

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum CC 12  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

INAUGURAL-DISSERTATION

**WatchPAT-200 und Embletta PDS: Vergleich von diagnostischer  
Aussagekraft und Komfort zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit  
obstruktiver Schlafapnoe und PAP-Therapie**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stefanie Kühn  
geb. Knorre

aus Dresden

Datum der Promotion: 25.11.2022

*Für meine Familie, der ich alles verdanke.*

*Und für Alex, der zu den Sternen gegangen ist.*

## **VORWORT**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden bereits veröffentlicht in:

Schöbel C, Knorre S, Glos M, Garcia C, Fietze I, Penzel T. Improved follow-up by peripheral arterial tonometry in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea and persistent excessive daytime sleepiness, *Sleep and Breathing*, 2018.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>TABELLENVERZEICHNIS</b>	<b>III</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>IV</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b>	<b>V</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>VIII</b>
<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1. OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE	1
1.2. DIAGNOSTISCHE MITTEL ZUR VERLAUFSKONTROLLE DER OSA	13
1.3. KLINISCH WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNG	16
<b>2. METHODIK</b>	<b>17</b>
2.1. STUDIENTEILNEHMER	17
2.2. STUDIENPROTOKOLL	17
2.3. MESSINSTRUMENTE	19
2.4. ANALYSE DER POLYGRAPHISCHEN DATEN	24
2.5. VERWENDETE STATISTISCHE VERFAHREN	26
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>27</b>
3.1. STUDIENPOPULATION	27
3.2. TRAGEKOMFORT UND PATIENTENZUFRIEDENHEIT	30
3.3. SCHLAFBEZOGENE KARDIORESPIRATORISCHE PARAMETER	32
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>46</b>
4.1. METHODIK	46
4.2. EPIDEMIOLOGISCHE UND PATIENTENBEZOGENE DATEN	47
4.3. ERGEBNISSE	47
4.4. AUSGEWÄHLTE PATIENTENFÄLLE	52
4.5. SCHLUSSFOLGERUNG	53
<b>5. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>54</b>
<b>ANHANG</b>	<b>67</b>
<b>EIDESSTÄTTLICHE VERSICHERUNG</b>	<b>71</b>

<b>ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN</b>	<b>72</b>
<b>CURRICULUM VITAE</b>	<b>73</b>
<b>PUBLIKATIONSLISTE</b>	<b>75</b>
<b>DANKSAGUNG</b>	<b>76</b>

## TABELLENVERZEICHNIS

<b>TABELLE 1:</b> PRÄDIKTOREN UND AUSLÖSENDE FAKTOREN DER OBSTRUKTIVEN SCHLAFAPNOE .....	4
<b>TABELLE 2:</b> GÄNGIGE THERAPIEOPTIONEN DER OBSTRUKTIVEN SCHLAFAPNOE .....	9
<b>TABELLE 3:</b> ÜBERSICHT ÜBER DIE VERWENDETE KONFIGURATION DES EMBLETTA PDS SYSTEMS .....	19
<b>TABELLE 4:</b> INSTRUKTION ZUR AUSWERTUNG DES MODIFIZIERTEN PSQ-18.....	23
<b>TABELLE 5:</b> DEMOGRAFISCHE DATEN DER STUDIENTEILNEHMER .....	28
<b>TABELLE 6:</b> ERMITTELTE PARAMETER DER POLYGRAPHISCHEN MESSUNGEN.....	33
<b>TABELLE 7:</b> 2X2-TAFEL ZUM VERGLEICH DER AH-INDICES ZWISCHEN EMBLETTA (VISUELLE AUSWERTUNG) UND WP200.....	37
<b>TABELLE 8:</b> 3X3-TAFEL ZUM VERGLEICH DER AH-INDICES ZWISCHEN EMBLETTA (VISUELLE AUSWERTUNG) UND WP200.....	37
<b>TABELLE 9:</b> 2X2-TAFEL ZUM VERGLEICH DER OD-INDICES ZWISCHEN EMBLETTA (VISUELLE AUSWERTUNG; 4%) UND WP200.....	42
<b>TABELLE 10:</b> KORRELATIONSWERTE DER VON EMBLETTA UND WP200 ERFASSTEN KARDIORESPIRATORISCHEN PARAMETER.....	45

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

<b>ABBILDUNG 1:</b> SCHLAFSPZIFISCHE BAHNUNG UND GENESE VON AROUSALS .....	6
<b>ABBILDUNG 2:</b> AFFERENZEN IM SCHLAF UND VERSCHIEDENE AROUSAL-ANTWORTEN .....	7
<b>ABBILDUNG 3:</b> THERAPIEALGORITHMUS ZUR BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT OBSTRUKTIVER SCHLAFAPNOE .....	11
<b>ABBILDUNG 4:</b> EMBLETTA PDS POLYGRAPHIE-SYSTEM .....	20
<b>ABBILDUNG 5:</b> SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES APPLIZIERTEN EMBLETTA-SYSTEMS AM PATIENTEN .....	20
<b>ABBILDUNG 6A UND B:</b> AM HANDGELENK BEFESTIGTES WP200 VOR (A) UND NACH APPLIKATION DES PAT-SENSORS UND OXIMETERS (B).....	21
<b>ABBILDUNG 7:</b> EXEMPLARISCHER 5 MINUTEN-AUSSCHNITT EINER EMBLETTA PDS-AUSWERTUNG.....	24
<b>ABBILDUNG 8:</b> EXEMPLARISCHER AUSSCHNITT EINER WATCHPAT-MESSUNG IN zzzPAT.....	25
<b>ABBILDUNG 9:</b> BOX-PLOT ZUM VERGLEICH DER PSQ-18 SCORES FÜR EMBLETTA UND WP200.....	30
<b>ABBILDUNG 10:</b> BOX-PLOT ZUM VERGLEICH DES GERÄTEKOMFORTS FÜR EMBLETTA UND WP200 .....	31
<b>ABBILDUNG 11:</b> BALKENDIAGRAMM ZUM VERGLEICH DES GERÄTEKOMFORTS FÜR EMBLETTA UND WP200 .....	32
<b>ABBILDUNG 12:</b> PUNKTEDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER KORRELATION DER ERMITTELTEN AH- INDICES VON EMBLETTA (VISUELLE AUSWERTUNG) UND WP200.....	35
<b>ABBILDUNG 13:</b> BOX-PLOT ZUM VERGLEICH DER ERMITTELTEN AH-INDICES VON EMBLETTA UND WP200 .....	36
<b>ABBILDUNG 14:</b> BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM ZUM VERGLEICH DER ERMITTELTEN AH-INDICES ZWISCHEN WP200 UND EMBLETTA.....	38
<b>ABBILDUNG 15:</b> PUNKTEDIAGRAMM ZUR DARSTELLUNG DER KORRELATION DER ERMITTELTEN OD- INDICES VON EMBLETTA (VISUELLE AUSWERTUNG) UND WP200.....	40
<b>ABBILDUNG 16:</b> BOX-PLOTS ZUM VERGLEICH DER VON EMBLETTA UND WP200 GEMESSENEN OD- INDICES .....	41
<b>ABBILDUNG 17:</b> BLAND-ALTMAN-DIAGRAMM ZUM VERGLEICH DES ODI ZWISCHEN WATCHPAT-200 UND EMBLETTA PDS .....	42
<b>ABBILDUNG 18:</b> BOX-PLOT ZUM VERGLEICH DER DIFFERENZEN VON AHI UND ODI ZWISCHEN WP200 UND EMBLETTA .....	43
<b>ABBILDUNG 19:</b> PUNKTEDIAGRAMM ZUM VERGLEICH DER MITTLEREN HERZFREQUENZ SOWIE MINIMALEN UND MITTLEREN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG ZWISCHEN EMBLETTA UND WP200.....	44

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatic positive airway pressure
ARAS	Aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
BiPAP	Bilevel PAP
BMI	Body-Mass-Index
BPH	Benigne Prostatahyperplasie
BUB	Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease / Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous positive airway pressure
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulografie
ESS	Epworth-Sleepiness-Scale
FDA	Food and Drug Administration
HF	Herzfrequenz
ICC	Intraklassen-Korrelation
ICSD	Internation Classification of Sleep Disorders
IGeL	Individuelle Gesundheitsleistung
NREM	Non-REM
NSHG	Neurostimulationsverfahren des N. hypoglossus
ODI	Oxygen-Desaturation-Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PAP	Positive airway pressure
PAT	periphere arterielle Tonometrie
PDS	Portable Diagnostic System
PG	Polygraphie
PLMI	Periodic Limb Movement Index
PSG	Polysomnographie
PSQ	Patient Satisfaction Questionnaire

RDI.....	Respiratory Disturbance Index
REM.....	Rapid Eye Movement
RERA.....	Respiratory Effort related Arousal
RLS.....	Restless-Legs-Syndrom
SBAS.....	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SD.....	Standard Deviation / Standardabweichung
TRT.....	Total Recording Time
TST.....	Total Sleep Time
UARS.....	Upper Airway Resistance Syndrome
UPS.....	Unterkieferprotrusionsschiene
VNS.....	vegetatives Nervensystem
VST.....	Valid Sleep Time
WP200.....	WatchPAT-200

## ZUSAMMENFASSUNG

Schlafmedizinische Verlaufskontrollen von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) unter Therapie mit nächtlicher Überdruckbeatmung (positive airway pressure, PAP) sind notwendig, da der OSA-Schweregrad unter Therapie variieren kann. Infolgedessen wird in Deutschland eine jährliche Verlaufskontrolle empfohlen. In diesem Rahmen ist die PSG im Schlaflabor zu teuer und zeitaufwändig sowie mit einer langen Wartezeit verbunden. Daher ist eine ambulante Polygraphie das Mittel der Wahl. Diese Arbeit untersucht die Wirksamkeit und den Komfort eines tragbaren Polygraphie-Systems, dem WatchPAT-200, basierend auf dem Messprinzip der peripheren arteriellen Tonometrie (PAT) im Vergleich zu Embletta PDS, einem standardmäßig verwendeten 6-Kanal-Polygraph, für Verlaufskontrollen bei OSA-Patienten unter PAP-Therapie.

Neunundvierzig Patienten (39 Männer; Alter:  $66,3 \pm 10,5$  Jahre; BMI:  $30,5 \pm 5,3$  kg / m<sup>2</sup>) mit einer Mindesttherapiezeit von 6 Monaten wurden an zwei aufeinanderfolgenden Nächten mit WP200 und Embletta zu Hause einer polygraphischen Untersuchung unterzogen. Die Probanden füllten einen modifizierten PSQ-18-Fragebogen aus und bewerteten den Komfort der Geräte anhand Schulnoten-Skala. Alle Aufzeichnungen wurden mit Hilfe der jeweils zugehörigen Software automatisch ausgewertet. Darüber hinaus wurden die Embletta-Aufzeichnungen visuell ausgewertet und die WP200-Messungen basierend auf der „total recording time“ (TRT), analog zu den Embletta-Messungen, neu berechnet.

In puncto Komfort haben die Patienten das WP200 gegenüber Embletta favorisiert. Hinsichtlich der Wirksamkeit zeigten WP200 und Embletta eine mäßige bis geringe Übereinstimmung für den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und den Oxygen-Desaturations-Index (ODI), wobei Intraklassen-Korrelationen (ICC) sowie Bland-Altman-Analysen verwendet wurden. WP200 verzeichnete im Durchschnitt einen höheren AHI als Embletta, was mit der Nacht-zu-Nacht-Variabilität, der Körperposition und der Art und Weise der Atemmessung durch Embletta zusammenhängen könnte. Darüber hinaus ermittelte WP200 im Durchschnitt einen niedrigeren ODI als Embletta. Das WP200 kann eine komfortable und adäquate Schlafmessung im Rahmen von ambulanten Verlaufskontrollen bei OSA-Patienten mit PAP-Therapie bieten.

## ABSTRACT

Follow-up sleep study of PAP-treated OSA patients is clinically important since OSA severity can increase under therapy. As a consequence annual follow-up is recommended in Germany. Sleep lab based PSG for follow-up is expensive, time-consuming; with long waiting lists. Thus home sleep testing is the preferred approach. This study aims to assess the comfort and efficacy of a portable monitoring device based on peripheral arterial tonometry (WatchPAT-200) compared to Embletta PDS, a regularly used six channel device for follow-up studies in patients with obstructive sleep apnea (OSA) treated with PAP therapy.

Forty-nine subjects (39 male; age:  $66.3 \pm 10.5$  years; body mass index:  $30.5 \pm 5.3$  kg/m<sup>2</sup>), using PAP treatment for at least 6 months, underwent home sleep testing on two consecutive nights with either WP200 first and Embletta second or reverse. Subjects completed a modified PSQ-18 questionnaire and scored comfort of the devices using a “school grade”. All recordings were automatically analyzed, additionally Embletta recordings were visually scored, and WP200 recordings were recalculated based on TRT.

Regarding comfort patients clearly favored the WP200 over Embletta. Regarding efficacy WP200 and Embletta showed moderate to low agreement for AHI and ODI respectively, using intra-class correlation and Bland-Altman analysis. WP200 tended to score more respiratory events than Embletta, which may be related to night-to-night variability, body position, and way of air flow measurement by Embletta. On average WP200 scored ODI lower than Embletta.

The WP200 may offer a comfortable and adequate home sleep testing for the follow-up of PAP treated OSA patients.

*Clinical Trial Registration:*

German clinical trial registry ([www.germanctr.de](http://www.germanctr.de)) No: DRKS00007705

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE

### DEFINITION

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) bzw. das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist die häufigste Form der schlafbezogenen Atmungsstörungen. Die International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3) stellt zwei Definitionen zur Verfügung.

1. Ein OSAS besteht dann, wenn ein  $AHI > 15/h$  (vorwiegend obstruktive Apnoen, Hypopnoen oder RERAs von jeweils mindestens 10 s Dauer) Schlafzeit vorliegt. Dies kann entweder per Polysomnographie (PSG) oder ambulanter Methode gemessen werden. Es wird darauf hingewiesen, dass bei der ambulanten Messung die Anzahl der respiratorischen Ereignisse oft unterschätzt wird, da keine Messung von Schlafzeit und respiratorischen Ereignissen mit Arousal (RERAs und partiell Hypopnoen) erfolgt.
2. Ein OSAS besteht auch bei Vorliegen eines  $AHI \geq 5/h$  (überwiegend obstruktive Ereignisse einschließlich obstruktiver und gemischter Apnoen, Hypopnoen oder RERAs von jeweils mindestens 10 s Dauer) Schlafzeit in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik oder relevanten Komorbidität. Es bestehen die bereits genannten Einschränkungen hinsichtlich der ambulanten Messmethode. Es muss mindestens eines der folgenden Symptome auftreten: a) Schläfrigkeit, nicht-erholsamer Schlaf, Fatigue oder Insomnie, b) Erwachen mit Atemnot, nach Luft japsen oder würgen, c) Bettpartner berichtet über gewohnheitsmäßiges Schnarchen, Atempausen oder beides und/oder d) bereits vorhandene Diagnose einer Hypertonie, einer affektiven Störung oder kognitiven Dysfunktion, einer koronaren Herzerkrankung oder einer Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Apoplex oder eines Diabetes mellitus Typ 2.<sup>1</sup>

Der Schweregrad des OSAS ist abhängig von der Ausprägung der Tagesschläfrigkeit, des AHI und/oder der nächtlichen Sauerstoffentsättigungen. Im Allgemeinen gilt die folgende Schweregradeinteilung: milde OSA/OSAS (AHI zwischen 5 und 15 Ereignissen pro Stunde), mittelgradige OSA/OSAS (AHI zwischen 15 und 30 Ereignissen pro Stunde) und schwergradiges OSAS (AHI > 30 Ereignisse pro Stunde).

## EPIDEMIOLOGIE

Die Prävalenz der OSA zeigt insgesamt und weltweit eine steigende Tendenz. Während der ersten richtungsweisenden Untersuchung, der Wisconsin Sleep Cohort Study von 1993, noch einstellige Prozentangaben zu entnehmen waren (die geschätzte Prävalenz der OSA lag in dieser Studie bei 9% bei Männern und 4% bei Frauen zwischen 30 und 60 Jahren, definiert als  $AHI \geq 15$  Ereignisse/h)<sup>2</sup>, zeigen neuere Untersuchungen deutlich höhere Prävalenzdaten. Seneratna und Kollegen veröffentlichten im Jahr 2016<sup>3</sup> eine Literaturarbeit mit 24 populationsbasierten Studien der letzten 4 Jahrzehnte überwiegend aus Europa und Nordamerika. Angegeben wird eine Prävalenz von 9-38% in der Allgemeinbevölkerung (13-33% bei Männern und 6-19% bei Frauen), wobei eine deutliche Zunahme mit steigendem Alter zu verzeichnen ist. Die zuletzt veröffentlichte Literaturarbeit von Benjafield et al. aus 2019<sup>4</sup> schätzte erstmals die Prävalenz der OSA in der Weltbevölkerung. Basierend auf den bis Februar 2019 veröffentlichten Publikationen ermittelten die Autoren 17 Prävalenzstudien (bezogen auf die Allgemeinbevölkerung) aus 16 Ländern, bei denen die Diagnose OSA mittels objektiver Testung, PSG oder PG und den Scoring-Kriterien der AASM von 2012, erfolgte. Für Länder, aus denen keine Daten vorlagen, wurde die Prävalenz anhand der vorherrschenden Demografie extrapoliert. Die Autoren konzentrierten sich dabei auf die Altersgruppe zwischen 30 und 69 Jahren, da für diese Bevölkerungssubgruppe in den selektierten Arbeiten die meisten Daten verfügbar waren. Es wurde geschätzt, dass weltweit ca. 936 Millionen Menschen zwischen 30 und 69 Jahren an einer OSA (mit oder ohne Symptome, definiert als  $AHI > 5$  Ereignissen pro Stunde) leiden, davon ca. 425 Millionen (> 45 %) an einer mittel- bis schwergradigen Form mit einem  $AHI > 15$  Ereignissen pro Stunde. Dabei wurden auch die Daten der deutschen Study of Health in Pomerania (SHIP-Trend)<sup>5</sup> inkludiert, die 2018 von Fietze und Kollegen publiziert wurde. In dieser Studie wurden 1208 Teilnehmer aus der allgemeinen Bevölkerung zwischen 20 und 81 Jahren mittels PSG untersucht. 46% der Teilnehmer (59% der Männer, 33% der Frauen) wiesen einen  $AHI \geq 5$  Ereignisse pro Stunde, 21% der Teilnehmer (30% der Männer, 13% der Frauen) einen  $AHI \geq 15$  Ereignisse pro Stunde auf. Die geschätzte Prävalenz des OSAS (definiert als  $AHI \geq 5$  Ereignisse pro Stunde plus einem ESS-Punktwert  $> 10$ ) lag bei 6% der Teilnehmer (10% der Männer, 3% der Frauen).

## PATHOPHYSIOLOGIE

Die OSA ist gekennzeichnet durch repetitive Phasen von totaler oder partieller Einengung der pharyngealen Atemwege im Schlaf mit konsekutiven Atmungsstörungen in Form von Apnoen (kompletten Atempausen  $\geq 10$  s Dauer), Hypopnoen (einer Reduktion der Ventilation um mindestens 30% der Baseline) oder Atmungsereignissen mit Arousal (Respiratory-effort related arousal = RERAs).<sup>6</sup> Die Ursache liegt in einer abschnittswisen funktionellen Instabilität des oberen Atemweges<sup>7</sup>, bedingt durch die u.a. für die Entwicklung der menschlichen Artikulation erforderliche pharyngeale Länge und Beweglichkeit zur Formung eines Resonanzraumes. Im Gegensatz zum Nasenraum und den unteren Atemwegen, die durch feste knorpelige bzw. knöcherne Strukturen Stabilität erhalten, fungiert im Rachenbereich nur die lokoregionäre Muskulatur als Stabilisator. Kann während der Inspiration die Offenhaltung bzw. Durchgängigkeit durch die pharyngeale Muskulatur nicht mehr gewährleistet werden, kommt es zu Vibrationen, dem Schnarchen, oder zu einer zunehmenden Einengung des Atemweges bis hin zur obstruktiven Apnoe.<sup>7</sup> Pathophysiologisch spielen nun mehrere Faktoren eine Rolle. Der inspiratorische Unterdruck sowie der positive Druck des umliegenden Gewebes durch u.a. Fetteinlagerungen und Weichteilgewebe begünstigen die Kollapsibilität des Pharynx. Demgegenüber stehen die Komponenten, die für die Durchgängigkeit des oberen Atemweges sorgen, allen voran die Aktivität der dilatatorisch wirksamen Rachenmuskulatur. Im Wachzustand besteht bis auf wenige Ausnahmen ein Übergewicht der dilatierenden Muskulatur. Während des Schlafs vermindern sich jedoch die motorische Innervation der Muskulatur sowie die neuromuskulären Reflexe, sodass der Widerstand im oberen Atemweg ansteigt. Bei OSA-Patienten verengen sich die oberen Atemwege so stark, dass es zu Obstruktionen kommt.<sup>6</sup>

Mehrere Faktoren tragen zur Obstruktionsneigung des oberen Atemweges bei OSA-Patienten bei. Dazu zählen u.a. die Anatomie der pharyngealen Strukturen, die Enge der oberen Atemwege, die muskuläre Dysfunktion während des Schlafs sowie die neuromuskuläre Degeneration. Tabelle 1 zeigt einen Überblick über einige wichtige Prädiktoren bzw. Faktoren, die eine OSA auslösen oder begünstigen können.<sup>8</sup> In Folge der reduzierten oder pausierten Ventilation während der Hypo- oder Apnoen kommt es zu regelmäßigen Sauerstoffentsättigungen im Blut, wiederholten Arousals und sympathischer Aktivierung<sup>9</sup>, wodurch die Rachenmuskulatur wieder aktiviert und die oberen Atemwege erneut geöffnet werden. Die daraus resultierende Schlaffragmentation führt zu einer Störung der physiologischen Schlafstruktur. Die Tief- und REM-Schlafanteile reduzieren sich. In Folge dessen geht die Erholungsfunktion des Schlafs verloren und die Patienten berichten über erhöhte Tagesschläfrigkeit mit Einschlafneigung vor allem in monotonen Situationen.<sup>6</sup>

**Tabelle 1:** Prädiktoren und auslösende Faktoren der obstruktiven Schlafapnoe

ALLGEMEINE FAKTOREN	→ Männliches Geschlecht <sup>3,5</sup> → Alter <sup>3,5,10,11</sup> → BMI <sup>3,5,12,13</sup> → Alkoholkonsum <sup>5,14</sup> und Sedativa <sup>7</sup> (Erschlaffung der Pharynxmuskulatur) → Genetik <sup>15</sup>
REDUZIERTE WEITE DES OBEREN ATEMWEGS	→ spezifische anatomische Gegebenheiten (vergrößerte Tonsillen <sup>16</sup> , Mikro- oder Retrognathie <sup>17</sup> ) → nasale Obstruktion (Septumdeviation, Muschelhyperplasie) <sup>8</sup>
MECHANISCHE FAKTOREN	→ Rückenlage <sup>18</sup> → erhöhter Atemwegswiderstand durch allgemein engeren Pharynx OSA Patienten <sup>8</sup>
MUSKELFUNKTION DES OBEREN ATEMWEGS	→ abnorme Dilatatoraktivität durch neurogene Degeneration <sup>19,20</sup>
REFLEXE DES OBEREN ATEMWEGS	→ gestörte reflektorische Muskelaktivierung <sup>21 22</sup> → pharyngeale Neuropathie (sensorische Störung, die die Effektivität der pharyngealen Schutzreflexe beeinträchtigen kann) <sup>23</sup>
INFLAMMATION	→ Schwellung der Pharynxschleimhaut infolge einer tabakrauchbedingten chronischen Entzündung <sup>24</sup> → Chronische Entzündung und Denervierung der Pharynxmuskulatur <sup>25</sup>
HORMONELLER EINFLUSS	→ Menopause bei Frauen <sup>26,27</sup> → Leptin als Einflussfaktor für die neuromechanische Kontrolle des oberen Atemwegs <sup>28</sup>

