertension. *The New England Journal of Medicine* 342(19), 1378-1384.

Pham L.V., Schwartz A.R., Vsevolod X.P. [2018] Integrating loop gain into the understanding of obstructive sleep apnoea mechanisms. *J Physiol* 598 (17), 3819-3820.

Planés C., Leroy M., Fayet G., Aegerter P., Foucher A., Raffestin B. [2002] Exacerbation of sleep- apnea related nocturnal blood pressure fluctuations in hypertensive subjects. *Eur Respir J* 20, 151-157.

Punjabi N.M. [2008] The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5, 136–143.

Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades- Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S., White I.R., Caulfield M.J., Deanfield J.E., Smeeth L., Williams B., Hingorani A., Hemingway H. [2014] Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet* 383, 1899-911.

Rechtschaffen A., Kales A [1968] A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects. US Department of Health, Education, and Welfare Public Health Service – National Institute of Health, Washington DC

Redline S.; Yenokyan G., Gottlieb D.J., Shahar E., O’Connor G.T., Resnick H.E., Diener-West M., Sanders M.H., Wolf P.A., Geraghty E.M., Ali T., Lebowitz M., Punjabi N.M. [2010] Obstructive Sleep Apnea – Hyponea and Incident Stroke. The Sleep Heart Healthy Study. *Am J Crit Care Med* 182, 269-277.

Satoh M., Asayama K., Kikuya M., Inoue R., Tsubota- Utsugi M., Obara T., Murakami K., Matsuda A., Murakami T., Nomura K., Metoki H., Imai Y., Ahkubo T. [2018] Nocturnal Blood pressure decline based on different time intervals and long- term cardiovascular risk: the Ohasama Study. *Clinical and Experimental Hypertension* 40(1), 1-7.

Schmalgemeier H., Bitter T., Bartsch S., Bullert K., Fischbach T., Eckert S., Horstkotte D., Oldenburg O. [2012] Pulse- transit time: validation of blood pressure measurement under positive airway pressure ventilation. *Sleep Breath* 16, 1105-1112.

Schulz R., Grebe M., Eisele H., Mayer K., Weissmann N., Seeger W. [2006] Vaskuläre Folgeerkrankungen bei obstruktiver Schlafapnoe. *Med Klein* 101, 321-327.

Sforza E., Roche F., Thomas-Anterion C., Kerleroux J., Beauchet O., Celle S., Maudoux D., Pichot V., Laurent B., Barthélémy J.C. [2010] Cognitive function and sleep related breathing disorders in a healthy elderly population: the SYNAPSE study. *Sleep* 33(4), 515–521.

Shahar E., Whitney C.W., Redline S., Lee E.T., Newman A.B., Nieto F.J., O'Connor G.T., Boland L.L., Schwart J.E.; Samet JM. [2001] Sleep- Disordered Breathing and Cardiovascular Disease. Cross- sectional Results of the Sleep Heart Healthy Study. *Am J Crit Care Med* 163, 19-25.

Siddiqui F., Walters A.S., Goldstein D., Lahey M., Desai H. [2006] Half of patients with obstructive sleep apnea have a higher NREM AHI than REM AHI. *Sleep Medicine*, 281-285.

Singh P., Larson M.G., Evans J.C., O'Donnell C.J., Levy D. [1998] Reduced heart rate variability and new- onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 32(2), 293-297.

Somers V.K., Dyken M.E., Mark A.L., Abboud F.M. [1993] Sympathetic- nerve activity during sleep in normal subjects. *N Eng J Med* 328(5), 303-307.

Somers V.K., Dyken M.E.; Clary M.P., Abboud F.M. [1995] Sympathetic neural mechanism in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96(4), 1897-1904.

Somers V.K., White D.P., Amin R., Abraham W.T., Costa F., Culebras A., Daniels S., Floras J.S.; Hunt C.F., Olson L.J., Pickering T.G., Russel R., Woo M., Young T. [2008] 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 Institute of Health). *J Am Coll Cardiol* 52(8), 686-717.

Suzuki M., Guilleminault C., Otsuka K., Shiomi T. [1996] Blood Pressure „Dipping“ and „Non- Dipping“ in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. *Sleep* 19(5), 382-387.

Trinder J., Kleiman J., Carrington M., Smith S., Breen S., Tan M., Kim Y. [2001] Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res* 10(4), 253-264.

Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M., Gatteschi C., Benemio G., Boldrini F., Porcellati C. [1990] Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 81(2), 528-536.

Walia H.K., Hong Li M.S., Rueschmann M., Bhatt D.L., Patel S.R., Quan S.F., Gottlieb D.J., Punjabi N.M., Redline S., Mehra R. [2014] Association of Severe Obstructive Sleep Apnea and Elevated Blood Pressure Despite Antihypertensive Medication Use. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 10(8), 835-843.

Weltmann G., Sullivan G., Bredon D. [1964] The continuous measurement of arterial pulse wave velocity. *Med Electron Biol Engng* 2, 145-154.

Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. [2018] ESC/ ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 39 (33), 3021-3104.

Wong M.Y., Pickwell-MacPherson E., Zhang Y. [2009] The acute effects of running on blood pressure estimation using pulse transit time in normotensive subjects. *Eur J Appl Physiol* 107, 169-175.

Xu J., Ding N., Zhang X., Wang N., Sun B., Zhang R., Xie X., Wan Z., Gu Y., Zhang S., Hong Y., Huang M., Meng Z. [2018] Nocturnal B influential factors in severe obstructive sleep apnea patients with hypertension. *Sleep Breath* 22(4), 1045-1052.

Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Bard S. [1993] The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England Journal of Medicine* 328 (17), 1230-1235.

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

Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. [2002] Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165(9), 1217-1239.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Frederike Schwark, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Nächtliche Blutdruckvariationen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe – ein Indikator für das kardiovaskuläre Risiko? Nocturnal blood pressure variations in patients with obstructive sleep apnea - an indicator of cardiovascular risk? selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

[Für den Fall, dass Sie die Forschung für Ihre Promotion ganz oder teilweise in Gruppenarbeit durchgeführt haben:] Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

07.04.2021
Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

Meine Dissertation hat nicht nur mich in den vergangenen Jahren intensiv begleitet.

An dieser Stelle möchte ich allen beteiligten Personen meinen großen Dank aussprechen, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. rer. physiol. Thomas Penzel und Herrn Professor Dr. med. Ingo Fietze für die hervorragende Betreuung und Unterstützung bei der Erstellung der gesamten Arbeit.

Außerdem möchte ich mich bei Dr. Henrike Sczakiel bedanken, die mich auf meinem Weg mit Rat und produktiven Gesprächen begleitet hat.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinem Mann für die technische Unterstützung und die verständnisvolle Begleitung des Erstellungsprozesses.

Meinen Eltern danke ich für ihre Geduld und Ermutigungen während des Studiums und der Arbeit an dieser Dissertation.