

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Definition und Bedeutung autonomer Arousal bei Patienten mit
Obstruktiver Schlafapnoe und bei Schlafgesunden

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Wibke Klaus

aus Haldensleben

Gutachter: 1. Prof. Dr. Th. Penzel
2. Prof. Dr. med. W. J. Randerath
3. Prof. Dr. H. Danker-Hopfer

Datum der Promotion: 09.09.2011

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Einleitung	6
1.1 Die Physiologie des Schlafes	6
1.2 Die kardiorespiratorische Polysomnographie	8
1.3 Die obstruktive Schlafapnoe	9
1.3.1 Pathogenese und Pathophysiologie	10
1.3.2 Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe	11
1.3.3 Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem	11
1.4 Das Arousal	12
1.5 Das Herz- und Kreislaufsystem	14
1.6 Die Blutdruckregulation	15
1.6.1 Kurzfristige Regulationsmechanismen des Blutdrucks.....	15
1.6.2 Langfristige Regulationsmechanismen des Blutdrucks	16
1.6.3 Beeinflussung des Blutdrucks durch das ZNS	17
1.6.4 Blutdruckregulation durch die Atmung.....	18
1.6.5 Blutdruck und Herzfrequenz im Schlaf	18
1.7 Das DAPHnetprojekt	18
1.8 Klinisch wissenschaftliche Fragestellung	20
2 Methodik	21
2.1 Untersuchungspopulation	21
2.1.1 Obstruktive Schlafapnoe-Patienten (OSA-Patienten).....	21
2.1.2 Schlafgesunde	22
2.2 Methoden	22
2.2.1 Studienablauf	22
2.2.2 Schlafmessung	23
2.2.3 Auswertung der Diagnostiknächte und Arousalanalyse	24
2.2.4 Blutdruckmessung und Herzfrequenzmessung	24
2.2.5 Auswertung des Blutdrucks und der Herzfrequenz während der Arousal.....	25
2.2.6 Fragebögen.....	27
2.2.7 Tagesmessungen	29

2.3	Statistische Auswertung	30
2.3.1	Statistische Testwahl	31
2.3.2	Darstellung der Ergebnisse	31
2.4	Ethische Grundlagen und Datenschutz	31
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Charakteristik der untersuchten Studienteilnehmer.....	32
3.1.1	Anthropometrische Daten und Begleiterkrankungen.....	32
3.1.2	Blutdruck	34
3.1.3	Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Arousal	35
3.2	Fragebögen	37
3.2.1	SF 12	37
3.2.2	PSQI (Pittsburgher Schlafqualitätsindex)	39
3.2.3	FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire)	40
3.2.4	ESS (Epworth Sleeping scale).....	41
3.3	Tagesmessungen.....	43
3.3.1	Osler-Test	43
3.3.2	PVT	44
3.4	OSA Schweregrad und Häufigkeit des Auftretens der Arousal	47
3.5	Arousaltypen	48
3.6	Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach den Arousal	49
3.7	Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) nach den Arousal.....	52
3.7.1	Veränderungen des MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	54
3.7.2	Veränderungen des MAD in den Schlafstadien nach dem Auftreten der Arousal.....	58
3.8	Veränderungen der Herzfrequenz (HF) nach den Arousal	62
3.8.1	Veränderungen der HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	64
3.8.2	Veränderungen der HF in den Schlafstadien nach dem Auftreten der Arousal.....	68
3.9	Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Blutdrücke und der Veränderung der Herzfrequenzen nach den Arousal	72

4	Diskussion	76
4.1	Methode	76
4.2	Ergebnisse	80
4.2.1	Vergleich der OSA-Patienten mit den Schlafgesunden.....	80
4.2.2	Vergleich der Fragebögen und der Tagesmessungen beider Gruppen	82
4.2.3	Blutdruckveränderung und Herzfrequenzveränderung in Bezug auf die Arousal.....	85
4.2.4	Blutdruckveränderung und Herzfrequenzveränderung in Bezug auf die Arousaltypen	88
4.2.5	Blutdruckveränderung und Herzfrequenzveränderung in Bezug auf die Arousal in den Schlafstadien	91
4.2.6	Ausblick.....	94
5	Zusammenfassung	95
6	Literaturverzeichnis	97
7	Tabellenverzeichnis	106
8	Abbildungsverzeichnis	107
9	Bisherige Publikationen	109
10	Danksagung	110
11	Lebenslauf	111
12	Eidesstattliche Erklärung	112
13	Fragebögen	113

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ASDA	American Sleep Disorder Association
AHI	Apnoe-Hypopnoe- Index
BMI	Body mass index, Körpermassenindex
BPV	blood pressure variability, Blutdruckvariabilität
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
DAPHnet	Dynamical Analysis of Physiological Networks
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiographie
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness scale
FOSQ	Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
HF	Herzfrequenz
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
ICSD-2	International Classification of Sleep Disorders, 2 nd Edition
KRPSG	kardiorespiratorische Polysomnographie
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MTA	Medizinisch-technische Assistentin
MWT	Maintenance of Wakefulness-Test
NREM	non REM
n. s.	nicht signifikant
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
Osler- Test	Oxford sleep resistance test
p	probability, Signifikanz
PLM	Periodic Leg (Limb) Movements, periodische Beinbewegungen
PLMD	Periodic Leg Movement Disorder
PLMI	Periodic Leg Movement- Index
PP	Portapres
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
PVT	Psychomotorischer Vigilanztest
r	Korrelationskoeffizient
REM	Rapid eye movement
RERA	respiratory-effort-related arousal
RLS	Restless Legs Syndrom
RVLM	rostrale ventrolaterale Medulla oblongata

s	Standardabweichung
SAS	Schlafapnoesyndrom
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung

1 Einleitung

1.1 Die Physiologie des Schlafes

Etwa 30 % unseres Lebens verbringen wir im Schlaf. Dies mag zunächst viel erscheinen, jedoch sollte man bedenken, welche wichtigen physiologischen Aufgaben der Schlaf für uns hat.

Die „normale“ Schlafdauer eines gesunden Erwachsenen beträgt nach früheren Untersuchungen sowie nach Ansicht der modernen Schlafforschung etwa 8 Stunden Schlaf pro Tag. Der Schlaf wird in REM (rapid eye movement) und NREM (non REM)-Schlaf unterteilt¹.

Der NREM Schlaf lässt sich nach den neuen Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) von 2007 in die Leichtschlafstadien N1, N2 und das Tiefschlafstadium N3 unterteilen². Das Schlafstadium N1 folgt dem Einschlafen nach einem entspannten Wachsein. N1 ist durch ein Verschwinden der für den Wachzustand typischen Alpha-Wellen (8 - 12 Hz) gekennzeichnet sowie durch eine zunehmende Einschränkung des Bewusstseins. Ihm folgt das Schlafstadium N2, das als eigentlicher Zeitpunkt für den Schlafbeginn anzusehen ist. Hier treten zum ersten Mal die für den Schlaf typischen Schlafspindeln sowie K-Komplexe auf. Die Schlafspindeln sind kurz dauernde Wellenmuster, vor allem der sensomotorischen Areale, die von hemmenden Interneuronen des Thalamus erzeugt werden. Das Gehirn wird gegen die Außenwelt abgeschirmt und eine Ruhigstellung der zentralen Motorik wird ermöglicht. Die K-Komplexe, die ebenfalls ein Wellenmuster aufweisen, sind Ausdruck für eine Reizverarbeitung des Gehirns. Kennzeichen für den Tiefschlaf N3 sind hochamplitudige Theta- (4 - 7,5 Hz) und Delta-Wellen (0,5 - 3,5 Hz), aus diesem Grund wird der Tiefschlaf auch als Slow-wave-sleep bezeichnet.

Der REM-Schlaf oder „paradoxe Schlaf“ zeichnet sich durch ein Elektroenzephalogramm (EEG) aus, dass sich kaum vom Wachzustand unterscheidet. Im Gegensatz zum Wachzustand ist die quergestreifte Muskulatur durch eine tonische Hemmung der spinalen Motoneurone vollständig paralytisch und die geschlossenen Augen weisen sekundenlange 1 - 4 Hz schnelle Augenbewegungen auf. Es herrschen Beta-Wellen (13 - 30 Hz), Gamma-Wellen (>30 Hz) und eingestreute, kleinamplitudige Theta-Wellen (4 - 7,5 Hz) vor.

In der charakteristischen Reihenfolge N1, N2, N3, REM werden die einzelnen Schlafstadien durchlaufen und bilden einen Schlafzyklus, der etwa 90 Minuten dauert. Beim ungestörten Schlaf werden diese Schlafzyklen im Verlauf der Nacht vier- bis sechsmal durchlaufen. Zeitlich liegt das Maximum des Tiefschlafs im ersten Schlafzyklus, im Gegensatz dazu nimmt der REM-Schlaf im Verlauf der Nacht zu.

Die physiologischen Aufgaben des Schlafes sind vielfältig. Im NREM- und REM-Schlaf finden unterschiedliche mentale Prozesse statt. Im NREM-Schlaf sind sie abstrakt, gedankenartig. Im REM-Schlaf wird überwiegend aktiv handelnd und emotional geträumt, was wir als eigentliches Träumen empfinden. Die ersten 2-3 Schlafzyklen sind für den Menschen essenziell und werden als Kernschlaf bezeichnet.

Die Bedeutung des Tiefschlafes liegt vor allem in seiner regenerativen Funktion für den Körper. Außerdem werden im Tiefschlaf Wachstumshormone (GH, growth hormon) ausgeschüttet und die Ausschüttung von Stresshormonen wie Kortisol und ACTH gehemmt, dies ist für das Zellwachstum sowie für die Immunabwehr wichtig³. Der REM-Schlaf und die Nahrungsaufnahme sind eng korreliert, zum Beispiel geht Übergewicht mit einem erhöhten REM-Anteil einher. Darüber hinaus fördert der Schlaf die Einprägung und Wiedergabe von Gelerntem⁴. Wahrscheinlich hat der REM-Schlaf dabei vor allem Bedeutung für die Gedächtnisspeicherung und fördert damit das Wachstum und das Aktivitätsniveau plastischer Synapsen³.

Kommt es zu einer Abweichung des normalen Schlafprofils bezeichnet man den Schlaf als gestört. Der Schlaf verliert seine Erholungsfunktion, was wiederum negative Auswirkungen auf das Befinden, die Leistung und die Gesundheit hat. Es gibt verschiedene Ursachen für einen gestörten Schlaf, die von Umwelteinflüssen über verhaltensbedingte Faktoren bis zu intrinsischen Faktoren reichen.

Eine der wichtigsten schlafmedizinischen Erkrankungen ist die obstruktive Schlafapnoe, auf die in dieser Arbeit näher eingegangen werden soll.

1.2 Die kardiorespiratorische Polysomnographie

Die kardiorespiratorische Polysomnographie (KRPSG) ist das zentrale Messverfahren in der stationären Diagnostik im schlafmedizinischen Labor, um die Funktionen Schlaf, Atmung, Kreislauf und Bewegung kontinuierlich messen und aufzeichnen zu können. Mit Hilfe von mindestens zwölf Biosignalen können Schlafstörungen entsprechend der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD) diagnostiziert werden.

Die Polysomnographie (PSG) bildet die Grundlage der heute eingesetzten kardiorespiratorischen Polysomnographie. Mit Hilfe der Ableitung des Elektroenzephalogramm (EEG), des Elektrokulogramm (EOG), des Elektromyogramm (EMG) kann der Schlaf gemessen und seine Qualität durch Erstellung eines Hypnogramms nach Rechtschaffen und Kales (1968) bewertet werden⁵. In diesem Hypnogramm werden die Schlafstadien grafisch dargestellt.

Zur Erfassung von periodischen Beinbewegungen (PLM) werden zwei EMG-Ableitungen über den Unterschenkelektroden angebracht. Für die Diagnostik der schlafbezogenen Atmungsstörung ist es wichtig, die Atmung sowie die Blutgase zu überwachen. Hierfür werden der oronasale Atemfluss, die Atembewegung thorakal und abdominal, die Atemgeräusche und die Sauerstoffsättigung kontinuierlich aufgezeichnet. Durch ösophageale Druckmessung von intrathorakalen Druckschwankungen können zentrale Apnoen (Apnoen ohne Atembewegung) von obstruktiven Apnoen abgegrenzt werden. Da die obstruktive Schlafapnoe bei einigen Patienten lageabhängig auftritt, typischerweise in Rückenlage, ist es sinnvoll, die Körperlage mit speziellen Sensoren zu erfassen.

Mit Hilfe der Elektrokardiographie (EKG) kann die Herzfrequenz registriert werden und EKG-Artefakte im EEG abgeleitet werden.

Des Weiteren erfolgt eine kontinuierliche akustische Überwachung mittels Mikrofon beziehungsweise optische Überwachung mittels Video.

Spezielle Messverfahren können bei gezielter Fragestellung in der Diagnostik zusätzlich angewandt werden. Hierzu zählt zum Beispiel die intraösophageale pH-Metrie (Mikroglaselektrode), die bei Verdacht auf nächtlichen Refluxepisoden indiziert ist oder die Erfassung der Körpertemperatur (Thermistor, Thermoelement), die Aufschlüsse über die zirkadiane Rhythmik geben kann. Es ist möglich den

Blutdruck kontinuierlich invasiv oder nicht invasiv zu messen, dies kommt jedoch nur bei spezieller Indikation zum Einsatz.

1.3 Die obstruktive Schlafapnoe

Der Begriff Apnoe kommt aus dem Altgriechischen und bedeutet „ohne Atem“.

Unter den schlafbezogenen Atmungsstörungen stellt die obstruktive Schlafapnoe (OSA) mit 90 % die häufigste und schwerwiegendste Form dar. Zu 10 % treten die schlafbezogenen Atmungsstörungen ohne Obstruktion der oberen Atemwege auf, zu dieser Kategorie gehört das zentrale Schlafapnoesyndrom⁶.

Für die Diagnostik einer obstruktiven Schlafapnoe sind eine ausführliche Schlafanamnese, das Tagesbefinden und eventuelle Beobachtungen des Partners des Patienten unabdingbar. Besteht der Verdacht einer obstruktiven Schlafapnoe, so wird der Schlaf eines Patienten mittels kardiorespiratorischer Polysomnographie in einem Schlaflabor untersucht. Hierdurch erhält man Aufschlüsse über die Schlafeffizienz, Schlaflatenz, Schlafarchitektur, Schlafkontinuität und die individuelle Atmungssituation.

Bei der obstruktiven Schlafapnoe treten während des Schlafes wiederholt Atemstillstände mit einer Dauer von mehr als zehn Sekunden auf. Diese Atemstillstände werden als Apnoe bezeichnet. Für die Diagnose der obstruktiven Schlafapnoe ist der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) entscheidend. Er wird aus der Anzahl der Atemstillstände (Apnoe) und der Anzahl der eingeschränkten Atemtätigkeit (Hypopnoe) pro Stunde Schlaf berechnet. Nach den Kriterien der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen ICSD-2 handelt es sich um eine obstruktive Schlafapnoe wenn ein $AHI > 5/h$ bei einem Patienten mit Symptomen des nicht erholsamen Schlafes wie vermehrte Tagesschläfrigkeit vorliegen⁷. Bei asymptomatischen Patienten mit einem $AHI > 15/h$ gilt die Diagnose obstruktive Schlafapnoe ebenfalls als gesichert.

Für die Behandlung der OSA gibt es verschiedene Therapieansätze. Zu den wichtigsten gehören die Reduzierung des Gewichtes (Verbesserung des BMI) sowie die Behandlung mit einem CPAP-Gerät (continuous positive airway pressure) während der Nacht. Durch die CPAP-Therapie erfolgt eine pneumatische Schienung des Pharynx durch regelmäßige Anwendung einer nichtinvasiven kontinuierlichen

Positivdruckbeatmung. Atempausen, Schnarchen sowie nächtliche Enttächtigungen werden beseitigt und es kommt zu einer Besserung der Tagesbefindlichkeit.

1.3.1 Pathogenese und Pathophysiologie

Durch die Herabsetzung der elektromyographischen Aktivität der oberen Atemwegsmuskulatur kommt es während des Schlafs zu einem Kollaps der oberen Atemwege. Zumeist ist der Sitz der Obstruktion der Pharynx, der nicht wie der Rest der Atemwege durch Knorpel oder Knochen vor einem Kollaps geschützt ist.

Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe verengen sich die Atemwege während der Einatmung derart stark, dass eine partielle oder komplette Obstruktion auftritt. Weitere Mechanismen, die zu einer Obstruktion führen können, sind unter anderem ein Kollaps der Seitenwand des Oropharynx sowie ein Zurücksinken der Zunge gegen den weichen Gaumen und die Rachenhinterwand.

Folgen der Obstruktion können Behinderung der Atmung, die mit Schnarchen beziehungsweise Hypopnoen oder Apnoen einhergehen, sein. Dies führt zu einer Hypoxämie und Hyperkapnie, wodurch kein adäquater Sauerstoffaustausch in den Organen gewährleistet werden kann. Um die mangelnde Sauerstoffversorgung zu kompensieren, werden die Gefäße des Gewebes erweitert.

Eine anhaltende Hypoxämie, Hyperkapnie und ein pH-Abfall des arteriellen Blutes haben eine Aktivierung der peripheren und zentralen Chemorezeptoren zur Folge. Dieser Reiz erhöht den Atemantrieb und es kommt zu einer zentralnervösen Aktivierung (Arousal), die zwar nicht zu vollem Bewusstsein, aber zur Wiederaufnahme der Ventilation mit Normalisierung der Blutgase führt. Hierdurch wird jedoch die Schlafarchitektur gestört, sodass der Schlaf nicht mehr erholsam ist.

Zu den wesentlichen Risikofaktoren der OSA gehören unter anderem eine zentrale Adipositas, männliches Geschlecht, mittleres Lebensalter, habituelles Schnarchen, familiäres Vorkommen, die Rassenzugehörigkeit, niedriger sozialer Status sowie Verhaltensweisen wie Rauchen, Alkoholkonsum und Sedativaeinnahme^{7,8}. Jedoch werden vor allem bei jüngeren Patienten auch andere prädisponierende Faktoren wie Mikro- und Retrognathie, behinderte Nasenatmung oder endokrinologische Erkrankungen gefunden. Ein gehäuftes familiäres Vorkommen wurde in Familienstudien nachgewiesen, was eine genetische Disposition vermuten lässt⁹.

1.3.2 Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe

Nach der heute gebräuchlichen Definition, die mehr als fünf Apnoen und Hypopnoen von mehr als 10 Sekunden Dauer pro Schlafstunde sowie eine vermehrte Tagesschläfrigkeit voraussetzt, beträgt die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) etwa 2 % bei den Frauen sowie 4 % bei den Männern in der Altersgruppe der über 40-Jährigen^{6,10}. In der Altersgruppe der 30- bis 60-Jährigen leiden jedoch weit mehr Menschen unter einem Apnoe-Hypopnoeindex (AHI) von mehr als fünf ohne Tagesmüde zu sein, bei den Frauen sind dies 9 %, bei den Männern 24 %¹⁰. In der älteren Bevölkerung steigt die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms, weiterhin an. In einer Studie von Ancoli-Israel et al. (1991) fand sich ein Apnoe-Hypopnoeindex (AHI) von mehr als fünf sogar bei 24 % der über 65-Jährigen¹¹.

1.3.3 Auswirkungen auf das Herz-Kreislaufsystem

Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe leiden sehr häufig unter kardiovaskulären Erkrankungen und einer erhöhten Mortalität^{12,13,14,15}. Zum einen lässt sich dies auf die gemeinsamen Risikofaktoren zurückführen. Andererseits wurde eine kausale Beziehung zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und den kardiovaskulären Erkrankung nachgewiesen¹⁶. Argumentiert wird unter anderem damit, dass die sinkenden arteriellen Sauerstoffpartialdrücke während einer Apnoephase eine erhöhte Sympathikusaktivierung zur Folge haben^{17,18}. Eine erhöhte sympathische Aktivität sowie ein erhöhter Katecholaminspiegel werden bei Schlafapnoepatienten tagsüber und auch nachts beobachtet^{19,20,21}. Einen weiteren Einfluss scheint die verminderte Barorezeptorsensitivität der OSA-Patienten im Wachzustand und im Schlaf zu nehmen, wie experimentelle Studien zeigten^{22,23}. Die verminderte Barorezeptorsensitivität geht wiederum mit einem erhöhten Herzkreislaufisiko einher^{24,25}.

Einer der wichtigsten Parameter der kardiovaskulären Morbidität ist der arterielle Hypertonus. In einer von Peppard et al. (2000) veröffentlichten Studie konnte die schlafbezogene Atmungsstörung als Risikofaktor für einen Bluthochdruck nachgewiesen werden²⁶. Unter den Schlafapnoepatienten leiden über 40 % an einer arteriellen Hypertonie. Die Prävalenz der OSA unter den Hypertoniepatienten beträgt 20-30 % wie in einer amerikanischen Studie an 388 Berufskraftfahrern dargestellt wurde²⁷. In einer Studie von Hla et al. (1994) zeigte sich eine signifikante Beziehung

zwischen erhöhten arteriellen Blutdruckwerten bei Studienteilnehmern mit polysomnographisch nachgewiesener obstruktiver Schlafapnoe gegenüber Studienteilnehmern ohne obstruktive Schlafapnoe²⁸. In mehreren Placebo kontrollierten Studien an OSA-Patienten mit einer bekannten Hypertonie konnte nachgewiesen werden, dass die Behandlung durch eine effektive CPAP-Therapie zu einer Senkung des 24 h Blutdrucks führt^{29,30,31,32}.

Zu den mit der obstruktiven Schlafapnoe vergesellschafteten kardialen Erkrankungen gehören die koronare Herzerkrankung (KHK), die Rechts- und Linksherzhypertrophie und die Herzrhythmusstörungen^{33,34}. In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie von Sorajja et al. (2008) wurde die obstruktive Schlafapnoe als Risikofaktor für die koronare Herzerkrankung untersucht³⁵. 202 Patienten wurden in dieser Studie polysomnographisch auf eine obstruktive Schlafapnoe sowie mittels CT auf Verkalkungen in den Koronararterien untersucht. 76 % dieser Patienten litten unter einer obstruktiven Schlafapnoe. Bei 67 % der OSA-Patienten wurden Verkalkungen der Koronararterien festgestellt. Unter den nicht-OSA-Patienten wurden nur bei 31 % Verkalkungen diagnostiziert.