Adaption nach Deegan et al.<sup>8</sup>

## **ROLLE DES SYMPATHIKOTONUS**

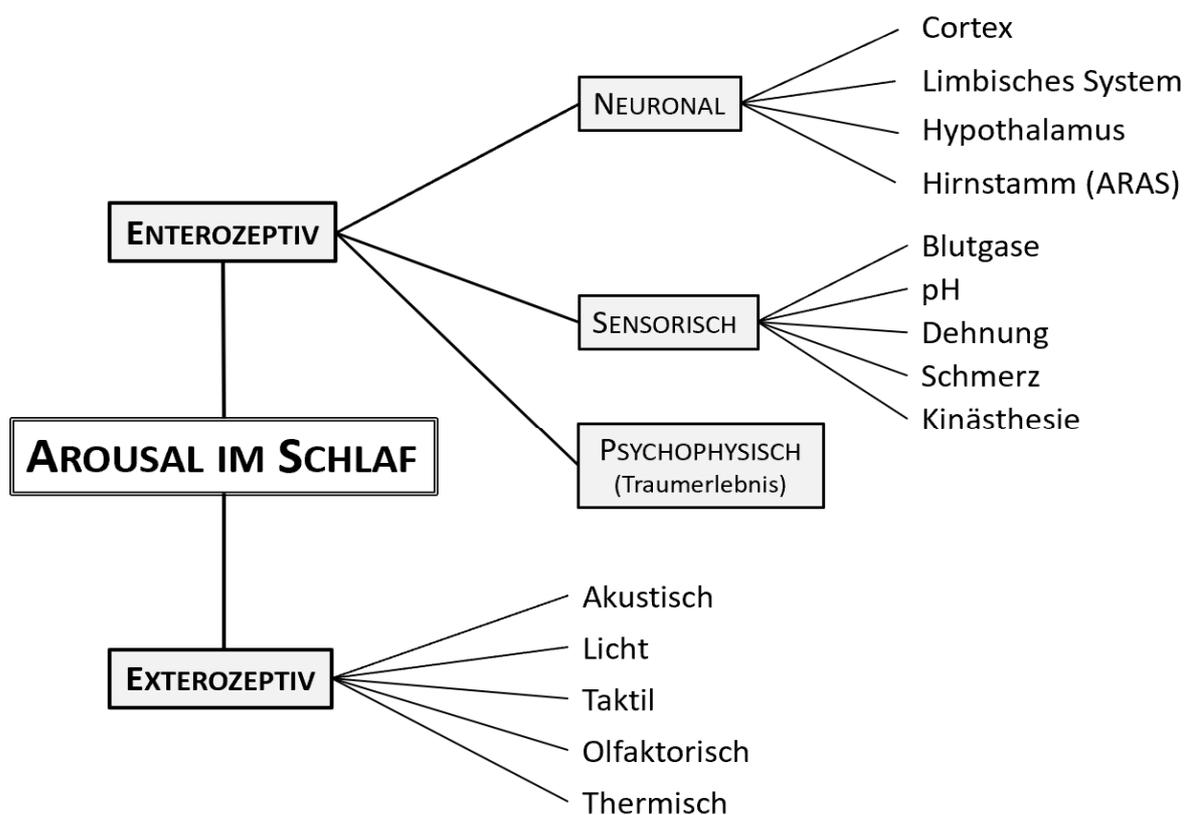
Das sympathische Nervensystem als Teil des vegetativen Nervensystems und Gegenspieles des Parasympathikus reguliert mit Hilfe der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin  $\alpha$ - und  $\beta$ -Rezeptoren und steuert auf diese Weise eine Vielzahl an Körperfunktionen, u.a. das Herz-Kreislauf-System. Während des NREM-Schlafs nimmt die Sympathikusaktivität mit zunehmender Schlaftiefe ab. Im REM-Schlaf ist sie gegenüber dem Wachzustand gesteigert. So unterliegen Blutdruck und Puls schon beim Schlafgesunden ausgeprägten Schwankungen entsprechend der Aktivität des autonomen Nervensystems.<sup>17</sup> Auch Änderungen der Schlafqualität und -quantität erhöhen die sympathische Aktivität.<sup>29</sup> Bei OSA-Patienten ist die Sympathikusaktivität im Schlaf deutlich gesteigert. Repetitive Hypoxämien werden an peripheren Chemorezeptoren im Glomus aorticum und bilateral im Glomus caroticum registriert, Hyperkapnien an zentralen Chemosensoren in der Medulla oblongata. Die apnoeterminierenden Arousals sind ein weiterer, erheblicher Stimulus für das sympathische Nervensystem. Es folgt eine sympathische Aktivierung, was u.a. zu einer Vasodilatation in Herz- und Skelettmuskulatur sowie einer Vasokonstriktion peripherer Gefäße (z.B. in Haut, Darm und Nieren, aber auch in den Fingern) führt. Die Herzfrequenz und der periphere Widerstand steigen kurzfristig an, bevor sich nach Wiedereinsetzen der Ventilation Hypoxämie, Hyperkapnie und Sympathikusaktivität regulieren. Untersuchungen haben gezeigt, dass die Sympathikusaktivität bei OSAS-Patienten auch tagsüber gesteigert ist<sup>30,31</sup>, wobei es sich vermutlich um eine langfristige Adaption an die zahlreichen kurzzeitigen Aktivierungen des autonomen Nervensystems handelt.<sup>32</sup> Die repetitiven Arousals und die wiederholte Aktivierung des sympathischen Nervensystems führen zu einer Ausschüttung von Stresshormonen, der Patient ist während des Schlafs ausgeprägten Fluktuationen von u.a. Herzfrequenz, Blutdruck und intrathorakalem Druck ausgesetzt.<sup>33,34</sup> Diese über Jahre ablaufenden Störungen führen zu Schäden am Herz-Kreislauf-System, u.a. in Form von arterieller Hypertonie, Atherosklerose, Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Apoplex.<sup>6</sup>

## **AROUSALS**

Arousals im Wachzustand sind zentralnervöse Aktivierungsvorgänge und durch eine Vielzahl an möglichen Stimuli (u.a. akustische, visuelle, neuronale, vegetative, motorische, kognitive Reize) charakterisiert. Sie werden definiert als zeitlich begrenzte Zustandsänderungen, die den Organismus von einem niedrigen Erregungsniveau auf ein höheres anheben. Im Schlaf haben Arousals eine Unterbrecher-Wirkung und führen zu einer partiellen, passageren oder vollständigen Weckreaktion.<sup>35</sup> Arousals bzw. die Aktivierbarkeit des Organismus im Allgemeinen gewährleisten die Reversibilität des Schlafs- andernfalls wäre er identisch mit einem Koma- und stellen somit

die Verbindung des Schlafenden zur Außenwelt dar.<sup>36</sup> Als Elemente des physiologischen Schlafablaufs sind Arousals an der Regulation und Homöostase des Schlafes beteiligt, ca.15-20 pro Stunde Schlafzeit gelten als physiologisch.<sup>6</sup> Eine weitere Funktion der Arousals ist die Adaptation des endogen gesteuerten Schlafprozesses an interne und externe Erfordernisse.<sup>37</sup> Die Reizverarbeitung findet unter physio- und pathophysiologischen Bedingungen über extero- oder enterozeptive Stimuli statt. Die Exterozeption wird dabei schlafstadienabhängig gefiltert, während die Enterozeption hierarchisch gegliedert ist.<sup>35</sup>

Abbildung 1 zeigt einen Überblick über die Genese von Arousals.

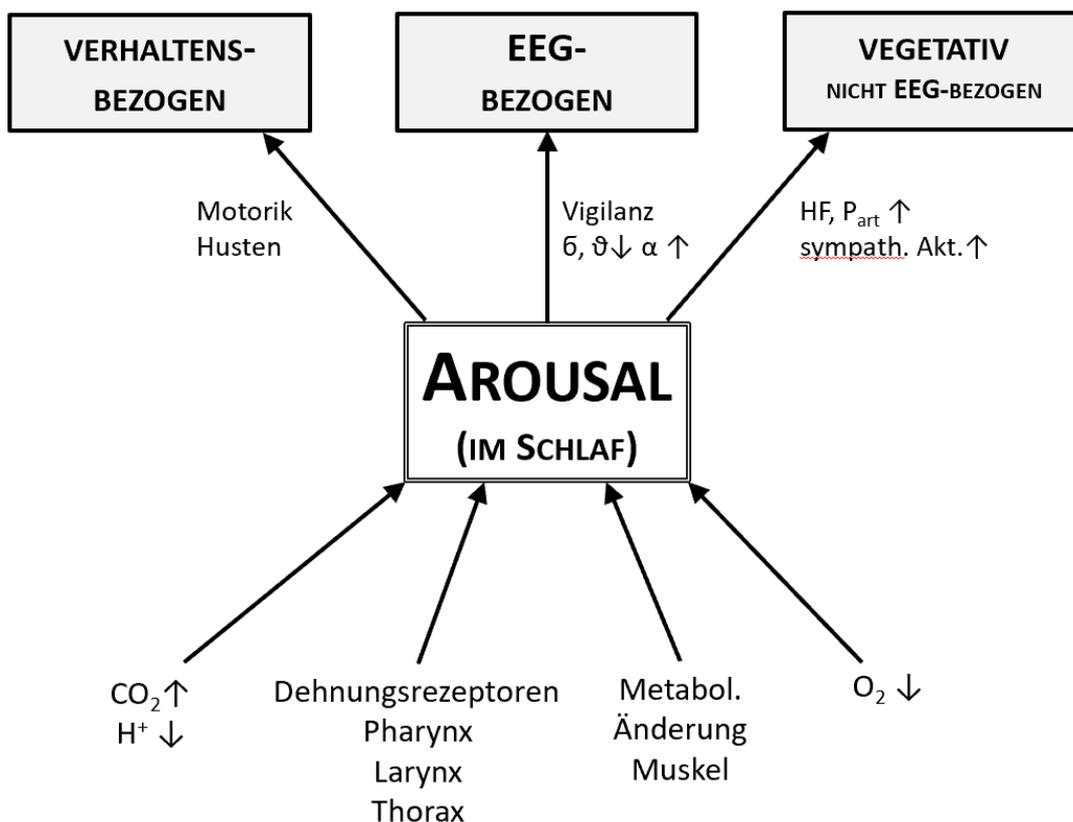


**Abbildung 1:** Schlafspezifische Bahnung und Genese von Arousals

Adaption nach Raschke et al.<sup>35</sup>

Bei der sensorischen Reizverarbeitung werden drei verschiedene Arousal-Muster als Reizantwort beobachtet (Abbildung 2):

1. EEG-Arousal, das kortikal nachweisbar ist über eine Abnahme von Theta- und Delta-Aktivität oder Zunahme von Alpha-Frequenzen  $> 16$  Hz von zeitlich begrenzter Dauer.
2. Vegetatives Arousal als Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg, Zunahme des Sympathikustonus, Änderung im Atemmuster und zerebraler Durchblutung, endokrine Hormonfreisetzung, etc. Dieses Arousal kann auch ohne EEG-Arousal auftreten.
3. Verhaltensänderungen mit Extremitäten- und Ganzkörperbewegungen, Lagewechsel, verschiedene stereotype motorische Muster, antiobstruktiver oder auch lebensrettender Husten, Thermoverhaltensregulation, etc. Solche motorischen Arousals sind in der Regel von EEG- und/oder vegetativen Arousals begleitet.



**Abbildung 2:** Afferenzen im Schlaf, die zu verschiedenen Arousal-Antworten führen

Adaption nach Raschke et al.<sup>35</sup>

## KLINIK

Das klinische Bild der OSA bzw. des OSAS ist vielgestaltig und lässt sich in unmittelbar schlafbezogene Symptome, Beschwerden im Zusammenhang mit dem fragmentierten Schlaf und sekundäre Symptome durch entsprechende Folgeerkrankungen einteilen.

Zu den schlafbezogenen Symptomen zählen in erster Linie Phänomene, die häufig nicht Patienten selbst, sondern vom Bettpartner beobachtet und berichtet werden. Dazu gehören in erster Linie lautes und unregelmäßiges Schnarchen sowie wahrnehmbare Unregelmäßigkeiten der Atmung bis hin zu Atempausen. Häufig sind diese sozial störenden und zum Teil den Bettpartner verängstigenden Symptome der Anlass für eine ärztliche Konsultation.<sup>7</sup> Weitere mögliche Beschwerden sind nächtliches Aufschrecken mit kurzzeitiger Atemnot, nächtliche Palpitationen, Nykturie, Nachtschweiß, Enuresis, morgendliche Schlaftrunkenheit und nächtliche bzw. morgendliche Kopfschmerzen.<sup>38</sup> Insomnische Beschwerden mit häufigem nächtlichem Erwachen finden sich meist bei Frauen zu Beginn der Erkrankung.

Die daraus resultierende Störung der Schlafarchitektur kann zu Symptomen des nicht erholsamen Schlafs führen. Leitsymptom ist hier die Hypersomnie, eine gesteigerte Tagesmüdigkeit und -schläfrigkeit bis hin zu unfreiwilligem Einschlafen.<sup>6</sup> Tagesschläfrigkeit verursacht Leistungsdefizite und beeinträchtigt im Laufe der Erkrankung u.a. die kognitive Leistungsfähigkeit, die soziale Kompatibilität und die Lebensqualität.<sup>38-41</sup> Es gibt Studien, die einen Zusammenhang zwischen OSA und einer erhöhten Unfallwahrscheinlichkeit aufzeigen konnten<sup>42,43</sup>, wobei diese durch eine effektive Therapie jedoch substantiell reduziert werden kann.<sup>44</sup> Weitere mögliche Symptome sind Erschöpfung, Impotenz und depressive Störungen.<sup>38</sup>

Neben den subjektiven Beschwerden spielen auch die gesundheitlichen Langzeitfolgen der Erkrankung eine Rolle. Die OSA ist mit einer Vielzahl an kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen bzw. Störungen vergesellschaftet.<sup>7</sup> Es konnte ein Zusammenhang von OSA und einem erhöhten Risiko für Bluthochdruck, Vorhofflimmern, Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus Typ 2, Depressionen, maligne Erkrankungen sowie Mortalität nachgewiesen werden.<sup>34,45-51</sup>

## THERAPIE UND VERLAUF

Die Therapie der OSA richtet sich nach Schweregrad, klinischer Symptomatik, individueller Ausprägung (z.B. Lageabhängigkeit) und ggf. vorliegenden Begleiterkrankungen. Es stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung. Ziel der Therapie ist ein ungestörter Schlaf, der durch einen AHI von weniger als 15 Ereignissen pro Stunde Schlafzeit ohne Symptome von Tagesschläfrigkeit gekennzeichnet ist.<sup>38</sup> Tabelle 2 zeigt eine Übersicht der gängigen Therapieoptionen mit den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) entsprechend der aktuellen S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“.<sup>38</sup>

Abbildung 3 zeigt den aktuell empfohlenen Therapiealgorithmus.

**Tabelle 2:** Gängige Therapieoptionen der Obstruktiven Schlafapnoe

<b><u>MABNAHME</u></b>		<b><u>EMPFEHLUNG</u></b>
<b>GEWICHTSREDUKTION</b>		
KONSERVATIV ODER OPERATIV	bei Übergewicht	als begleitende Therapiemaßnahme empfohlen (A)
<b>LAGETHERAPIE</b>		
RÜCKENLAGEVERHINDERUNG	bei leicht- bis mittelgradiger, lageabhängiger OSA	kann erwogen werden (C)
<b>MEDIKAMENTÖSE THERAPIE</b>		
THERAPIE DER OSA	keine überzeugenden Wirksamkeitsnachweise	kann nicht empfohlen werden (A)
THERAPIE BEI RESIDUALER TAGESSCHLÄFRIGKEIT UNTER CPAP	Modafinil („off-label“)	kann erwogen werden, wenn andere Ursachen ausgeschlossen wurden (C)
<b>UNTERKIEFERPROTRUSIONSSCHIENEN (UPS)</b>		
UPS	bei leicht- bis mittelgradiger OSA, BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> und POSA	als Alternative zu Überdrucktherapieverfahren geeignet (A)

## CHIRURGISCHE THERAPIEVERFAHREN

### RESEKTIVE OPERATIONSVERFAHREN

TONSILLEKTOMIE	bei Tonsillenhyperplasie und oropharyngealer Obstruktion	kann bei Unverträglichkeit der CPAP-Therapie empfohlen werden (A)
UVULOPALATOPHARYNGO-PLASTIK (UPPP)	bei leicht- bis mittelgradiger OSA und geeigneter Anatomie	kann ggf. bei Unverträglichkeit der CPAP-Therapie empfohlen werden (C)

### NICHT-RESEKTIVE OPERATIONSVERFAHREN

NEUROSTIMULATION DES N. HYPOGLOSSUS	bei AHI 15 – 50/h, Adipositas Grad $\leq$ I und ohne konzentrische Obstruktion in Schlafendoskopie	kann bei Nichtdurchführbarkeit oder Ablehnung der CPAP-Therapie erwogen werden (B)
VERBESSERUNG DER NASENATMUNG	bei behinderter Nasenatmung und daraus resultierender CPAP-Intoleranz	kann erwogen werden (B)

### OSTEOTOMIEN

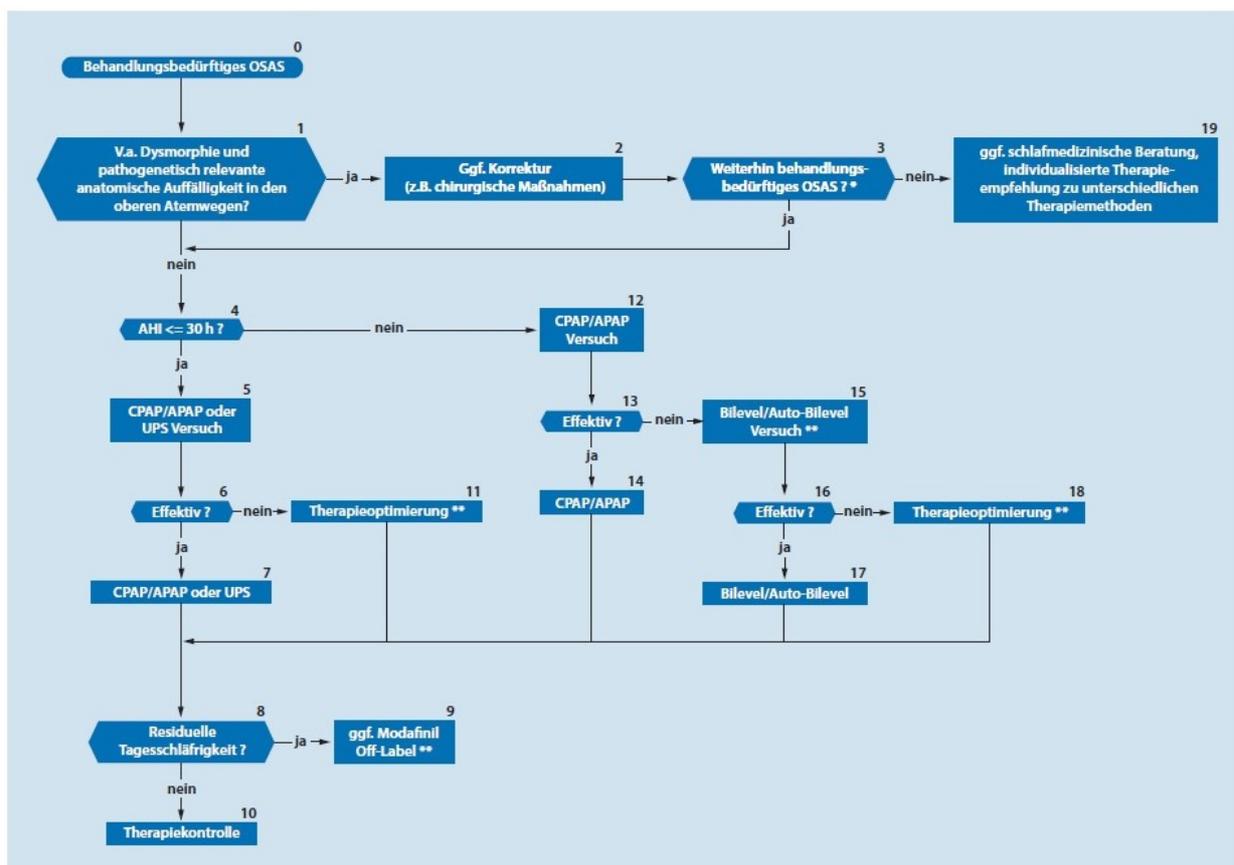
VORVERLAGERUNG VON OBER- UND/ODER UNTERKIEFER	bei entsprechendem anatomischem Befund	kann erwogen werden, wenn CPAP/UPS nicht möglich ist oder nicht toleriert wird (A)
---	--	--

### NÄCHTLICHE ÜBERDRUCKTHERAPIEVERFAHREN (POSITIVE AIRWAY PRESSURE, PAP)

CONTINUOUS PAP (CPAP)	Referenzmethode bei Behandlung von OSAS	wird bei mittel- und schwergradiger OSA empfohlen (A) kann bei milder OSA mit Herzkreislaufisiko und/oder Tagesmüdigkeit erwogen werden (C)
AUTOMATIC PAP (APAP)		alternative effektive Therapieform bei OSAS-Patienten ohne Komorbiditäten (A)

Adaption nach S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen“

Empfehlungsgrad in Klammern, A entspricht Evidenzgrad 1a/1b/1c, B entspricht 2a-c/3a/3b, C entspricht 4/5.



**Abbildung 3:** Therapiealgorithmus zur Behandlung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe  
 Übernommen aus: S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen“<sup>38</sup>

\* Patientenschulung, Verhaltensempfehlungen, schlafmedizinische Beratung; bei Übergewicht ist eine die Therapie begleitende Gewichtsreduktion anzustreben

\*\* Bei einem AHI  $\leq$  30/h und lageabhängiger OSA kann ein Lagetherapieversuch erwogen werden, wenn eine andere Therapieform nicht möglich ist oder nicht toleriert wird. UPS könne außerdem bei Pat. mit schwerer Schlafapnoe erwogen werden, die CPAP nicht tolerieren oder ablehnen bzw. bei denen die CPAP-Therapie trotz Ausschöpfung aller unterstützenden Maßnahmen nicht eingesetzt werden kann. Bei PAP oder UPS Versagen, fehlenden anatomischen Auffälligkeiten und einem AHI 15-50/h kann bis zu einem Adipositas SG I ein Neurostimulationsverfahren des N. hypoglossus (NSHG) eingesetzt werden. Voraussetzung ist, dass keine konzentrische Obstruktion der Atemwege vorliegt.

Die nächtliche Überdruckatmung (PAP) ist die Therapie der ersten Wahl bei OSAS-Patienten, es gibt kein effektiveres Verfahren zur Beseitigung von Atmungsstörungen.<sup>38,52</sup> CPAP vermindert die Tagesschläfrigkeit und verbessert die Leistungsfähigkeit am Tage.<sup>53,54</sup> Der positive Effekt auf Symptomatik und Lebensqualität ist jedoch von der nächtlichen Nutzungsdauer abhängig.<sup>55</sup> Bisher gibt es noch keine einheitliche Definition der CPAP-Compliance, die mehrheitlich empfohlene Mindestnutzungsdauer beträgt 4 Stunden pro Nacht.<sup>56,57</sup> CPAP verbessert die Schlafstruktur und senkt das Unfallrisiko.<sup>38</sup> In Bezug auf das Herz-Kreislauf-System konnte gezeigt werden, dass CPAP den mittleren 24h-Blutdruck um ca. 2 mmHg senkt<sup>58-60</sup>, wobei der größte Effekt bei Patienten mit therapierestistentem Bluthochdruck zu sehen ist.<sup>61</sup> Bei Hypertonikern konnte eine

Blutdrucksenkung um ca. 7 bis 10 mmHg erreicht werden.<sup>62</sup> CPAP-Therapie reduziert die sympathische Aktivität sowohl tagsüber als auch nachts.<sup>63,64</sup> Hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse liegen inkonsistente Daten vor.<sup>65-67</sup>

Als gesichert gilt, dass sich die Ausprägung der Erkrankung im Laufe der Zeit ändern kann. Dies trifft vor allem bei Patienten mit milder bis mittelgradiger OSA zu. In den meisten Fällen zeigt sich eine Progression, wobei diese auch in relativ kurzer Zeit auftreten kann.<sup>68</sup> Faktoren, die einen Progress der Erkrankung begünstigen, sind Übergewicht / Adipositas und entsprechend Gewichtsänderung bzw. -zunahme, Alter > 45 Jahre sowie habituelles Schnarchen.<sup>13,69,70</sup> Insofern ist es möglich, dass sich bei behandelten Patienten die PAP-Therapie im Verlauf als insuffizient erweist, wenn der initial eingestellte Druck nicht mehr ausreicht und sich eine residuelle OSA entwickelt.<sup>71-73</sup> Des Weiteren haben Untersuchungen gezeigt, dass trotz adäquater PAP-Therapie eine erhöhte Tagesschläfrigkeit persistieren kann.<sup>74</sup> Nicht nur in Deutschland wird daher empfohlen, dass sich die Patienten regelmäßigen Verlaufskontrollen unterziehen, unabhängig vom Vorliegen eventueller Beschwerden.<sup>38,52</sup> Aus ökonomischen Gründen empfiehlt sich eine Verlaufskontrolle mit Hilfe ambulanter Polygraphie-Geräte. In notwendigen Fällen sollte jedoch eine PSG durchgeführt werden.