Des Weiteren konnte ein erhöhtes Insultrisiko bei Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung nachgewiesen werden^{36,37}.

Häufig beobachtete Begleiterkrankungen sind die pulmonale Hypertonie und das damit verbundene Cor pulmonale^{38,39}. Hierzu kommt es vor allem durch einen alveolärkapillären Reflex (Euler-Liljestrand), der eine Vasokonstriktion der kleinen Lungenarterien im unterbelüfteten Lungenbereich bewirkt.

Es kann weiterhin zu einer Störung der Nierenfunktion und einer Polyglobulie kommen^{40,41}. Außerdem wurde ein erhöhter C-reaktives Protein (CRP)-Spiegel bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe festgestellt, der einen Marker für Entzündungen und ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko darstellt⁴².

Diese vielen mit der obstruktiven Schlafapnoe assoziierten Erkrankungen sowie die damit einhergehende erhöhte Mortalität verdeutlichen die Bedeutung der Forschung auf diesem Gebiet.

1.4 Das Arousal

Der aus dem anglo-amerikanischen Sprachgebrauch stammende Begriff Arousal bedeutet „Erregung“, „Erwecken“ oder „Wecken“. Nach der Definition der American

Academy of Sleep Medicine (AASM) von 2007 ist das kortikale Arousal (EEG-Arousal) eine abrupte Frequenzänderung im Schlaf-EEG mit einer Dauer von mindestens drei Sekunden bis fünfzehn Sekunden⁴³. Dies geht mit einer Einstreuung von Alpha-Aktivität, Thetawellen oder Frequenzen über 16 Hz einher, Spindeln sind jedoch ausgeschlossen. Es kommt zu einer vorübergehenden Aktivierung des Organismus, die sich in einer gesteigerten Aktivität des autonomen Nervensystems, in einem gesteigerten Muskeltonus sowie einer Absenkung der Reizschwelle widerspiegeln.

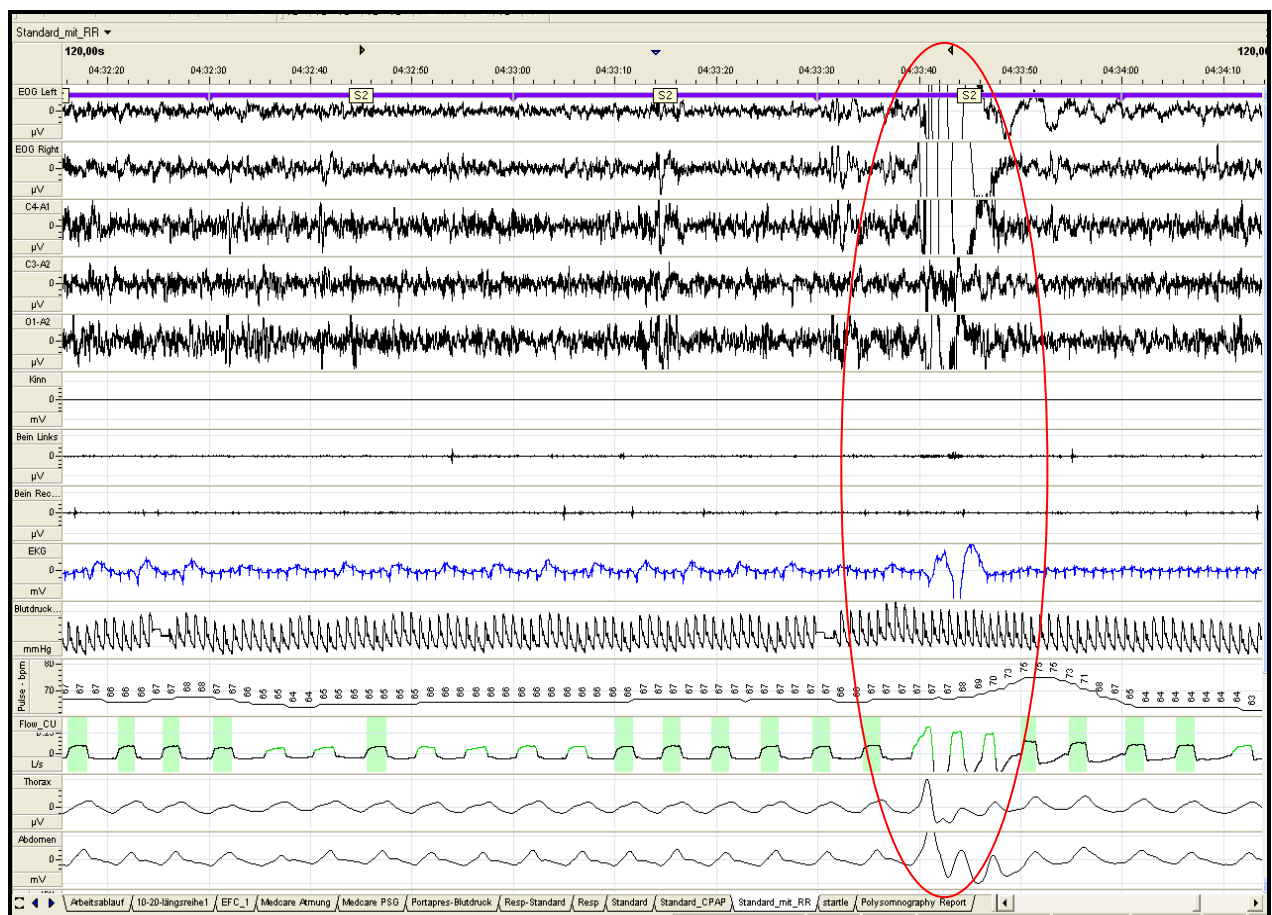


Abb. 1: Schlaf-EEG mit kortikalem Arousal aus dem Schlafmedizinischen Zentrum der Charité

Von diagnostischer Bedeutung ist es, die physiologischen von den externen und intrinsischen (innerorganischen) Arousal zu unterscheiden. Die physiologischen Arousal sind spontane zentralnervöse Aktivierungen im Rahmen des physiologischen Schlafablaufes. Sie können bei unter 60-Jährigen bis zu 20-mal pro Stunde Schlafzeit vorkommen ohne zu einer Störung des Schlafes zu führen, bei über 60-Jährigen geringfügig mehr⁴⁴. Gestört wird die Erholungsfunktion des Schlafes im Gegensatz dazu durch die externen Arousal, die durch physikalische Reize wie Licht, Lärm, Vibration oder Temperaturveränderungen ausgelöst werden sowie durch die

intrinsischen Arousal wie pharyngeale Obstruktion, Hypoxie, Hyperkapnie, gastroösophagealer Reflux oder periodische Beinbewegung. Diese nicht-physiologischen Arousal können schon ab einer Frequenz von mehr als fünf Arousal je Stunde Schlaf zu einer Fragmentierung des Schlafes und damit einhergehend zu einer vermehrten Tagesschläfrigkeit führen. Wir teilten die kortikalen Arousal nach ihrer zu Grunde liegenden Ursache in folgende Untergruppen ein:

- a) Respiratorisches Arousal, welches in Zusammenhang mit einer Atemstörung auftritt
- b) LM Arousal, welches nach einer (periodischen) Beinbewegung auftreten kann
- c) Spontanes Arousal, welches dem physiologischen Arousal entspricht
- d) RERA (respiratory-effort-related arousal), die aufgrund vermehrter Atemanstrengung infolge inspiratorischer Flusslimitation vor allem bei den OSA-Patienten auftreten
- e) Benutzerdefiniertes Arousal - in dieser Arbeit: Portapres-Arousal (PP-Arousal)

Es ist wichtig die hämodynamischen Zusammenhänge in Bezug auf die Arousal, insbesondere die respiratorischen Arousal, zu verstehen. Das Arousal zu Beginn der Hyperventilation führt zu einer Steigerung der sympathischen Aktivität. Dadurch steigen die Herzfrequenz, der periphere Widerstand und damit auch der arterielle Blutdruck an⁴⁵. Das autonome Arousal wurde in der Literatur bisher allgemein als eine Aktivierung des autonomen Nervensystems definiert, was zumeist mit einer Veränderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz einhergeht. In dieser Arbeit erfolgte die Entwicklung einer genaueren Definition der autonomen Arousal.

1.5 Das Herz- und Kreislaufsystem

Zu circa 80 % befindet sich das Blutvolumen in dem sogenannten Niederdrucksystem, zu dem das venöse System, die Lungenstrombahn und das gesamte Herz außer dem linken Ventrikel während der Systole gezählt werden. Zum Hochdrucksystem gehören der linke Ventrikel in der Systole, die großen Arterien mit ihrer Windkesselfunktion sowie die kleinen Arterien und Arteriolen, die als Widerstandsgefäße den größten Teil des gesamten Strömungswiderstands bedingen. Aufgrund der unterschiedlichen Funktion unterscheidet sich die Beschaffenheit der Gefäße beider Systeme. Die Gefäße des Niederdrucksystems sind relativ dünn, kollagenreich und weisen einen großen Innenradius auf. Im

Gegensatz dazu bestehen die Arterien im oberen Bereich des Hochdrucksystems (Aorta) aus Elastin (Windkesselfunktion), wohingegen der Anteil der glatten Muskulatur in den kleineren Arterien und Arteriolen zunimmt (Widerstandsgefäße).

Die Größe der Durchblutungsreserve wird durch einen Ruhetonus der Gefäße bestimmt. Des Weiteren wird ein aktiver Tonus von den Fasern des vegetativen Nervensystems der Gefäße reguliert, indem sie gespeicherte Transmitter wie Noradrenalin, Adrenalin, Serotonin, Neuropeptid Y, Substanz P und Kinine freisetzen.

1.6 Die Blutdruckregulation

Mit Blutdruck ist der arterielle Blutdruck des Körperkreislaufes gemeint. Während der systolischen Auswurfphase des Herzens steigt der Blutdruck der Aorta bis zu einem Maximum, dem systolischen Blutdruck. Während der Anspannungszeit des Herzens wird der diastolische Blutdruck durch die Höhe des totalen peripheren Widerstandes, der hauptsächlich von den kleinen Arterien und Arteriolen abhängt, bestimmt. Der Blutdruck wird durch das Kreislaufzentrum, das sich in der Medulla oblongata und im Rhombenzephalon befindet, geregelt. Durch verschiedene Regulationssysteme wird der Blutdruck kurzfristig oder anhaltend geändert.

1.6.1 Kurzfristige Regulationsmechanismen des Blutdrucks

Die Presso- und Barorezeptoren, die im Aortenbogen und im Karotissinus sitzen, registrieren bei steigendem Blutdruck eine Zunahme des transmuralen Druckes sowie die Geschwindigkeit des Druckanstieges (Differentialquotient des Druckes nach der Zeit). Über afferente Fasern des Nervus vagus vom Aortenbogen und des Nervus glossopharyngeus vom Karotissinus wird dies an das Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata gemeldet. Daraufhin hemmt das Kreislaufzentrum den Sympathikus und aktiviert den Parasympathikus. Durch die Abnahme des Sympathikustonus kommt es zu einer Abnahme des totalen peripheren Widerstandes im Bereich der Widerstandsgefäße sowie zu einer Zunahme der Kapazität im venösen System. Dadurch wird das Schlagvolumen des Herzens reduziert. Des Weiteren bewirkt die Abnahme der Sympathikusaktivität sowie die Zunahme der Parasympathikusaktivität am Herzen eine Abnahme des Herz-Zeitvolumens, indem die Herzfrequenz und die Kontraktionskraft gesenkt werden. Jedoch adaptieren sich die Presso- und die Barorezeptoren unter Beibehaltung ihrer

Funktion im Verlauf von Stunden bis Tagen an ein erhöhtes Druckniveau. Durch Fixierung der erhöhten Blutdruckwerte kommt es zur Ausbildung pathologischer Veränderungen.

In beiden Vorhöfen des Herzens befinden sich Dehnungsrezeptoren, A- und B-Typ, die an der kurzfristigen Kreislaufregulation ebenfalls beteiligt sind. Bei verstärkter Entladung der kardialen Dehnungsrezeptoren führen verschiedene regulatorische Reflexbögen, wie der Gauer-Henry-Reflex, der Bainbridge Reflex und der Vorhofdehnungsreflex ebenfalls zu einer Hemmung der Sympathikusaktivität.

In den Glomera carotica beziehungsweise aortica befinden sich die peripheren Chemorezeptoren, die Kontakt mit den benachbarten Kapillaren haben. Der adäquate Reiz für ihre Erregung ist die Abnahme des O_2 -Partialdrucks und Zunahme des CO_2 -Partialdrucks beziehungsweise der H^+ -Konzentration. Die afferenten Impulse stimulieren das Atemzentrum und sympathoexzitatorische Neuronen in der ventrolateralen Medulla oblongata. Allerdings bewirken Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose im physiologischen Bereich erst bei Blutdruckabfällen unter 80 mmHg eine Steigerung der Herzfrequenz, des Herzzeitvolumens und damit des Blutdrucks.

Das ZNS verfügt über zentrale Chemorezeptoren, die auf eine Erhöhung des arteriellen CO_2 -Partialdrucks beziehungsweise der H^+ -Konzentration reagieren und bei Ischämien Blutdrucksteigerungen von über 250 mmHg bewirken können.

1.6.2 Langfristige Regulationsmechanismen des Blutdrucks

Die langfristige Blutdruckregulation dient der Anpassung des arteriellen Blutdrucks an die jeweilige Kreislaufsituation.

Ein länger bestehender erhöhter arterieller Blutdruck führt durch einen gesteigerten Filtrationsdruck in den Gefäßen zu einer transkapillären Flüssigkeitsverschiebung. Durch Diffusion der Plasmaflüssigkeit in den interstitiellen Raum, fällt das intravasale Volumen ab, wodurch der Rückfluss des Blutes zum Herzen und damit das Schlagvolumen abnimmt.

Andererseits können sich die Gefäße auch an eine länger bestehende Erhöhung des intravasalen Volumens anpassen, dies wird als Stress-Relaxation bezeichnet. Anfangs reagieren die Gefäße auf diesen Reiz mit einer Konstriktion der glatten Muskulatur der Gefäßwände, dann erfolgt eine Adaptation der Rezeptoren und die Gefäße passen sich durch Dehnung an das erhöhte Blutvolumen an.

Ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks führt zu einer erhöhten renalen Flüssigkeitsausscheidung dadurch nimmt das extrazelluläre Flüssigkeitsvolumen und damit das Blutvolumen ab. Dies bedingt ein vermindertes Herzzeitvolumen, was wiederum zu einer Absenkung des Blutdrucks führt.

An der Feinabstimmung der Volumenregulation sind vor allem das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), Adiuretin (Antidiuretisches Hormon, ADH) und natriuretische Peptide (ANP und BNP) beteiligt.

Das Renin- Angiotensin- Aldosteron- System erhöht bei renaler Minderdurchblutung den peripheren Widerstand. Durch Freisetzung von Renin wird Angiotensinogen zu Angiotensin I gespalten, welches durch das Angiotensin- Converting- Enzym zu Angiotensin II umgewandelt wird. Angiotensin II wirkt stark vasokonstriktorisch.

1.6.3 Beeinflussung des Blutdrucks durch das ZNS

Primär wird die zentrale Kontrolle über kreislaufsteuernde Neurone in der Medulla oblongata ausgeübt. In der rostralen ventrolateralen Medulla oblongata (RVLM) liefern sympathoexzitatorische Neurone (Vasomotorisches Zentrum) kontinuierlich sympathische Impulse, die unter anderem die Aktivität der vasokonstriktorisches Sympathikusfasern steuern und die Herzfrequenz steigern. Eine Rückkopplung erfolgt über ein vasodilatatorisches Zentrum, welches Afferenzen von den Pressorezeptoren erhält und hemmend auf die Neurone in der RVLM wirkt. Beide Zentren sind mit den Vaguskernen verbunden, deren Erregung am Herzen zu einer Verminderung der Frequenz und Überleitungsgeschwindigkeit führt.

Der Hypothalamus beeinflusst die tonische Aktivität der medullären kreislaufsteuernden Neurone unter Ruhebedingungen sowie in Alarmzuständen. Eine Erregung des postero-lateralen Abschnitts verursacht eine Steigerung des Blutdrucks, der Herzfrequenz sowie des Herzminutenvolumens. Im Gegensatz dazu wirken die anterioren Bereiche hemmend auf das Kreislaufsystem.

Neurone des Cortex haben ebenfalls einen Einfluss auf das Kreislaufgeschehen. Hier spielen in erster Linie Erwartungs- und Startreaktionen eine Rolle, die zur Umstellung des Kreislaufs vor einer beabsichtigten Leistung dienen.

1.6.4 Blutdruckregulation durch die Atmung

Bei der Atmung entstehen rhythmische Druckschwankungen im Thorax, die bei der Einatmung und Ausatmung direkt auf das Herz sowie die großen Blutgefäße wirken. Durch mechanische Auswirkungen und über Reflexe kommt es zu atemrhythmischen Schwankungen des Blutdrucks. Bei forcierter Ausatmung kann dies bis zu 20 mmHg betragen⁴⁶.

1.6.5 Blutdruck und Herzfrequenz im Schlaf

Der arterielle Blutdruck beim Gesunden zeigt einen ausgeprägten zirkadianen Verlauf. Der mittlere arterielle Blutdruck sollte im Schlaf 10 – 20 % unter dem mittleren Blutdruck am Tag liegen^{46,47,48}. Hiervon ausgehend kann man die Blutdruckprofile in normale und gestörte Blutdruckprofile einteilen. Ein gestörtes Blutdruckprofil zeigt sich zum Beispiel bei Patienten mit einem Blutdruckabfall von weniger als 10 % während der Nacht, diese werden als „non-dipper“ bezeichnet. In einer von Loredó et al. (2001) durchgeführten Studie an 44 unbehandelten OSA-Patienten stellte sich heraus, dass 84 % von diesen non-dipper waren⁴⁹. Ein weiteres pathologisches Profil ist das invertierte Blutdruckprofil, bei dem der mittlere Blutdruck in der Nacht über dem mittleren Blutdruck am Tag liegt.

Wie bereits erwähnt, wurde eine Assoziation der obstruktiven Schlafapnoe mit der arteriellen Hypertonie, einem erhöhtem Herzkreislaufisiko sowie einer erhöhten Mortalität nachgewiesen^{12,13,14,15,26,33,34}.

Während des Schlafs fällt der Blutdruck mit zunehmender Schlaftiefe in den NREM-Schlafstadien⁴⁶. Im Gegensatz dazu schwankt der Blutdruck in den REM-Schlafstadien stark, mit einer Tendenz zu erhöhten Blutdruckwerten, die bis auf Werte ansteigen, die im Wachzustand gemessen werden können^{50,51}. Zum Morgen beziehungsweise beim Aufwachen steigt der Blutdruck wieder an^{52,53}.

Analog zum Blutdruck sollte auch die Herzfrequenz im Schlaf 10 – 20 % unter der Herzfrequenz am Tag liegen⁵⁴.

1.7 Das DAPHnetprojekt

Diese Dissertation entstand im Rahmen eines umfangreichen Forschungsprojekts, dem „DAPHnetprojekt“, das für „Dynamical Analysis of Physiological Networks“ steht (EU-Projekt: 2006-2009). An der Charité wurden Patienten mit den Krankheitsbildern

obstruktive Schlafapnoesyndrom, periodische Beinbewegungen (periodic leg movement disorder - PLMD) und Insomnie umfassend untersucht. Diese Daten aus polysomnografischen Aufzeichnungen sowie aus Tagesmessungen sollen dem Aufbau einer Datenbank dienen. In Finnland wurden Daten von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, insbesondere Myokardinfarkt, erhoben. In Israel wurde das Gangbild von Parkinsonpatienten untersucht. Durch das Forschungsprojekt sollen neue Algorithmen der Datenanalyse entwickelt werden. Dies ist für eine bessere Diagnostik und Prognostik der untersuchten Krankheitsbilder notwendig.

1.8 Klinisch wissenschaftliche Fragestellung

In den Industrienationen gewinnt das Krankheitsbild der obstruktiven Schlafapnoe zunehmend an Bedeutung. Dies liegt zum einen daran, dass immer mehr Patienten an dieser auch als „Wohlstandskrankheit“ bezeichneten Erkrankung leiden, die sich unter anderem aus einem ungesunden Lebensstil mit Bewegungsmangel und unausgewogener Ernährung ergibt.

Zum anderen werden durch die umfangreiche Erforschung der Schlafapnoe zunehmend die chronischen Begleit- und Folgeerkrankungen im kardiovaskulären Bereich aufgedeckt. Zu den wichtigsten mit der Schlafapnoe assoziierten Erkrankungen gehören Hypertonus, koronare Herzkrankheit, Herzinfarkt, pulmonale Hypertonie, Herzinsuffizienz und Apoplex. Durch verschiedene Studien wurde die OSA als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor identifiziert.

Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe bestehen relevante physiologische Veränderungen im Sinne eines gestörten Nachtschlafes. Viele dieser Veränderungen sind bereits bekannt und umfassend untersucht. Jedoch verschaffen neuere Techniken die Möglichkeit, weitere Parameter zu erforschen. Speziell durch die kontinuierliche nichtinvasive Messung des nächtlichen Blutdrucks können Informationen bezüglich des Herzkreislauftrisikos gewonnen werden. In der vorliegenden Arbeit wird die Veränderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz im Zusammenhang mit dem Auftreten der Arousal bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe untersucht.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit folgenden Fragestellungen:

1. Lassen sich die autonomen Arousal reproduzierbar definieren?
2. Führen die respiratorischen Arousal zu einem erhöhten Blutdruck und zu einer erhöhten Herzfrequenz während ihres Auftretens?
3. In welchen Schlafstadien haben die Arousal den größten Einfluss auf den Blutdruck und die Herzfrequenz?
4. Haben Personen mit vielen Arousal einen erhöhten Blutdruck am Tag?
5. Haben OSA-Patienten eine eingeschränkte Lebensqualität?