## **1.2. DIAGNOSTISCHE MITTEL ZUR VERLAUFSKONTROLLE DER OSA**

### **APPARATIVE DIAGNOSTIK**

Die zur Diagnose der OSA zur Verfügung stehenden Instrumente werden international in vier Kategorien unterteilt.<sup>75,76</sup>

#### **Level I: Diagnose/Subklassifikation**

→ PSG mit mindestens 7 Parametern

- EEG
- EOG
- Kinn-EMG
- Herzfrequenz oder EKG
- Atemfluss
- Atemanstrengung
- Sauerstoffsättigung

→ Überwachungspersonal, Möglichkeit der Intervention

#### **Level II: primär für Forschung**

→ tragbare PSG mit mindestens 7 Parametern (siehe oben)

→ kein Überwachungspersonal, keine Möglichkeit zur Intervention

#### **Level III: Vor-/Zwischendiagnose bzw. Diagnose**

→ Tragbare Schlafapnoe-Frühdagnostik (mindestens 4 Parameter)

- Atemfluss
- Atemanstrengung,
- Herzfrequenz oder EKG,
- Sauerstoffsättigung

#### **Level IV: Verdachtsdiagnose/Erhöhung der prä-Testwahrscheinlichkeit**

→ kontinuierliche Messung eines oder zwei Parameter

Embletta PDS als 6-Kanal-Polygraph fällt in die Kategorie Level III, wohingegen WatchPAT-200 zwar 4 Kanäle aufzeichnet, das Kriterium der Atemflussmessung bzw. Atemanstrengung jedoch nicht erfüllt und entsprechend nur eingeschränkt Level III zugeordnet werden kann.

## **KARDIORESPIRATORISCHE POLYGRAPHIE**

Das Embletta portable diagnostic system (PDS) Polygraphie-System ist ein 6-Kanal-Rekorder, der während der Datenerhebung für die vorliegende Arbeit regulär im Studienzentrum (Schlafmedizinisches Zentrum der Charité Universitätsmedizin Berlin) verwendet wurde. In mehreren vorangegangenen Untersuchungen zeigte Embletta PDS bei Patienten mit Verdacht auf OSA eine hohe Sensitivität und mittlere bis hohe Spezifität bei der AHI-Messung im Vergleich zur Polysomnographie.<sup>77,78</sup>

## **WATCHPAT ALS DIAGNOSTISCHES MITTEL DER AROUSALMESSUNG**

Das WatchPAT-200 (WP200) ist ein ambulantes Schlafapnoe-Screening System mit 4 Kanälen, das am Handgelenk getragen wird. Erfasst werden der periphere arterielle Tonus (PAT), Herzfrequenz, Oxymetrie und Aktigraphie. Das PAT Signal ergibt sich aus der Messung der Amplitude der arteriellen Pulswelle, dem Korrelat der sympathischen Aktivierung, an einem Finger. Auf diese Weise ist es möglich apnoische Ereignisse zu erfassen.<sup>79-83</sup>

Das WP200 ist ein etabliertes Messgerät und wurde auch im Vergleich zur PSG bei der Diagnose OSA validiert.<sup>84,85</sup> Eine 2013 veröffentlichte Metaanalyse zeigt einen Überblick über bis dato durchgeführte Studien. Insgesamt zeigte sich eine Korrelation des AHI von 0,893 (0,857- 0,920;  $p < 0,001$ ) zwischen PAT und PSG, der ODI wies eine Korrelation von 0,942 (0,894 – 0,969;  $p < 0,001$ ) auf.<sup>86</sup> Das WP200 wurde auch hinsichtlich der Beurteilung einer PAP Therapie gegen die PSG validiert.<sup>73</sup> Darüber hinaus ist das WP200 in der Lage, die reale Schlafdauer zu erfassen und nutzt diese für die Kalkulation der Schlaf- und Atemparameter.<sup>87</sup> Ferner ist das Gerät imstande Schlafstadien zu unterscheiden (leichter vs. tiefer Schlaf).<sup>88-90</sup>

Die periphere arterielle Tonometrie ist ein Messverfahren, das Veränderungen des peripheren arteriovasculären Tonus während des Schlafs erfasst. Gemessen werden die Druckschwankungen, die durch die Pulswellen und die damit verbundenen Fingervolumenänderungen auftreten.<sup>83</sup> Der spezielle Sensor ist in eine starre Kappe eingebettet, die wie ein großer Fingerhut auf den Zeigefinger gesteckt wird. Auf diese Weise werden Bewegungen des Fingers und die daraus folgenden PAT-Artefakte reduziert. Nach Entfernung zweier Schutzfolien entfalten sich innerhalb der Kappe zwei kleine Luftkissen, die den Finger eng umschließen. Der pneumatisch aufgebaute Druck ist subdiastolisch und beträgt konstant ca. 40 mm Hg, sodass der venöse Rückstrom nicht eingeschränkt, gleichzeitig jedoch ein Abrutschen des Sensors vom Finger verhindert wird. Darüber hinaus wird durch den applizierten Druck die Amplitude der Pulswellen erhöht, was zu einer verbesserten Signalqualität führt. Der Finger eignet sich auf Grund seiner Physiologie

besonders gut für diese Art der Messung. Zum einen ist die Applikation entsprechender Sensoren durch die gute Zugänglichkeit problemlos möglich. Dazu kommt, dass das Gefäßbett der Fingerspitzen sehr dicht durch sympathische vasokonstriktive Efferenzen innerviert und die für die Thermoregulation wichtige Blutflussvariabilität sehr hoch ist.<sup>82</sup> Das PAT Signal reflektiert den Gefäßtonus im Finger und wird durch Blutdruck, Blutvolumen im Finger, peripheren Gefäßwiderstand und Aktivität des vegetativen Nervensystems (VNS) beeinflusst.<sup>91</sup> Autonome Arousals oder zentralnervöse Aktivierungen können so durch Analyse des Signals erkannt werden.<sup>80</sup>

Repetitive respiratorische Pausen von 10-60 Sekunden Dauer im Rahmen einer Schlafapnoe rufen sehr starke Veränderungen der sympathischen Aktivität bei jeder einzelnen Apnoe hervor.<sup>30</sup> Während der hypoxischen Phase der Atempause steigt die sympathische Aktivität und erreicht ihr Maximum am Ende der jeweiligen Apnoe.<sup>92</sup> Dies führt zu peripherer Vasokonstriktion, Blutdruckspitzen und Herzfrequenzanstieg am Ende jeder Apnoe.<sup>31</sup> Das WP200 registriert die durch die Vasokonstriktion abfallende Pulswellenamplitude. Durch das Zusammenspiel von PAT Signalamplitude, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und Aktigraphie ist das WP200 in der Lage, Atemereignisse während des Schlafs zu identifizieren. Aufgrund der fehlenden Messung der Atmung bzw. Atemanstrengung kann jedoch nicht zwischen den verschiedenen Subtypen von Apnoen unterschieden werden, d.h. das WP200 detektiert lediglich, ob eine Apnoe bzw. Hypopnoe vorliegt, nicht jedoch ob diese Apnoe obstruktiver oder zentraler Natur ist.

## **EMPFEHLUNGEN**

In den Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (BUB-Richtlinie) wurde festgelegt, unter welchen Bedingungen die kardiorespiratorische Polygraphie bei Diagnostik und Therapie von schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) zum Einsatz kommen kann. Darin heißt es, dass zur Qualitätssicherung der im Rahmen der Stufendiagnostik zugelassenen Polygraphie-Systeme 6 Parameter über eine mindestens 6-stündige Schlafphase abzuleiten sind. Zu diesen Parametern zählen Atmung (Atemfluss, Schnarchgeräusche), Oximetrie (Sättigung des oxygenierbaren Hämoglobins), Herzfrequenz (z. B. mittels EKG oder pulsoxymetrischer Pulsmessung), Körperlage, abdominale und thorakale Atembewegungen sowie Maskendruckmessung (bei Einsatz eines CPAP-Gerätes).<sup>93</sup>

Das WP200 ist CE zertifiziert und wurde durch die FDA (USA) und einem Großteil anderer weltweiter Behörden zugelassen.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der vorliegenden Arbeit war das WP in Deutschland nur als IGeL-Leistung erhältlich, da es die formalen Kriterien der 6-Kanal-Messung (inkl. Atemflussmessung und Atemanstrengung via Thorax- und Abdomengurt) nicht erfüllt und somit nicht im Leistungskatalog der Krankenkassen erfasst wurde.

### **1.3. KLINISCH WISSENSCHAFTLICHE FRAGESTELLUNG**

Bisher gab es noch keine Arbeiten, die das WatchPAT und ein 6-Kanal-Polygraphiesystem in Hinblick auf Komfort und Wirksamkeit miteinander vergleichen. Da die ambulante Polygraphie im Rahmen der Nachuntersuchung von OSA-Patienten in Deutschland etablierter Standard ist, sollte untersucht werden, ob das reduzierte Messsystem des WP200 den Anforderungen genügt und somit auf die Messung von Atemfluss- und Atemanstrengung verzichtet werden kann. Die vorliegende Arbeit widmet sich der Überprüfung der Zweckmäßigkeit des WP200 im Vergleich zu einem Standard kardiorespiratorischen 6-Kanal-Polygraphie-System, Embletta PDS, hinsichtlich Komforts und Wirksamkeit bei Verlaufskontrollen der PAP-Therapie bei Patienten mit OSA. Das primäre Ziel der Studie ist es, die Überlegenheit des WP200 hinsichtlich des Tragekomforts zu beleuchten. Das sekundäre Ziel ist es, die Vergleichbarkeit beider Systeme hinsichtlich der gemessenen Parameter zu zeigen.

## **2. METHODIK**

### **2.1. STUDIENTEILNEHMER**

Die Studienkohorte umfasste 64 Patienten (davon 50 männliche Teilnehmer), nach die zur jährlichen Verlaufskontrolle ihrer PAP-Therapie (CPAP, APAP oder BiPAP) von Zuweisern an das Interdisziplinäre schlafmedizinische Zentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin überwiesen wurden. Die Teilnehmerakquise erfolgte einmal wöchentlich im Zeitraum von September 2012 bis Juni 2013.

Die Einschlusskriterien der Studie waren: eine diagnostizierte OSA mit regelmäßiger PAP-Nutzung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten. Die Ausschlusskriterien umfassten: schwerwiegende psychiatrische Erkrankungen, schwerwiegende neurologische Erkrankungen, PAP-Noncompliance und sowie WP-bezogene Kriterien. Zu letzteren gehören: eine Medikation mit  $\alpha$ -Blockern (ausgenommen davon waren die selektiven  $\alpha_{1A/L}$ -Antagonisten zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie (BPH)), periphere Gefäßerkrankungen, Morbus Raynaud, Akrozyanose, Neuropathie oder bilaterale Sympathektomie in der Anamnese sowie Fingerdeformitäten, die die Applikation des PAT-Sensors erschweren.

Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin geprüft und genehmigt. Eine Einverständniserklärung wurde von allen Patienten vor Durchführung studienspezifischer Maßnahmen unterschrieben.

### **2.2. STUDIENPROTOKOLL**

Die Studie war eine monozentrische, prospektive und randomisierte Crossover-Studie. Die Studienkohorte wurde so randomisiert, dass die Hälfte der Patienten das WP200 in der ersten Nacht und Embletta PDS in der zweiten Nacht nutzten; die andere Hälfte der Patienten in entsprechend umgekehrter Reihenfolge. Die Patienten wurden bei Ausgabe der Geräte in Anlegetechnik und Nutzungsweise unterwiesen. Die Anlage der Geräte erfolgte dann unmittelbar vor Beginn der jeweiligen Messnacht durch die Patienten in der häuslichen Umgebung selbst. Die Messungen erfolgten parallel zur PAP-Nutzung. Zur Kontrolle des Therapieerfolges und sofern verfügbar, wurde der AHI der Diagnostik PSG als Baseline dokumentiert. Größe und Gewicht aller Patienten wurden erfasst und anschließend der Body-Mass-Index (BMI) errechnet. Bei jedem Patienten wurde das Vorhandensein von Tagesschläfrigkeit mit Hilfe der Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS, siehe Abschnitt 2.3.) ermittelt. Die Patienten wurden aufgefordert, nach jeder der zwei Untersuchungs Nächte einen für diese Studie angepassten PSQ-18 Fragebogen (siehe Abschnitt 2.3.) für das jeweilig genutzte Polygraphie-System auszufüllen. Der Fragebogen wurde

so konzipiert, dass er die Zufriedenheit der Patienten mit dem Gerät sowie den subjektiven Tragekomfort des jeweiligen Messsystems erfasst. Weiterhin wurde von jedem Patienten pro Nacht ein Schlafprotokoll (siehe Anhang) ausgefüllt. Darin wurden u.a. Bettzeit, subjektive Schlafzeit, nächtliches Erwachen, Körperlagepräferenz und Einschlafprobleme erfasst. Da jeglicher Konsum von Alkohol und/oder Schlafmedikation einen muskelrelaxierenden Effekt haben und somit eine vorhandene OSA verstärken kann, wurde die Alkohol- und Medikamenteneinnahme ebenfalls erfasst. Die Patienten wurden aufgefordert sich während beider Messnächte ähnlich zu verhalten, um größere Abweichungen der Rahmenbedingungen und Einflussfaktoren auf das Schlafverhalten zu vermeiden.

Insofern bei einem Patienten in der Embletta PDS Messnacht eine residuelle OSA nachgewiesen werden konnte, erfolgte eine Reevaluation und ggf. Re-Titration des Beatmungsdrucks der PAP-Therapie. In einem Auswertungsgespräch mit dem Patienten wurde dann besprochen, ob eine ambulante Anpassung der PAP-Therapie ausreichend oder bei Vorliegen einer entsprechenden Indikation eine erneute Einweisung ins Schlaflabor erforderlich ist.

Die Daten der einzelnen Messnächte wurden verwendet, insofern sie folgende Kriterien erfüllten:

- 1) ausreichend gute Signalpräsenz aller erforderlichen Signale über mind. 300 Minuten totaler Aufzeichnungszeit (TRT) bei Embletta PDS,
- 2) eine VST größer 90 Minuten bei WP200 (die VST entspricht der erforderlichen Mindestschlafzeit, während der alle Signale in ausreichend guter Qualität vorliegen müssen) und
- 3) vollständig ausgefüllte Fragebögen (modifizierter PSQ-18, ESS).

## 2.3. MESSINSTRUMENTE

### EMBLETTA PDS

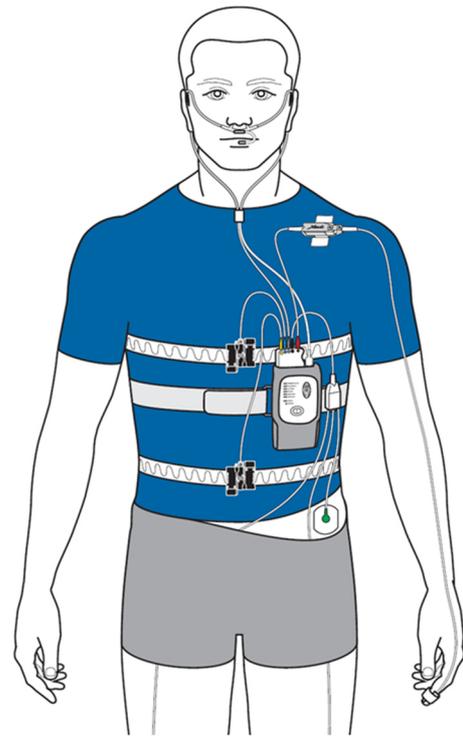
Der Embletta PDS Polygraph (Embla Systems Inc., Broomfield, CO, USA) ist ein kardiorespiratorisches Messsystem, das bei dieser Studie in folgender Konfiguration verwendet wurde. Tabelle 3 gibt einen Überblick über die verfügbaren Sensoren und die jeweils erfassten Signale.

**Tabelle 3:** Übersicht über die verwendete Konfiguration des Embletta PDS Systems

SENSOR	SIGNAL
DRUCKSCHLAUCH, GEKOPPELT AN PAPERGERÄT	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Atemfluss</li> <li>→ Schnarchen</li> <li>→ Flattening</li> </ul>
OXIMETER (EMBLETTA XPOD)	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ durchschnittliche und punktuelle transkutane HbO<sub>2</sub>-Sättigung im arteriellen Blut</li> <li>→ Herzfrequenz</li> <li>→ Pulskurve</li> </ul>
LAGEPOSITIONSMESSAUFNEHMER THORAX-GURT (XACTTRACE™)	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Körperlage</li> <li>→ Thorakale Atemexkursion (mittels respiratorischer induktiver Plethysmographie)</li> </ul>
ABDOMEN-GURT (XACTTRACE™)	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Abdominale Atemexkursionen (mittels respiratorischer induktiver Plethysmographie)</li> </ul>
MESSAUFNEHMER FÜR DIE ANALYSE PERIODISCHER BEINBEWEGUNGEN (OPTIONAL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Anzahl der Beinbewegungen und PLM-Sequenzen</li> </ul>



**Abbildung 4 (links):** Embletta PDS Polygraphie-System<sup>94</sup>



**Abbildung 5 (rechts):** Schematische Darstellung des applizierten Embletta-Systems am Patienten (hier mit Nasenkanüle statt Staudruckmessung via PAP-Therapiegerät)<sup>94</sup>

Im Fall der Kopplung von Embletta mit einem PAP-Gerät zur Therapiekontrolle kann der Atemfluss nicht über die standardmäßig verwendeten Methoden (Thermistor zur Apnoe- und Nasenstaudruckmessung zur Hypopnoedetektion) gemessen werden.<sup>95</sup> Zur Messung des Atemflusses wurde das Maskendrucksignal herangezogen, welches über einen Druckschlauch erfasst wurde, der die Embletta-Einheit mit dem PAP-Gerät verbindet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden, wie in den BUB-Richtlinien festgelegt, die folgenden 6 Signale aufgezeichnet: Atemfluss, Sauerstoffsättigung, Herz- oder Pulsfrequenz, Atemanstrengung, Körperlage sowie PAP-Druck. Die für die Diagnose einer (residuellen) OSA entscheidenden Parameter AHI und ODI werden mit Hilfe von Atemflussmessung und Oximeter bestimmt. Die Atemflussmessung registriert Apnoen (Atempausen), Hypopnoen (Reduktion der Ventilation) oder Atemflusslimitationen. Das Oximeter misst den typischerweise folgenden Abfall der Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut. Die Messung der Atemanstrengung, die von Thorax- und Abdomengürtel registriert wird, hilft dabei, zentrale von obstruktiven Atemereignissen zu unterscheiden. Die Patienten wurden vor Ort von einem medizinischen Mitarbeiter hinsichtlich Anlegetechnik instruiert. Detaillierte und bebilderte Instruktionen zur Anlegetechnik wurden den Patienten nach Hause mitgegeben. Die zuvor vom Patienten angegebene Bettzeit wurde als Startzeit programmiert, das Gerät dann auf 8 Stunden Aufzeichnungsdauer eingestellt. Die Patienten legten sich das Gerät dann unmittelbar vor der angegebenen Bettzeit eigenhändig an,

anschließend erfolgte die Kopplung mit dem PAP-Gerät. Nach 8 Stunden Aufzeichnung erfolgte die automatische Abschaltung.

### WATCHPAT-200

In dieser Studie wurde das WP200 (Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel) verwendet. Das WP200 ist ein Messsystem, das von der AASM ebenfalls als Level 3 Diagnosesystem kategorisiert wurde. Es wird am Handgelenk getragen und ist mit zwei Sensoren verbunden, die an je einem Finger (in der Regel Zeige- und Ringfinger) angebracht werden: PAT Sensor und Pulsoximeter (Nonin 8000J Flex Sensor). In die Handgelenkseinheit ist ein Aktimeter integriert. Das WP200 zeichnet 4 Signale auf: das PAT Signal (arterielles pulsatile Volumen), Herzfrequenz, die ebenfalls mittels PAT Signal empfangen wird, Sauerstoffsättigung und Aktigraphie. Für diese Studie wurde ein zusätzlicher Sensor benutzt, der Schnarchen aufzeichnet und die Körperlage misst. Zum Messsystem zugehörig ist die Software „zzzPAT“, mit Hilfe derer die Daten angezeigt und analysiert werden können.



**Abbildung 6a (links) und 6b (rechts):** Am Handgelenk befestigtes WP200 vor (a) und nach Applikation des PAT-Sensors und Oximeters (b).<sup>96</sup> Nicht abgebildet ist der Körperlagesensor.

Auch beim WP200 erfolgte die Schulung der Patienten hinsichtlich Anlegetechnik in der Schlafambulanz. Den Patienten wurde eine ausführliche Anleitung mitgegeben. Außerdem konnten die Patienten bei Bedarf eine CD mit einem kurzen Instruktionsvideo mitnehmen. Anders als bei Embletta wird das WP200 manuell gestartet, d.h. es ist keine Programmierung der Bettzeit notwendig. Dadurch sind die Patienten hinsichtlich ihres Schlafbeginns flexibel. Bevor das WP200 an die Patienten herausgegeben wird, muss es von einem entsprechend geschulten Mitarbeiter einem Selbstdiagnostest unterzogen werden. Mit einer definierten Tastenkombination wird eine automatische Analyse gestartet, bei der das Gerät prüft, ob alle notwendigen Komponenten (z.B.

ein neuer PAT-Einmalsensor) angeschlossen sind und fehlerfrei funktionieren. Erst nach Durchführung dieses Selbsttests kann eine neue Schlafmessung erfolgen. Die Patienten legen dann direkt vor dem Zubettgehen das WP200 sowie ihr PAP-Gerät an, eine Kopplung ist entsprechend nicht notwendig. Das Starten des WP200 erfolgt per Knopfdruck. Am Morgen nach der Messnacht müssen die Sensoren lediglich entfernt und die Handgelenkseinheit abgenommen werden, die Abschaltung des Gerätes erfolgt dann automatisch. Auf Wunsch wurde die WP200 Auswertung den Patienten nach Analyse der Daten per Post zugeschickt.

### **EPWORTH-SCHLÄFRIGKEITSSKALA (ESS)**

Die Epworth-Schläfrigkeitsskala (siehe Anhang) ist ein Kurzfragebogen zur Quantifizierung der Einschlafneigung in Alltagssituationen. Der Test wurde 1991 von Murray W. Johns (Epworth Hospital in Melbourne, Australien) eingeführt, hat inzwischen weite Verbreitung in der klinischen Forschung gefunden und wird weltweit eingesetzt. Von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) wurde eine deutsche Version erstellt, zu der 2007 Normdaten veröffentlicht wurden.<sup>97</sup>

Die Patienten werden retrospektiv nach der Wahrscheinlichkeit ihres Einschlafens in 8 typischen Alltagssituationen befragt, wobei jeweils Punktwerte zwischen 0 (=würde niemals einnicken) und 3 (=hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken) vergeben werden. Die Einzelergebnisse werden zu einem Gesamtwert zwischen 0 und 24 summiert, die Summe gibt einen Hinweis auf das Ausmaß der subjektiv eingeschätzten Tagesschläfrigkeit. Nach den deutschen Normwerten sind Werte > 10 klinisch auffällig, Werte > 12 deuten auf eine pathologisch erhöhte Tagesschläfrigkeit und somit klinische Relevanz hin.

Der ESS ist ein geeignetes Instrument zur Verlaufskontrolle der PAP-Therapie bei OSA Patienten<sup>98</sup> und wird im Interdisziplinären schlafmedizinischen Zentrum der Charité-Universitätsmedizin Berlin standardmäßig eingesetzt.

### **MODIFIZIERTER PSQ-18 (= MODIFIED SHORT-FORM PATIENT SATISFACTION QUESTIONNAIRE)**

#### Teil 1:

Um den Tragekomfort beider Geräte zu evaluieren, wurde für jede Messnacht ein modifizierter PSQ-18 Fragebogen erfasst (siehe Anhang). Der Fragebogen umfasst 18 Punkte, wobei jede Frage auf einer Skala von 1-5 beantwortet werden kann (1= Ich stimme vollkommen zu; 2=Ich stimme eher zu; 3= weder noch; 4= Ich stimme eher nicht zu; 5= Ich stimme überhaupt nicht zu). Einige der Fragen sind so formuliert, dass Zustimmung für Zufriedenheit mit dem jeweiligen Gerät steht, wohingegen andere Unzufriedenheit signalisieren. Die Auswertung erfolgte so, dass hohe Punktzahlen Zufriedenheit mit dem entsprechenden Gerät widerspiegeln (siehe Tabelle 4).

**Tabelle 4:** Instruktion zur Auswertung des modifizierten PSQ-18

FRAGE NR.	ORIGINAL WERT DER ANTWORT	GEZÄHLTER WERT
<b>1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 11, 12, 13, 15, 16, 18</b>	1 ----->	5
	2 ----->	4
	3 ----->	3
	4 ----->	2
	5 ----->	1
<b>4, 9, 10, 14, 17</b>	1 ----->	1
	2 ----->	2
	3 ----->	3
	4 ----->	4
	5 ----->	5

Teil 2:

Die Patienten wurden gebeten, ihren Gesamteindruck des jeweiligen Messgerätes hinsichtlich des Tragekomforts mittels einer Ordinalskala, ähnlich einer Benotung, zu bewerten (1=sehr gut; 2=gut; 3=befriedigend; 4=ausreichend; 5=mangelhaft; 6=ungenügend).

## 2.4. ANALYSE DER POLYGRAPHISCHEN DATEN

### EMBLETTA PDS

Embletta PDS Messungen wurden mittels *Somnologica for Embletta* (ver. 5.0.1, Embla Systems Inc., Broomfield, CO, US) ausgewertet. Dazu wurde das Gerät per USB mit einem PC verbunden, es erfolgte zunächst eine automatische Analyse der Daten. Die Software ermittelte die kardiorespiratorischen Parameter anhand der gesamten Aufnahmezeit [Total Recording Time, TRT = Analysezeit - (Bewegungszeit + Zeit in aufrechter Position)]. Der ODI wurde auf der Grundlage von Sauerstoffsättigungen  $\geq 4\%$  errechnet.

Anschließend wurde jede Messung visuell, wie in den BUB-Richtlinien vorgegeben, ausgewertet.<sup>93</sup> Das visuelle Scoring erfolgte dabei immer durch den gleichen Untersucher und nach den AASM-Kriterien von 2012.<sup>99</sup> Zunächst erfolgte die Begrenzung der TRT auf die Zeit mit ausreichend guter Signalpräsenz der zur Auswertung erforderlichen Signale. Als Apnoe wurde eine  $\geq 90\%$ ige Reduktion des Atemflusses (im Vergleich zur Baseline) von mehr als 10 Sekunden Dauer gewertet. Eine Hypopnoe wurde dann als solche gewertet, wenn eine 30-90%ige Reduktion des Atemflusses im Vergleich zur Baseline von mehr als 10 Sekunden Dauer plus einer Sauerstoffsättigung von  $\geq 3\%$  vorlag. Zum besseren Vergleich mit den WP200-Ergebnissen wurde der ODI nochmals mit Sauerstoffsättigungen  $\geq 4\%$  berechnet. Ferner wurden bei allen Patienten Zeit und AHI in Rückenlage ermittelt. Darüber hinaus wurden auch die mittlere und minimale Sauerstoffsättigung sowie die mittlere Herzfrequenz dokumentiert.

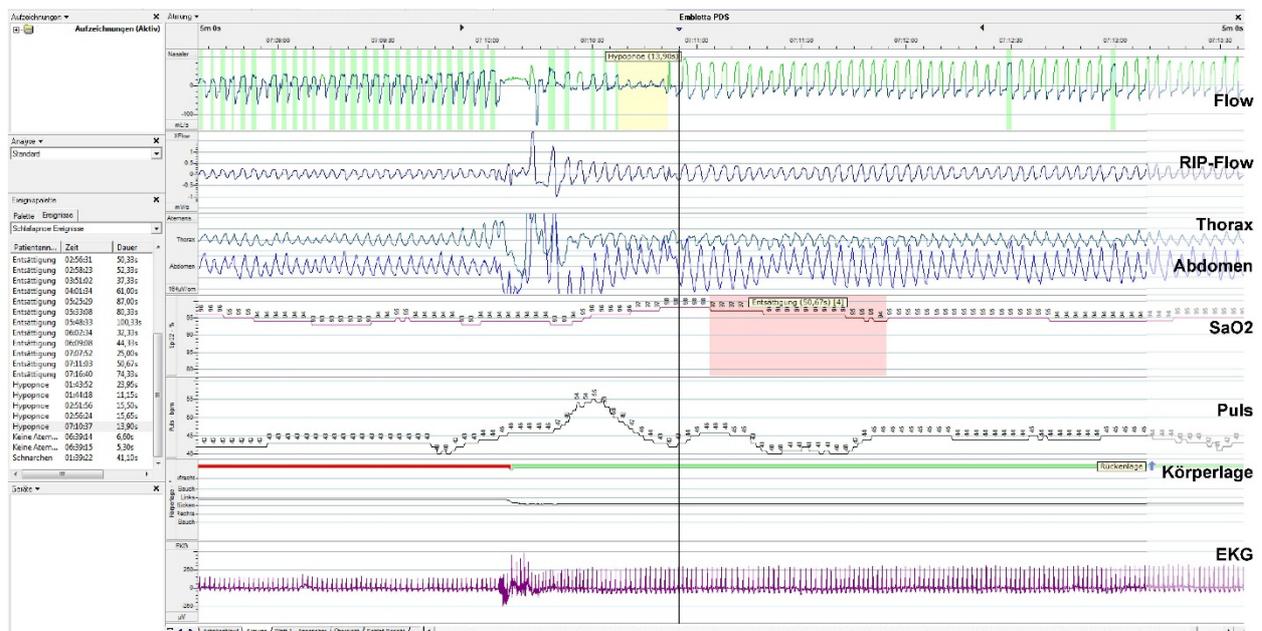
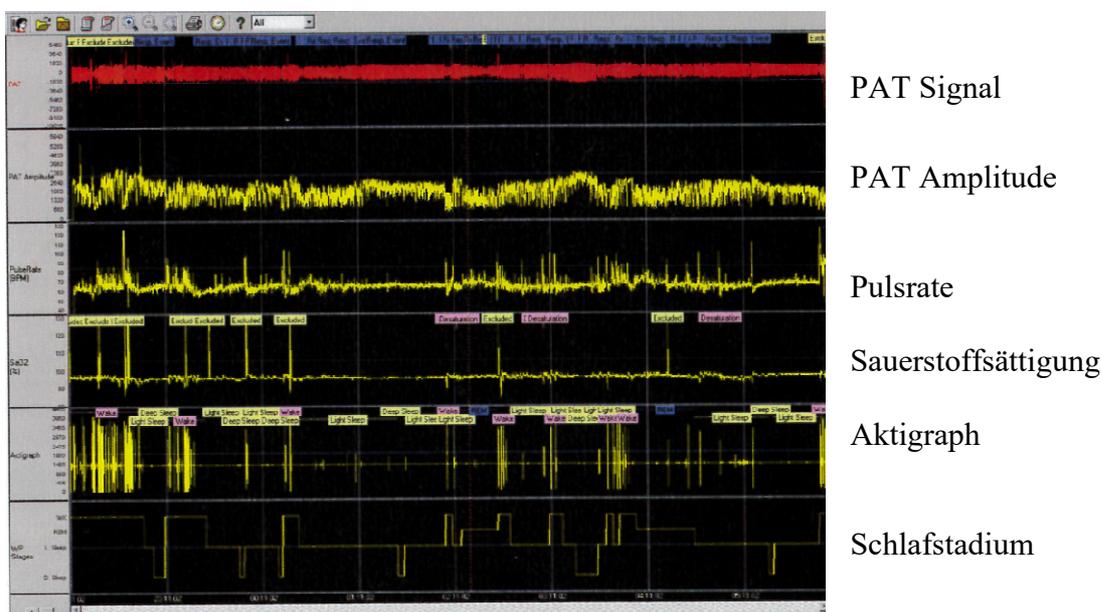


Abbildung 7: Exemplarischer 5 Minuten-Ausschnitt einer Embletta PDS-Auswertung in Somnologica

## WATCHPAT-200

WP200 Messungen wurden über USB auf einen PC geladen und mithilfe der WP200 Software (zzzPAT Version 4.3.61.4, Itamar Medical Ltd., Caesarea, Israel) analysiert. Ein automatischer Algorithmus ermittelte AHI, RDI, ODI, TST (Totale Schlafzeit) und die Schlafstadienverteilung (REM-Schlaf, leichter und tiefer NREM-Schlaf). Diese Parameter wurden für jede Körperlage errechnet. Alle respiratorischen Werte wurden automatisch auf Basis der validen Schlafzeit (valid sleep time, VST) kalkuliert. Die VST entspricht dabei der Schlafzeit bei suffizienter Signalqualität. Des Weiteren wurden die mittlere und minimale Sauerstoffsättigung sowie die mittlere Herzfrequenz erfasst.



**Abbildung 8:** Exemplarischer Ausschnitt einer WatchPAT-Messung in zzzPAT

## 2.5. VERWENDETE STATISTISCHE VERFAHREN

Die statistische Analyse wurde mithilfe von Microsoft Excel, Version 2007 (Microsoft Co., Redmond, Washington, United States) und SPSS für Windows, Version 22 (IBM Co., Armonk, New York, United States) durchgeführt. Die Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und/oder Median angegeben.

Die Daten der PSQ-18 Fragebögen wurden auf der Basis von Vergleichen zwischen den Sequenzgruppen (intraindividuelle Summen und Differenzen zwischen den Outcome-Werten der jeweiligen Messnacht) ausgewertet, um auf Reihenfolgeeffekt und Behandlungs- bzw. Geräteunterschiede zu prüfen. Für die Beurteilung wurde ein unverbundener Test (Mann-Whitney) durchgeführt.<sup>100</sup>

Die Bewertung des Gesamteindrucks der Messgeräte wurde ebenfalls über einen unverbundenen, nicht-parametrischen Test (Mann-Whitney) geprüft.

Die Übereinstimmung der gemessenen kardiorespiratorischen Schlafparameter zwischen Embletta und WP200 wurde über Pearsons Korrelationskoeffizient, Intraklassenkorrelation (model: two way random) sowie Bland-Altman Graphen ermittelt.

Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

### 3. ERGEBNISSE

#### 3.1. STUDIENPOPULATION

63 Patienten erklärten sich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden. Von diesen 63 Patienten fielen 14 aus diversen Gründen aus der Studie heraus. In 10 Fällen traten technische Fehler auf, sodass keine Auswertung der Daten möglich war. In drei Fällen wurde das Einverständnis zurückgezogen oder der Patient/die Patientin nutzte eines der beiden Geräte nicht.

In einem weiteren Fall konnte der PSQ-18 Fragebogen nicht ausgewertet werden, da bei allen Fragen stets die gleiche Antwort angegeben wurde und die Beantwortung der Fragen somit inhaltlich inkongruent war.

Die 10 technischen Ausfälle der Geräte verteilten sich zu jeweils 50% auf Embletta und auf WP200.

Bei drei Embletta Messungen erfolgte keine Atemflussmessung. In weiteren zwei Fällen startete das Gerät nicht, sodass keine Messdaten vorlagen. Somit ergibt sich eine technische Fehlerquote von 8% (5/63).

Bei WP200 zeigte das Gerät beim Auslesen der Daten nach erfolgter Messung die Fehlermeldung "noisy PAT signal", sodass die Messung nicht ausgewertet werden konnte. In einer weiteren Aufzeichnung lag die VST unter dem Schwellenwert von 90 Minuten, sodass auch diese Messung nicht verwendet werden konnte. In drei Fällen ließ sich das Gerät zu Hause durch den Patienten/die Patientin nicht anschalten, trotz erfolgtem und bestandenem Selbstdiagnostetest. Retrospektiv konnte der (defekte) Sauerstoffsensor als Ursache eruiert werden. Nach Kontaktieren des Firmensupports wurden umgehend Ersatzteile verschickt. Nach Austausch des Sauerstoffsensors funktionierte das Gerät wieder fehlerlos.

Summarisch ergibt sich eine Fehlerquote von 4,9% (3/61), wobei der Ausfall des Sauerstoffsensors mit  $N = 1$  in die Wertung eingeht und die übrigen zwei Fälle, in denen sich das Oximeter als defekt herausstellte, aus der Gesamtfallzahl herausgerechnet werden.

Die verbliebenen Patienten vollendeten die Studie und ihre Daten wurden analysiert.

Die Studienkohorte bestand demnach aus 49 Patienten (39 davon männlich) mit einer diagnostizierten OSA und einer durchschnittlichen PAP-Nutzung von 81 Monaten  $\pm$  63 Monaten.

Die PAP Nutzungsdauer (Daten von 98% der Teilnehmer; 48/49) staffelte sich zum Zeitpunkt der Studiendurchführung wie folgt: 20% der Patienten (10/49) nutzten die Therapie seit 6-12 Monaten, 24% (12/49) seit ein bis fünf Jahren, weitere 24% (12/49) seit fünf bis zehn Jahren und 29% (14/49) seit über zehn Jahren. Das Durchschnittsalter für beide Geschlechter lag bei  $66,3 \pm 10,5$

Jahre mit einer Spanne von 35 bis 81 Jahren. Die Frauen hatten ein mittleres Alter von  $68,5 \pm 7,9$  Jahren (53 – 76 Jahre), die Männer hatten ein mittleres Alter von  $65,7 \pm 11,0$  (35 – 81 Jahre). Die Frauen waren geringfügig übergewichtiger, sie hatten einen mittleren Body-Mass-Index [BMI] von  $32,2 \pm 4,7$  im Vergleich zu dem der Männer mit  $30,0 \pm 5,4$ , was aber nicht signifikant war ( $p=0,218$ ). Die Verteilung der BMI-Werte zeigte sich wie folgt: 8 Prozent der Patienten (4 von 49; ausschließlich Männer) waren laut WHO-Definition<sup>61</sup> normalgewichtig (BMI 18,5 – 24,99 kg/m<sup>2</sup>), 49 Prozent (24 von 49; davon vier Frauen) waren präadipös mit einem BMI zwischen 25 und 29,99 kg/m<sup>2</sup>, bei den verbleibenden 21 Patienten (43%) lag eine Adipositas (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) vor. Bei 24% der Patienten (12/49, zwei Frauen) lag eine Adipositas Grad 1 vor (BMI 30-34,99 kg/m<sup>2</sup>), bei 12% der Patienten (6/49, vier Frauen) eine Adipositas Grad 2 (BMI 35 – 39,99 kg/m<sup>2</sup>) und bei den verbleibenden 6% (3/49, nur Männer) eine Adipositas Grad 3 (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>).

Der mittlere ESS Punktwert lag bei  $8,4 \pm 4,2$  von 24 möglichen Punkten. Bei 24% der Patienten (12/49) lag der ESS Punktwert bei über 10 Punkten, bei 16% (8/49) über 12 Punkten.

Der Baseline AHI konnte bei 84% der Patienten ermittelt werden und lag im Mittel für beide Geschlechter bei  $31,0 \pm 19,1$  Ereignissen pro Stunde. Die Männer wiesen dabei einen höheren Baseline AHI ( $33 \pm 20$  Ereignisse pro Stunde) auf als die Frauen mit  $20 \pm 5,5$  Ereignisse pro Stunde ( $p=0,056$ ). Tabelle 5 zeigt eine Übersicht der demografischen Daten.

**Tabelle 5:** Demografische Daten der Studienteilnehmer

	MÄNNLICH N=39	WEIBLICH N=10	INSGESAMT N=49
<b>ALTER (JAHRE)</b>	$65.7 \pm 11.0$ (100%)	$68.5 \pm 7.9$ (100%)	$66.3 \pm 10.5$ (100%)
<b>BMI (KG/M<sup>2</sup>)</b>	$30.0 \pm 5.4$ (100%)	$32.2 \pm 4.7$ (100%)	$30.5 \pm 5.3$ (100%)
<b>ESS SCORE</b>	$8.4 \pm 4.2$ (100%)	$8.3 \pm 4.3$ (100%)	$8.4 \pm 4.3$ (100%)
<b>AHI BASELINE (EREIGNISSE/H)</b>	$33 \pm 20$ (90%)	$20 \pm 5.5$ (60%)	$31.0 \pm 19.1$ (84%)
<b>MITTLERE DAUER DER PAP NUTZUNG (MONATE)</b>	$85 \pm 64.4$ (97%)	$64 \pm 57.8$ (100%)	$81 \pm 63$ (98%)
<b>MITTLERER PAP DRUCK (MBAR)</b>	$10.1 \pm 2.7$ (87%)	$9.4 \pm 1.3$ (90%)	$9.9 \pm 2.5$ (88%)

Angabe in Mittelwert  $\pm$  SD, Prozentwerte in Klammern geben die Vollständigkeit der Daten an.

Es lagen folgende Komorbiditäten vor (insbesondere aber nicht ausschließlich): arterielle Hypertonie bei 55% der Patienten (27 von 49), Restless-Legs-Syndrom (RLS) bei 14% der Patienten (7 von 49), COPD (in 4 Fällen), Diabetes mellitus Typ 2 (in 3 Fällen) sowie M. Parkinson (in einem Fall).

29% der Patienten (14 von 49; 52% der Bluthochdruck-Patienten) erhielten eine Medikation mit Betablockern. 8 % der Patienten (4 von 49) litten unter benigner Prostatahyperplasie (BPH) und wurden mit selektiven  $\alpha_{1A/L}$ -Blockern behandelt. Ein Patient war Herzschrittmacher-Träger (Typ DDDP).

Insgesamt war bei 84% der Patienten eine medikamentöse Behandlung dokumentiert, zwei Patienten gaben an, keine Medikamente zu nehmen. In 5 Fällen lag keine Dokumentation vor.

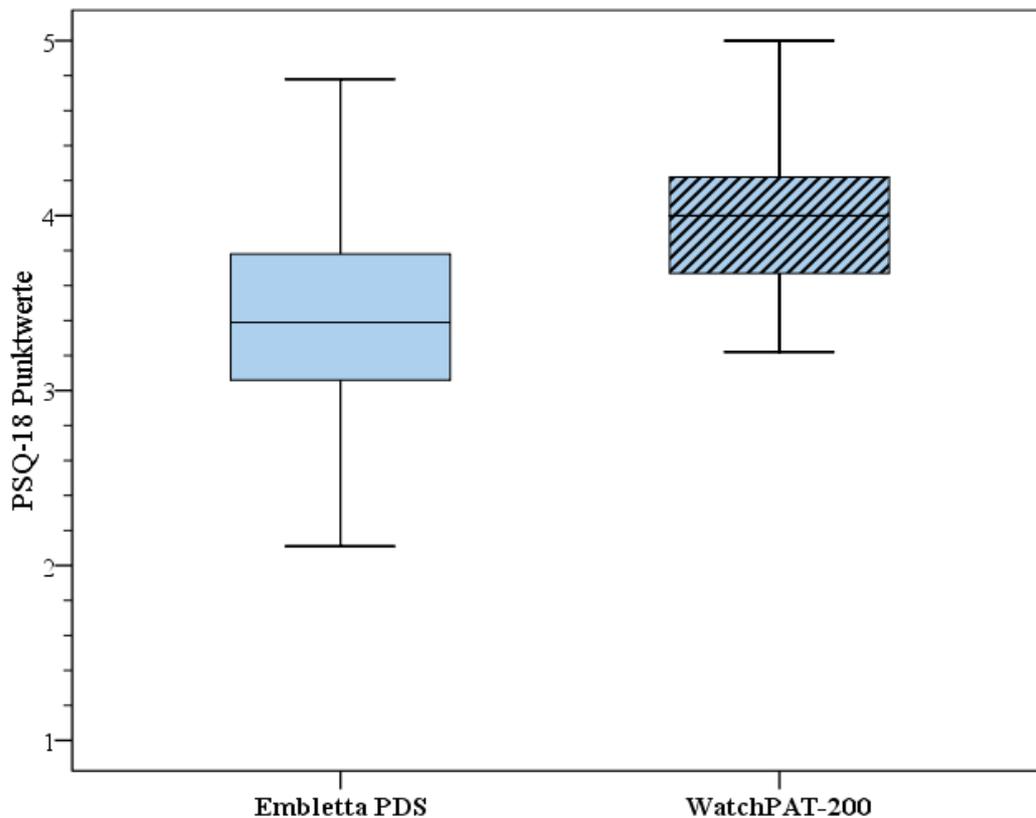
Es wurden alle Patienten anhand des ausgefüllten Schlaftagebuchs hinsichtlich Alkoholkonsum oder Einnahme von Schlafmedikation überprüft. Es zeigte sich bei keinem der Patienten eine Abweichung der Schlafmedikation zwischen beiden Nächten. Insgesamt sechs Patienten nahmen in jeweils beiden Nächten Schlafmedikamente zu sich, darunter Baldrian (in zwei Fällen), Mirtazapin (jeweils 15mg in zwei Fällen), Doxepin (drei Tropfen in einem Fall) und Zopiclon (3,75mg in einem Fall).

In fünf Fällen trat eine Abweichung des Alkoholkonsums auf. In allen fünf Fällen erfolgte in einer Nacht der beiden Messnächte kein Alkoholkonsum, in der jeweils anderen Messnacht wurden konsumiert: ein Glas bzw. 200ml Wein (in drei Fällen), drei kleine Flaschen Bier à 330ml (in einem Fall) sowie 4cl Hochprozentiges (in einem Fall).

### 3.2. TRAGEKOMFORT UND PATIENTENZUFRIEDENHEIT

#### MODIFIZIERTER PSQ-18

Der mittlere Embletta PSQ-18 Punktwert war  $3,37 \pm 0,53$  (2,11-4,78) Punkte, der Median lag bei 3,39 Punkten. Der mittlere WP200 PSQ-18 Punktwert war  $4,03 \pm 0,49$  (3,22-5,00) Punkte, der Median lag bei 4,0 Punkten. Der Vergleich der intraindividuellen Summen der Punktwerte erbrachte ein Signifikanzniveau von  $p=0,193$ . Der Vergleich der intraindividuellen Differenzen der Outcome-Werte war statistisch signifikant ( $p<0,001$ ). Abbildung 9 zeigt die ermittelten Punktwerte des modifizierten PSQ-18-Fragebogens in einem Box-Plot.