2 Methodik

2.1 Untersuchungspopulation

Zur Entscheidbarkeit der vorangestellten Fragestellungen, folgt die Arbeit einem Zwei-Gruppen-Vergleich OSA-Patienten versus schlafgesunde Testpersonen.

2.1.1 Obstruktive Schlafapnoe-Patienten (OSA-Patienten)

Von Juni 2007 bis September 2008 wurden 20 OSA-Patienten beiderlei Geschlechts im Schlafmedizinischen Zentrum der Charité untersucht.

Bedingungen für eine Teilnahme an der Studie waren ein polysomnographisch nachgewiesener $AHI > 5/h$, ein Alter über 18 Jahre und ein Körpermassenindex $< 40 \text{ kg/m}^2$. Des Weiteren durfte kein Medikamenten-, Alkohol- und/oder Drogenmissbrauch vorliegen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse, einer chronischen Schmerzsymptomatik und Patienten mit einer psychiatrischen beziehungsweise neurologischen Erkrankung, die den Schlaf beeinträchtigen. Akute oder schwere chronische kardiale, pulmonale oder andere internistische Erkrankungen durften bei den Patienten ebenfalls nicht vorliegen. Darüberhinaus sollten die Patienten innerhalb der letzten 4 Wochen an keiner anderen klinischen Prüfung teilgenommen oder mehrere Zeitzonen übersprungen haben.

Zur Rekrutierung geeigneter Patienten erfolgte im Vorfeld eine Durchsicht der Patientenakten und eine Überprüfung der Polygraphieberichte.

Nach Auswahl geeigneter Patienten wurden diese ein bis zwei Wochen vor ihrem Aufnahmetermin für die Polysomnographie im Schlaflabor telefonisch über den Inhalt der Studie aufgeklärt, bei Interesse wurde ihnen die detaillierte Teilnehmerinformation zugesandt. Am Abend der Aufnahme erfolgten eine nochmalige Aufklärung und eine Demonstration des Blutdruckmessgerätes. Die anonymisierte Behandlung der Daten wurde den Patienten zugesichert. Anschließend wurde das schriftliche Einverständnis eingeholt.

Im Rahmen der zwei Polysomnographie-Diagnostiknächte erfolgte zusätzlich eine kontinuierliche nicht-invasive Blutdruckmessung. Am dazwischenliegenden Tag fanden die Tagesmessungen statt. Von jedem Studienteilnehmer wurden standardisierte Fragebögen unter anderem zum Schlafverhalten, Auftreten von

Schlafstörungen in der Familie, Vorliegen von Krankheiten, Medikamenteneinnahme und Genussmittelgebrauch erhoben. Des Weiteren wurden einmalig der Blutdruck nach Riva Rocci und der Puls in Ruhe gemessen.

2.1.2 Schlafgesunde

Um die Blutdruckvariabilität der OSA-Patienten in der Nacht mit einer Kontrollgruppe vergleichen zu können, erfolgte eine Aufnahme von schlafgesunden Probanden in die Studie.

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durch einen Internetaufruf im Intranet der Charité sowie im Bekanntenkreis von Mitarbeitern des Schlaflabors. Eine Vorauswahl geeigneter Probanden erfolgte telefonisch anhand eines selbst ausgearbeiteten Fragebogens.

In Frage kommende Probanden unterzogen sich einer Polygraphie, um eine Schlafstörung auszuschließen. Es wurde darauf Wert gelegt, Probanden zu finden, die die gleichen Kriterien in Bezug auf das Alter und das Geschlecht der Patienten erfüllten. Die Ein- und Ausschlusskriterien waren die gleichen wie die der Patienten, bis auf den AHI, der bei den Probanden $< 5/h$ sein musste.

Im Zeitraum von Februar 2008 bis Juni 2008 wurden 24 Schlafgesunde im Berliner Forschungsinstitut „Advanced Sleep Research GmbH“ jeweils zwei Polysomnographie-Diagnostiknächten in direkter Abfolge unterzogen. Schlafstörungen wurden nach Auswertung der Polysomnographieberichte der Diagnostiknächte ausgeschlossen. Die Tagesmessungen fanden am dazwischenliegenden Tag statt. Die standardisierten Fragebögen wurden beantwortet.

Das schriftliche Einverständnis wurde nach ausführlicher Aufklärung eingeholt.

2.2 Methoden

2.2.1 Studienablauf

Die rekrutierten Patienten und Probanden kamen an zwei zusammenhängenden Tagen zu zwei Diagnostiknächten in das Schlafmedizinische Zentrum der Charité beziehungsweise in das Berliner Forschungsinstitut „Advanced Sleep Research GmbH“. Die Ausstattung und Funktion in diesen Zentren entspricht den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM).

Am dazwischenliegenden Tag wurden systematische Vigilanztests durchgeführt, Fragebögen beantwortet sowie Vitalparameter gemessen.

2.2.2 Schlafmessung

Zur Schlafableitung und Analyse wurde das Embla®-System (Embla Systems, Wesseling) angewandt. Zusätzlich erfolgte eine kontinuierliche nicht invasive Blutdruckmessung mittels des Portapres-Systems (Finapres Medical Systems BV, Amsterdam, Niederlande). Die Patienten wurden von erfahrenen Nachtdiensten (eingearbeiteten Medizinstudenten) betreut. Die Schlafuntersuchungen fanden zu denen für den Studienteilnehmer üblichen Bettgehzeiten statt, diese waren unter den Studienteilnehmern weitgehend homogenisiert. Am frühen Abend wurden den Studienteilnehmern die Ableitelektroden und Sensoren angelegt. Eine Impedanzmessung und Bioeichung wurde 5 - 15 Minuten vor Beginn der Ableitung durchgeführt. Während der Nacht erfolgte eine Überwachung der Monitore und der Studienteilnehmer per Wechselsprechanlage und bei den Patienten zusätzlich per Infrarotkamera. Nach acht Stunden Aufzeichnungszeit wurde die Schlafableitung beendet.

Die kardiorespiratorische Polysomnographie beinhaltet folgende Ableitungen:

- a) 4 unipolare EEG-Ableitungen entsprechend dem 10/20-System (C3, 01 gegen A2 und C4, 02 gegen A1)
- b) 2 EOG-Ableitungen, beidseitig am Epikantus
- c) 2 EMG-Ableitungen, M. mentalis
- d) 2 EMG-Ableitungen, M. tibialis zur Erkennung von Beinbewegungen
- e) EKG (Dipol)
- f) Induktionsplethysmographische thorakale und abdominale Gurte zur Messung der Atemexkursion
- g) Nasal Cannula zur Messung des Luftflusses an der Nase sowie von Schnarchgeräuschen
- h) Pulsoximetrische Ableitung am Finger (SaO₂)
- i) Zusätzlich: Portapres-System zur kontinuierlichen nicht invasiven Blutdruckmessung

2.2.3 Auswertung der Diagnostiknächte und Arousalanalyse

Die visuelle Auswertung der Diagnostiknächte und die Arousalanalyse erfolgte in der Regel durch eine erfahrene Medizinisch-technische Assistentin (MTA) nach den Kriterien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Um die „Inter-Scorer-Reliabilität“ (Unterschied zwischen 2 Auswertungsdurchgängen verursacht durch 2 unterschiedliche Auswerter) möglichst gering zu halten, erfolgte eine Auswertung beziehungsweise Analyse durch eine MTA. Zu Zwecken der Qualitätssicherung überprüfte eine zweite MTA ausgewählte Aufzeichnungen.

Die Arousal wurden nach den AASM-Kriterien (2007) ausgewertet, die zum Zeitpunkt der Auswertungsphase galten⁴³. Die Arousal wurden ihrer zu Grunde liegenden Ursache zugeordnet. Aufgrund möglicher Einflüsse des Blutdruckmessgerätes wurde als zusätzliche Arousalart das Portapres-Arousal definiert.

Es wurden beide Diagnostiknächte ausgewertet, jedoch wurde nur eine Nacht für die Bewertung des Schlafes verwendet. In erster Linie wurde die zweite Messnacht hierfür herangezogen, um den „First-night-effekt“ zu vermeiden, der sich in einem häufigeren Erwachen sowie in einer niedrigeren Schlafeffizienz in der ersten Nacht äußert. In einigen Ausnahmefällen musste jedoch die erste Diagnostiknacht analysiert werden, da in der zweiten Nacht nicht alle Kanäle funktionierten oder das Blutdruckmessgerät aussetzte.

2.2.4 Blutdruckmessung und Herzfrequenzmessung

Die Blutdruckmessung wurde nicht-invasiv und kontinuierlich während beider Diagnostiknächte mit Hilfe des Portapres-Systems (Finapres Medical Systems BV der Firma TNO-TPD, Amsterdam, Niederlande) durchgeführt. Dieses sogenannte FIN.A.Pres = finger arterial pressure Gerät wird an Zeige- und Mittelfinger angelegt und misst den Blutdruck der Fingerarterien plethysmographisch über eine externe Blutdruckmanschette Schlag zu Schlag in mmHg. Das Prinzip beruht auf einem geschlossenen Regelkreis mit der Volume-Clamp-Methode von Penaz und den Physiological-Calibration-Kriterien von Wesseling^{55,56}. Um korrekte Blutdruckdaten zu bekommen musste ein Höhenabgleich des Systems für die jeweilige Armposition erfolgen, der Referenzpunkt lag auf der linken Vorhofebene. Die Blutdruckvariabilität (BPV) korreliert mit intraarteriell gemessenen Drücken^{57,58}. Die kontinuierliche

nichtinvasive Blutdruckmessung durch das Portapres-Blutdruckmessgerät ist für die Diagnostik einer Hypertonie nicht geeignet.



Abb. 2: Portapres-System für die nichtinvasive fingerarterielle Blutdruckmessung
Fotografie aus dem Schlafmedizinischen Zentrum der Charité. Am Handgelenk befindet sich eine Einheit, die den Druck der Fingermanschetten über die druckzuführenden Schläuche kontrolliert. Der Sensor für die Höhenausgleichsmessung befindet sich an der Fingermanschette des Zeigefingers.

Die Herzfrequenz wurde aus der R-Zacke des EKGs mit nachfolgender automatischer Artefaktbereinigung im Rahmen der Polysomnographie detektiert.

2.2.5 Auswertung des Blutdrucks und der Herzfrequenz während der Arousal

Die nach den Kriterien der AASM von 2007 ausgewerteten Arousal wurden in einem 30 Sekundenfenster betrachtet. Da ein Arousal definitionsgemäß 3 – 15 Sekunden lang ist, wurden der Blutdruck und die Herzfrequenz 15 Sekunden vor dem Beginn des Arousal und 15 Sekunden nach dem Beginn des Arousal untersucht. Visuell wurden ausgehend vom systolischen Blutdruckwert der höchste und der niedrigste Blutdruck sowie die höchste und die niedrigste Herzfrequenz vor und nach dem Arousal analysiert. Bei Patienten, die mehr als 150 Arousal pro Nacht hatten, wurden ab dem Beginn des Schlafes von jedem Schlafstadium nur die ersten 25 Arousal ausgewertet, um zu vermeiden, dass die Parameter dieser Patienten in der Auswertung dominieren.



Abb. 3: 30 Sekundenfenster der Polysomnographie - Allgemein

Screenshot aus der Datenauswertung. Zu sehen sind die Signale des Blutdrucks (oben) sowie die aus dem EKG berechnete Herzfrequenz (unten) 15 Sekunden vor und nach dem Auftreten eines spontanen Arousal (Mitte, rote Markierung). Die blaue Markierung zeigt eine Eichung des Portapres-Blutdruckmessgerätes.

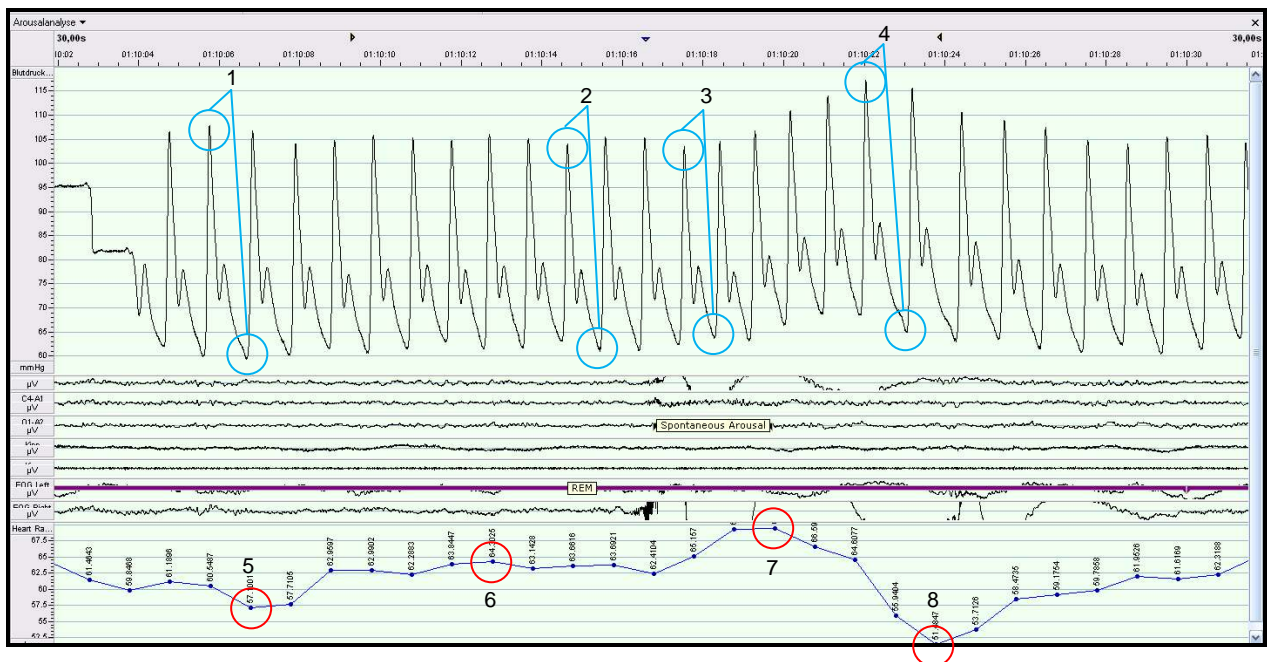


Abb. 4: 30 Sekundenfenster der Polysomnographie - Analyse

Die blau markierten Kreise zeigen den Blutdruck in Bezug auf das Arousal: 1 = höchster systolischer und diastolischer Blutdruck vor dem Arousal, 2 = niedrigster systolischer und diastolischer Blutdruck vor dem Arousal, 3 = niedrigster systolischer und diastolischer Blutdruck nach dem Arousal, 4 = höchster systolischer und diastolischer Blutdruck nach dem Arousal. Die rot markierten Kreise zeigen die Herzfrequenz in Bezug auf das Arousal: 5 = niedrigste Herzfrequenz vor dem Arousal, 6 = höchste Herzfrequenz vor dem Arousal, 7 = höchste Herzfrequenz nach dem Arousal, 8 = niedrigste Herzfrequenz nach dem Arousal.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAD) wurde nach der folgenden Formel errechnet⁵⁹:

$$\text{MAD} = \text{diastolischer Druck} + \frac{\text{systemischer Druck} - \text{diastolischer Druck}}{3}$$

Veränderte sich die Differenz des MAD vor und nach einem Arousal nicht um ± 5 mmHg, so wurde der MAD als unverändert definiert, eine Änderung des Wertes um > 5 mmHg bezeichneten wir als Anstieg, eine Änderung des Wertes um $< - 5$ mmHg als Abfall. Die Herzfrequenz (HF) wurde im Bereich von ± 3 bpm als unverändert definiert, eine Änderung des Wertes um > 3 bpm bezeichneten wir als Anstieg, eine Änderung des Wertes um $< - 3$ bpm als Abfall. Diese Einteilung lehnte sich an eine Arbeit von Basner et al. an, bei der die Herzfrequenz während durch Fluglärm ausgelöste Arousal untersucht wurde⁶⁰.

Basierend hierauf definierten wir die autonomen Arousal in dieser Arbeit wie folgt:

Ein autonomes Arousal im Schlaf ist eine Änderung des höchsten MAD um > 5 mmHg, der höchsten HF um > 3 bpm oder eine gleichzeitige Änderung des höchsten MAD um > 5 mmHg und der höchsten HF um > 3 bpm innerhalb eines Zeitraums von 30 Sekunden, dies bedeutet 15 Sekunden vor dem Beginn eines Ereignis (zum Beispiel kortikale Arousal) und 15 Sekunden nach dem Beginn des Ereignis.

2.2.6 Fragebögen

Um das individuelle Schlafverhalten sowie Alltagsbefindlichkeiten, Medikamenteneinnahme und Genussmittelgebrauch einschätzen zu können, Aufschluss über das Vorliegen von Krankheiten und familiäre Belastungen zu hinterfragen, wurden von den Studienteilnehmern Fragebögen ausgefüllt.

1. Fragebogen SF 12

Der SF 12 ist die 1994 entwickelte Kurzversion des SF 36 (Medical Outcome Study Short Form), welcher ein krankheitsübergreifendes Profilinstrument zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität ist. Der SF 12 dient der Selbsteinschätzung von psychischen und körperlichen Aspekten der Lebensqualität. 12 Fragen werden von dem Befragten beantwortet und später zu einer körperlichen sowie einer psychischen Summenskala verrechnet. Die

Vergleichbarkeit der Summenskalen des SF 12 und SF 36 wurde in Studien gesichert⁶¹. Die vom SF 36 erfasste solide Reproduktion der Varianz durch körperliche und psychische Gesundheit wird durch den SF 12 gewährleistet, jedoch unter einem Drittel des Zeitaufwandes und weniger Belastung des Versuchsteilnehmers.

2. PSQI (Pittsburgh Schlafqualitätsindex)

Der PSQI ist ein international verwendetes Standardinstrument aus dem Jahr 1989 und wurde 1996 ins Deutsche übersetzt^{62,63}. Mit diesem Fragebogen wird der Schweregrad einer Schlafstörung hinterfragt. Vor allem bei Patienten mit Ein- und Durchschlafstörungen ist er bei der Diagnostik von Bedeutung. Unter den befragten Personen können Unterschiede im qualitativen Schlafempfinden differenziert und quantitative Ausprägungen von subjektiven Schlafstörungen angegeben werden.

Für die 19 Selbstbeurteilungsfragen werden Punkte von 0 bis 3 vergeben, wobei 0 „keine Schwierigkeiten“ und 3 „große Schwierigkeiten“ bedeutet. Weitere fünf Fragen sollen von dem Partner oder Mitbewohner, soweit vorhanden, beurteilt werden, gehen aber nicht in die Auswertung mit ein. Aus sieben Komponenten wird ein Gesamtwert errechnet, der zwischen 0 und 21 Punkten variieren kann. Der Gesamtscore macht die Ergebnisse zwischen den befragten Personen anschaulich und untereinander vergleichbar. Ein Wert von 0 bedeutet „keinerlei Schwierigkeiten“ ein Wert von 21 bedeutet „Schwierigkeiten in allen Bereichen“.

3. FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire)

Der FOSQ ist ein Fragebogen, der der Einschätzung der Lebensqualität von Personen dient, die unter Schlafstörungen leiden⁶⁴. Durch regelmäßiges Ausfüllen des Fragebogens können Aussagen über den Erfolg einer Therapie anhand der Lebensqualität getroffen werden. In dieser Arbeit dient der Fragebogen dazu, die Lebensqualität der OSA-Patienten mit der der gesunden Versuchsteilnehmer vergleichen zu können.

In diesem Test wird auf fünf Bereiche eingegangen, die Auswirkungen auf die Lebensqualität haben, dies sind Aktivitätsniveau, Schlaflosigkeit, intime Beziehung, allgemeine Produktivität und soziale Auswirkung. Aus diesen fünf Unterskalen wird ein Gesamtergebnis berechnet, bei dem maximal 20 Punkte

erreicht werden können. Der Normalbereich liegt zwischen 16,33 - 19,41 Punkten⁶⁴.

Erst kürzlich wurde die Aussagekraft des FOSQ von Büttner et al. (2008) für die deutschsprachigen Länder bewiesen, hierfür wurden 150 OSAS-Patienten und 210 Schlafgesunde befragt⁶⁵. Die Überprüfung der drei Gütekriterien ergab eine hohe Objektivität, hohe Reliabilität und hohe Validität. Des Weiteren wurde in dieser Studie gezeigt, dass die OSAS-Patienten gegenüber den Schlafgesunden erniedrigte Werte in allen 5 Unterskalen des FOSQ aufwiesen.

4. ESS (Epworth Sleepiness scale)

Die ESS ist ein international eingesetzte Methode zur subjektiven, einfachen Messung der Tagesschläfrigkeit und den von ihr ausgehenden Beeinträchtigungen. Da in der deutschen Sprache mehrere Fassungen existieren, wurde für diese Studie die von der DGSM entwickelte Version benutzt. Sie überzeugt durch ihre Eindeutigkeit in den Formulierungen⁴⁴.

Es werden acht alltägliche Situation erfragt, die mit 0 („würde niemals einnicken“) bis 3 („hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“) beurteilt werden können. Die Summe der acht Situationsbeurteilungen gibt einen Hinweis auf das Ausmaß der subjektiv eingeschätzten Tagesschläfrigkeit. Nach Johns (1991) sind Werte > 10 klinisch auffällig, Werte > 14 deuten auf eine pathologisch erhöhte Tagesschläfrigkeit hin^{44,66}.

2.2.7 Tagesmessungen

Nach der ersten Diagnostiknacht wurden die Studienteilnehmer zwei Vigilanztests viermal am Tag unterzogen - um 9 Uhr, 11 Uhr, 13 Uhr und 15 Uhr.

1. Oxford sleep resistance test (Osler-Test)

Durch den Osler-Test wird eine monotone Situation des Alltags nachgeahmt (zum Beispiel Computerarbeit), dabei wird die Fähigkeit überprüft, in dieser Situation wach zu bleiben. Der Studienteilnehmer liegt 20 Minuten in einem abgedunkelten Raum und muss auf einen Knopf drücken sobald ein rotes Lämpchen im Raum aufleuchtet. Nach dem einsekündigen Aufleuchten hat der Studienteilnehmer drei Sekunden Zeit, um das Aufleuchten und damit seine Wachheit zu bestätigen. Wenn der Proband sieben mal

(= 21 Sekunden) hintereinander nicht den Knopf betätigt hat, wird der Test beendet.