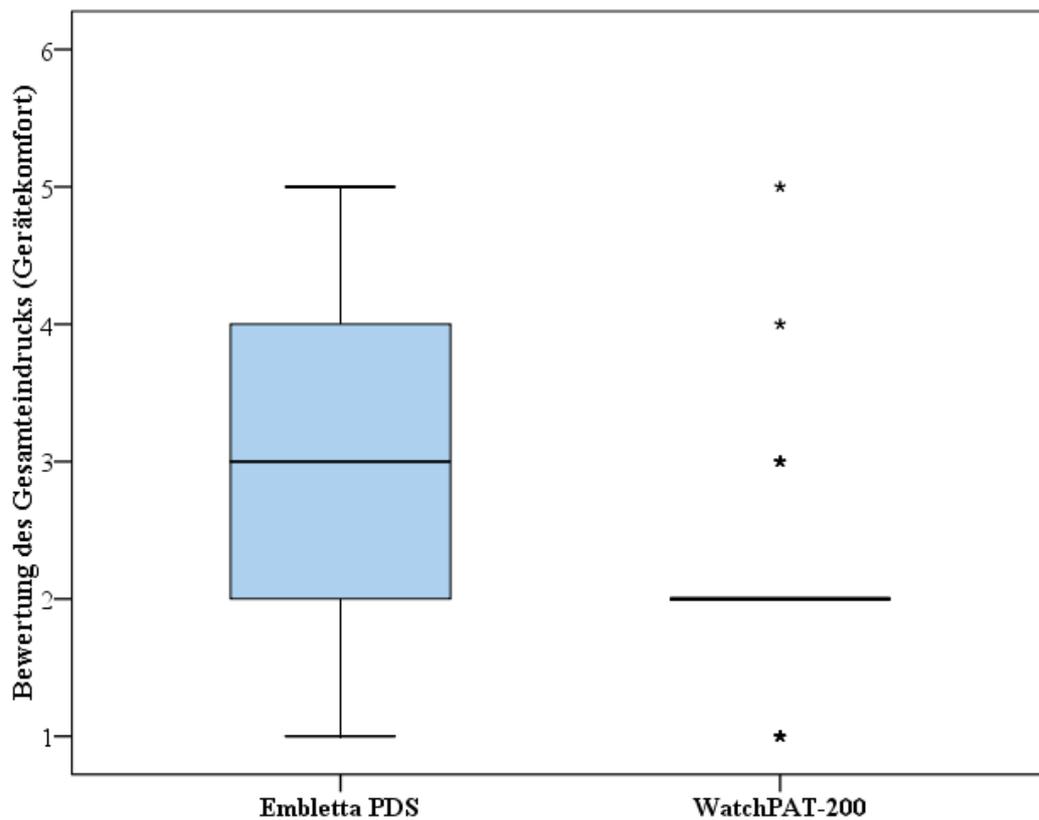
**Abbildung 9:** Box-Plot zum Vergleich der PSQ-18 Scores für Embletta und WP200

Höhere Punktwerte stehen für eine höhere Zufriedenheit mit dem jeweiligen Gerät.

## BEWERTUNG DES GESAMTEINDRUCKS DES GERÄTEKOMFORTS

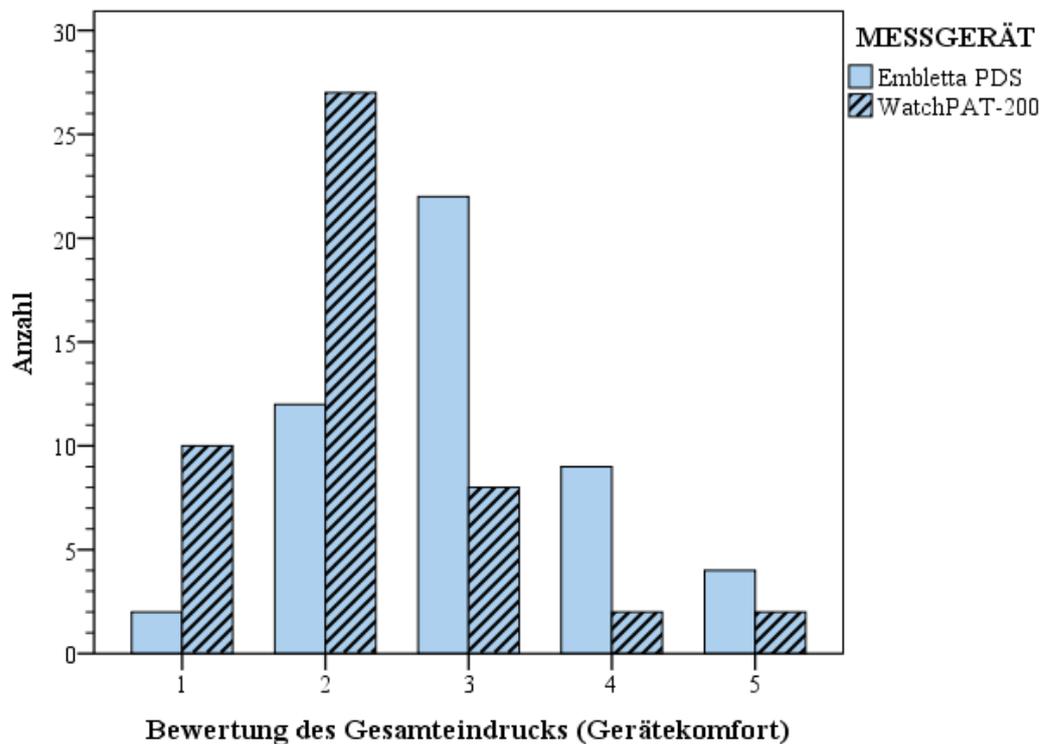
Die durchschnittlich vergebene Bewertung für WP200 war  $2,13 \pm 0,91$  (1-5), der Median lag bei 2,0. Die Bewertung für Embletta lag bei  $3,00 \pm 0,97$  (1-5), der Median ebenfalls bei 3,0. Der Vergleich beider Bewertungen zeigte keine statistische Signifikanz (keine Normalverteilung der Daten, Mann-Whitney-U-Test,  $p > 0,05$ ).

Die Abbildung 10 und Abbildung 11 zeigen die grafische Darstellung der Bewertung des Gesamteindrucks als Box-Plot sowie als Balkendiagramm.



**Abbildung 10:** Box-Plot zum Vergleich des Gerätekomforts für Embletta und WP200

Bewertungsskala: 1=sehr gut; 2=gut; 3=befriedigend; 4=ausreichend; 5=mangelhaft; 6=ungenügend. Die Bewertung 6=ungenügend wurde nicht vergeben. Die Bewertungen für das WP200 sind nicht normal verteilt.



**Abbildung 11:** Balkendiagramm zum Vergleich des Gerätekomforts für Embletta und WP200

Bewertungsskala: 1=sehr gut; 2=gut; 3=befriedigend; 4=ausreichend; 5=mangelhaft; 6=ungenügend. Darstellung der Einzelbewertungen nach Häufigkeitsverteilung (Anzahl). Die Bewertung 6=ungenügend wurde nicht vergeben.

### 3.3. SCHLAFBEZOGENE KARDIORESPIRATORISCHE PARAMETER

#### GESAMTÜBERBLICK ÜBER DIE DATEN

Tabelle 6 zeigt die Zusammenfassung der Daten mit Übersicht über Analysezeit, Zeit in Rückenlage, AHI Werte in Rückenlage und Nicht-Rückenlage, ODI Werte, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz und die von WP200 ermittelte Schlafeffizienz.

**Tabelle 6:** Ermittelte Parameter der polygraphischen Messungen

	<b>EMBLETTA PDS AUTOMATISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>EMBLETTA PDS VISUELLE AUSWERTUNG</b>	<b>WATCHPAT-200 AUTOMATISCHE AUSWERTUNG</b>
<b>TRT [MIN]</b>	466,5 ± 52,4 (349,8 – 585,7)	427,6 ± 63,4 (285,5 – 570,2)	467,5 ± 78,7 (276 – 588)
<b>TST [MIN]</b>	N/A	N/A	405,3 ± 73,4 (236 – 554)
<b>ZEIT IN RÜCKENLAGE [MIN]</b>	238 ± 133,9 (19,1 – 476,5)	227 ± 142,9 (1,8 – 570,2)	267,9 ± 118,7 (21,2 – 554)
<b>ZEIT IN RÜCKENLAGE [%]</b>	51,1 ± 28,4 (3,8 – 100)	50,1 ± 31,2 (0 – 100)	67,1 ± 27,3 (4,9 – 100)
<b>AHI [EREIGNISSE*H<sup>-1</sup>]</b>	3,5 ± 3,7 (0 – 17,6)	3,4 ± 4,1 (0 – 18,6)	7,0 ± 7,0 (0,1 – 29,3)
<b>AHI IN RÜCKENLAGE [EREIGNISSE*H<sup>-1</sup>]</b>	5,0 ± 6,3 (0 – 30,8)	4,4 ± 5,7 (0 – 23,7)	8,4 ± 8,4 (0 – 38)
<b>AHI IN NICHT- RÜCKENLAGE [EREIGNISSE*H<sup>-1</sup>]</b>	2,8 ± 4,57 (0 – 22,9)	2,9 ± 5,9 (0 – 27)	5,8 ± 8,64 (0 – 44,3)
<b>ODI 3%* BZW. 4%** [EREIGNISSE*H<sup>-1</sup>]</b>	3,4 ± 3,4 (0 – 15,9)**	5,0 ± 5,2 (0 – 22,1)*	2,6 ± 3,5 (0 – 17,9)**
<b>SAUERSTOFF- SÄTTIGUNG [%]</b>	94,0 ± 2,0 (88,5 – 97,2)	94,0 ± 2,0 (88,4 – 97,2)	94 ± 1,7 (89 – 96)
<b>HERZFREQUENZ [SCHLÄGE*MIN<sup>-1</sup>]</b>	61,4 ± 8,8 (44,8 – 90,4)	61,3 ± 8,7 (44,8 – 90,3)	61,1 ± 10 (45 – 89)
<b>SCHLAFEFFIZIENZ [%]</b>	N/A	N/A	86,2 ± 4,71 (75,7 – 94,2)

N = 49. Alle Daten angegeben in Mittelwert ± SD (Min – Max).

Ermittelte Parameter von Embletta PDS (automatische / visuelle Auswertung) und WP200: TRT, Zeit in Rückenlage (Min, % von TST/TRT), AHI, AHI in Rückenlage und Nicht-Rückenlage, ODI, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz. Nur von WP200 ermittelte Parameter: TST und Schlafeffizienz.

## **INDEXZEIT UND TST**

Die mittlere Indexzeit in den Embletta Messungen war  $466,5 \pm 52,4$  (349,8 – 585,7) Minuten. Nach Begrenzung auf die Zeit von guter Signalpräsenz lag die durchschnittliche Indexzeit bei  $427,5 \pm 63,4$  (285,5 – 570,2) Minuten. Die mittlere vom WP200 gemessene TST lag bei  $405,3 \pm 73,4$  (236 – 554) Minuten. Die ermittelte durchschnittliche TRT lag bei  $467,5 \pm 78,7$  (276 – 588) Minuten.

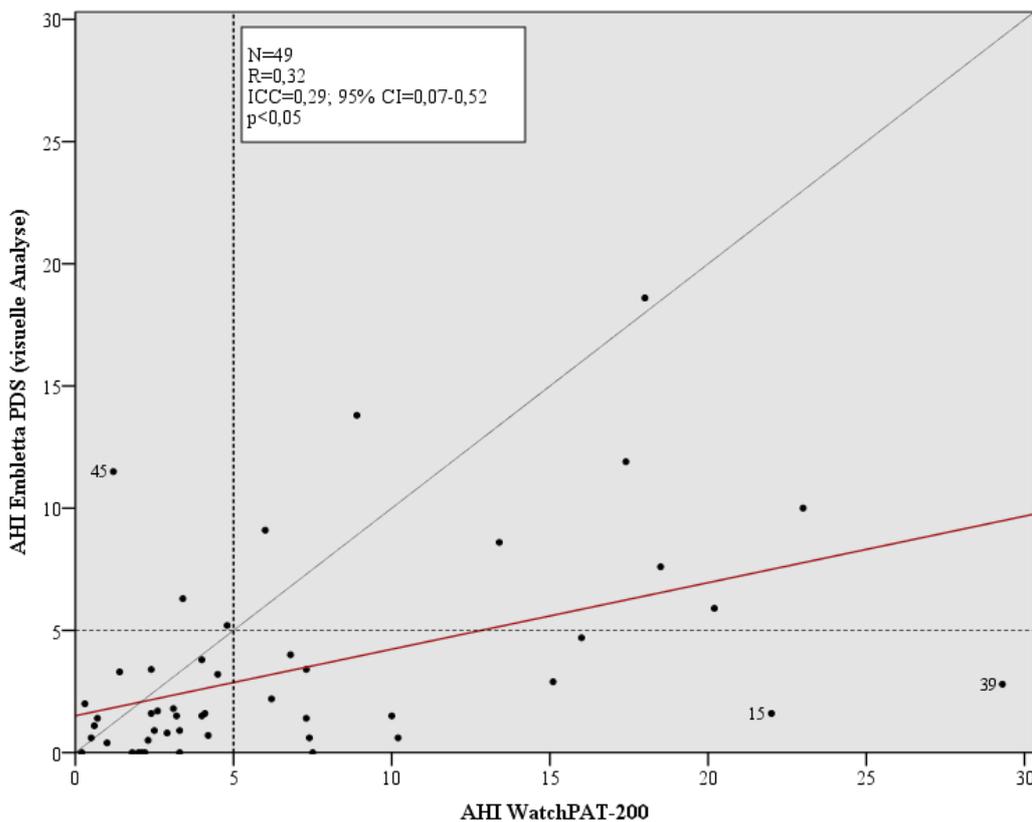
## **QUANTITÄT DER GEMESSENEN RESPIRATORISCHEN EREIGNISSE**

Die automatische Embletta Analyse erbrachte insgesamt 1271 respiratorische Ereignisse, der Median lag bei 18 Ereignissen, der Mittelwert bei  $25,9 \pm 26$  (0 – 109) Ereignissen. Die visuelle Embletta Analyse erbrachte 1197 Ereignisse, davon entsprachen 688 Ereignisse Apnoen und 509 Ereignisse Hypopnoen. Der Median lag bei 13 Ereignissen, der Mittelwert bei  $24,4 \pm 29,9$  (0 – 127). WP200 ermittelte insgesamt 2119 respiratorische Ereignisse, der Median lag bei 27 Ereignissen, das Mittel bei  $43,2 \pm 43,8$  (1 – 168). Da das WP200 die Anzahl der respiratorischen Ereignisse anhand der Häufigkeit der sympathischen Aktivierung ableitet, ist eine Differenzierung nach Art der Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen, etc.) nicht möglich.

## **APNOE-HYPOPNOE-INDEX (AHI)**

Basierend auf der automatischen Embletta Auswertung lag der mittlere AHI bei  $3,5 \pm 3,8$  (0 – 17,6) Ereignissen pro Stunde. Nach visueller Analyse lag der durchschnittliche AHI bei  $3,4 \pm 4,1$  (0-18,6) Ereignissen pro Stunde. Der mittlere WP200 AHI war  $7,0 \pm 7,0$  (0,1-29,3) Ereignisse pro Stunde. Die visuell ausgewerteten AHI Werte von Embletta zeigten im Vergleich zu den von WP200 ermittelten Werten eine niedrige Korrelation (Pearson R= 0,32; ICC = 0,29; 95% CI = 0,07 – 0,52,  $p < 0,05$ ).

Die Abbildung 12 zeigt ein Punktediagramm, das den Vergleich der AH-Indices der visuell ermittelten Embletta-Daten und der WP200-Ergebnisse darstellt. AHI Werte größer 5 Ereignisse pro Stunde wurden als Indikator für eine residuelle OSA gewertet.

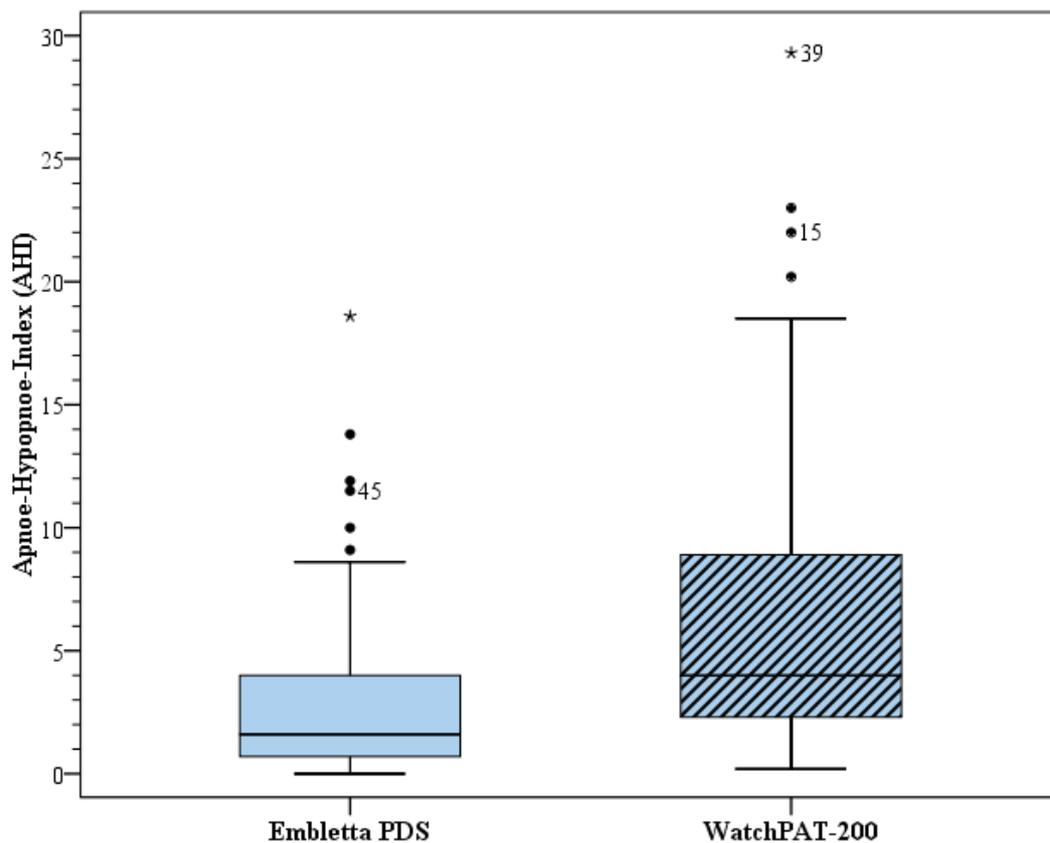


**Abbildung 12:** Punktediagramm zur Darstellung der Korrelation der ermittelten AH-Indices von Embletta (visuelle Auswertung) und WP200

Die gestrichelten Geraden repräsentieren den AHI-Schwellenwert von 5 Ereignissen pro Stunde. Die schwarze durchgehende Gerade stellt die Winkelhalbierende dar, die rote durchgehende Gerade die Regressionsgerade. Die beschrifteten Datenpunkte stellen die drei Fälle dar, in denen die Abweichung der Differenz vom Mittelwert der Messergebnisse  $1,96 \cdot SD$  überschreitet (siehe Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ermittelten AH-Indices zwischen WP200 und Embletta).

Aus dem Box-Plot in Abbildung 13 wird ersichtlich, dass das WP200 in 12 Fällen eine residuelle OSA (AHI > 5 Ereignisse pro Stunde) zeigte, wohingegen dieser Schwellenwert in den jeweiligen Embletta-Messungen (visuelle Auswertung) nicht überschritten wurde.

Die Embletta-Messungen ergaben in 3 Fällen einen pathologisch erhöhten AHI, den WP200 nicht bestätigte.



**Abbildung 13:** Box-Plot zum Vergleich der ermittelten AH-Indices von Embletta und WP200

Die beschrifteten Datenpunkte stellen die drei Fälle dar, in denen die Abweichung der Differenz vom Mittelwert der Messergebnisse  $1,96 \cdot SD$  überschreitet (siehe Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 14: Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ermittelten AH-Indices zwischen WP200 und Embletta). Der Median lag bei beiden Geräten unter dem Schwellenwert von 5 Ereignissen pro Stunde.

Die Tabelle 7 und Tabelle 8 fassen den Vergleich der AH-Indices der visuellen Embletta-Analyse und der WP200-Ergebnisse zusammen. Aus der 2x2-Tafel geht eine Übereinstimmung beider Geräte in 34 von 49 Fällen hervor, aus der 3x3-Tafel in 30 von 49 Fällen. Der durchgeführte Chi-Quadrat-Test zum Vergleich der mittleren AH-Indices war statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ).

**Tabelle 7:** 2x2-Tafel zum Vergleich der AH-Indices zwischen Embletta (visuelle Auswertung) und WP200.

	<b>EMBLETTA ≥ 5 EREIGNISSE/H</b>	<b>EMBLETTA &lt; 5 EREIGNISSE/H</b>
<b>WP200 ≥ 5 EREIGNISSE/H</b>	8	12
<b>WP200 &lt; 5 EREIGNISSE/H</b>	3	26

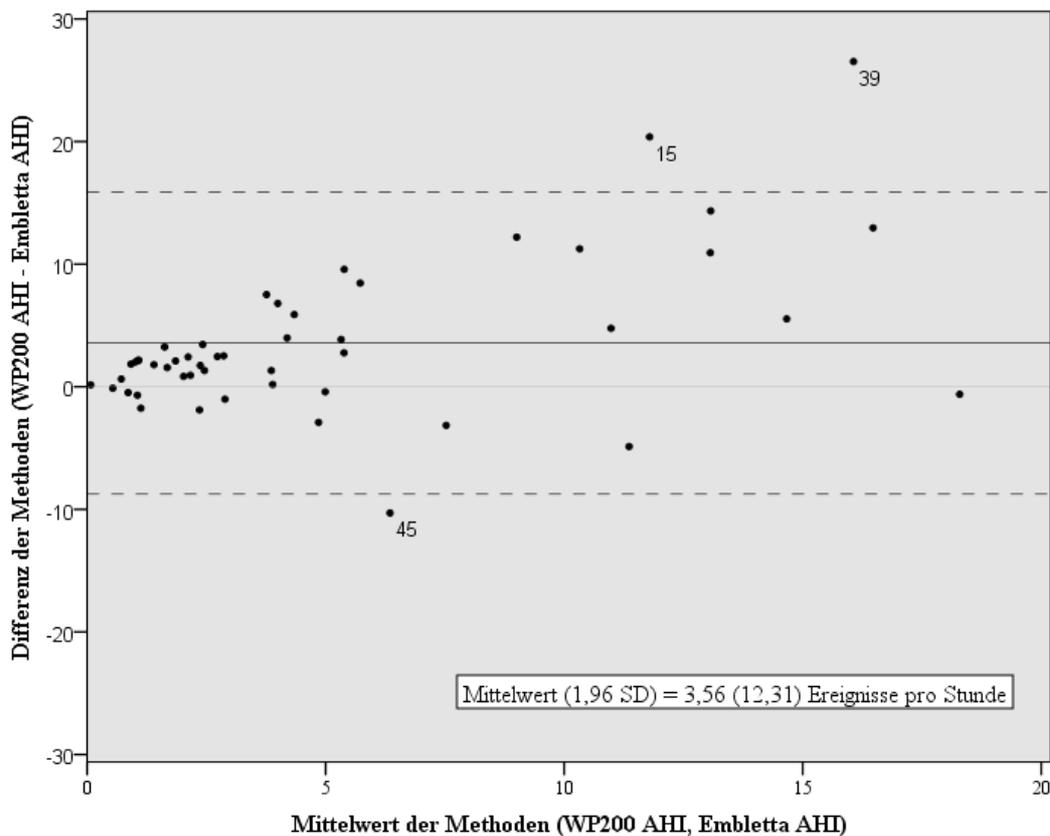
Einteilung nach Über- bzw. Unterschreitung des AHI-Schwellenwertes von 5 Ereignissen pro Stunde.

**Tabelle 8:** 3x3-Tafel zum Vergleich der AH-Indices zwischen Embletta (visuelle Auswertung) und WP200.

	<b>EMBLETTA 15-30 EREIGNISSE/H</b>	<b>EMBLETTA 5-15 EREIGNISSE/H</b>	<b>EMBLETTA &lt; 5 EREIGNISSE/H</b>
<b>WP200 15-30 EREIGNISSE/H</b>	1	4	4
<b>WP200 5-15 EREIGNISSE/H</b>	0	3	8
<b>WP200 &lt; 5 EREIGNISSE/H</b>	0	3	26

Einteilung nach Schweregrade einer OSA.

Abbildung 14 zeigt in einem Bland-Altman-Diagramm die Differenzen zwischen den ermittelten AH-Indices von Embletta und WP200, aufgetragen gegen die korrespondierenden Durchschnittswerte beider Geräte.



**Abbildung 14:** Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich der ermittelten AH-Indices zwischen WP200 und Embletta

Die Differenz wurde berechnet aus AHI WatchPAT-200 minus AHI Embletta PDS. Die Geraden auf der y-Achse markieren 0, den Mittelwert der Differenz und, bei Mittelwert  $\pm 1,96$ \*Standardabweichung, die jeweiligen Grenzwerte der Differenz der beiden Messmethoden. In drei Fällen (Patienten ID 15, 39 und 45) wird der Grenzwert der Übereinstimmung überschritten.

Der Bland-Altman-Graph in Abbildung 14 zeigt, dass WP200 tendenziell mehr Ereignisse wertet als Embletta. In drei Fällen (6%) wurde das Limit der Übereinstimmung ( $>1,96$ \*SD) überschritten. In zwei Fällen war die Abweichung vom Mittelwert des von WP200 gemessenen AHI  $>1,96$ \*Standardabweichung größer als der von Embletta gemessene Wert. In einem Fall war die Abweichung vom Mittelwert des von WP200 gemessenen AHI  $>1,96$ \*Standardabweichung geringer als der von Embletta gemessene Wert.

## **ZEIT UND AHI IN RÜCKENLAGE**

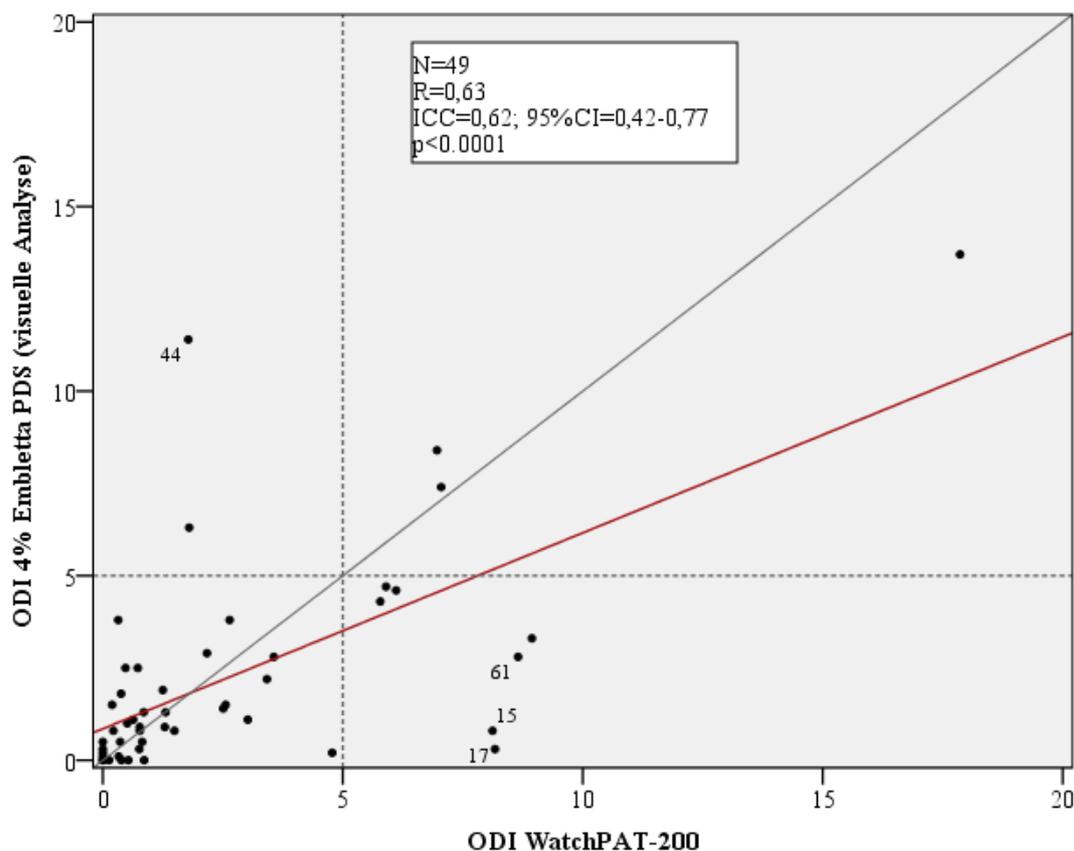
Die in Rückenlage verbrachten Zeiten beliefen sich auf  $238 \pm 133,9$  (19,1 – 476,5) Minuten bei der automatischen Embletta-Auswertung,  $227 \pm 142,9$  (1,8 – 570,2) Minuten bei der visuellen Embletta-Analyse sowie  $267,9 \pm 118,7$  (21,2 – 554) Minuten bei der WP200-Messung. Dies entspricht einer prozentual in Rückenlage verbrachten Zeit von 51,1 bzw. 50,1% bei den Embletta-Messungen (automatische bzw. visuelle Auswertung) und 67,1% bei den WP200-Messungen ( $p=0,066$ ).

Die AHI-Werte in Rückenlage waren  $5,0 \pm 6,3$  (0 – 30,8) Ereignisse pro Stunde,  $4,4 \pm 5,7$  (0 – 23,7) Ereignisse pro Stunde und  $8,4 \pm 8,4$  (0 – 38) Ereignisse pro Stunde bei Embletta (automatische und visuelle Analyse) bzw. WP200. Im Mittel konnte keine Rückenlageabhängigkeit gezeigt werden. Rückenlageabhängige AHI-Werte waren bei 6 Embletta-Messungen und 5 WP200-Messungen zu finden, wobei die Schnittmenge 2 Patienten umfasste.

## OXYGEN-DESATURATION-INDEX (ODI)

Die automatische Embletta Analyse (Sauerstoffentsättigungen  $\geq 4\%$ ) ermittelte einen durchschnittlichen ODI von  $3,4 \pm 3,4$  (0 – 15,9) Ereignissen pro Stunde. Nach visueller Auswertung (Sauerstoffentsättigungen  $\geq 3\%$ ) lag mittlere Embletta ODI bei  $5,0 \pm 5,2$  (0 – 22,1) Ereignissen pro Stunde, mit Sauerstoffentsättigungen  $\geq 4\%$  bei  $2,2 \pm 2,9$  (0 – 13,7) Ereignissen pro Stunde. Der mittlere WP200 ODI lag bei  $2,6 \pm 3,5$  (0 – 17,9) Ereignissen pro Stunde (siehe Tabelle 6). Nach Korrelation der Indices ( $\geq 4\%$ ) fand sich eine mittelgradige Übereinstimmung zwischen den visuell ermittelten Ergebnissen der Embletta-Analyse und den Resultaten der WP200-Messung ( $R = 0,63$ ;  $ICC = 0,62$ ,  $95\% CI = 0,41 - 0,77$ ,  $p < 0,001$ ).

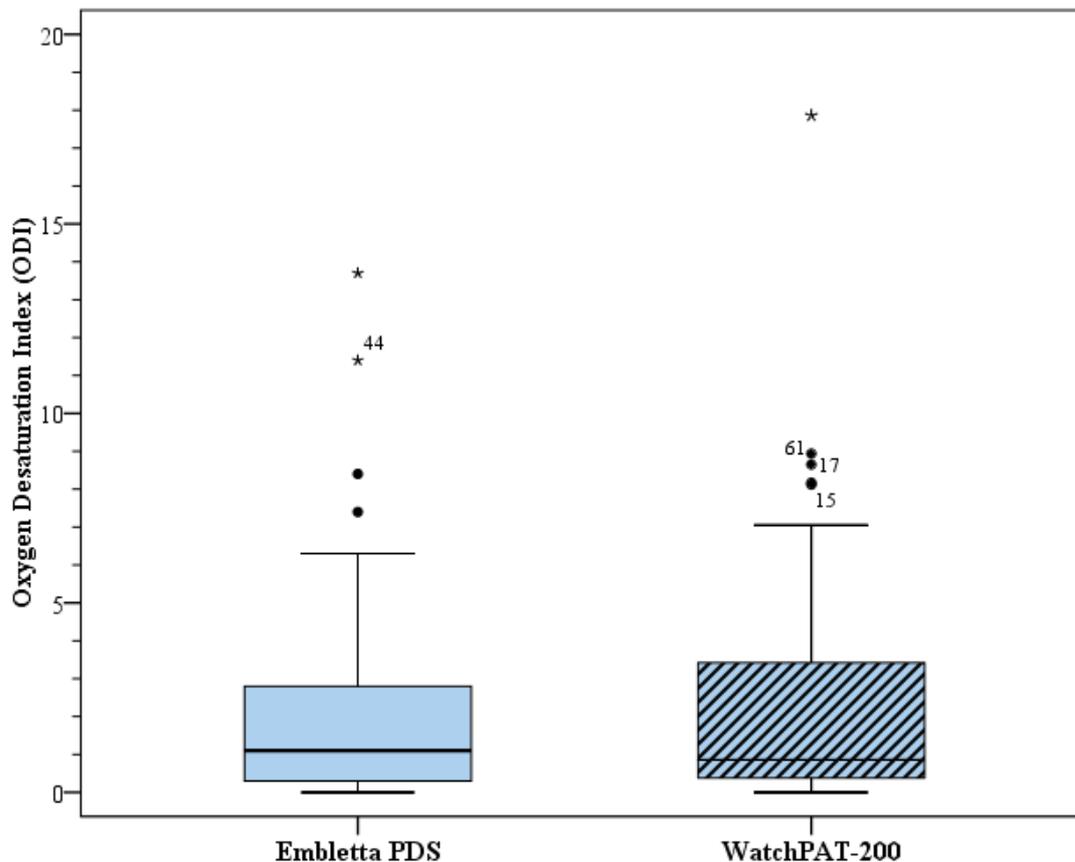
Abbildung 15 zeigt die Übereinstimmung der gemessenen OD-Indices von Embletta (visuelle Analyse; Sauerstoffentsättigungen  $\geq 4\%$ ) und WP200 in Form eines Punktediagramms.



**Abbildung 15:** Punktediagramm zur Darstellung der Korrelation der ermittelten OD-Indices von Embletta (visuelle Auswertung) und WP200

Die gestrichelten Geraden repräsentieren den Schwellenwert von 5 Ereignissen pro Stunde. Die schwarze durchgehende Gerade stellt die Winkelhalbierende dar, die rote durchgehende Gerade die Regressionsgerade. Die beschrifteten Datenpunkte stellen die vier Fälle dar, in denen die Abweichung der Differenz vom Mittelwert der Messergebnisse  $1,96 \cdot SD$  überschreitet (siehe Bland-Altman Graph in Abbildung 17).

In 40 von 49 Fällen stimmten die Messergebnisse hinsichtlich der Über- oder Unterschreitung des Grenzwertes (5 Ereignisse pro Stunde) überein. Daraus wird ersichtlich, dass bei 7 Patienten in den WP200-Messungen ein residualer pathologischer ODI nachgewiesen werden konnte, während die Messungen von Embletta diesen Grenzwert nicht überschritten. Emblettas gemessene OD-Indices lagen in 2 Fällen über dem Grenzwert, während dies von WP200 nicht bestätigt wurde. Hier zeigt sich eine leichte Tendenz zur Überbewertung von Sauerstoffentsättigungsereignissen bei WP200 gegenüber Embletta.



**Abbildung 16:** Box-Plots zum Vergleich der von Embletta und WP200 gemessenen OD-Indices

Die beschrifteten Datenpunkte stellen die zwei Fälle dar, in denen die Abweichung der Differenz vom Mittelwert der Messergebnisse  $1,96 \cdot SD$  überschreitet (siehe Bland-Altman Graph in Abbildung 17). Der Median lag bei beiden Geräten unter dem Schwellenwert von 5 Ereignissen pro Stunde.

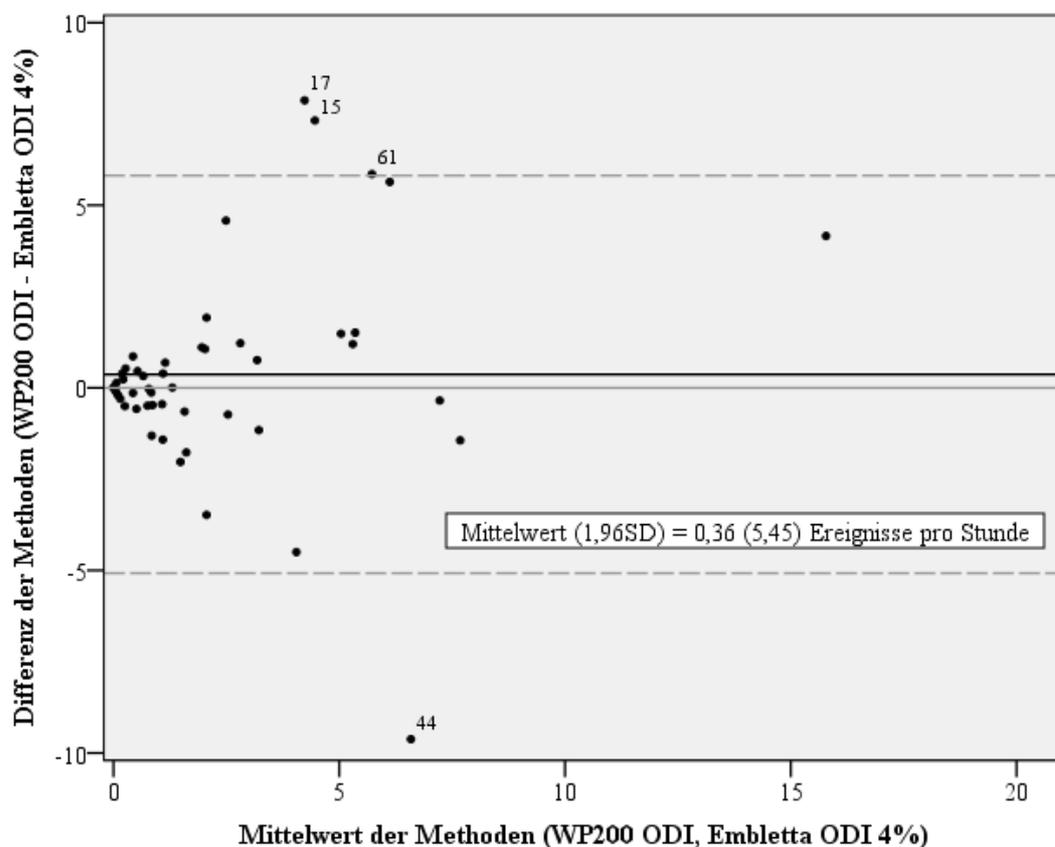
Tabelle 9 fasst die Übereinstimmung der gemessenen OD-Indices aus den Embletta- (visuelle Analyse) und WP200-Messungen zusammen.

**Tabelle 9:** 2x2-Tafel zum Vergleich der OD-Indices zwischen Embletta (visuelle Auswertung; 4%) und WP200.

	EMBLETTA ≥ 5 EREIGNISSE/H	EMBLETTA < 5 EREIGNISSE/H
WP200 ≥ 5 EREIGNISSE/H	3	7
WP200 < 5 EREIGNISSE/H	2	37

Einteilung nach Über- bzw. Unterschreitung des Grenzwertes von 5 Ereignissen pro Stunde.

Abbildung 17 zeigt in einem Bland-Altman-Diagramm die Differenzen zwischen den ermittelten OD-Indices von Embletta und WP200, aufgetragen gegen die korrespondierenden Mittelwerte beider Geräte.

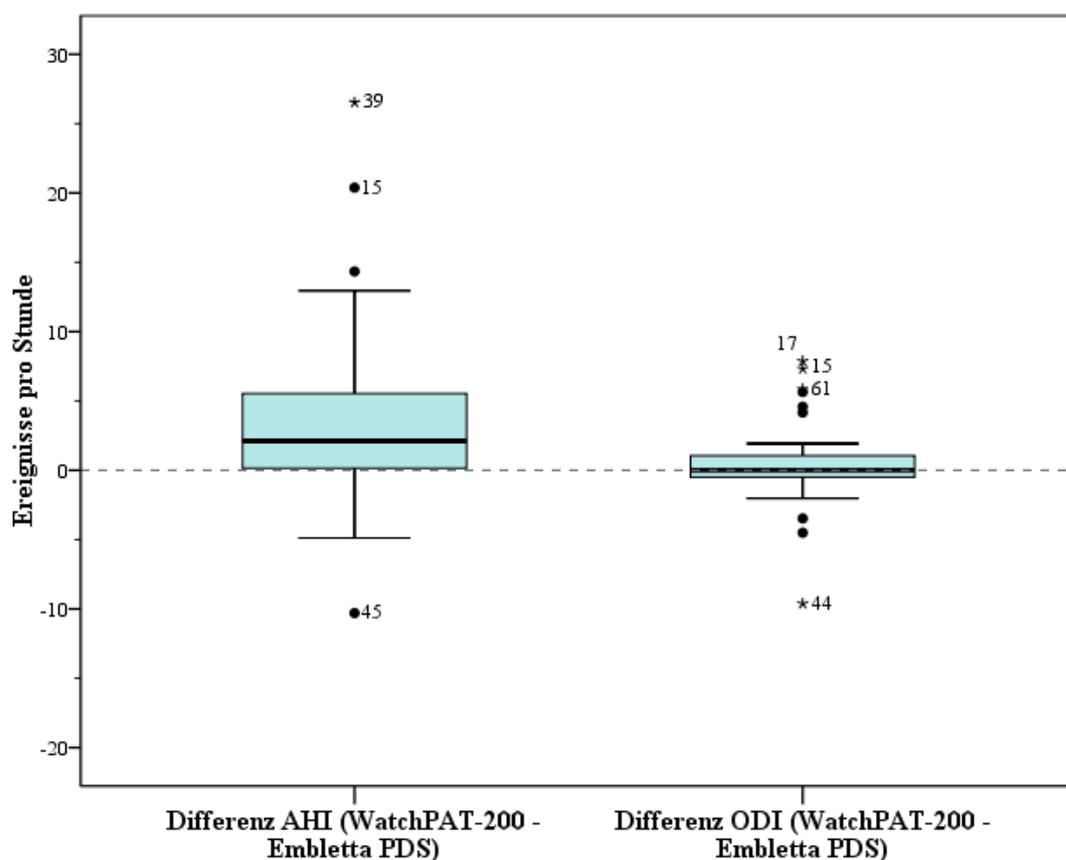


**Abbildung 17:** Bland-Altman-Diagramm zum Vergleich des ODI zwischen WatchPAT-200 und Embletta PDS

Die Differenz wurde berechnet aus ODI WatchPAT-200 minus ODI Embletta PDS. Die Geraden auf der y-Achse markieren 0, den Mittelwert der Differenz und, bei Mittelwert  $\pm 1,96$ \*Standardabweichung, die Differenz der beiden Messmethoden. In vier Fällen (Patienten ID 15, 17, 44, 61) wird der Grenzwert der Übereinstimmung überschritten.

Das Bland-Altman-Diagramm zeigt, dass WP200 in der Tendenz etwas mehr Sauerstoffentsättigungsereignisse wertet als Embletta. In vier Fällen (8%) wurde das Limit der Übereinstimmung ( $>1,96*SD$ ) überschritten. In drei Fällen war die Abweichung vom Mittelwert des von WP200 gemessenen ODI mehr als  $1,96*SD$  größer als der von Embletta gemessene Wert, in einem Fall war es umgekehrt.

Abbildung 18 zeigt die gemessenen Differenzen zwischen beiden Geräten hinsichtlich AHI und ODI in einem Box-Plot. WP200 wertete mehr respiratorische Ereignisse und Sauerstoffentsättigungsereignisse.

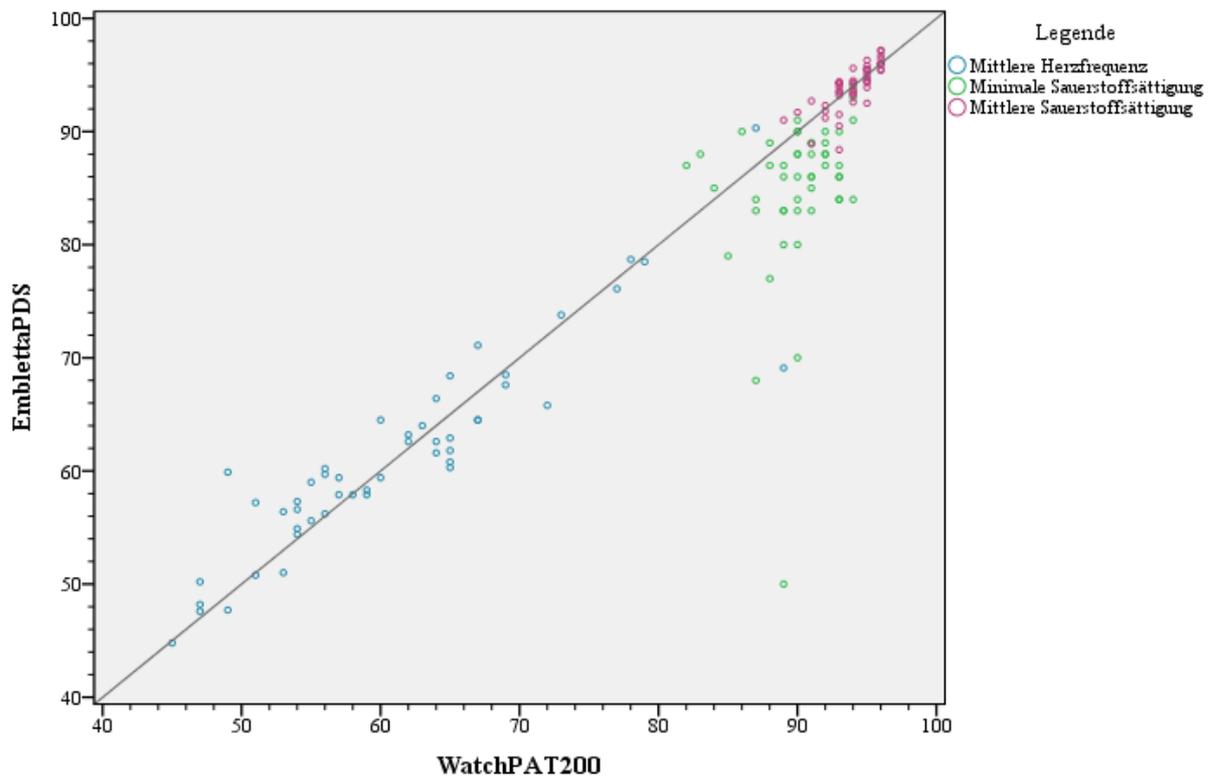


**Abbildung 18:** Box-Plot zum Vergleich der Differenzen von AHI und ODI zwischen WP200 und Embletta

Die Mediane liegen bei +2,11 Ereignisse pro Stunde (AHI WP200 minus AHI Embletta) bzw. 0 Ereignisse pro Stunde (ODI WP200 minus ODI Embletta). Die gestrichelte Gerade markiert den Nullpunkt. Die beschrifteten Datenpunkte stellen diejenigen Patientenfälle dar, in denen die Abweichung der Differenz vom Mittelwert der Messergebnisse  $1,96*SD$  überschreitet (siehe Bland-Altman-Diagramme in Abbildung 14 und Abbildung 17).

## HERZFREQUENZ

Die automatische Embletta-Analyse ermittelte eine durchschnittliche Herzfrequenz von  $61,4 \pm 8,8$  (44,8 – 90,4) Schlägen pro Minute, nach visueller Analyse lag der Wert bei  $61,3 \pm 8,7$  (44,8 – 90,3) Schlägen pro Minute. WP200 ermittelte eine durchschnittliche Herzfrequenz von  $61,1 \pm 10$  (45 – 89) Schlägen pro Minute.