Mit Hilfe des Osler-Tests lässt sich die Einschlaf latenz, das siebenmalige Nichtbestätigen des Lichtsignals, bestimmen. Des Weiteren wird die mittlere Anzahl der verfehlten Stimulationsantworten beim Osler-Test berechnet.

Die Aussagekraft der Einschlaf latenz des Osler- Tests ist mit der des herkömmlich genutzten Maintenance of Wakefulness-Test (MWT) vergleichbar⁶⁷. Die mittlere Einschlaf latenz des Osler-Tests für Schlafgesunde beträgt 39,8 Minuten, die der OSA-Patienten 10,5 Minuten⁶⁸. Der Osler-Test stellt eine einfache, kostengünstige und objektive Methode dar, eine exzessive Tagesschläfrigkeit zu beurteilen^{68,69}.

2. Psychomotorischer Vigilanztest (PVT)

Dieser Test ist ein Daueraufmerksamkeitstest mit einer Sensitivität für Schlafentzug. Der Studienteilnehmer erhält ein PVT Gerät, bei dem in zufälligen Abständen von 3 – 7 Sekunden rote Zahlen fortlaufend auf einem Millisekundenzähler aufleuchten. Durch Tastendruck muss der Versuchsteilnehmer 10 Minuten möglichst schnell auf diesen repetitiv präsentierten visuellen Reiz reagieren.

Veränderungen der Vigilanz werden mit diesem Test sensitiv erfasst, indem die Performanzleistung (mittlere Reaktionszeit, Fehler) berechnet wird. Für diese Arbeit wurde die mittlere Reaktionszeit ausgewertet.

Der PVT stellte sich in vielen Untersuchungen als sensitives Verfahren heraus, um vor allem schläfrigkeitsbedingte Veränderungen der Vigilanz zu erfassen^{70,71}. In einer 2003 von Fulda et al. durchgeführten Studie wurde mit Hilfe des PVTs ein vermindertes Leistungsniveau bei 1635 Patienten mit einer schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS) gegenüber 1737 Kontrollpersonen nachgewiesen⁷².

2.3 Statistische Auswertung

Alle erfassten Daten wurden in Excel eingegeben und später in SPSS zur statistischen Auswertung transferiert. Zur Auswertung wurde das Statistikprogramm SPSS 16.0 für Windows verwendet. Das Institut für Medizinische Biometrie unterstützte die statistische Auswertung beratend.

2.3.1 Statistische Testwahl

Für die Beschreibung einiger Parameter der Versuchsteilnehmer wurden Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen für die Gruppe der OSA-Patienten und für die Gruppe der Schlafgesunden errechnet.

Der nichtparametrische Chi²-Test und der Mann-Whitney-U-Test wurden zum Vergleich unabhängiger Stichproben genutzt. Der für normalverteilte Variablen verwendete t-Test diente unter anderem der Überprüfung der Gruppenunterschiede in Bezug auf Alter und Body Mass Index. Das Signifikanzniveau wurde für alle Tests bei $p \leq 0,05$ festgelegt. Die Korrelation wurde nach Pearson berechnet.

2.3.2 Darstellung der Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte in Form von Tabellen sowie graphisch in Form von Boxplots und Diagrammen. Zusätzlich wurden für eine bessere Anschaulichkeit Balkendiagramme erstellt.

2.4 Ethische Grundlagen und Datenschutz

Im Rahmen des DAPHNet-Projektes wurde vor Beginn der Studie das Einverständnis der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Charité eingeholt. Darin festgelegt sind die Anzahl von 30 Patienten mit Schlafstörungen und 30 schlafgesunde Probanden.

Die Versuchsteilnehmer wurden detailliert sowohl mündlich als auch schriftlich über die Versuche, die Risiken und den Nutzen aufgeklärt. Alle mussten ihr schriftliches Einverständnis zu den Versuchen und zur Benutzung ihrer Daten in anonymisierter Form geben. Es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Teilnehmer jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne die Entstehung eines Nachteils von der Studie zurücktreten konnten.

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristik der untersuchten Studienteilnehmer

3.1.1 Anthropometrische Daten und Begleiterkrankungen

Tab. 1: Merkmale der Versuchsteilnehmer

	OSA-Patienten	Schlafgesunde
Gesamtzahl (n)	20	24
Geschlecht		
Frauen	10	13
Männer	10	11
Alter (Jahre)	41 - 76	28 - 69
Mittleres Alter	54,4	51,2
Standardabweichung (s)	11,2	8,6
Diabetes mellitus	0	0
Hypertonus	8 40 %	1 4,2 %
Medikamentöse Hypertonustherapie	7 35 %	1 4,2 %

In der Tabelle sind die Merkmale Geschlecht, Alter und Begleiterkrankungen mit der entsprechenden Therapie der untersuchten Versuchsteilnehmer einander gegenübergestellt. Die Gruppe der Patienten setzte sich aus 10 Frauen und 10 Männern zusammen. Die Gruppe der Schlafgesunden bestand aus 13 Frauen und 11 Männern. Das mittlere Alter der Patienten betrug 54,4 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 11,2$ Jahren. Das mittlere Alter der Schlafgesunden betrug 51,2 Jahre mit einer Standardabweichung von $\pm 8,6$ Jahren. Die Überprüfung der Signifikanz mittels des t-Test ergab kein signifikantes Ergebnis ($p = n. s.$).

Keiner der Versuchsteilnehmer war an Diabetes erkrankt. Unter den Patienten litt über ein Drittel an einer Hypertonie, die bei allen bis auf einen behandelt wurde. Nur ein Schlafgesunder war Hypertoniker und wurde entsprechend behandelt.

Tab. 2: Body mass index (BMI) der Versuchsteilnehmer

Kategorie	BMI- Wert (Männer & Frauen) in kg/m²	Patienten n = 20	Schlafgesunde n = 24
Normalgewicht	18,5 – 24,9	5 25 %	16 66,7 %
Übergewicht (Präadipositas)	25,0 – 29,9	6 30 %	7 29,2 %
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9	6 30 %	1 4,2 %
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9	3 15 %	0 0 %
Adipositas Grad III (extreme Adipositas)	40 oder mehr	0 0 %	0 0 %

In der Tabelle sind die BMI-Werte der OSA-Patienten und der Schlafgesunden kategorisiert und einander gegenübergestellt⁷³. Die Überprüfung der Signifikanz mittels des t-Test ergab einen signifikanten Unterschied in beiden Gruppen ($p = 0,039$). Der mittlere BMI der Patienten lag bei $29,35 \text{ kg/m}^2$ mit einer Standardabweichung von $\pm 5,08 \text{ kg/m}^2$. Der mittlere BMI der Schlafgesunden lag bei $24,4 \text{ kg/m}^2$ mit einer Standardabweichung von $\pm 2,9 \text{ kg/m}^2$. Der Vergleich der BMI-Werte zwischen beiden Gruppen zeigt, dass zwei Drittel der Schlafgesunden normalgewichtig waren. Bei den Patienten war jedoch nur ein Viertel normalgewichtig, die meisten von ihnen waren übergewichtig beziehungsweise adipös.

3.1.2 Blutdruck

Tab. 3: Blutdruck der Versuchsteilnehmer am Tag der Aufnahme

Kategorie	systolischer Wert (mmHg)	diastolischer Wert (mmHg)	Patienten n = 20	Schlafgesunde n = 24
optimal	< 120 und	< 80	4 20 %	10 41,7 %
normal	120 - 129 und/ oder	80 - 84	4 20 %	6 25 %
hoch - normal	130 - 139 und/ oder	85 - 89	6 30 %	4 16,7 %
Hypertonie Grad 1	140 - 159 und/ oder	90 - 99	6 30 %	4 16,7 %
Hypertonie Grad 2	160 - 179 und/ oder	100 - 109	0 0 %	0 0 %
Hypertonie Grad 3	≥ 180 und/ oder	≥ 110	0 0 %	0 0 %

In der Tabelle wurde der am Tag der Aufnahme gemessene Blutdruck der Versuchsteilnehmer nach dem Klassifizierungssystem für die Hypertonie (nach den Leitlinien der European Society of Hypertension (ESH) und der European Society of Cardiology (ESC) 2007) eingeteilt⁷⁴. Es zeigte sich, dass fast ein Drittel der Patienten im Bereich der milden Hypertonie lag. Bei den Schlafgesunden wurde am häufigsten ein optimaler Blutdruck gemessen.

3.1.3 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Arousal

Tab. 4: Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) der Versuchsteilnehmer

Kategorie	AHI Wert 1/h	Patienten n = 20	Schlafgesunde n = 24
kein OSA	< 5	0 0 %	24 100 %
leicht ausgeprägte OSA	5 bis < 15	9 45 %	0 0 %
mittelschwere OSA	15 bis < 30	6 30 %	0 0 %
schwer ausgeprägte OSA	> 30	5 25 %	0 0 %

Unter den Patienten litt fast die Hälfte unter einer leicht ausgeprägten OSA, 6 Patienten litten unter einer mittelschweren OSA, 5 waren an einer schwer ausgeprägten OSA erkrankt. Alle Schlafgesunden hatten einen AHI unter 5 und hatten damit laut Definition keine OSA.

Tab. 5: Gegenüberstellung Hypertonie und OSA Kategorie

Kategorie	Hypertonus	
	ja	nein
keine OSA	1 11,1 %	23 65,7 %
leicht ausgeprägte OSA	3 33,3 %	6 17,1 %
mittelschwere OSA	2 22,2 %	4 11,4 %
schwer ausgeprägte OSA	3 33,3 %	2 5,7 %

Wie die Tabelle zeigt, wiesen alle Schlafgesunden bis auf einen keinen Hypertonus auf. Unter den Patienten fand sich in jeder OSA-Gruppe ein Hypertonus. In der

Gruppe, die an einer schweren OSA erkrankt war, litten 3 der 5 Patienten unter einem Hypertonus. Die Gegenüberstellung der Hypertonie bei den OSA-Patienten gegenüber den Schlafgesunden ergab ein signifikantes Ergebnis im Chi²-Test ($p = 0,002$).

Tab. 6: Gegenüberstellung Hypertonie und Arousalhäufigkeit

Arousal	Hypertonus	
	ja	nein
≤ 50	0 0 %	18 51,4 %
51 – 100	4 44,4 %	13 37,1 %
101 – 149	3 33,3 %	2 5,7 %
≥ 150	2 22,2 %	2 5,7 %

Wie die Tabelle zeigt, hatten die Hypertoniker mehr als 51 Arousal, die Versuchsteilnehmer ohne Hypertonus hatten am häufigsten weniger als 50 Arousal, am zweithäufigsten zwischen 51 - 100 Arousal. Unter den Versuchsteilnehmern mit 101 - 149 Arousal und mehr als 150 Arousal fanden sich etwa gleich häufig Hypertoniker und Versuchsteilnehmer ohne Hypertonus. Die Gegenüberstellung der Hypertonie und der Arousalhäufigkeit ergab ein signifikantes Ergebnis im Chi²-Test ($p = 0,009$).

3.2 Fragebögen

3.2.1 SF 12

Der SF 12 dient der Selbsteinschätzung von körperlichen und psychischen Aspekten der Lebensqualität.

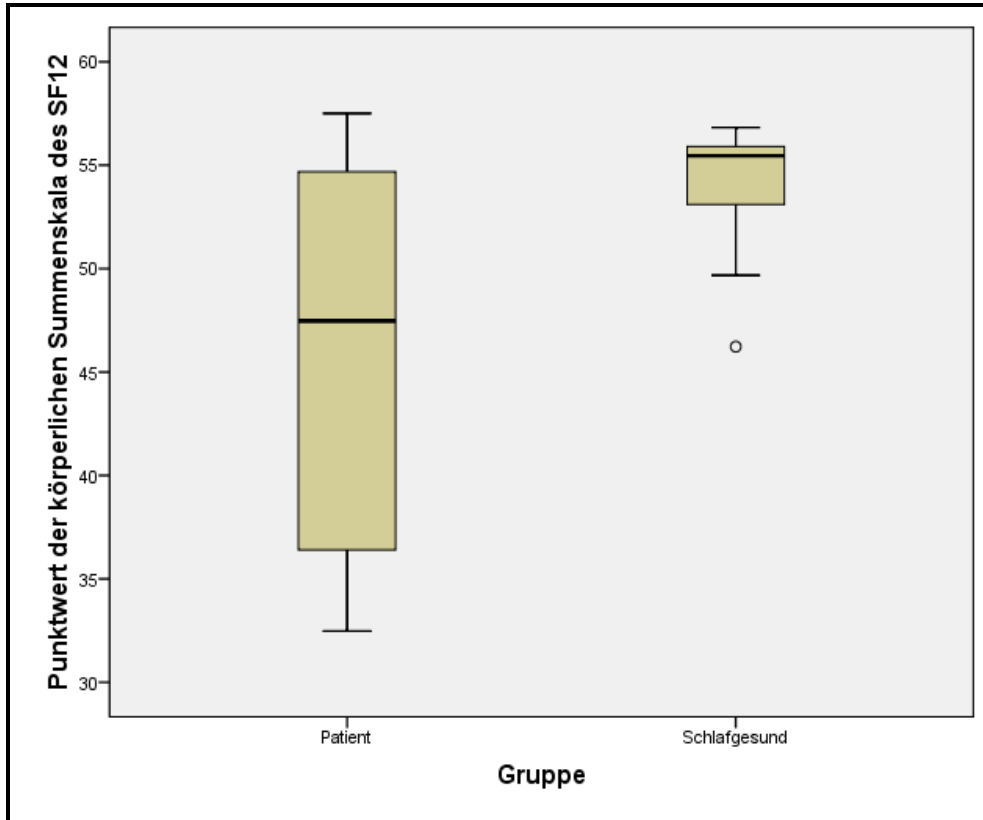


Abb. 5: Körperliche Summenskala des SF 12

Die Abbildung stellt die Punktwerte der körperlichen Summenskala des SF 12 der Gruppen der Schlafgesunden und der Patienten einander in Boxplots gegenüber. Der Vergleich der Punktwerte der körperlichen Summenskala des SF 12 in beiden Gruppen ergab im Mann-Whitney-Test ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,004$). Der Mittelwert der körperlichen Summenskala betrug für die Patienten $46,2 \pm 9,1$ und für die Schlafgesunden $54,1 \pm 2,4$.

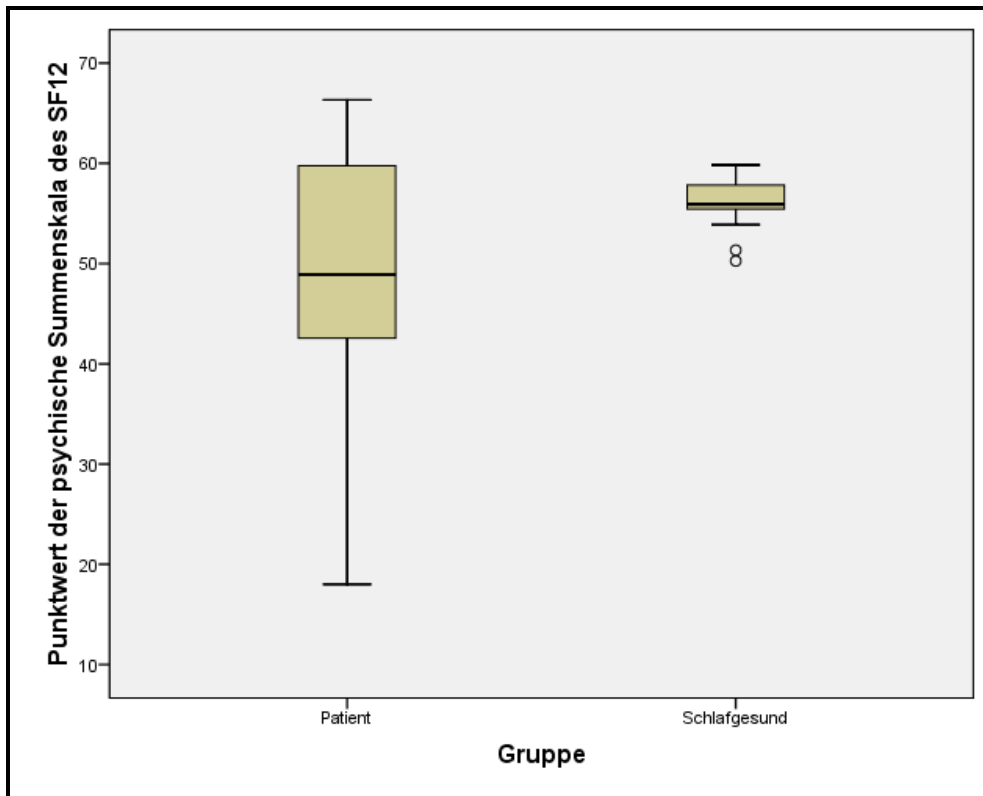


Abb. 6: Psychische Summenskala des SF 12

Die Abbildung zeigt die Punktwerte der psychischen Summenskala des SF 12 für die Gruppen der Schlafgesunden und der Patienten in Boxplots. Der Vergleich der Punktwerte der psychischen Summenskala des SF 12 in beiden Gruppen im Mann-Whitney-Test ergab kein signifikantes Ergebnis ($p = n. s.$). Der Mittelwert der psychischen Summenskala betrug für die Patienten $48,5 \pm 12,8$ und für die Schlafgesunden $56,2 \pm 2,2$.

3.2.2 PSQI (Pittsburgher Schlafqualitätsindex)

Mit diesem Fragebogen wurde der Schweregrad der Schlafstörung hinterfragt.

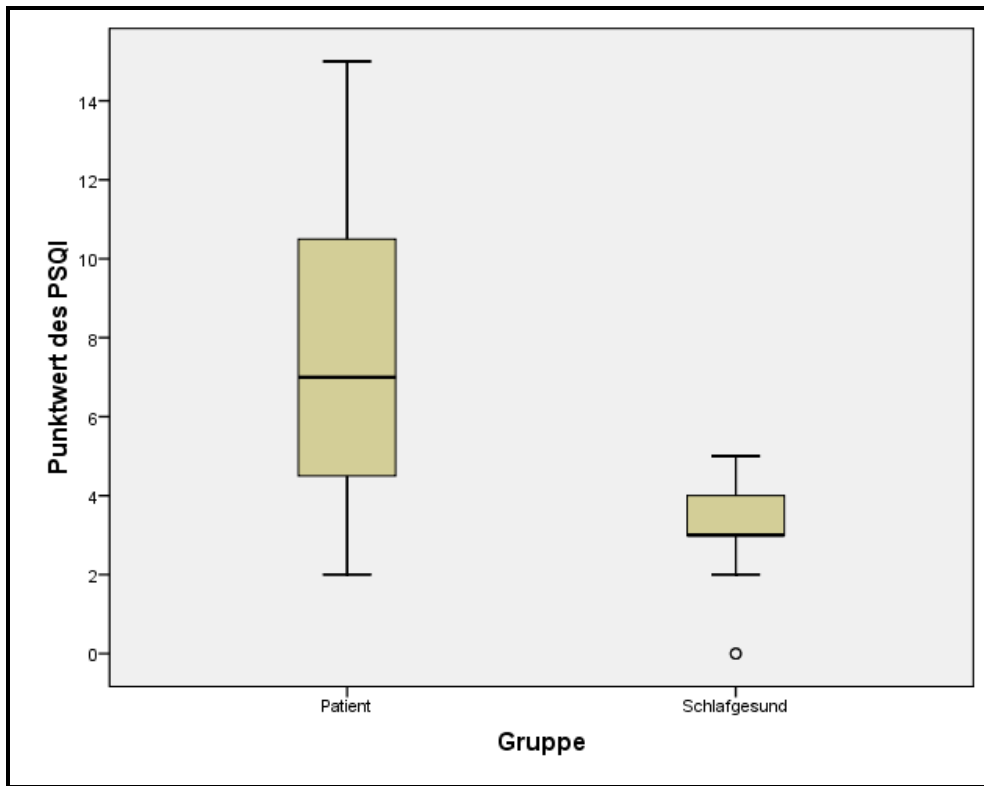


Abb. 7: PSQI

Die Abbildung stellt die Punktwerte des PSQI für die Gruppen der Schlafgesunden und der Patienten einander in Boxplots gegenüber. Der Vergleich der Punktwerte des PSQI in beiden Gruppen im Mann-Whitney-Test ergab ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

3.2.3 FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire)

Die Lebensqualität wurde mit Hilfe des standardisierten Fragebogens FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire) untersucht.

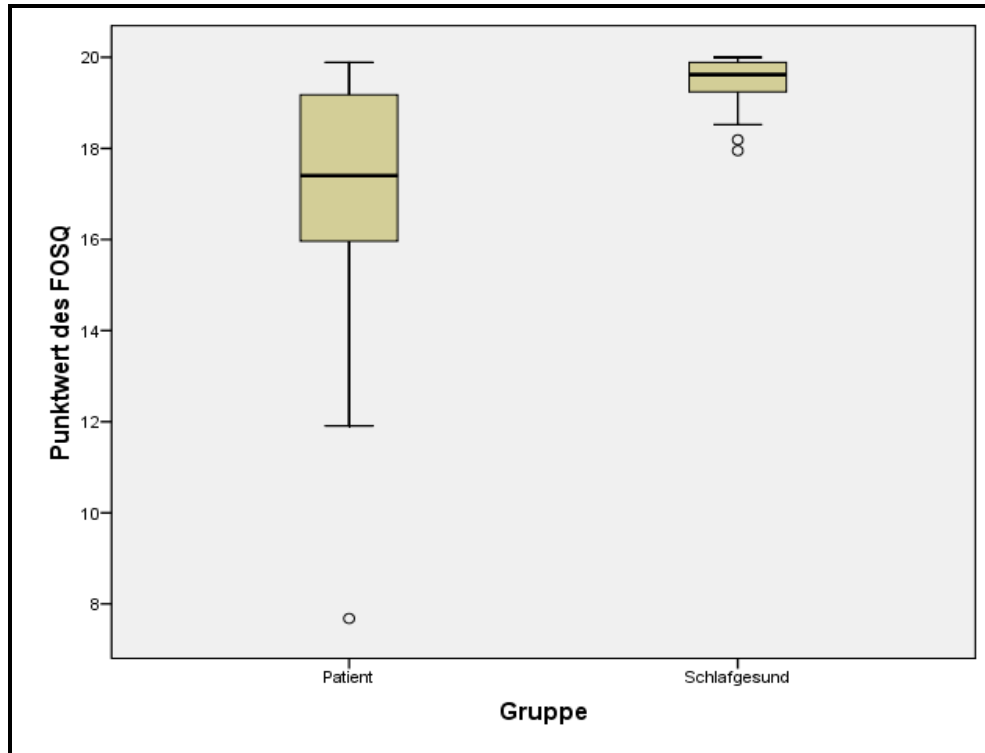


Abb. 8: FOSQ

Die Abbildung zeigt die Verteilung der Punktwerte des FOSQ-Fragebogens für die Gruppen der Schlafgesunden und der Patienten in Boxplots. Der Vergleich der Punktwerte des FOSQ in beiden Gruppen im Mann-Whitney-Test ergab ein signifikantes Ergebnis ($p < 0,001$).