**Abbildung 19:** Punktdiagramm zum Vergleich der mittleren Herzfrequenz sowie minimalen und mittleren Sauerstoffsättigung zwischen Embletta und WP200

Die schwarze durchgehende Gerade repräsentiert die Winkelhalbierende.

## KORRELATIONEN IM ÜBERBLICK

**Tabelle 10:** Korrelationswerte der von Embletta und WP200 erfassten kardiorespiratorischen Parameter

PARA-METER	GERÄT / AUSWERTUNG		PEARSON R	ICC (95%CI)	P-WERT
<b>AHI</b>	Embletta auto	Embletta visuell	0,58	0,58 (0,36 – 0,74)	<0,001
	Embletta visuell	WP200	0,32	0,29 (0,07 – 0,52)	<0,05
<b>ODI 4%</b>	Embletta auto	Embletta visuell	0,94	0,93 (0,87 – 0,96)	<0,001
	Embletta visuell	WP200	0,63	0,62 (0,42 – 0,77)	<0,001
<b>MITTLERE SAUERSTOFF-SÄTTIGUNG</b>	Embletta visuell	WP200	0,78	0,77 (0,62 – 0,86)	<0,001
<b>MINIMALE SAUERSTOFF-SÄTTIGUNG</b>	Embletta visuell	WP200	0,24	0,17 (-0,18 – 0,43)	n.s.
<b>MITTLERE HERZ-FREQUENZ</b>	Embletta visuell	WP200	0,91	0,90 (0,83 – 0,94)	<0,001
<b>AHI/ODI 3%</b>	Embletta visuell	Embletta visuell	0,57	0,55 (0,33 – 0,72)	<0,001
<b>AHI/ODI 4%</b>	Embletta visuell	Embletta visuell	0,45	0,43 (0,17 – 0,63)	<0,001
<b>AHI/ODI</b>	WP200	WP200	0,92	0,73 (0,57 – 0,84)	<0,001

## 4. DISKUSSION

### 4.1. METHODIK

Durch die unmittelbaren und langfristigen Folgen, zu denen eine nicht suffizient behandelte OSA führen kann (siehe Abschnitt 1.1.), ist es wichtig, ein besonderes Augenmerk auf die PAP-therapierten Patienten zu legen und regelmäßig Verlaufskontrollen durchzuführen. Die PSG ist der Goldstandard in der Diagnose und Quantifizierung von schlafbezogenen Atmungsstörungen, jedoch ist diese Form der Untersuchung teuer, zeitaufwändig und mit einer langen Wartezeit für die Patienten verbunden. Folglich hat sich die ambulante Polygraphie als Methode der Wahl bei Verlaufskontrollen von OSA-Patienten bewährt. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei unterschiedliche Polygraphie-Systeme in Bezug auf Komfort und Wirksamkeit miteinander verglichen. Das in der Klinik etablierte Embletta PDS System, das eine SBAS mittels Atemflussmessung und Oximetrie quantifiziert, diente dabei als Referenzgerät, da es ein gut validiertes System darstellt, das die von den hiesigen Regulatorien gestellten Anforderungen an Anzahl und Art der aufzuzeichnenden Parameter erfüllt.<sup>93</sup> Im Vergleich zu Embletta PDS wurde das auf peripherer arterieller Tonometrie basierende WatchPAT-200 geprüft. Embletta als 6-Kanal-Polygraph gehört zur Level III-Kategorie der Schlafmessung, WP200 aufgrund der fehlenden Messung von Atemfluss und -anstrengung nur eingeschränkt zur Level III-Kategorie – beide Geräte entsprechen nicht dem Gold-Standard für die Diagnose einer SBAS, der überwachten Polysomnographie im Schlaflabor.

Es kann daher keine Aussage über den Grad der Übereinstimmung mit einer polysomnographischen Auswertung getroffen werden, was v.a. in Fällen größerer Diskrepanz aufschlussreich gewesen wäre.

In allen bisher durchgeführten Studien, die sich mit der Reliabilität und Validität des WatchPAT befassen, ist die Auswahl der Ausschlusskriterien sehr umfangreich. Um eine größere Repräsentativität in Hinblick auf Nutzbarkeit des WP200 bei Verlaufskontrollen von OSA-Patienten zu erhalten, wurden die Ausschlusskriterien für diese Studie so gering wie möglich gehalten.

Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Arbeit manuell ausgewertete bzw. korrigierte Messergebnisse einer 6-Kanal-Polygraphie mit einer automatisch erfolgten PAT-Analyse verglichen wurden. Es ist folglich davon auszugehen, dass eine etwaige und mittlerweile auch durchführbare manuelle Editierung der PAT-Ergebnisse zu differenten und möglicherweise auch besseren Übereinstimmungen zwischen beiden Messgeräten führen würde.

## **4.2. EPIDEMIOLOGISCHE UND PATIENTENBEZOGENE DATEN**

Die für die vorliegende Studie akquirierten Patienten wurden über einen Zeitraum von 8 Monaten jeweils an einem Freitag konsekutiv eingeschlossen. Die Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie wurde maßgeblich dadurch erhöht, dass die Patienten vor dem Wochenende rekrutiert wurden und sie zur Zurückgabe der zwei Polygraphie-Systeme nicht an zwei aufeinander folgenden Tagen kommen mussten. Alle Patienten waren bereits vordiagnostiziert und zum Großteil langjährige Patienten des Interdisziplinären schlafmedizinischen Zentrums der Charité. Nahezu alle Patienten waren multimorbide und adipös. Lediglich 4 Patienten waren normgewichtig, und bei nur 2 Patienten gab es keine Nebenerkrankung mit entsprechender medikamentöser Behandlung: einer davon gehörte zur Gruppe der Normgewichtigen, der andere war mit 35 Jahren der Jüngste der Studienkohorte.

## **4.3. ERGEBNISSE**

### **GERÄTEKOMFORT**

Bei der Evaluation des Tragekomforts nach den im Rahmen von Cross-over Studien gültigen Tests für unverbundene Stichproben zeigte der Vergleich der intraindividuellen Summen der Punktwerte bei Auswertung des PSQ-18 Fragebogens ein  $p > 0,05$ . Es konnte somit gezeigt werden, dass kein Reihenfolge- bzw. Periodeneffekt vorlag. Der Vergleich der intraindividuellen Differenzen der Punktwerte des PSQ-18 Fragebogens hatte eine Signifikanz von  $p < 0,001$ , es konnte somit ein Ergebnisunterschied nachgewiesen werden.

Das gleiche Ergebnis brachte der Vergleich des Gesamteindrucks, den die Patienten hinsichtlich des Tragekomforts bei beiden Geräten bewerteten, hervor. Es lag kein Periodeneffekt vor, ein Ergebnisunterschied konnte auch hier gezeigt werden.

In Bezug auf den Komfort fand sich ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Bewertung und Beurteilung der zwei Messsysteme durch die Patienten. Sowohl die Ergebnisse des PSQ-18 Fragebogens als auch die Gesamtbewertung der Geräte durch die Patienten zeigen, dass diese eindeutig das WP200 in Bezug auf Komfort und Praktikabilität dem Embletta PDS System vorziehen. Dafür könnte es mehrere Gründe geben: das Embletta Polygraphie-System wird über einen Gurt am Körper befestigt, Thorax- und Abdomen-Gurt zur Messung der Atemexkursion werden zusätzlich angebracht. Im Rahmen der Verlaufskontrolle der OSA-Therapie muss das System außerdem noch mit dem Maskenschlauch des PAP-Gerätes des Patienten verbunden werden. Das kann während der nächtlichen Messung zu einem eingeschränkten Bewegungsradius führen. Darüber hinaus neigen die Gurte zum Verrutschen, was den Diskomfort erhöhen und im

ungünstigsten Fall zu vorübergehenden Druckstellen führen kann. Im Gegensatz dazu wird das WP200 wie eine Armbanduhr am Handgelenk befestigt und erlaubt so eine größere Bewegungsfreiheit. Da das WP200 keinen Atemfluss misst, entfällt die Verbindung zum PAP-Gerät des Patienten, was ein Verlassen des Bettes vereinfacht.

Der häufigste Grund, der zu Unannehmlichkeiten während der WP-Messung bei einzelnen Patienten geführt hat, war der Sitz des PAT-Fingersensors. In den meisten Fällen, in denen eine schlechte Bewertung hinsichtlich des Tragekomforts des Gerätes erfolgte, lag dies an dem Druckgefühl, das der PAT-Sensor hervorrief. Drei Patienten berichteten über ein besonders unangenehmes Tragegefühl bis hin zum subjektiven Gefühl des Abschnürens des betroffenen Fingers. Es sollte daher ein besonderes Augenmerk auf die Fingergröße der Patienten gelegt werden. Vor allem bei übergewichtigen und adipösen Männern empfiehlt sich eine Überprüfung des Zeigefingerumfangs. Ist dieser zu groß, sollte ein kleinerer Finger für die Platzierung des PAT Sensors gewählt werden. In solchen Fällen bietet sich der Ringfinger als Alternative an.

## **TECHNISCHE FEHLERRATE**

Die technische Fehlerrate in der vorliegenden Arbeit lag bei Embletta PDS bei 8% und im Fall von WP200 bei 4,9%, wobei sich hier ein Vorteil von WP200 gegenüber Embletta zeigt. Andere Studien berichten von einer Fehlerrate von 0-6,7% bei WP200<sup>101-103</sup> und 1-16% bei Embletta<sup>77,104,105</sup>, die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen sich somit kongruent zu denen früherer Untersuchungen.

## **SCHLAFBEZOGENE KARDIORESPIRATORISCHE PARAMETER DER MESSUNGEN**

### **Apnoe-Hypopnoe-Index**

Die Ergebnisse der Korrelation zwischen beiden Geräten zeigten insgesamt eine niedrige Übereinstimmung der AHI-Werte beider Geräte. WP200 ermittelte fast doppelt so viele respiratorische Ereignisse im Vergleich zur Embletta-Messung.

Deutlich wird es, wenn man die Ergebnisse hinsichtlich der klinischen Relevanz betrachtet. In 24% der Fälle (12 von 49 Patienten) verzeichnete WP200 einen  $AHI \geq 5$  Ereignisse/h, was zuvor als Vorliegen einer residualen OSA definiert wurde. Die Ergebnisse dieser Messungen wurden durch Embletta nicht bestätigt. Umgekehrt ermittelte Embletta in 6% der Fälle (3 Patienten von 49) einen  $AHI \geq 5$  Ereignisse/h, welche durch WP200 nicht verifiziert wurden.

Die Tendenz von WP Ereignisse quantitativ zu überbewerten hat sich auch in mehreren vorangegangenen Studien gezeigt. Bereits Schnall und Kollegen<sup>82</sup> zeigten im Jahr 1999 in einer der ersten Untersuchungen zur damals neu entwickelten PAT-Technologie, dass es eine Tendenz

zur Überschätzung der AHI Werte im niedrigeren Bereich sowie eine Tendenz zur Unterbewertung im höheren AHI Bereich gab. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2013<sup>86</sup> untersuchte 14 Studien hinsichtlich der Korrelation von AHI bzw. RDI zwischen WP100 oder WP200 und PSG. Auch in einigen dieser Studien wurde diese Beobachtung gemacht. So zum Beispiel bei Ayas und Mitarbeitern in ihrer 2003 veröffentlichten Untersuchung.<sup>106</sup> Ihre Ergebnisse zeigten, dass nach Korrelation der AHI-Werte von PSG und WP100 sowie Berechnung der Regressionsgerade ein PSG AHI von 0 in einem PAT AHI von 5,6 resultierte, ein PSG AHI von 5 in einem PAT AHI von 9,5 und ein PSG AHI von 10 in einem PAT AHI von 13,3 Ereignissen\*h<sup>-1</sup>. Im Gegensatz dazu führte ein PSG AHI von 30 zu einem PAT AHI von 28,7 und ein PSG AHI von 60 zu einem PAT AHI von 51,8 Ereignissen\*h<sup>-1</sup>.

Penzel und Kollegen<sup>107</sup> zeigten in ihrer Studie aus dem Jahr 2004, dass ihr von WP100 ermittelter AHI durchschnittlich 7 Punkte über dem PSG AHI lag, und zwar in der Regel zwischen dem jeweiligen AHI und Arousalindex der PSG-Messung. Weimin und Kollegen<sup>102</sup> verglichen 2013 in ihrer Arbeit PSG mit WP200 und machten die gleiche Beobachtung wie Ayas et al. Auch Yucege und Kollegen verglichen WP200 mit PSG und konstatierten, dass die von WP ermittelten AHI Werte signifikant höher waren als die entsprechenden PSG Werte.<sup>101</sup> O'Brien und Mitarbeiter untersuchten die Vergleichbarkeit von PSG und WP200 bei 31 schwangeren Frauen.<sup>108</sup> Ihre Ergebnisse zeigten ebenfalls eine Überbewertung von Ereignissen (bei AHI und besonders bei RDI) durch WP200.

Auch Pinto und Kollegen<sup>109</sup> kamen in ihrer Untersuchung zu dem Ergebnis, dass der durch PAT gemessene AHI signifikant höher war als der polysomnographisch ermittelte Wert.

Pittman et al. untersuchten erstmals das WP im Vergleich zur PSG bei Patienten mit CPAP-Therapie.<sup>73</sup> Die Ergebnisse ihrer Untersuchung zeigten eine hohe Genauigkeit der WP-Messung im AHI-Bereich über 15 Ereignissen\*h<sup>-1</sup>, bei den Werten darunter deuteten die Daten darauf hin, dass WP als Messmethode eher ungeeignet zu sein scheint.

Jedoch gab es auch Studien, in denen das Verhältnis der ermittelten AHI-Werte umgekehrt war. Bar und Kollegen beobachteten 2003 in ihrer Untersuchung eine Tendenz von WP Ereignisse im milden OSA-Bereich zu unterbewerten und im höheren Bereich zu überbewerten.<sup>110</sup>

Die im Folgenden angeführten Punkte könnten eine Rolle für die Divergenz der Ergebnisse in der vorliegenden Arbeit spielen.

### Analysezeit

Ein wichtiger Aspekt beim Vergleich beider Polygraphie-Systeme ist, dass Embletta nicht in der Lage ist zwischen Schlaf- und Wachperioden zu unterscheiden. Der integrierte Aktigraph und der

Lagesensor messen Bewegungszeit sowie Zeit in aufrechter Position und ermitteln auf dieser Grundlage die Indexzeit, die für die Berechnung der Indices herangezogen wird. Die Indexzeit setzt sich aus der gesamten Analysezeit abzüglich der Bewegungszeit und der Zeit in aufrechter Position zusammen. Bei nachträglicher visueller Auswertung erfolgte eine weitere Reduktion der Indexzeit durch Begrenzung der Analysezeit auf den Zeitraum suffizienter Signalqualität. Das WP200 ist jedoch in der Lage, mittels der peripheren arteriellen Tonometrie die reine Schlafzeit (TST) abzuleiten. Da die Indexzeit in der Regel größer ist als die TST, verringern sich entsprechend auch die Indices gegenüber der WP200-Messung. In der vorliegenden Untersuchung war der mittlere AHI bei WP200 ungefähr 3 Punkte höher als der von Embletta gemessene Wert.

#### Atemflussmessung bei Embletta

Ein weiterer Aspekt ist die Art der respiratorischen Messung bei Embletta. Zur Messung des Atemflusses wurde das Maskendrucksignal herangezogen, welches über einen Druckschlauch erfasst wurde, der die Embletta-Einheit mit dem PAP-Gerät verbindet. Als Goldstandard der Atemflussmessung wird die Messung der Ereignisse mittels eines Pneumotachographen angesehen.<sup>111</sup> Folglich ist davon auszugehen, dass die hier verwendete Art und Weise der Atemflussmessung Einfluss auf die Anzahl der gemessenen respiratorischen Ereignisse hat. Die ausgewerteten Embletta Messungen zeigen relativ niedrige AHI Werte im Vergleich zu höheren ODI Werten (3%). Die Korrelation zwischen AHI und ODI (3%) bei den Embletta Messungen war mit einem Pearson Korrelationskoeffizient von 0,57 lediglich mittelgradig. Es ist daher anzunehmen, dass das Signal-Rausch-Verhältnis der Atemflussmessung insuffizient war und subtile Atemereignisse, wie z.B. Hypopnoen, der Embletta Messung entgangen sein könnten.

#### Periphere arterielle Tonometrie

Wie in Abschnitt 1.2. beschrieben, ermittelt WP200 die respiratorischen Indices RDI und AHI indirekt über die Anzahl sympathischer Aktivierungen (Arousals) im Schlaf. Der RDI ergibt sich aus allen gemessenen respiratorischen Ereignissen (Apnoen, Hypopnoen und RERAS), die während der von WP erfassten Schlafzeit auftreten. Für die Berechnung des AHI werden die RERAS exkludiert.

Der von WP ermittelte AHI kann daher auch Ereignisse enthalten, die der Embletta Polygraph aufgrund seiner Funktionsweise nicht erfassen kann:

- arousalassoziierte Hypopnoen, die ohne EEG nicht gewertet werden können;
- durch andere Erkrankungen (z.B. RLS, UARS) hervorgerufene intrinsische kortikale oder autonome Arousals<sup>83,101</sup> oder

→ physiologische Arousals, die während des Schlafs natürlicherweise auftreten und keine pathologische Bedeutung haben.

### Lageabhängige OSA

Überraschenderweise lag die durchschnittlich in Rückenlage verbrachte Zeit in den WP Untersuchungen über der in den Embletta Messnächten. Da das WP200 durch die Befestigung an der Hand einen größeren Bewegungsradius ermöglicht und durch die fehlenden Thorax- und Abdomengurte prinzipiell jede Körperlage erlaubt, könnte man annehmen, dass der Anteil der in Rückenlage verbrachten Zeit bei WP geringer ausfallen würde. Dem war jedoch nicht so. Die Patienten verbrachten bei den WP-Messungen deutlich mehr Zeit in Rückenlage als während der Embletta Messnächte (67% versus 50%).

Bei beiden Geräten lag der AHI in Rückenlage gegenüber den anderen Positionen höher als in Nicht-Rückenlage, es konnte allerdings nur bei zwei Patienten eine rückenlageabhängige OSA durch beide Geräte bestätigt werden.

Die statistische Überprüfung mittels eines Tests für unverbundene Stichproben (Mann-Whitney-U-Tests) zeigte, dass die in Rückenlage verbrachte Zeit allenfalls einen minimal additiven, jedoch keinen signifikanten Effekt auf die bei WP200 gemessenen höheren AHI-Werte hatte.

### Unterschiedlicher Alkoholkonsum während der Messnächte

Keiner der 5 Patienten, die einen unterschiedlichen Alkoholkonsum vor beiden Messnächten angaben, wiesen relevante Abweichungen der AHI-Werte auf. Drei Patienten lagen gleichermaßen unterhalb, zwei oberhalb des Grenzwertes von 5 respiratorischen Ereignissen/h in jeweils beiden Nächten. Der Alkoholkonsum hatte somit keinen signifikanten Effekt auf die AHI Ergebnisse.

### **Oxygen-Desaturation-Index**

Bei der automatischen Analyse der Embletta-Daten durch die Software (Somnologica for Embletta) erfolgte die Berechnung des ODI mittels des Abfalles der Sauerstoffsättigung  $\geq 4\%$ , bei der visuellen Analyse  $\geq 3\%$ . Dadurch, und durch die insgesamt geringere mittlere Indexzeit der visuellen Analyse, stieg der ODI im Vergleich von automatischer zu visueller Auswertung um 1,6 Punkte. Obwohl die Mittelwerte und Mediane der Indices nah beieinander lagen, zeigten die Ergebnisse der visuellen Embletta Analyse (4%) und WP200 nur eine mittelgradige Korrelation. WP200 zeigte in 14% der Fälle (7 von 49 Patienten) eine Erhöhung des ODI  $\geq 5$  Ereignisse/h, was von Embletta nicht verifiziert wurde. Dagegen zeigte Embletta nur in 4% der Fälle (2 von 49 Patienten) eine Erhöhung des ODI über den Grenzwert, was nicht durch das WP bestätigt wurde.

Alle bisher durchgeführten Oximeter-Vergleichsstudien zeigen gewisse Abweichungen voneinander, wobei diese je nach Modellvergleich unterschiedlich groß sind.<sup>112-115</sup> Die mittlere Korrelation der WP Meta-Analyse von Yalamanchali et al. lag bei  $R=0,89$ .<sup>114</sup> In der vorliegenden Arbeit liegt die Korrelation des ODI bei nur  $R=0,63$ , was ein ausgesprochen niedriger Wert ist. Yuceege und Kollegen<sup>101</sup> kamen in ihrer Untersuchung auf eine ODI-Korrelation von  $R=0,92$  (PSG vs. WP200), Onder et al.<sup>116</sup> sogar auf  $R=0,97$  (PSG vs. WP200). Mögliche Gründe für die Differenz der Ergebnisse könnten zum einen die verschiedenen Oximetermodelle sein (Nonin 8000J Flex Sensor/8000JFW bei WP200 und Nonin XPOD bei Embletta). Da beide Modelle vom gleichen Hersteller stammen, dürfte die Diskrepanz jedoch nicht sehr hoch ausfallen. Die Applikationstechnik beider Oximeter unterscheidet sich dahingehend, dass der Sensor bei der WP-Messung manuell mittels eines FlexiWrap-Klebestreifens am Finger befestigt wird, wohingegen das XPOD-Oximeter, in eine weiche Kappe eingebettet, nur auf den Finger aufgesetzt wird. Zum anderen könnten auch unterschiedliche Messalgorithmen beider Geräte eine Rolle spielen.

#### **4.4. AUSGEWÄHLTE PATIENTENFÄLLE**

Im Folgenden sollen zwei der drei Fälle, in denen die AHI-Differenz zwischen beiden Messsystemen mehr als 1,96 Standardabweichungen betrug (siehe Bland-Altman-Diagramm in Abbildung 14), näher beleuchtet werden, um die deutliche Divergenz der Messergebnisse in Zusammenschau mit der Klinik der Patienten einordnen zu können.

Fall 1:

Patient 15 (männlich, 61 Jahre, BMI  $30,4 \text{ kg/m}^2$ ) erschien 6 Monate nach Diagnosestellung zur ersten Verlaufskontrolle. Die Messungen ergaben erheblich abweichende Ergebnisse: WatchPAT maß AHI 21,98/h, ODI 8,11/h und Embletta AHI 1,6/h, ODI 3,3/h. Der Patient klagte weiterhin über Tagesmüdig- und -schläfrigkeit und empfand den eingestellten Therapiedruck als zu gering. Trotz Erhöhung des Therapiedruckes persistierten die Beschwerden auch in der darauffolgenden Verlaufskontrolle 6 Monate später. Eine empfohlene PSG wurde seitens des Patienten abgelehnt. Die vorliegenden Daten, insbesondere die des WP200, suggerieren indes das Vorliegen einer arousalassozierten Störung ohne relevante Sauerstoffentsättigungsäquivalente oder eine andere Pathologie, die mit gehäuftem Arousals einhergeht, wobei jedoch die interindividuell variable Konformität subjektiver Beschwerden und objektivierbarer Befunde berücksichtigt werden muss.

Fall 2:

Patient 39 (männlich, 62 Jahre, BMI  $32,1 \text{ kg/m}^2$ ) war 4,5 Jahre zuvor diagnostiziert worden und stellte sich zur jährlichen Verlaufskontrolle vor. Die Messungen ergaben: WatchPAT AHI 29,3/h

und ODI 17,9/h; Embletta AHI 2,8/h und ODI 22,1/h. Schon hier wird deutlich, dass der AHI bei der Embletta-Messung deutlich unter dem ODI liegt (annehmbar aufgrund von Maskenproblemen). Eine daraufhin erfolgte PSG zeigte unter Therapie einen AHI von 37,1/h und einen ODI von 40,2/h. Nach anschließender Therapieumstellung konnte der AHI auf 5,4/h und der ODI auf 6,5/h gesenkt werden. In diesem Fall suggerieren die vorliegenden Daten eine initial akkuratere Messung durch WP200.