Tab. 7: Interpretation der Lebensqualität

Punktwert	Interpretation	Patient	Schlafgesund
0 - 16,32	Eingeschränkte Lebensqualität	6	0
16,33 - 19,41	Normalbereich	10	8
19,42 - 20	Sehr gute Lebensqualität	4	16

Die Tabelle stellt die Lebensqualität der OSA-Patienten der der Schlafgesunden gegenüber. Die Tabelle gruppiert die Versuchsteilnehmer gemäß den Punktwerten, die im FOSQ Fragebogen ermittelt wurden. Bei der Hälfte der Patienten lag die Lebensqualität im Normalbereich. 6 Patienten wiesen Einschränkungen in der

Lebensqualität auf. Jedoch war bei 4 Patienten keinerlei Einschränkung in der Lebensqualität zu finden.

Zwei Drittel der Schlafgesunden wiesen eine Lebensqualität auf, die über dem Normalbereich lag, bei einem Drittel der Schlafgesunden lag die Lebensqualität im Normalbereich.

3.2.4 ESS (Epworth Sleeping scale)

Die Tagesschläfrigkeit wurde mit Hilfe des standardisierten Fragebogens Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS) untersucht.

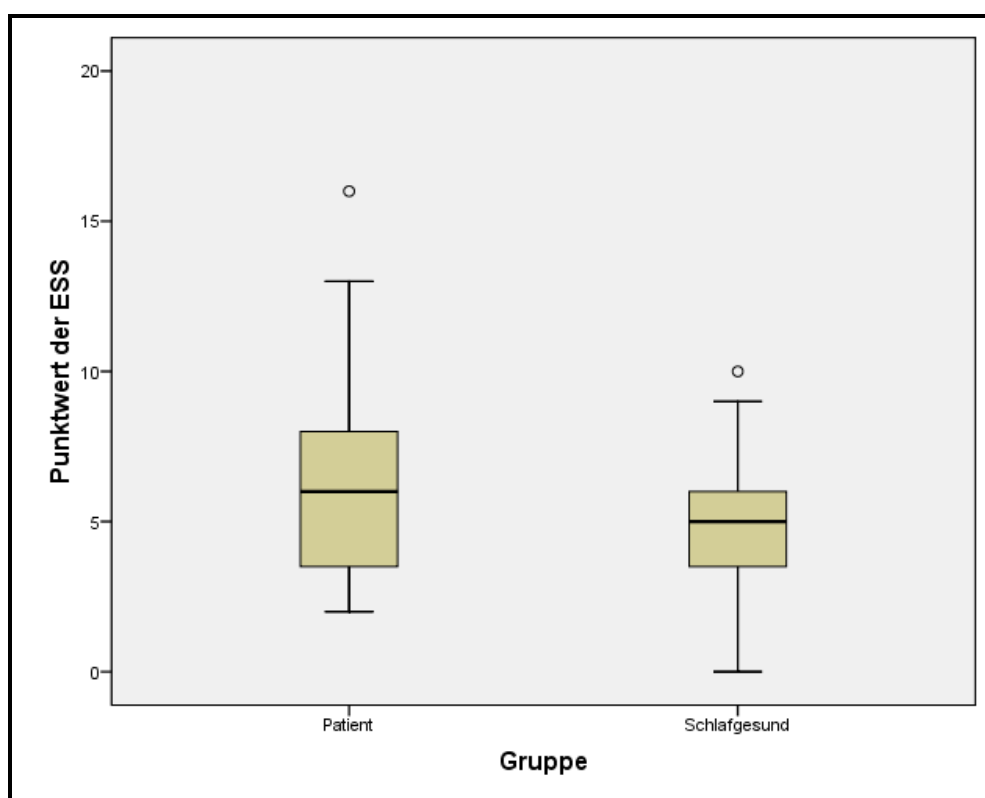


Abb. 9: ESS

Die Abbildung zeigt die Punktwerte der ESS für die Gruppen der Schlafgesunden und der Patienten in Boxplots. Der Vergleich der Punktwerte des ESS in beiden Gruppen im Mann-Whitney-Test ergab kein signifikantes Ergebnis ($p = n. s.$).

Tab. 8: Interpretation der Tagesschläfrigkeit

Punktwert	Interpretation	Patient	Schlafgesund
0 - 10	Kein Hinweis auf pathologische Tagesschläfrigkeit	14	24
11 - 13	Hinweis auf klinische Auffälligkeit bezüglich einer erhöhten Tagesschläfrigkeit	3	0
14 - 24	Hinweis auf pathologische Tagesschläfrigkeit	1	0

Die Zuordnung zu den Wertekategorien der ESS ist in der Tabelle dargestellt. Die Tabelle gruppiert die Versuchsteilnehmer gemäß den Punktwerten, die in der ESS ermittelt wurden. Drei Viertel der Patienten wiesen keinen Hinweis auf eine pathologisch gesteigerte Tagesschläfrigkeit auf. 3 Patienten zeigten Hinweise auf eine erhöhte Tagesschläfrigkeit. Nur 1 Patient zeigte Hinweise auf eine pathologische Tagesschläfrigkeit. Unter den Schlafgesunden gab es keinen Hinweis auf eine pathologisch erhöhte Tagesschläfrigkeit.

3.3 Tagesmessungen

3.3.1 Osler-Test

Tab. 9: Häufigkeit des Einschlafens und OSA Kategorie

Osler-Test	Kein OSA	Leichtes OSA	Mittleres OSA	Schweres OSA
nicht eingeschlafen	21	5	5	3
einmal eingeschlafen	2	2	1	1
zweimal eingeschlafen	0	1	0	0
dreimal eingeschlafen	0	1	0	1
viermal eingeschlafen	1	0	0	0

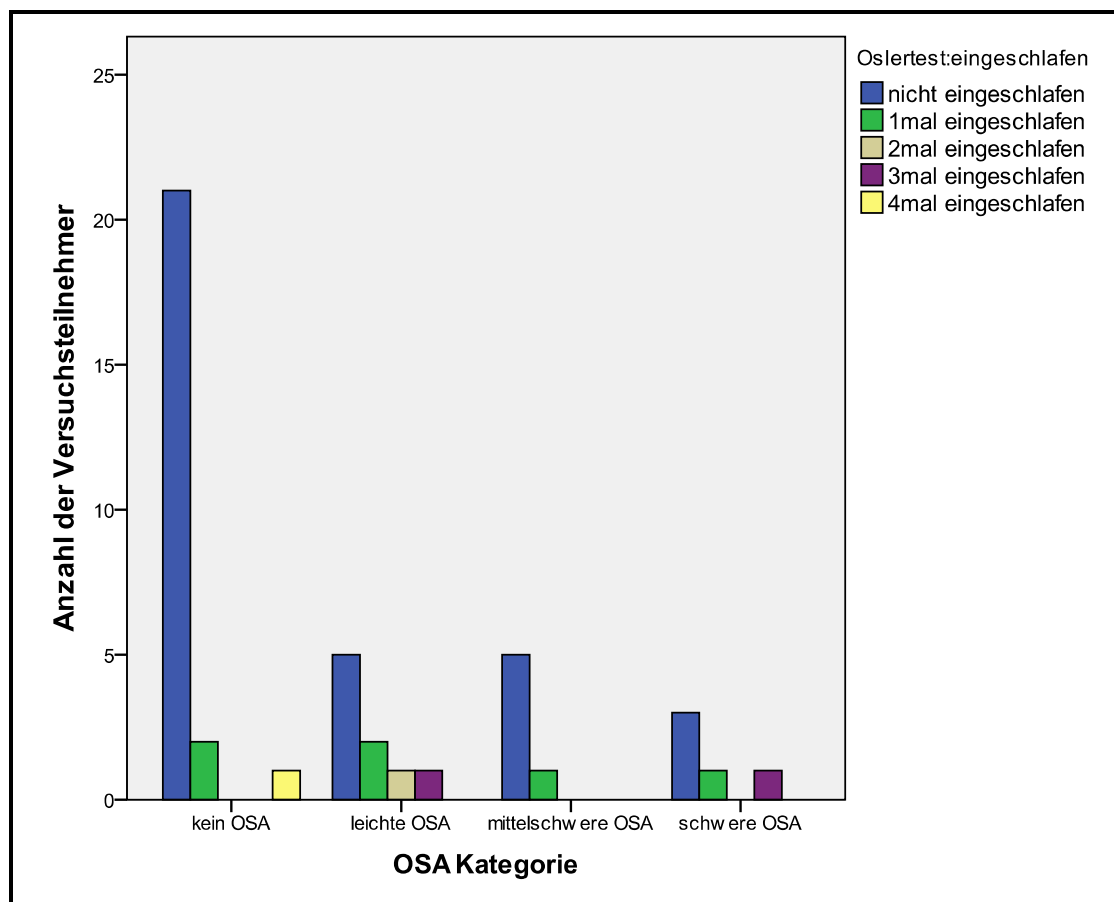


Abb. 10: Häufigkeit des Einschlafens und OSA Kategorie

Die Tabelle sowie die Abbildung vergleichen die Einschlafzeit in den einzelnen OSA-Kategorien. Die meisten Schlafgesunden schliefen während aller Messungsdurchgänge nicht ein. Zwei von ihnen schliefen einmal ein und einer viermal. In der Gruppe der OSA-Patienten schliefen 13 nicht ein, 4 schliefen einmal ein, einer zweimal und 2 dreimal.

3.3.2 PVT

Die Daueraufmerksamkeit der Versuchsteilnehmer wurde mit Hilfe des PVT-Testes untersucht.

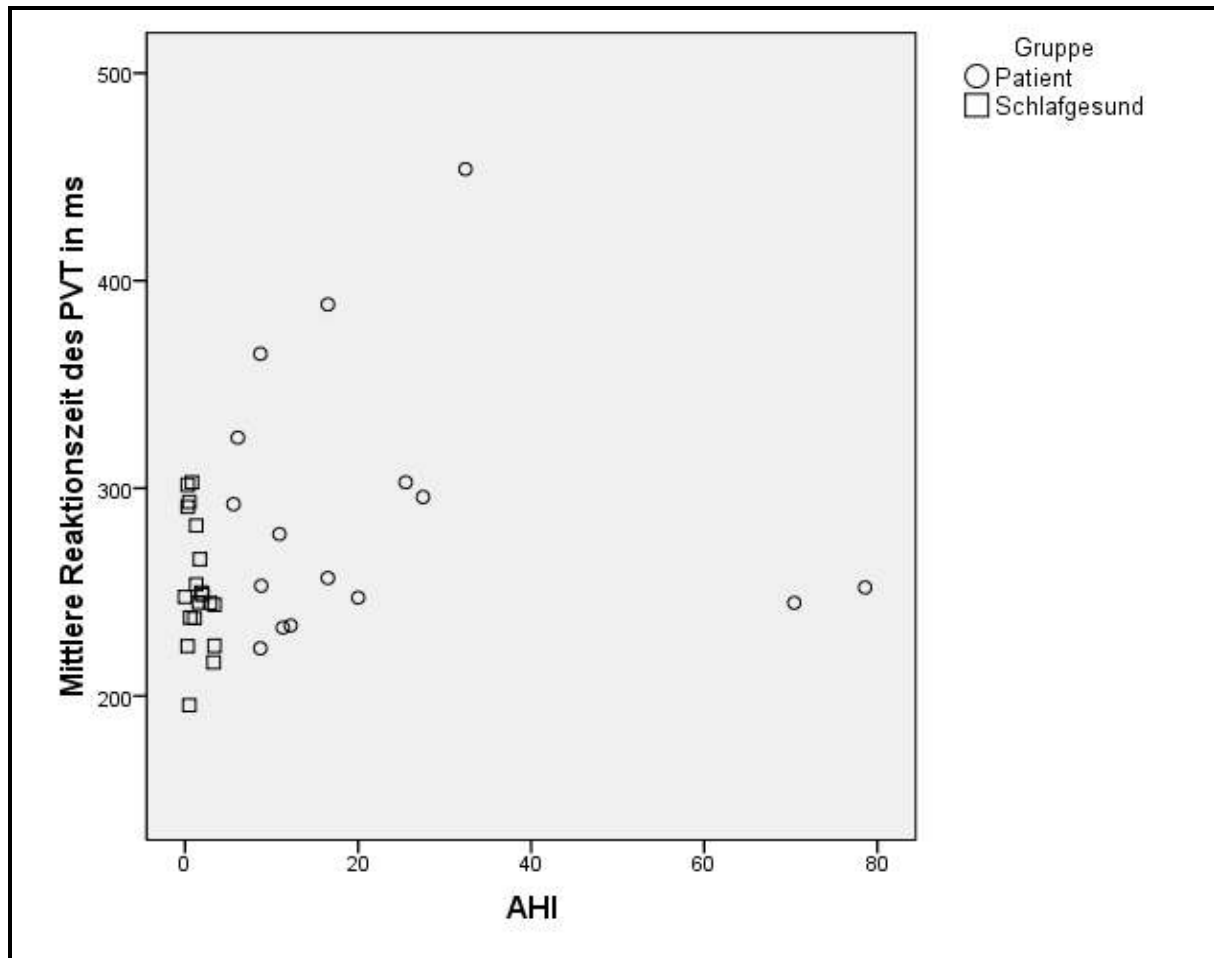


Abb. 11: Darstellung des ersten Durchganges des PVT-Testes

Die Abbildung veranschaulicht die mittleren Reaktionszeiten des ersten Durchganges des PVT-Testes und die AHI-Werte von 16 Patienten und 19 Schlafgesunden. Mittlere Reaktionszeiten über 500 ms wurden herausgenommen, um eine bessere Darstellung zu ermöglichen. Die mittlere Reaktionszeit betrug bei den meisten Versuchsteilnehmern zwischen 190 und 350 ms. Drei Patienten reagierten im ersten Durchgang etwas langsamer und brauchten mehr als 350 ms.

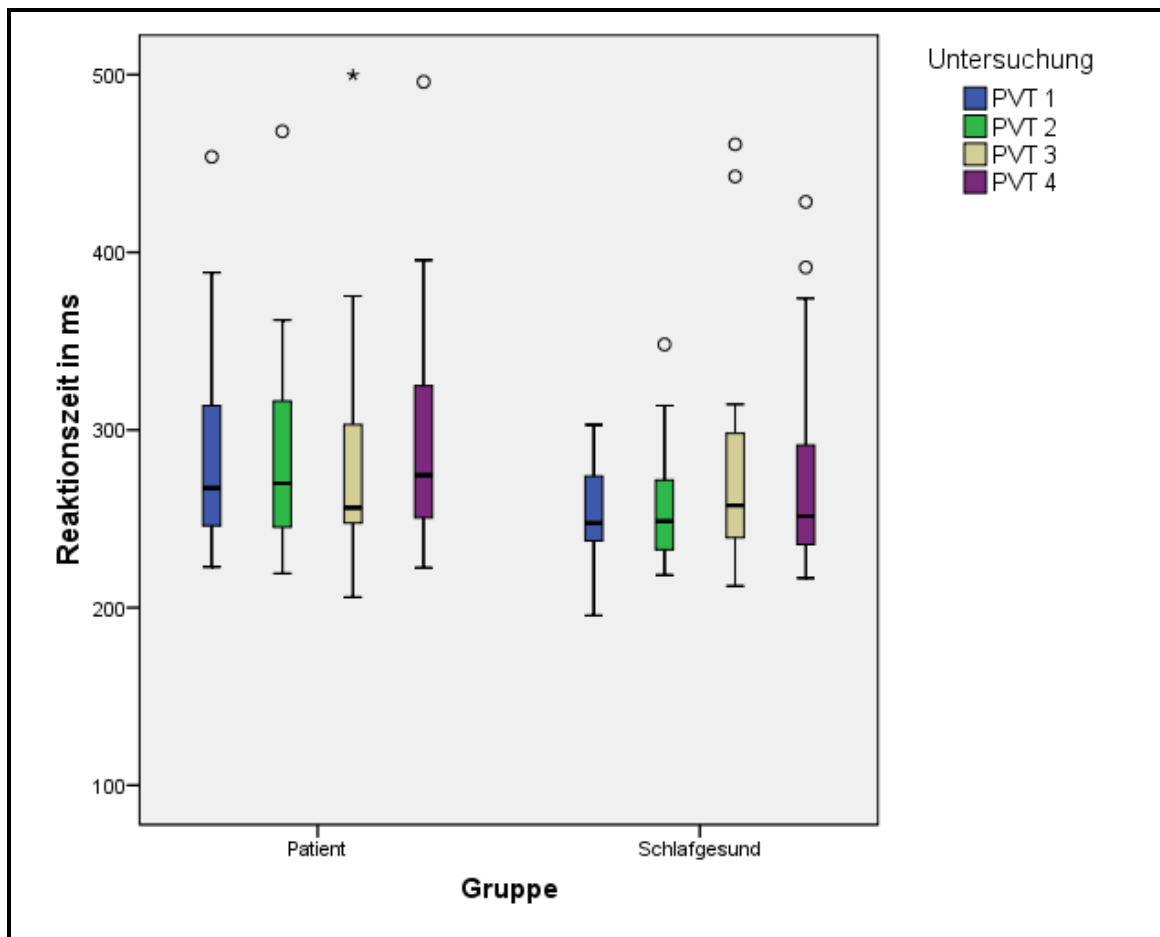


Abb. 12: Boxpots der mittleren Reaktionszeiten des PVT

Die Schlafgesunden und die OSA-Patienten wiesen in den ersten beiden Durchgängen unterschiedliche mittlere Reaktionszeiten auf. Im dritten Durchgang bestand kein großer Unterschied zwischen den mittleren Reaktionszeiten in beiden Gruppen. Im vierten Durchgang war der Unterschied zwischen den Schlafgesunden und den Patienten wieder deutlicher. Die Ausreißer in der Patientengruppe wurden in den letzten 3 Durchgängen durch denselben Patienten verursacht. Insgesamt gesehen waren die Unterschiede zwischen den OSA-Patienten und den Schlafgesunden nicht signifikant ($p = n. s.$).

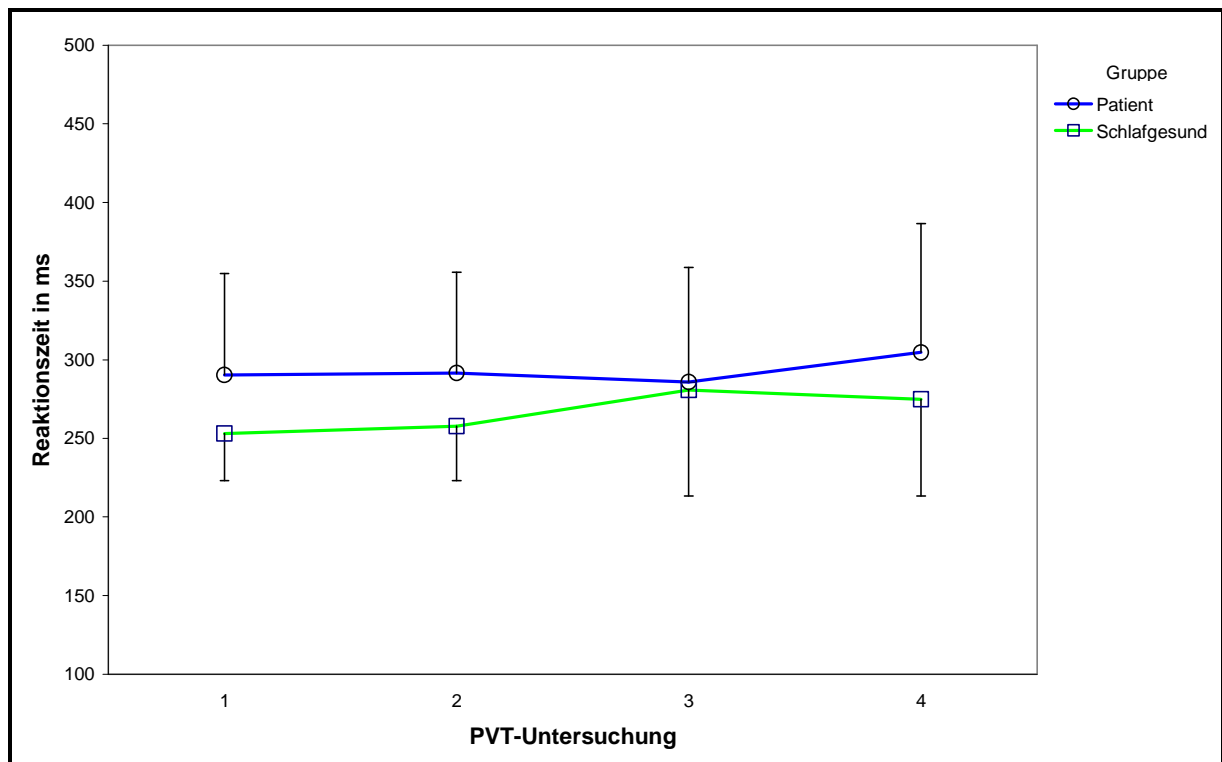


Abb. 13: Mittelwert der mittleren Reaktionszeiten des PVT

In der Abbildung sind die mittleren Reaktionszeiten mit den dazugehörigen Standardabweichungen der OSA-Patienten und der Schlafgesunden einander gegenübergestellt. In den ersten beiden Durchgängen waren die mittleren Reaktionszeiten der Schlafgesunden um fast 40 ms niedriger als die der Patienten. Im dritten Durchgang näherten sich die Reaktionszeiten der Schlafgesunden und der Patienten einander an, der Unterschied betrug weniger als 10 ms. Im vierten Durchgang war der Unterschied zwischen den Schlafgesunden und den Patienten wieder deutlicher. Verallgemeinernd lässt sich für die Schlafgesunden sagen, dass die mittlere Reaktionszeit bis zum dritten Durchgang zunahm und im vierten Durchgang wieder abnahm. Die mittlere Reaktionszeit der Patienten schwankte in den ersten drei Durchgängen um 290 ms, im vierten Durchgang stieg sie auf circa 305 ms an.

3.4 OSA Schweregrad und Häufigkeit des Auftretens der Arousal

Tab. 10: OSA Schweregrad und Arousalhäufigkeit

	Arousal			
	≤ 50	51 - 100	101 - 149	≥ 150
kein OSA	14 58,3 %	9 37,5 %	1 4,2 %	0 0 %
leicht ausgeprägte OSA	3 33,3 %	6 66,7 %	0 0 %	0 0 %
mittelschwere OSA	1 16,7 %	2 33,3 %	3 50 %	0 0 %
schwer ausgeprägte OSA	0 0 %	0 0 %	1 20 %	4 80 %

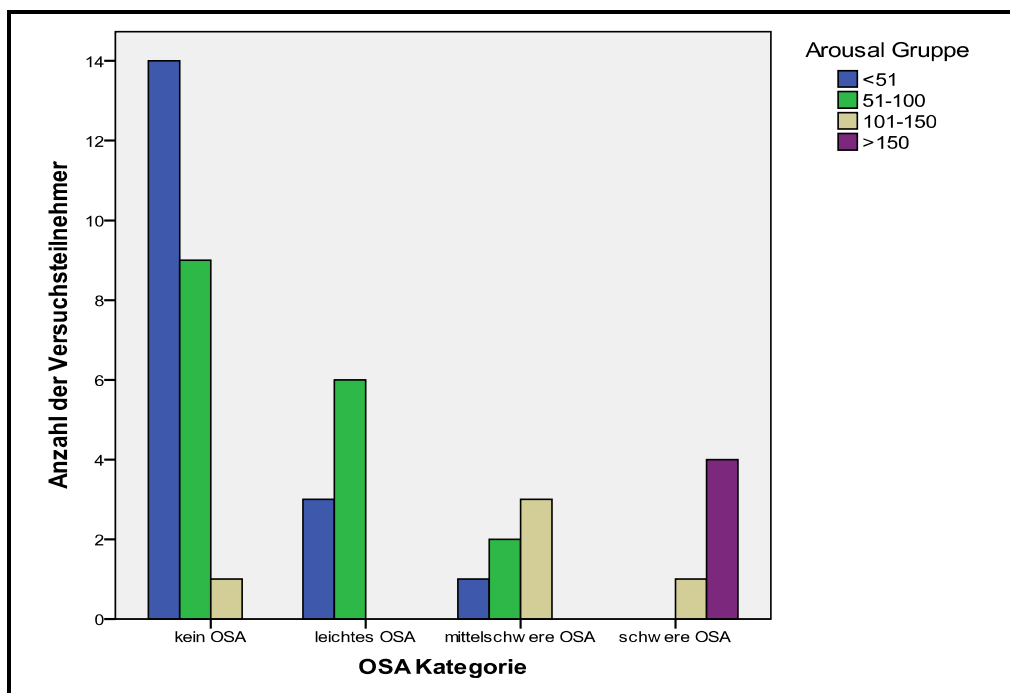


Abb. 14: OSA Schweregrad und der Arousalhäufigkeit

In der Tabelle beziehungsweise in dem Balkendiagramm sind die OSA Schweregrade und die Arousalhäufigkeit einander gegenübergestellt. Die Schlafgesunden wiesen wenige Arousal in der Nacht auf, am häufigsten unter 50, am zweithäufigsten zwischen 51 - 100. Bei den Patienten gab es offensichtlich einen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der OSA und der Häufigkeit der Arousal, mit zunehmendem AHI stieg auch die Häufigkeit der Arousal. Die Überprüfung der Signifikanz mit dem χ^2 -Test ergab einen signifikanten Unterschied

in der Häufigkeit des Auftretens von Arousal im Gruppenvergleich zwischen den OSA-Patienten und den Schlafgesunden ($p = 0,004$).

3.5 Arousaltypen

Tab. 11: Häufigkeit der einzelnen Arousaltypen in beiden Gruppen

	Patient	Schlafgesund
Respiratorische Arousal	1557 72,4 %	33 3 %
LM Arousal	268 12,5 %	319 29,3 %
Spontane Arousal	228 10,6 %	663 60,9 %
RERA	84 3,9 %	37 3,4 %
Portapres Arousal	14 0,7 %	37 3,4 %

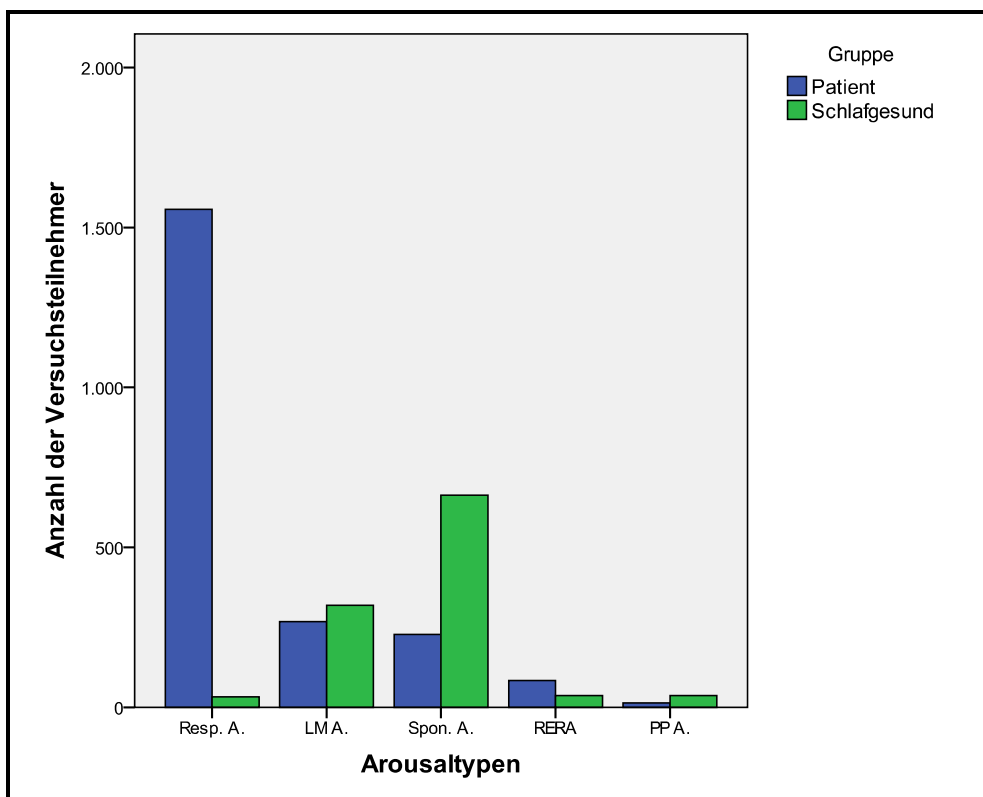


Abb. 15: Häufigkeit der einzelnen Arousaltypen in beiden Gruppen

Wie der Tabelle beziehungsweise dem Balkendiagramm zu entnehmen ist, kamen respiratorische Arousal bei den OSA-Patienten am häufigsten vor. Bei den

Schlafgesunden überwogen die spontanen Arousal. Prozentual etwas häufiger waren die LM Arousal bei den Schlafgesunden vertreten, vergleicht man jedoch die Absolutwerte der Häufigkeiten des Auftretens der LM Arousal stellt man fest, dass ein geringer Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens bestand. Das Portapres-Blutdruckmessgerät störte den Schlaf der Schlafgesunden etwas häufiger.

3.6 Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach den Arousal

Tab. 12: Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach den Arousal

	Patient (n = 20)		Schlafgesund (n = 24)		p-Wert
	Mittelwert	s	Mittelwert	s	
vor Arousal niedrigster systolischer Blutdruck (mmHg)	118,7	16,9	110,8	14,7	0,104
vor Arousal niedrigster diastolischer Blutdruck (mmHg)	67,7	12,4	62,2	10,3	0,130
vor Arousal niedrigster mittlerer Blutdruck (mmHg)	84,7	13,0	78,4	11,1	0,093
vor Arousal höchster systolischer Blutdruck (mmHg)	135,6	18,4	126,8	16,7	0,106
vor Arousal höchster diastolischer Blutdruck (mmHg)	71,8	12,9	67,2	11,4	0,217
vor Arousal höchster mittlerer Blutdruck (mmHg)	93,1	13,5	87,0	12,4	0,131
nach Arousal niedrigster systolischer Blutdruck (mmHg)	121,4	17,4	111,9	15,1	0,059
nach Arousal niedrigster diastolischer Blutdruck (mmHg)	68,2	12,6	61,6	10,5	0,067
nach Arousal niedrigster mittlerer Blutdruck (mmHg)	85,9	13,0	78,4	11,1	0,044
nach Arousal höchster systolischer Blutdruck (mmHg)	150,3	18,1	141,5	19,1	0,129
nach Arousal höchster diastolischer Blutdruck (mmHg)	77,1	12,9	71,4	11,7	0,134
nach Arousal höchster mittlerer Blutdruck (mmHg)	101,5	12,7	94,8	13,0	0,091
vor Arousal niedrigste Herzfrequenz (bpm)	59,3	7,9	58,0	8,3	0,611
vor Arousal höchste Herzfrequenz (bpm)	70,3	7,8	67,3	8,9	0,242
nach Arousal niedrigste Herzfrequenz (bpm)	59,2	7,8	57,2	8,2	0,402
nach Arousal höchste Herzfrequenz (bpm)	75,9	7,6	73,2	8,4	0,261

Die Tabelle stellt eine Zusammenfassung der Mittelwerte der systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckwerte sowie der Herzfrequenzen vor und nach den Arousal dar. Die Patienten wiesen einen höheren nächtlichen Blutdruck und eine höhere nächtliche Herzfrequenz als die Schlafgesunden auf. Im t-Test zeigten sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede, außer beim niedrigsten mittleren Blutdruck nach den Arousal war der Unterschied leicht signifikant ($p = 0,044$). Außerdem ist erkennbar, dass der Mittelwert aller Blutdrücke nach den Arousal im Vergleich zu vor den Arousal anstieg. Die höchste Herzfrequenz stieg in beiden Gruppen nach den Arousal an, die niedrigste Herzfrequenz fiel leicht ab.

Tab. 13: Vergleich der Blutdruck- und Herzfrequenzänderung vor und nach den Arousal bei den OSA-Patienten

	vor Arousal		nach Arousal		p- Wert
	Mittelwert	S	Mittelwert	s	
niedrigster syst. Blutdruck (mmHg)	118,7	16,9	121,4	17,4	0,013
niedrigster dias. Blutdruck (mmHg)	67,7	12,4	68,2	12,6	0,372
niedrigster mittl. Blutdruck (mmHg)	84,7	13,0	85,9	13,0	0,075
höchster syst. Blutdruck (mmHg)	135,6	18,4	150,3	18,1	< 0,001
höchster dias. Blutdruck (mmHg)	71,8	12,9	77,1	12,9	< 0,001
höchster mittl. Blutdruck (mmHg)	93,1	13,5	101,5	12,7	< 0,001
niedrigste Herzfrequenz (bpm)	59,3	7,9	59,2	7,8	0,903
höchste Herzfrequenz (bpm)	70,3	7,8	75,9	7,6	< 0,001

Beim Vergleich der Veränderung der einzelnen Blutdrücke der OSA-Patienten mittels des t-Tests zeigte sich, dass vor allem die höchsten Blutdrücke signifikant nach den Arousal anstiegen ($p < 0,001$). Die niedrigsten Blutdrücke veränderten sich nach den Arousal bei den Patienten kaum, außer der niedrigste systolische Blutdruck, der signifikant anstieg ($p = 0,013$). Auch die höchste Herzfrequenz stieg signifikant an ($p < 0,001$), während die niedrigste Herzfrequenz annähernd gleich blieb ($p = n. s.$). Die Anstiege der Mittelwerte nach den Arousal betragen 1,2 mmHg für den niedrigsten mittleren Blutdruck und 8,4 mmHg für den höchsten mittleren Blutdruck. Der Mittelwert der niedrigsten Herzfrequenz sank um 0,1 bpm und der Mittelwert der höchsten Herzfrequenz stieg um 5,6 bpm.

Tab. 14: Vergleich der Blutdruck- und Herzfrequenzänderung vor und nach den Arousal bei den Schlafgesunden

	vor Arousal		nach Arousal		p- Wert
	Mittelwert	S	Mittelwert	s	
niedrigster syst. Blutdruck (mmHg)	110,8	14,7	111,9	15,1	0,212
niedrigster dias. Blutdruck (mmHg)	62,2	10,3	61,6	10,5	0,162
niedrigster mittl. Blutdruck (mmHg)	78,4	11,1	78,4	11,1	0,909
höchster syst. Blutdruck (mmHg)	126,8	16,7	141,5	19,1	< 0,001
höchster dias. Blutdruck (mmHg)	67,2	11,4	71,4	11,7	< 0,001
höchster mittl. Blutdruck (mmHg)	87,0	12,4	94,8	13,0	< 0,001
niedrigste Herzfrequenz (bpm)	58,0	8,3	57,2	8,2	0,043
höchste Herzfrequenz (bpm)	67,3	8,9	73,2	8,4	< 0,001

Beim Vergleich der Veränderung der einzelnen Blutdrücke der Schlafgesunden mittels des t-Tests zeigte sich, dass vor allem die höchsten Blutdrücke signifikant nach den Arousal anstiegen ($p < 0,001$). Die niedrigsten Blutdrücke veränderten sich nicht signifikant. Auch die höchste Herzfrequenz stieg signifikant an ($p < 0,001$), die niedrigste Herzfrequenz stieg leicht signifikant an ($p = 0,043$). Der Abfall des Mittelwertes nach den Arousal betrug 0,06 mmHg für den niedrigsten mittleren Blutdruck. Ein Anstieg um 7,8 mmHg wurde für den höchsten mittleren Blutdruck beobachtet. Der Mittelwert der niedrigsten Herzfrequenz sank um 0,8 bpm und der Mittelwert der höchsten Herzfrequenz stieg um 5,9 bpm.

3.7 Veränderungen des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAD) nach den Arousal

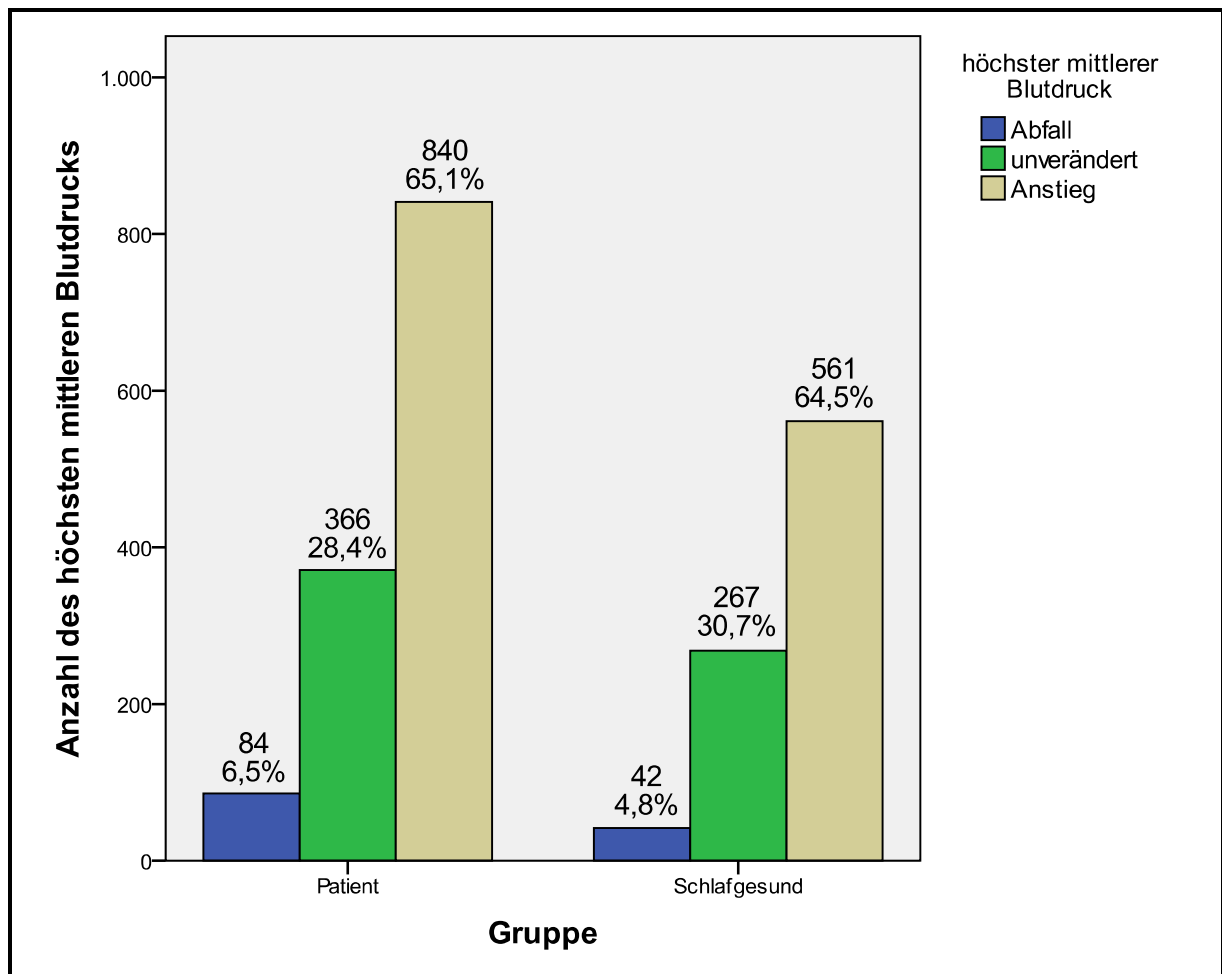


Abb. 16: Veränderung des höchsten MAD nach dem Auftreten der Arousal

Wie das Balkendiagramm zeigt, erfolgte nach den Arousal am häufigsten ein Anstieg des höchsten MAD. Bei den Patienten und den Schlafgesunden geschah dies ähnlich oft. Jedoch sank der höchste MAD bei den Patienten etwas häufiger als bei den Schlafgesunden. Der höchste MAD blieb bei den Schlafgesunden etwas häufiger unverändert als bei den Patienten. Die Unterschiede waren in beiden Gruppen nicht signifikant, wie sich im χ^2 -Test zeigte ($p = n. s.$).

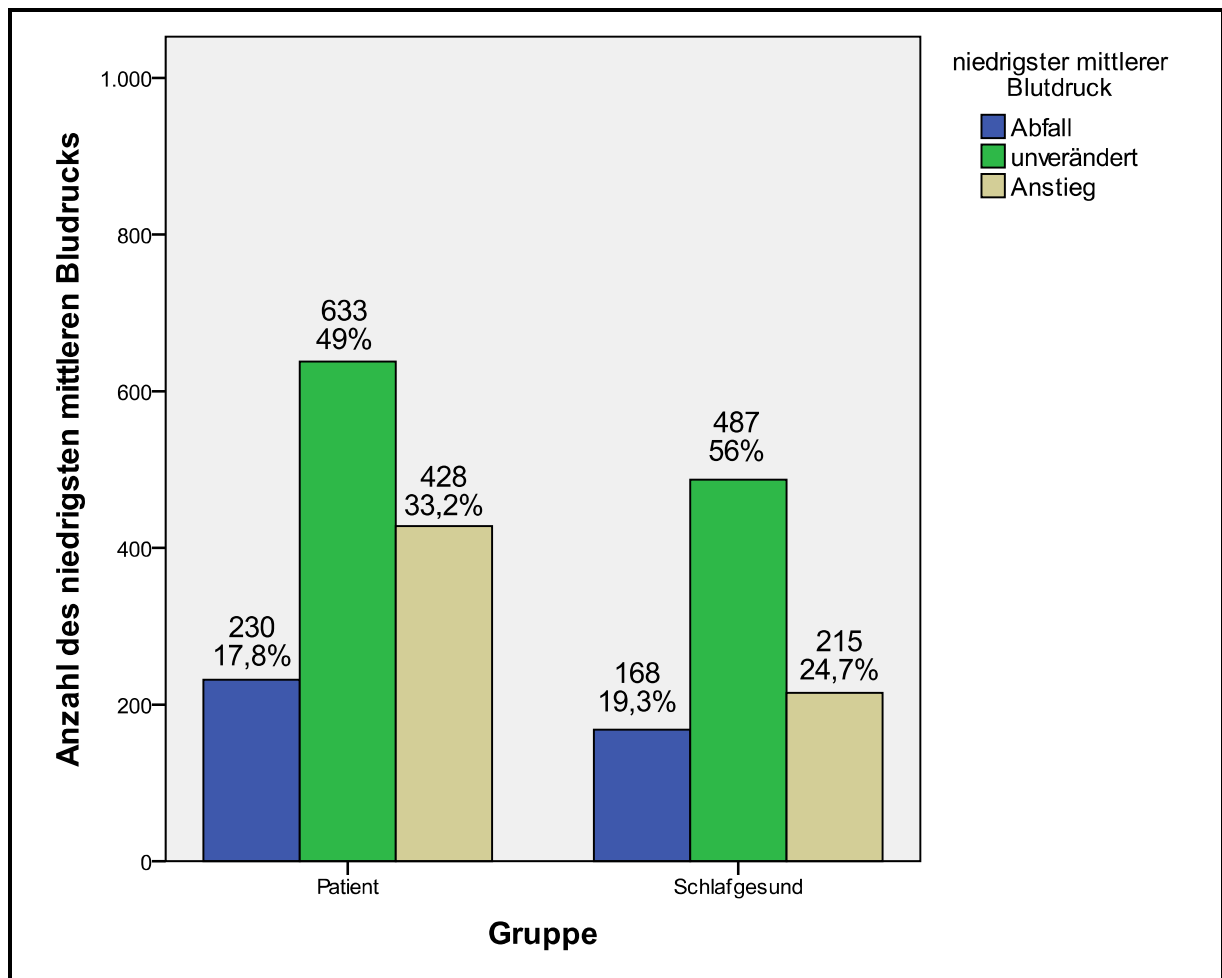


Abb. 17: Veränderung des niedrigsten MAD nach dem Auftreten der Arousal

Der niedrigste MAD änderte sich nach den Arousal in beiden Gruppen in den meisten Fällen nicht, bei den Schlafgesunden blieb er etwas häufiger unverändert als bei den Patienten. Dafür stieg der niedrigste MAD nach dem Auftreten der Arousal häufiger bei den Patienten als bei den Schlafgesunden an. Bei den Patienten kam es etwas seltener zu einem Abfall des niedrigsten MAD als bei den Schlafgesunden. Wie sich im Chi²-Test zeigte, waren die Unterschiede in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$).