#### **4.5. SCHLUSSFOLGERUNG**

Die ambulante Polygraphie ist eine anerkannte und validierte Methode zur Verlaufskontrolle bei OSA-Patienten. Dabei hat sich nicht nur in der vorliegenden Arbeit gezeigt, dass die Messung der kardiorespiratorischen Parameter via peripherer arterieller Tonometrie als Alternative zur bislang von den offiziellen Regulatorien geforderten 6-Kanal-Polygraphie hinsichtlich der Wirksamkeit mindestens vergleichbar ist. Die gemessenen Parameter, insbesondere die Apnoe-/Hypopnoe- und Oxygen-Desaturation-Indices waren insgesamt vergleichbar. In den 3 Fällen signifikanter Abweichung scheint der klinische Verlauf eher die von WP200 ermittelten Parameter zu stützen. Das WP200 als ambulantes Messgerät, das die PAT als Methode zur Quantifizierung einer (residuellen) OSA nutzt, stellt somit ein adäquates Messsystem für Verlaufskontrollen bei OSA-Patienten dar und hat sich darüber hinaus hinsichtlich des Tragekomforts im Vergleich zur 6-Kanal-Polygraphie als deutlich überlegen erwiesen.

Am 16.07.2020 wurde eine Teilaktualisierung der Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen – Schlafbezogene Atmungsstörungen“ durch die DGSM veröffentlicht.<sup>117</sup> Die Aktualisierung beinhaltet u.a. eine neu aufgenommene Empfehlung für Systeme mit peripherer arterieller Tonometrie für den diagnostischen Nachweis und die Schweregradbestimmung von schlafbezogenen Atmungsstörungen (bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit), da sie in mehreren Untersuchungen eine gute Evidenz für die Diagnostik der Schlafapnoe zeigen konnten (Evidenzlevel 2a, Empfehlungsgrad B), was auch in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden kann.

## 5. LITERATURVERZEICHNIS

1. Rodenbeck A, Geisler P, Schulz H. III - 4.2.1 Internationale Klassifikation von Schlafstörungen, 3. Version (ICSD-3). In: Schulz H, (Hrsg.). Kompendium Schlafmedizin: ecomed MEDIZIN; 23. Erg. Lfg., 2014.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5.
3. Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2017;34:70-81. Epub 2016/08/29.
4. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pepin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-98. Epub 2019/07/14.
5. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, Glaser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, Volzke H, Zimmermann S, Penzel T. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2018:e12770. Epub 2018/10/03.
6. Peter H, Penzel T, Peter JH. Enzyklopädie der Schlafmedizin. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007.
7. Stuck B, Maurer J, Schredl M, Weeß HG. Praxis der Schlafmedizin. Springer 2013.
8. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 1995;8(7):1161-78.
9. Gleeson K, Zwillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis.* 1990;142(2):295-300. Epub 1990/08/01.

10. White DP, Lombard RM, Cadieux RJ, Zwillich CW. Pharyngeal resistance in normal humans: influence of gender, age, and obesity. *J Appl Physiol* (1985). 1985;58(2):365-71. Epub 1985/02/01.
11. Brown IG, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal cross-sectional area in normal men and women. *J Appl Physiol* (1985). 1986;61(3):890-5. Epub 1986/09/01.
12. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592-9.
13. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
14. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*. 1991;46(2):85-90. Epub 1991/02/01.
15. Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Williamson J, Kump K, Browner I, Ferrette V, Krejci P. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(3 Pt 1):682-7. Epub 1995/03/01.
16. Orr WC, Martin RJ. Obstructive sleep apnea associated with tonsillar hypertrophy in adults. *Arch Intern Med*. 1981;141(8):990-2. Epub 1981/07/01.
17. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbe F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pepin JL. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15015. Epub 2015/01/01.
18. Heinzer R, Petitpierre NJ, Marti-Soler H, Haba-Rubio J. Prevalence and characteristics of positional sleep apnea in the HypnoLaus population-based cohort. *Sleep Med*. 2018;48:157-62. Epub 2018/06/30.
19. Edstrom L, Larsson H, Larsson L. Neurogenic effects on the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnoea: a muscle biopsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):916-20. Epub 1992/10/01.

20. Friberg D, Gazelius B, Hokfelt T, Nordlander B. Abnormal afferent nerve endings in the soft palatal mucosa of sleep apnoics and habitual snorers. *Regul Pept.* 1997;71(1):29-36. Epub 1997/07/23.
21. Wheatley JR, Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep on genioglossus muscle activation by negative pressure in normal men. *Am Rev Respir Dis.* 1993;148(3):597-605. Epub 1993/09/01.
22. Horner RL, Innes JA, Morrell MJ, Shea SA, Guz A. The effect of sleep on reflex genioglossus muscle activation by stimuli of negative airway pressure in humans. *J Physiol.* 1994;476(1):141-51. Epub 1994/04/01.
23. Levy P, Pepin JL, Dematteis M. Pharyngeal neuropathy in obstructive sleep apnea: where are we going? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(3):241-3. Epub 2012/02/03.
24. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 1994;154(19):2219-24. Epub 1994/10/10.
25. Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, Fraser R, Kimoff RJ. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(5):541-6. Epub 2004/05/21.
26. 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. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.
27. Huang T, Lin BM, Markt SC, Stampfer MJ, Laden F, Hu FB, Tworoger SS, Redline S. Sex differences in the associations of obstructive sleep apnoea with epidemiological factors. *Eur Respir J.* 2018;51(3). Epub 2018/02/17.
28. Polotsky M, Elsayed-Ahmed AS, Pichard L, Harris CC, Smith PL, Schneider H, Kirkness JP, Polotsky V, Schwartz AR. Effects of leptin and obesity on the upper airway function. *J Appl Physiol (1985).* 2012;112(10):1637-43. Epub 2012/02/22.

29. Levy P, Tamisier R, Arnaud C, Monneret D, Baguet JP, Stanke-Labesque F, Dematteis M, Godin-Ribuot D, Ribuot C, Pepin JL. Sleep deprivation, sleep apnea and cardiovascular diseases. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012;4:2007-21. Epub 2011/12/29.
30. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
31. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):385-90.
32. Pankow W. VII - 2.2.3 Sympathisches Nervensystem bei obstruktiver Schlafapnoe. In: Schulz H, (Hrsg.). *Kompendium Schlafmedizin*. ecomed MEDIZIN2009.
33. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360(9328):237-45.
34. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
35. Raschke F, Fischer J. "Arousal" in der Schlafmedizin. *Somnologie*. 1997(2):59-64.
36. Halasz P. The microstructure of sleep. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2004;57:521-33. Epub 2005/08/19.
37. Halasz P, Terzano M, Parrino L, Bodizs R. The nature of arousal in sleep. *J Sleep Res*. 2004;13(1):1-23. Epub 2004/03/05.
38. Mayer GA, M.; Braumann, B.; Ficker, J.H.; Fietze, I.; Galetke, W.; Maurer, J.T.; Orth, M.; Penzel, T.; Pistner, H.P.; Randerath, W.; Rösslein, M.; Sitter, H.; Stuck, B.A. . S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Kapitel "Schlafbezogene Atmungsstörungen". *Somnologie*. 2017:S97-S180.

39. Martin SE, Engleman HM, Deary IJ, Douglas NJ. The effect of sleep fragmentation on daytime function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4 Pt 1):1328-32.
40. Flemons WW, Tsai W. Quality of life consequences of sleep-disordered breathing. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):S750-6.
41. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM. Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest*. 1986;90(5):686-90.
42. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*. 1997;20(8):608-13.
43. George CF. Sleep. 5: Driving and automobile crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(9):804-7.
44. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001;56(7):508-12.
45. Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):200-6.
46. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
47. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
48. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-77.

49. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1709-15.
50. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2):218-25.
51. McNicholas WT, Bonsignore MR, Management Committee of ECAB. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J.* 2007;29(1):156-78.
52. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J, Jr., Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS, American Academy of Sleep M. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep.* 2006;29(3):375-80.
53. Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2003;163(5):565-71. Epub 2003/03/08.
54. Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD, Neill AM, Gander PH. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax.* 2006;61(5):430-4. Epub 2006/02/10.
55. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, Kader G, Mahowald M, Younger J, Pack AI. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* 2007;30(6):711-9. Epub 2007/06/22.
56. Weaver TE. Adherence with continuous positive airway pressure (CPAP). 2018 [updated 18.11.2018; Available from: <https://www.uptodate.com/contents/adherence-with-continuous-positive-airway-pressure-cpap>.
57. Rosenberg R, Doghramji P. Optimal treatment of obstructive sleep apnea and excessive sleepiness. *Adv Ther.* 2009;26(3):295-312. Epub 2009/04/02.

58. Mo L, He QY. [Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007;87(17):1177-80. Epub 2007/08/10.
59. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):757-64. Epub 2007/04/25.
60. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23. Epub 2007/06/06.
61. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, Masa JF, Gonzalez M, Sacristan L, Barbe F, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Manas E, Barreiro B, Mosteiro M, Cebrian JJ, de la Pena M, Garcia-Rio F, Maimo A, Zapater J, Hernandez C, Grau SanMarti N, Montserrat JM, Spanish Sleep N. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15. Epub 2013/12/12.
62. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(1):68-73. Epub 2003/01/08.
63. Narkiewicz K, Kato M, Phillips BG, Pesek CA, Davison DE, Somers VK. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;100(23):2332-5.
64. Hedner J, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J*. 1995;8(2):222-9.
65. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson

CS, Investigators S, Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.

66. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunstrom E. Effect of Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Coronary Artery Disease Patients with Nonsleepy Obstructive Sleep Apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):613-20. Epub 2016/02/26.

67. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.

68. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.

69. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2408-13.

70. Redline S, Schluchter MD, Larkin EK, Tishler PV. Predictors of longitudinal change in sleep-disordered breathing in a nonclinic population. *Sleep*. 2003;26(6):703-9.

71. White DP, Gibb TJ. Evaluation of the Healthdyne NightWatch system to titrate CPAP in the home. *Sleep*. 1998;21(2):198-204.

72. Pack AI, Black JE, Schwartz JR, Matheson JK. Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1675-81.

73. Pittman SD, Pillar G, Berry RB, Malhotra A, MacDonald MM, White DP. Follow-up assessment of CPAP efficacy in patients with obstructive sleep apnea using an ambulatory device based on peripheral arterial tonometry. *Sleep Breath*. 2006;10(3):123-31.

74. Dongol EM, Williams AJ. Residual excessive sleepiness in patients with obstructive sleep apnea on treatment with continuous positive airway pressure. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(6):589-94. Epub 2016/09/02.

75. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R, Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep M. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-47.
76. Chesson AL, Jr., Berry RB, Pack A, American Academy of Sleep M, American Thoracic S, American College of Chest P. Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2003;26(7):907-13. Epub 2003/12/06.
77. Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, Hui DS. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*. 2010;15(2):336-42.
78. Cundrle I, Jr., Belehrad M, Jelinek M, Olson LJ, Ludka O, Sramek V. The utility of perioperative polygraphy in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2016;25:151-5.
79. Lavie P, Shlitner A, Sheffy J, Schnall RP. Peripheral arterial tonometry: a novel and sensitive non-invasive monitor of brief arousals during sleep. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(3):246-7.
80. Pillar G, Bar A, Shlitner A, Schnall R, Sheffy J, Lavie P. Autonomic arousal index: an automated detection based on peripheral arterial tonometry. *Sleep*. 2002;25(5):543-9.
81. Zou D, Grote L, Eder DN, Peker Y, Hedner J. Obstructive apneic events induce alpha-receptor mediated digital vasoconstriction. *Sleep*. 2004;27(3):485-9.
82. Schnall RP, Shlitner A, Sheffy J, Kedar R, Lavie P. Periodic, profound peripheral vasoconstriction--a new marker of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999;22(7):939-46.
83. Penzel T, Fricke R, Jerrentrup A, Peter JH, Vogelmeier C. Peripheral arterial tonometry for the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Biomed Tech (Berl)*. 2002;47 Suppl 1 Pt 1:315-7.
84. White DP. Monitoring peripheral arterial tone (PAT) to diagnose sleep apnea in the home. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(1):73.

85. Berry RB, Hill G, Thompson L, McLaurin V. Portable monitoring and autotitration versus polysomnography for the diagnosis and treatment of sleep apnea. *Sleep*. 2008;31(10):1423-31.
86. Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, Pott TR, Samuelson CG, Friedman M. Diagnosis of obstructive sleep apnea by peripheral arterial tonometry: meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(12):1343-50.
87. Hedner J, Pillar G, Pittman SD, Zou D, Grote L, White DP. A novel adaptive wrist actigraphy algorithm for sleep-wake assessment in sleep apnea patients. *Sleep*. 2004;27(8):1560-6.
88. Herscovici S, Pe'er A, Papyan S, Lavie P. Detecting REM sleep from the finger: an automatic REM sleep algorithm based on peripheral arterial tone (PAT) and actigraphy. *Physiol Meas*. 2007;28(2):129-40.
89. Bresler M, Sheffy K, Pillar G, Preiszler M, Herscovici S. Differentiating between light and deep sleep stages using an ambulatory device based on peripheral arterial tonometry. *Physiol Meas*. 2008;29(5):571-84.
90. Hedner J, White DP, Malhotra A, Herscovici S, Pittman SD, Zou D, Grote L, Pillar G. Sleep staging based on autonomic signals: a multi-center validation study. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(3):301-6.
91. Penzel TB, U.; Fricke, R.; Peter J.-H. New methods for the non-invasive assessment of sympathetic activity during sleep. *Somnologie*. 2002;6:69-73.
92. Carlson JD, R.; Ehlenz, K.; Grunstein, R.; Hedner, J.; Podszus, T.; Sinoway, L.; Stradling, J.; Telakivi, T.; Zwillich, C. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation: what is the relationship? Working Group on OSA and Hypertension. *Blood Press*. 1993;2(3):166-82.
93. Bundesausschuss G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung). Stand: 14. Dezember 2018 ed. *Bundesanzeiger*2018.

94. hf. MF. Smart Sleep Systems Embletta. 2021 [30.03.2021]; Available from: <https://docplayer.org/15966815-Smart-sleep-systems-jetzt-mit.html>.
95. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA, Positive Airway Pressure Titration Task F, American Academy of Sleep M. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-71.
96. Ltd. IM. Operation Manual. 7 ed2012.
97. Sauter C PR, Danker-Hopfe H, Büttner A, Wilhelm B, Binder R, Böhning W, Weeß HG. Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale. *Somnologie*. 2007;11(4):272-8.
98. Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1992;15(4):376-81.
99. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
100. Wellek S, Blettner M. On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(15):276-81.
101. Yuceedge M, Firat H, Demir A, Ardic S. Reliability of the Watch-PAT 200 in detecting sleep apnea in highway bus drivers. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(4):339-44.
102. Weimin L, Rongguang W, Dongyan H, Xiaoli L, Wei J, Shiming Y. Assessment of a portable monitoring device WatchPAT 200 in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(12):3099-105.
103. Garg N, Rolle AJ, Lee TA, Prasad B. Home-based diagnosis of obstructive sleep apnea in an urban population. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(8):879-85.

104. Fredheim JM, Roislien J, Hjelmessaeth J. Validation of a portable monitor for the diagnosis of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(7):751-7, 7A.
105. Smith LA, Chong DW, Vennelle M, Denvir MA, Newby DE, Douglas NJ. Diagnosis of sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure: evaluation of a portable limited sleep study system. *J Sleep Res*. 2007;16(4):428-35.
106. Ayas NT, Pittman S, MacDonald M, White DP. Assessment of a wrist-worn device in the detection of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2003;4(5):435-42.
107. Penzel T, Kesper K, Pinnow I, Becker HF, Vogelmeier C. Peripheral arterial tonometry, oximetry and actigraphy for ambulatory recording of sleep apnea. *Physiol Meas*. 2004;25(4):1025-36.
108. O'Brien LM, Bullough AS, Shelgikar AV, Chames MC, Armitage R, Chervin RD. Validation of Watch-PAT-200 against polysomnography during pregnancy. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(3):287-94.
109. Pinto JA, Godoy LB, Ribeiro RC, Mizoguchi EI, Hirsch LA, Gomes LM. Accuracy of peripheral arterial tonometry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015;81(5):473-8.
110. Bar A, Pillar G, Dvir I, Sheffy J, Schnall RP, Lavie P. Evaluation of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies. *Chest*. 2003;123(3):695-703.
111. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89. Epub 1999/08/18.
112. da Costa JC, Faustino P, Lima R, Ladeira I, Guimaraes M. Research: Comparison of the Accuracy of a Pocket versus Standard Pulse Oximeter. *Biomed Instrum Technol*. 2016;50(3):190-3.
113. Davila DG, Richards KC, Marshall BL, O'Sullivan PS, Gregory TG, Hernandez VJ, Rice SI. Oximeter performance: the influence of acquisition parameters. *Chest*. 2002;122(5):1654-60.

114. Jensen LA, Onyskiw JE, Prasad NG. Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults. *Heart Lung*. 1998;27(6):387-408.
115. Trivedi NS, Ghouri AF, Lai E, Shah NK, Barker SJ. Pulse oximeter performance during desaturation and resaturation: a comparison of seven models. *J Clin Anesth*. 1997;9(3):184-8.
116. Onder NS, Akpınar ME, Yigit O, Gor AP. Watch peripheral arterial tonometry in the diagnosis of obstructive sleep apnea: influence of aging. *Laryngoscope*. 2012;122(6):1409-14.
117. Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C, Herkenrath SD, Hofauer B, Maurer JT, Mayer G, Orth M, Penzel T, Randerath W, Sommer JU, Steffen A, Wiater A. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie*. 2020;24(3):176-208.

# ANHANG

## Epworth-Schläfrigkeitsskala

### Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum: .....

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

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

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

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

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

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

*Bitte nicht ausfüllen*

Summe

## Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem Diagnostik-Gerät (PSQ 18 – modifiziert)

Instruktion:

Im Folgenden sind einige Aussagen aufgelistet. Lesen Sie sich diese sorgfältig durch. Beurteilen Sie bitte das Diagnostik-Gerät, welches Sie heute Nacht benutzt haben. Setzen Sie bitte ein Kreuz an der entsprechenden Stelle, um zu entscheiden, wie stark die Aussagen für Sie zutreffen oder nicht zutreffen.

	trifft stark zu	trifft zu	weder noch	trifft nicht zu	trifft überhaupt nicht zu
1. Das Anlegen der Sensoren des Gerätes ist mir leichtgefallen.	1	2	3	4	5
2. Das Gerät hat meine Beweglichkeit in der Nacht nicht eingeschränkt.	1	2	3	4	5
3. Das Gerät ist gut zu transportieren.	1	2	3	4	5
4. Das Gerät / die Sensoren haben gedrückt.	1	2	3	4	5
5. Das Gerät hat mich in der Nacht nicht gestört.	1	2	3	4	5
6. Ich habe mich nicht eingeengt gefühlt.	1	2	3	4	5
7. Das Gerät ist handlich.	1	2	3	4	5
8. Ich habe keine Hilfe beim Anlegen benötigt.	1	2	3	4	5
9. Ich habe schlechter als sonst in der Nacht geschlafen.	1	2	3	4	5
10. Das Gerät ist während der Nacht verrutscht.	1	2	3	4	5
11. Ich bin zufrieden mit dem Gerät.	1	2	3	4	5
12. Das Gerät lässt sich schnell anlegen.	1	2	3	4	5
13. Ich hatte durch das Gerät keine Schwierigkeiten einzuschlafen.	1	2	3	4	5
14. Das Tragen des Gerätes während der Nacht war unangenehm.	1	2	3	4	5
15. Das Gerät ist leicht zu bedienen	1	2	3	4	5
16. Das Abnehmen der Sensoren des Gerätes ist mir leichtgefallen.	1	2	3	4	5
17. Ich bin mit einigen Punkten der medizinischen Fürsorge, die ich erhalten habe, unzufrieden.	1	2	3	4	5
18. Die medizinische Fürsorge, die ich erhalten habe, war nahezu perfekt.	1	2	3	4	5

Bewerten Sie das Gerät bitte abschließend auf einer Skala von 1-6 (1=sehr gut; 2=gut; 3=befriedigend; 4=ausreichend; 5=mangelhaft; 6=ungenügend) nach seinem Komfort:

\_\_\_\_\_

## EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

„Ich, Stefanie Kühn, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „WatchPAT-200 und Embletta PDS: Vergleich von diagnostischer Aussagekraft und Komfort zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und PAP-Therapie“ / „Follow-up of PAP treated OSA patients in their home environment – a comparative study of peripheral arterial tonometry and 6-channel-portable monitoring“ 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.

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](http://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.“

Datum

Unterschrift

## **ANTEILSERKLÄRUNG AN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN**

Stefanie Kühn, geb. Knorre hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Schöbel C, Knorre S, Glos M, Garcia C, Fietze I, Penzel T. Improved follow-up by peripheral arterial tonometry in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea and persistent excessive daytime sleepiness, *Sleep and Breathing*, 2018.

Beitrag im Einzelnen: Patientenrekrutierung, -aufklärung und -einschluss in die Studie; Randomisierung; Erhebung, Aufbereitung und Digitalisierung der Daten aus den Fragebögen; Aufbereitung, Digitalisierung, Auswertung und manuelles Scoring der Polygraphie-Daten; Ergebnisauswertung und -evaluation; statistische Berechnungen; Anfertigung der verwendeten Tabellen und Abbildungen

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## **CURRICULUM VITAE**

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



## **PUBLIKATIONSLISTE**

### Publikationen

Schöbel C, Knorre S, Glos M, Garcia C, Fietze I, Penzel T. Improved follow-up by peripheral arterial tonometry in CPAP-treated patients with obstructive sleep apnea and persistent excessive daytime sleepiness, *Sleep and Breathing*, 2018.

### Poster

Knorre S, Platzeck M, Fietze I, Baumann G, Glos M, Garcia C, Penzel T. WatchPAT-200 und Embletta PDS: Vergleich von Komfort und Wirksamkeit zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe und PAP-Therapie. DGSM-Jahrestagung (2015).

## DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Prof. Penzel und Prof. Fietze für die hervorragende Betreuung, enorme Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit sowie die zahlreichen fachkundigen Ratschläge. Ich bin stolz, Teil eines solch außergewöhnlichen Teams gewesen zu sein und ich danke beiden von Herzen für die gemeinsame (Arbeits-)Zeit sowie auch die privat verbrachten Stunden im Kreis der Kollegen, die mir auch nach langer Zeit noch lebendig in Erinnerung geblieben sind.

Herzlichen Dank auch an Martin Glos, Kathrin Prochotta und Carmen Garcia für ihre stete und bedingungslose Unterstützung in jeglicher Form- seien es spontane Ausflüge in die Untiefen des Archivs, statistische Nachhilfestunden oder auch einfach nur ein offenes Ohr sowie seelische und moralische Unterstützung während der gesamten Zeit.

Ich danke der Advanced Sleep Research GmbH und insbesondere Agathe Maurer für ihre Hilfe und strukturelle Unterstützung. Christoph Schöbel und Maria Platzeck danke ich für ihre fachliche Präsentation bzw. Weiterentwicklung der (Teil-)Ergebnisse dieser Arbeit in Zeiten meiner Abwesenheit.

Ich danke meinen Eltern und Schwiegereltern für ihre stete Hilfe und uneingeschränkte Unterstützung, ohne die der Spagat zwischen Familie, Beruf und Anfertigung der Promotion schlicht nicht möglich gewesen wäre. Ich danke meinen drei wundervollen Kindern dafür, dass sie mein Leben jeden Tag unsagbar bereichern.

Ein letzter und besonders hervorzuhebender Dank geht an meinen Ehemann und meine engsten Freunde - verbunden in Liebe, Freundschaft und Erinnerung seit über zwei Dekaden schätze ich mich glücklich und erfüllt über die beste Gesellschaft, die man sich nur vorstellen kann. Und mir bleibt nur ein aufrichtiger Dank aus tiefstem Herzen und das Unvermögen in Worte zu fassen, wie gesegnet ich bin, euch an meiner Seite zu wissen – in den zahlreichen Stunden der Heiterkeit und Momenten des Glücks, aber vor allem auch in Zeiten, in denen uns das Schicksal unermesslich viel gekostet hat.