3.7.1 Veränderungen des MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

Tab. 15: Veränderung des höchsten MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

	höchster MAD	Resp. Arousal	LM Arousal	Spon. Arousal	RERA	PP Arousal
Patienten	Abfall	35 4,2 %	28 15,0 %	12 6,2 %	8 10,4 %	1 16,7 %
	unverändert	184 22,3 %	70 37,4 %	65 33,3 %	46 59,7 %	1 16,7 %
	Anstieg	606 73,5 %	89 47,6 %	118 60,5 %	23 29,9 %	4 66,7 %
Schlafgesunde	Abfall	3 11,5 %	10 3,9 %	25 4,6 %	2 6,5 %	2 10,0 %
	unverändert	4 15,4 %	95 37,3 %	153 28,4 %	12 38,7 %	3 15,0 %
	Anstieg	19 73,1 %	150 58,8 %	360 66,9 %	17 54,8 %	15 75,0 %

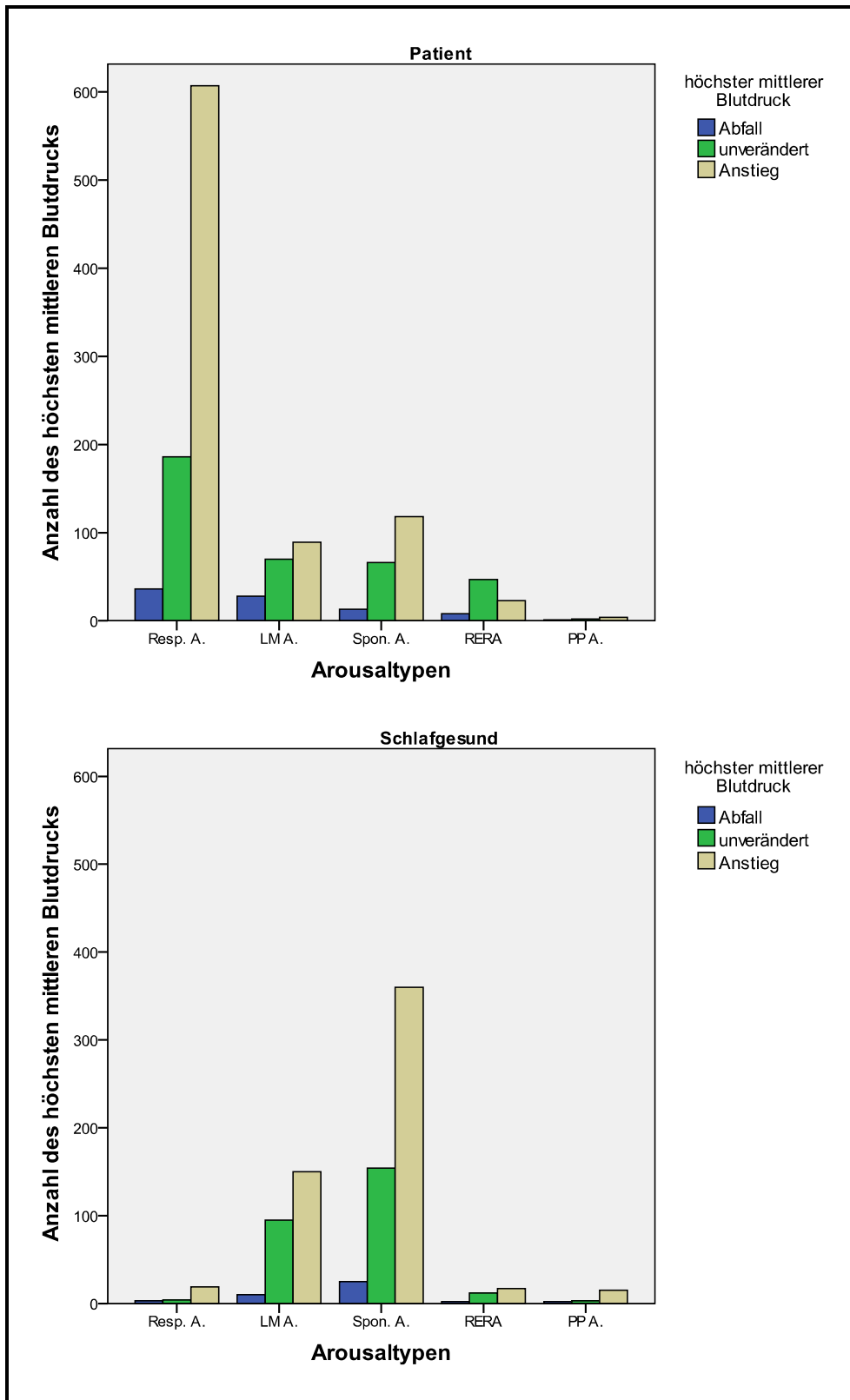


Abb. 18: Veränderung des höchsten MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

Wie die Tabelle und die Balkendiagramme zeigen, führten die respiratorischen Arousal bei den Patienten am häufigsten zu einem Anstieg des höchsten MAD. Bei den Schlafgesunden führten die Arousal aufgrund des Portapres-Blutdruckmessgerät prozentual am häufigsten zu einem Anstieg des höchsten MAD,

fast genauso häufig führten jedoch auch die respiratorischen Arousal zu einem Blutdruckanstieg. Die LM Arousal sowie die spontanen Arousal führten bei den Schlafgesunden häufiger zu einem Anstieg des höchsten MAD als bei den Patienten. Die Überprüfung der Signifikanz mit dem Chi²-Test ergab signifikante Unterschiede zwischen den OSA-Patienten und den Schlafgesunden in Bezug auf die Veränderung des höchsten MAD nach dem Auftreten der LM Arousal ($p < 0,001$).

Tab. 16: Veränderung des niedrigsten MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

	niedrigster MAD	Resp. Arousal	LM Arousal	Spon. Arousal	RERA	PP Arousal
Patienten	Abfall	107 13 %	55 29,4 %	51 26,2 %	17 22,1 %	0 0 %
	unverändert	391 47,3 %	87 46,5 %	98 50,3 %	54 70,1 %	3 50 %
	Anstieg	328 39,7 %	45 24,1 %	46 23,6 %	6 7,8 %	3 50 %
Schlafgesunde	Abfall	5 19,2 %	58 22,7 %	96 17,8 %	6 19,4 %	3 15 %
	unverändert	11 42,3 %	149 58,4 %	295 54,8 %	21 67,7 %	11 55 %
	Anstieg	10 38,5 %	48 18,8 %	147 27,3 %	4 12,9 %	6 30 %

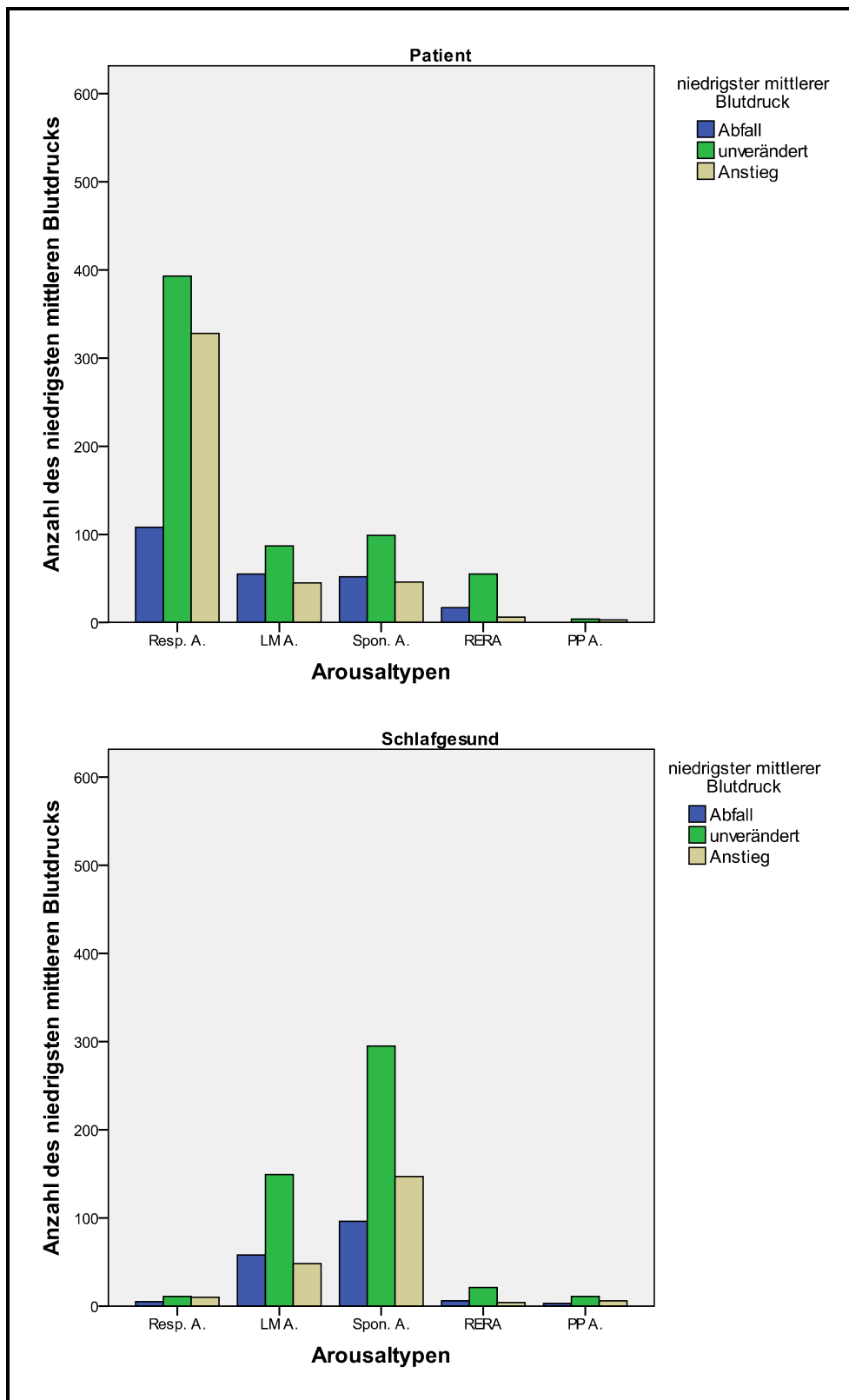


Abb. 19: Veränderung des niedrigsten MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

Der niedrigste MAD blieb in beiden Gruppen in den meisten Fällen unverändert, am häufigsten geschah dies nach den RERA. Die respiratorischen Arousal führten zwar zumeist zu keiner Veränderung des niedrigsten MAD, ließen jedoch den Blutdruck in über einem Drittel der Fälle ansteigen. Scheinbar hatten die LM Arousal und auch die

spontanen Arousal auf den niedrigsten mittleren Blutdruck der Schlafgesunden einen kleineren Einfluss, als auf den Blutdruck der Patienten, die etwas häufiger mit einem Abfall oder Anstieg nach den LM Arousal reagierten. Die Überprüfung der Signifikanz mit dem Chi²-Test ergab signifikante Unterschiede in beiden Gruppen in Bezug auf die Veränderung des niedrigsten MAD nach dem Auftreten der LM Arousal ($p = 0,046$) und der spontanen Arousal ($p = 0,044$).

3.7.2 Veränderungen des MAD in den Schlafstadien nach dem Auftreten der Arousal

Tab. 17: Veränderung des höchsten MAD im jeweiligen Schlafstadium

	höchster MAD	Schlafstadium			
		N1	N2	N3	REM
Patienten	Abfall	25 5,9 %	41 7,3 %	3 6,8 %	14 5,4 %
	unverändert	116 27,6 %	150 26,5 %	20 45,5 %	80 30,9 %
	Anstieg	280 66,5 %	374 66,2 %	21 47,7 %	165 63,7 %
Schlafgesunde	Abfall	7 4,5 %	20 4,7 %	2 3,6 %	12 5,1 %
	unverändert	69 44,5 %	126 29,8 %	17 30,4 %	55 23,5 %
	Anstieg	79 51,0 %	277 65,5 %	37 66,1 %	167 71,4 %

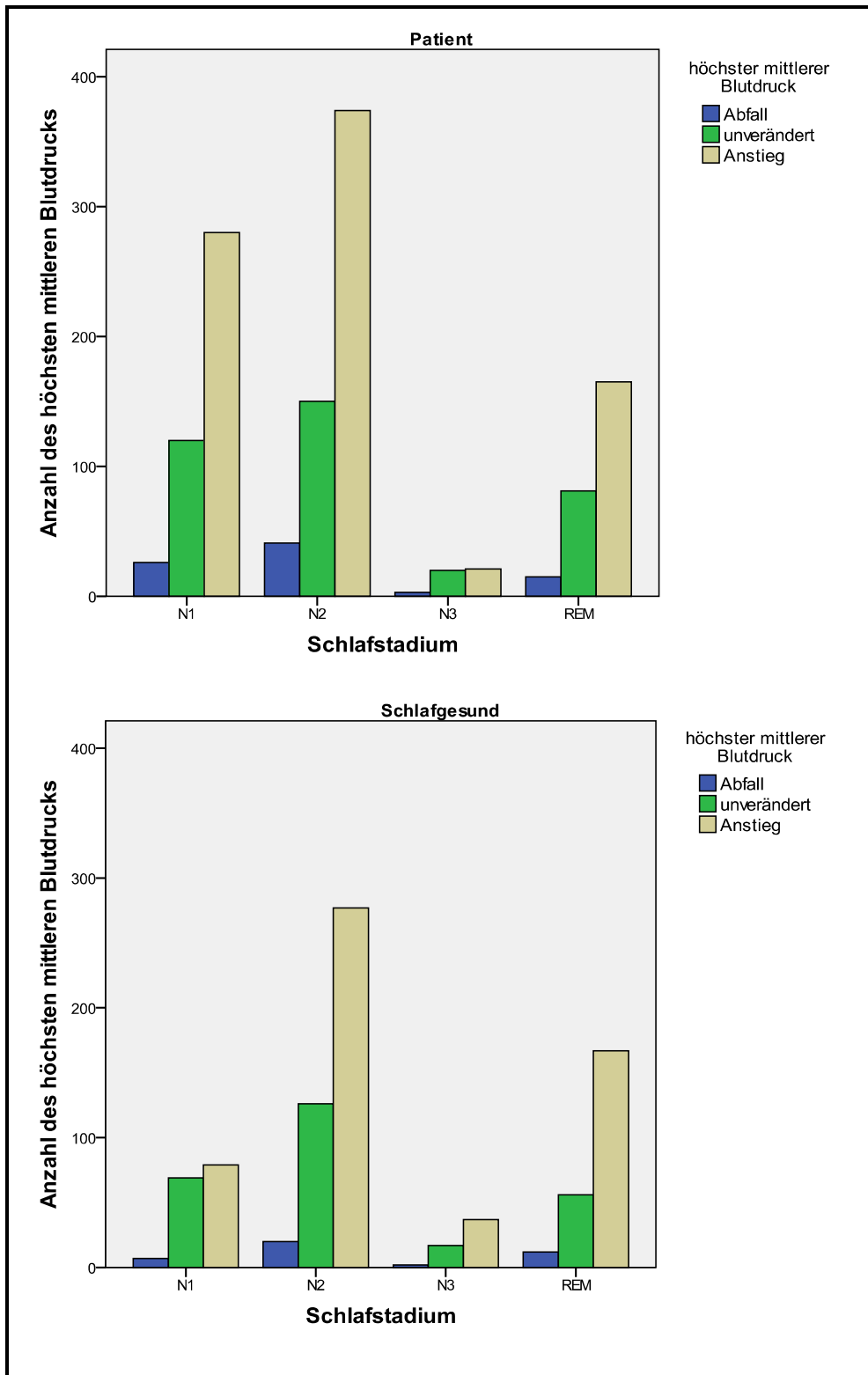


Abb. 20: Veränderung des höchsten MAD im jeweiligen Schlafstadium

Betrachtet man die Blutdruckveränderungen nach den Arousal in den einzelnen Schlafstadien, stellt man fest, dass die Patienten und die Schlafgesunden etwas unterschiedlich reagierten. Die Patienten reagierten in den beiden Leichtschlafstadien sowie im REM-Stadium zu etwa zwei Drittel mit einem Anstieg des höchsten MAD. Während des Tiefschlafs N3 fand man bei den Patienten zu fast

gleichen Anteilen einen Anstieg des Blutdrucks oder keine Veränderung. Die Schlafgesunden reagierten im Tiefschlaf häufiger mit einem Blutdruckanstieg. Bei den Schlafgesunden kam es in fast drei Viertel der Fälle während des REM Schlafes zu einem Blutdruckanstieg. In nur der Hälfte der Fälle stieg der Blutdruck während des Schlafstadiums N1 an, im Schlafstadium N2 stieg der Blutdruck häufiger an. Im Chi²-Test zeigten sich signifikante Unterschiede in der Veränderung des höchsten MAD im Schlafstadium N1 ($p < 0,001$).

Tab. 18: Veränderung des niedrigsten MAD im jeweiligen Schlafstadium

	niedrigster MAD	Schlafstadium			
		N1	N2	N3	REM
Patienten	Abfall	60 14,3%	91 16,1%	7 15,9%	72 27,8%
	unverändert	238 56,5%	264 46,7%	22 50,0%	107 41,3%
	Anstieg	123 29,2%	210 37,2%	15 34,1%	80 30,9%
Schlafgesunde	Abfall	20 12,9%	69 16,3%	7 12,5%	72 30,8%
	unverändert	96 61,9%	249 58,9%	29 51,8%	112 47,9%
	Anstieg	39 25,2%	105 24,8%	20 35,7%	50 21,4%

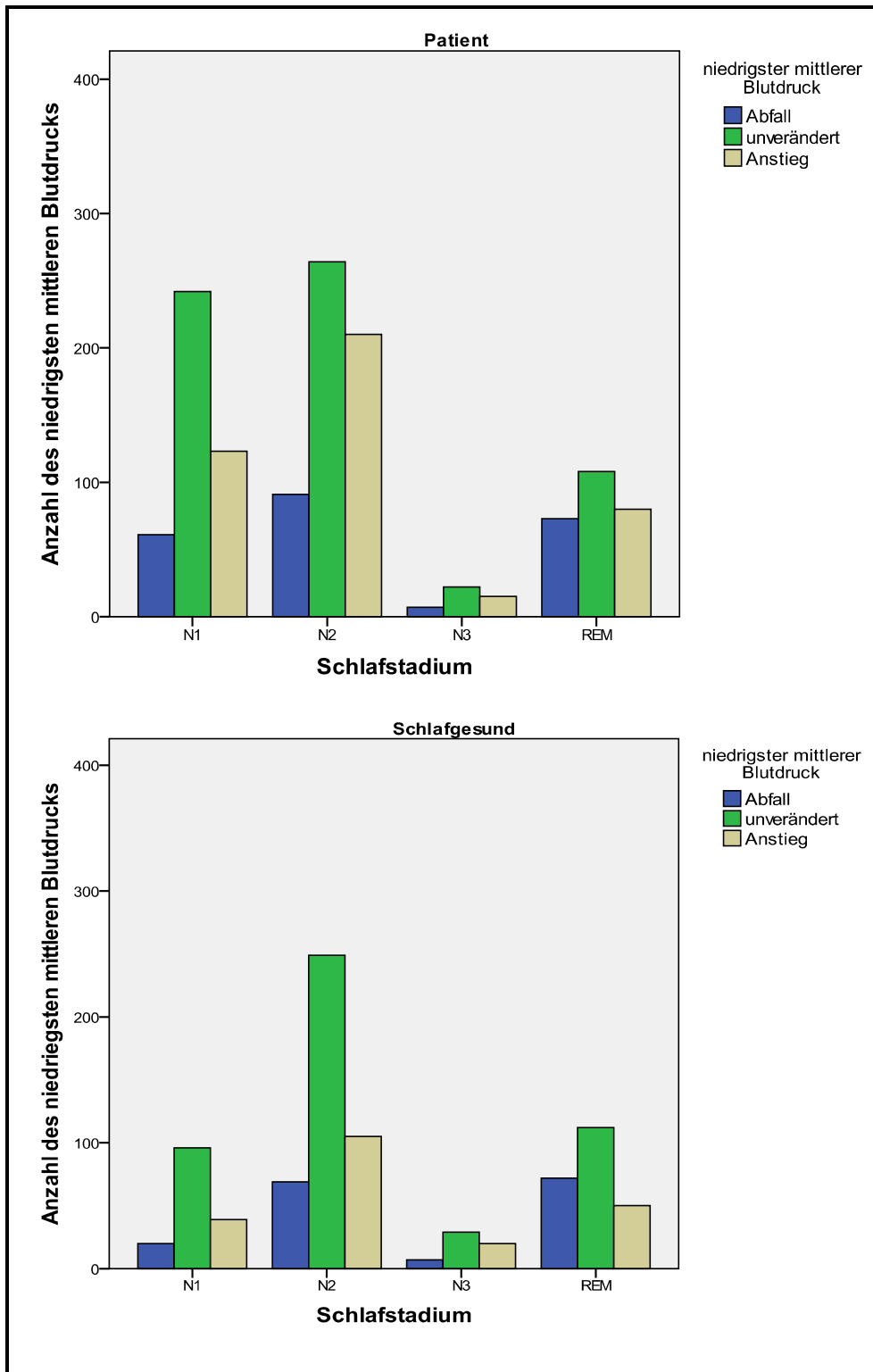


Abb. 21: Veränderung des niedrigsten MAD im jeweiligen Schlafstadium

Wie in der Tabelle sowie in den Balkendiagrammen zu sehen ist, blieb der niedrigste MAD in allen Schlafstadien nach dem Auftreten der Arousal in den meisten Fällen unverändert. Im Schlafstadium N1 blieb der Blutdruck in beiden Gruppen am häufigsten unverändert. Im Schlafstadium N2 fand man bei den Schlafgesunden häufiger keine Veränderung des Blutdrucks als bei den Patienten. In beiden Gruppen

blieb der Blutdruck im Tiefschlafstadium N3 in der Hälfte der Fälle unverändert, in etwa einem Drittel der Fälle kam es zu einem Anstieg. Im Gegensatz dazu fand man im REM-Stadium in mehr als der Hälfte der Fälle einen Abfall beziehungsweise einen Anstieg des Blutdrucks, bei den Patienten geschah dies häufiger als bei den Schlafgesunden. Im Chi²-Test zeigten sich signifikante Unterschiede in der Veränderung des niedrigsten mittleren Blutdrucks im Schlafstadium N2 ($p < 0,001$).

3.8 Veränderungen der Herzfrequenz (HF) nach den Arousal

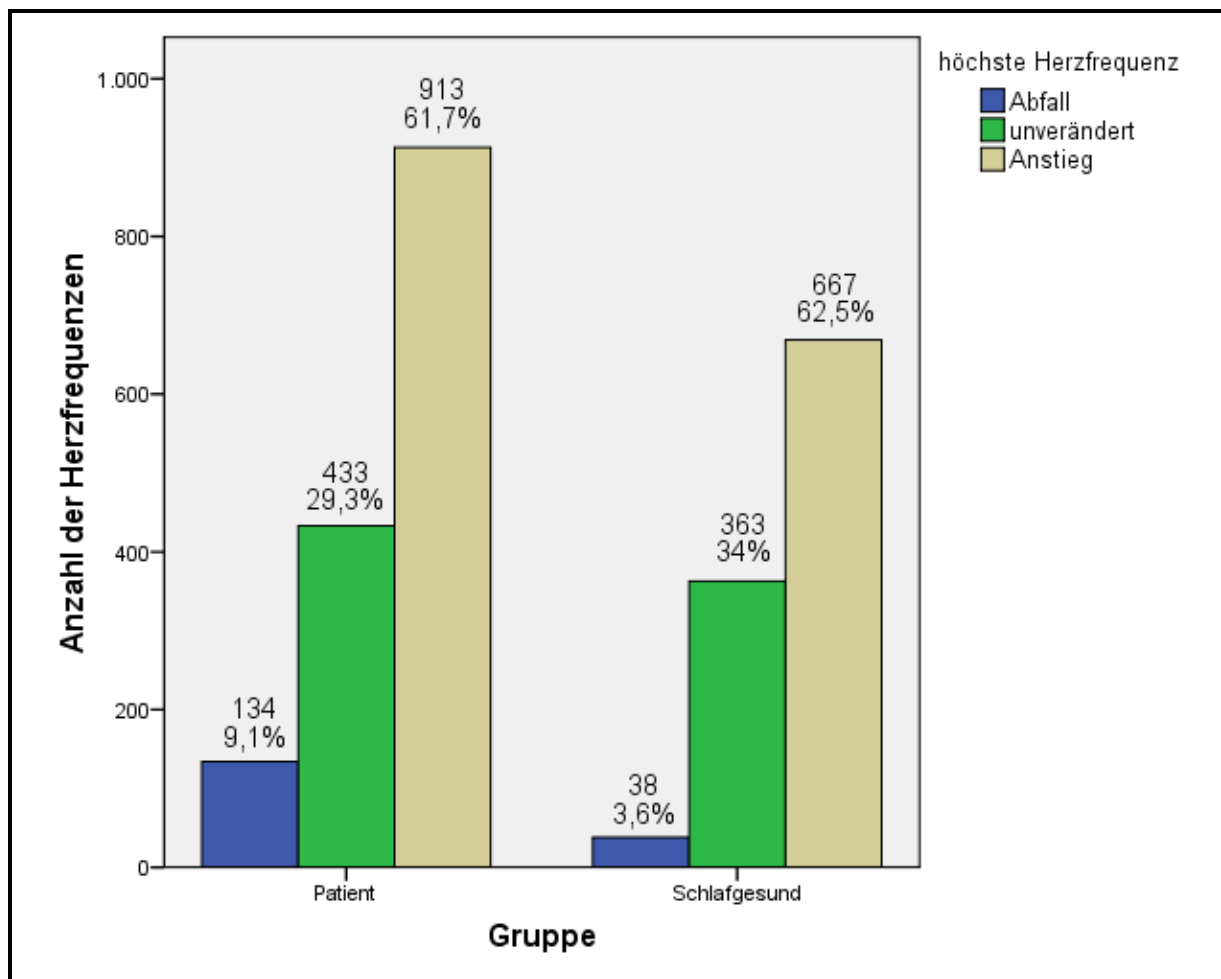


Abb. 22: Veränderung der höchsten HF nach dem Auftreten der Arousal

Wie das Balkendiagramm zeigt, erfolgte in beiden Gruppen nach den Arousal am häufigsten ein Anstieg der höchsten HF. Bei den Patienten und den Schlafgesunden geschah dies ähnlich oft. Jedoch sank die höchste HF bei den Patienten etwas häufiger als bei den Schlafgesunden. Die höchste HF blieb bei den Schlafgesunden etwas häufiger unverändert als bei den Patienten. Wie sich im Chi²-Test zeigte waren die Unterschiede in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$).

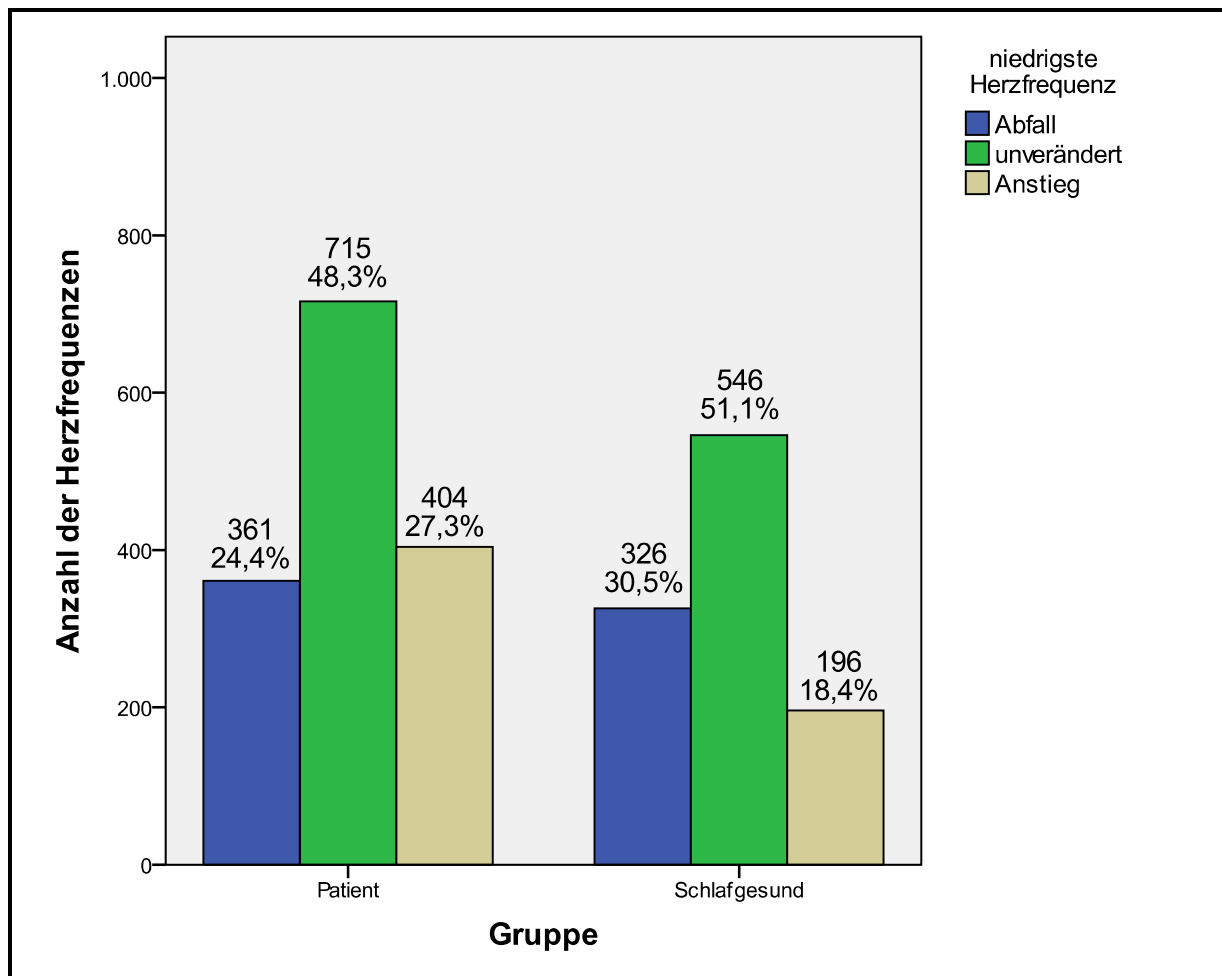


Abb. 23: Veränderung der niedrigsten HF nach dem Auftreten der Arousal

Die niedrigste HF änderte sich nach den Arousal in beiden Gruppen in den meisten Fällen nicht, bei den Schlafgesunden blieb sie etwas häufiger unverändert als bei den Patienten. Dafür stieg die HF nach dem Auftreten der Arousal öfter bei den Patienten als bei den Schlafgesunden an. Bei den Patienten kam es seltener zu einem Abfall der niedrigsten HF als bei den Schlafgesunden. Wie sich im Chi²-Test zeigte waren die Unterschiede in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$).

3.8.1 Veränderungen der HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

Tab. 19: Veränderung der höchsten HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

	höchste HF	Resp. Arousal	LM Arousal	Spon. Arousal	RERA	PP Arousal
Patienten	Abfall	71 7,6 %	30 12,4 %	16 7,6 %	15 18,1 %	2 14,3 %
	unverändert	264 28,3 %	65 27,0 %	60 28,6 %	40 48,2 %	5 35,7 %
	Anstieg	598 64,1 %	146 60,6 %	134 63,8 %	28 33,7 %	7 50,0 %
Schlafgesunde	Abfall	1 3,1 %	16 5,1 %	20 3,1 %	0 0 %	1 2,7 %
	unverändert	12 37,5 %	118 37,7 %	216 33,2 %	7 18,9 %	10 27,0 %
	Anstieg	19 59,4 %	179 57,2 %	415 63,7 %	30 81,1 %	26 70,3 %

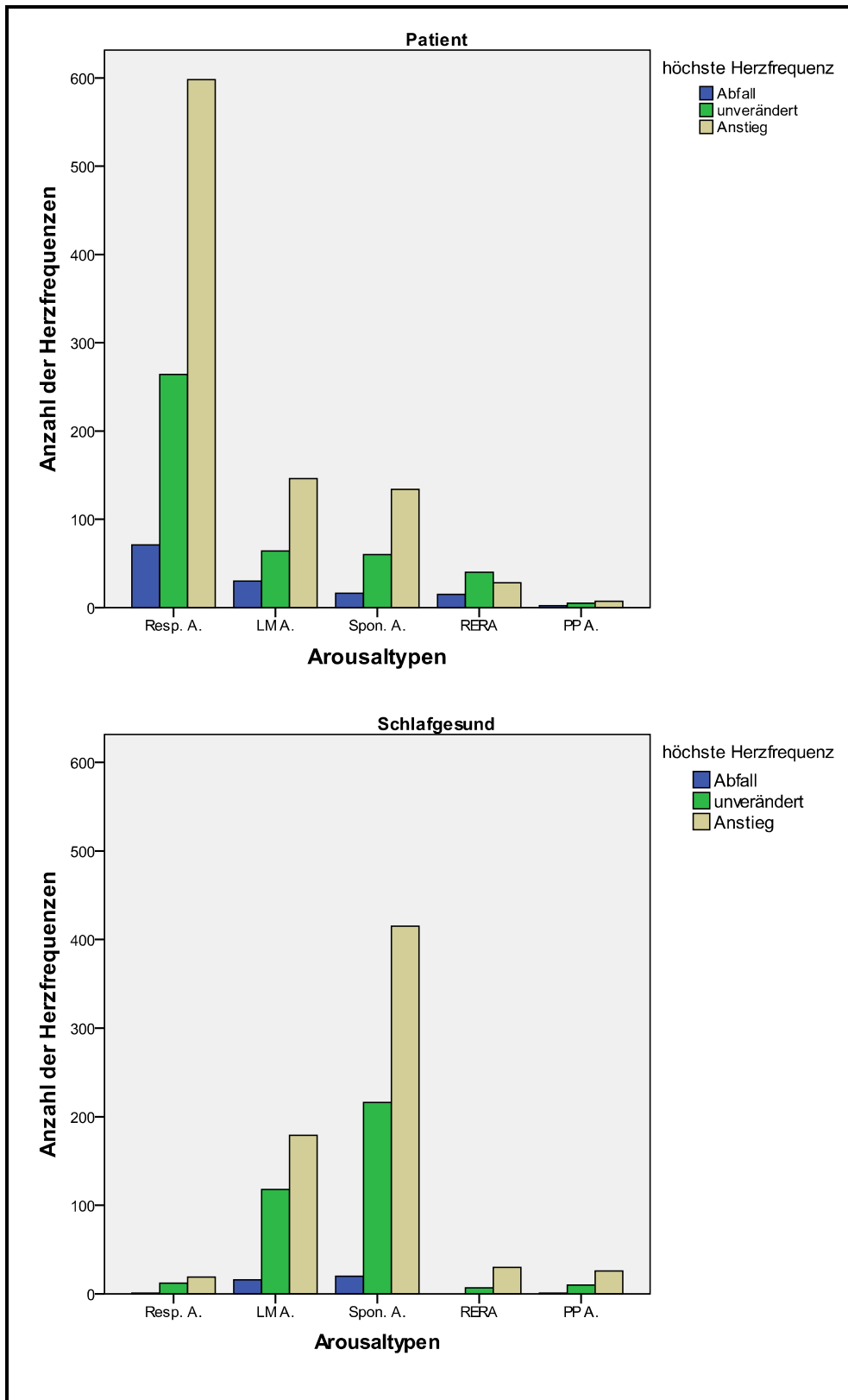


Abb. 24: Veränderung der höchsten HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

Wie aus der Tabelle und den Balkendiagrammen ersichtlich wird, führten die Arousal in beiden Gruppen in den meisten Fällen zu einem Anstieg der höchsten HF. Die respiratorischen Arousal zogen bei den Patienten am häufigsten einen

Herzfrequenzanstieg nach sich. Prozentual am häufigsten führten die RERA bei den Schlafgesunden zu einem Herzfrequenzanstieg. Bei den Patienten blieb die HF nach den RERA wesentlich öfter unverändert. Auf die spontanen Arousal folgte in beiden Gruppen gleichhäufig ein Herzfrequenzanstieg. Signifikante Unterschiede in beiden Gruppen ergaben sich im Chi²-Test für die Veränderung der höchsten HF nach dem Auftreten der LM Arousal ($p < 0,001$), der spontanen Arousal ($p = 0,0117$) und der RERA ($p < 0,001$).

Tab. 20: Veränderung der niedrigsten HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

	niedrigste HF	Resp. Arousal	LM Arousal	Spon. Arousal	RERA	PP Arousal
Patienten	Abfall	209 22,4 %	54 22,4 %	70 33,3 %	23 27,7 %	5 35,7 %
	unverändert	468 50,2 %	110 45,6 %	86 41,0 %	47 56,6 %	5 35,7 %
	Anstieg	256 27,4 %	77 32,0 %	54 25,7 %	13 15,7 %	4 28,6 %
Schlafgesunde	Abfall	9 28,1 %	95 30,4 %	202 31,1 %	7 18,9 %	13 35,1 %
	unverändert	16 50,0 %	163 52,2 %	321 49,4 %	25 67,6 %	21 56,8 %
	Anstieg	7 21,9 %	54 17,3 %	127 19,5 %	5 13,5 %	3 8,1 %

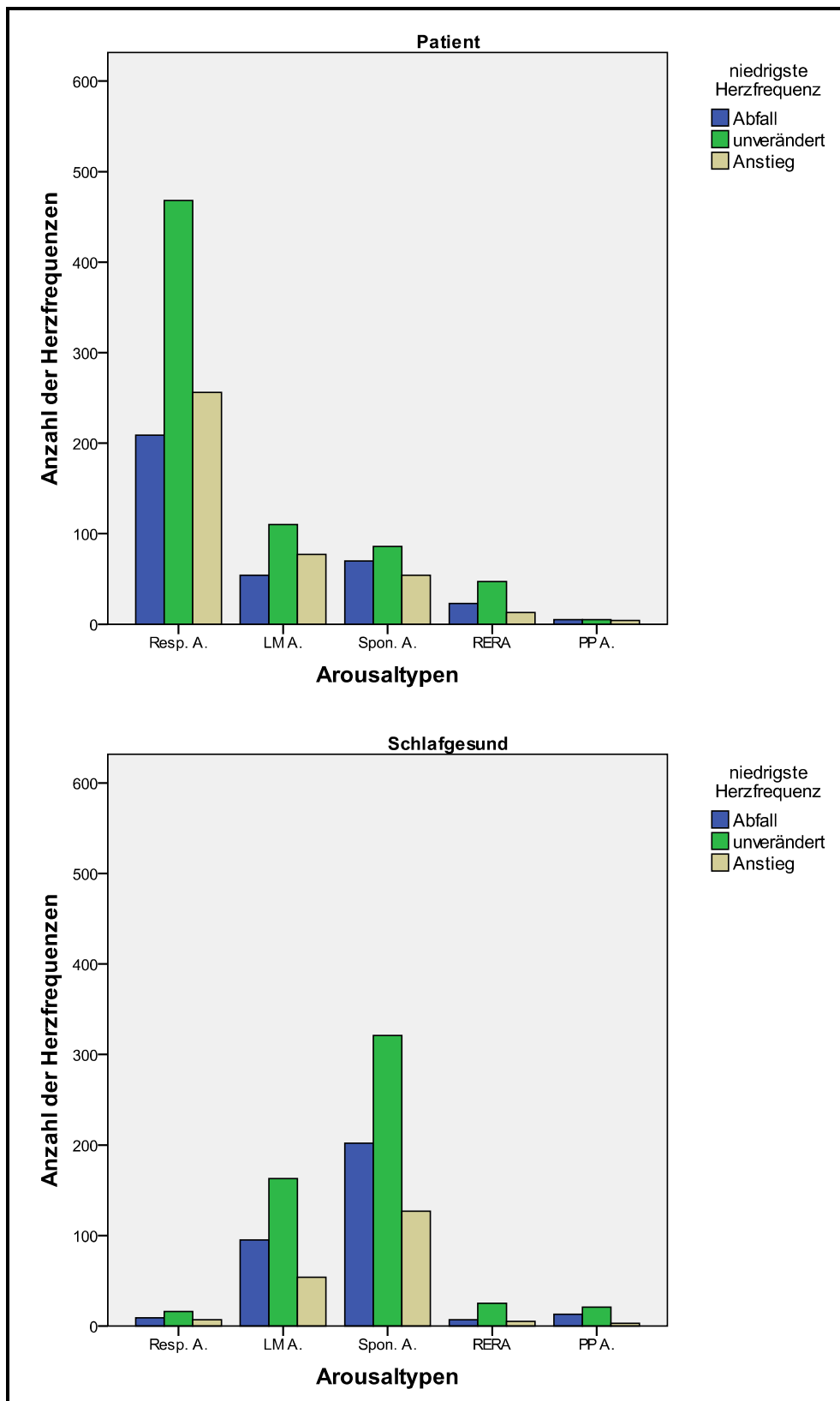


Abb. 25: Veränderung der niedrigsten HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen

Die niedrigste HF blieb in beiden Gruppen in den meisten Fällen unverändert, am häufigsten geschah dies nach einem RERA. In beiden Gruppen blieb die niedrigste HF nach einem respiratorischen Arousal in der Hälfte der Fälle unverändert, bei den

Patienten kam ein Anstieg der niedrigsten HF am zweithäufigsten vor. Nach den spontanen Arousal änderte sich die niedrigste HF bei den Schlafgesunden seltener als bei den Patienten. Scheinbar hatten die LM Arousal auf die niedrigste HF der Schlafgesunden einen kleineren Einfluss, als auf die niedrigste HF der Patienten, die etwas häufiger mit einem Abfall oder Anstieg nach den LM Arousal reagierten. Signifikante Gruppenunterschiede zeigten sich im Chi²-Test für die Veränderung der niedrigsten HF nach dem Auftreten der LM Arousal ($p < 0,001$).

3.8.2 Veränderungen der HF in den Schlafstadien nach dem Auftreten der Arousal

Tab. 21: Veränderung der höchsten HF im jeweiligen Schlafstadium

	höchste HF	Schlafstadium			
		N1	N2	N3	REM
Patienten	Abfall	58 12,1 %	51 8,0 %	5 9,8 %	20 6,4 %
	unverändert	150 31,3 %	194 30,5 %	14 27,5 %	76 24,3 %
	Anstieg	271 56,6 %	391 61,5 %	32 62,7 %	217 69,3 %
Schlafgesunde	Abfall	8 4,2 %	16 3,1 %	1 1,6 %	13 4,4 %
	unverändert	80 41,9 %	200 38,5 %	25 39,7 %	58 19,7 %
	Anstieg	103 53,9 %	304 58,5 %	37 58,7 %	223 75,9 %

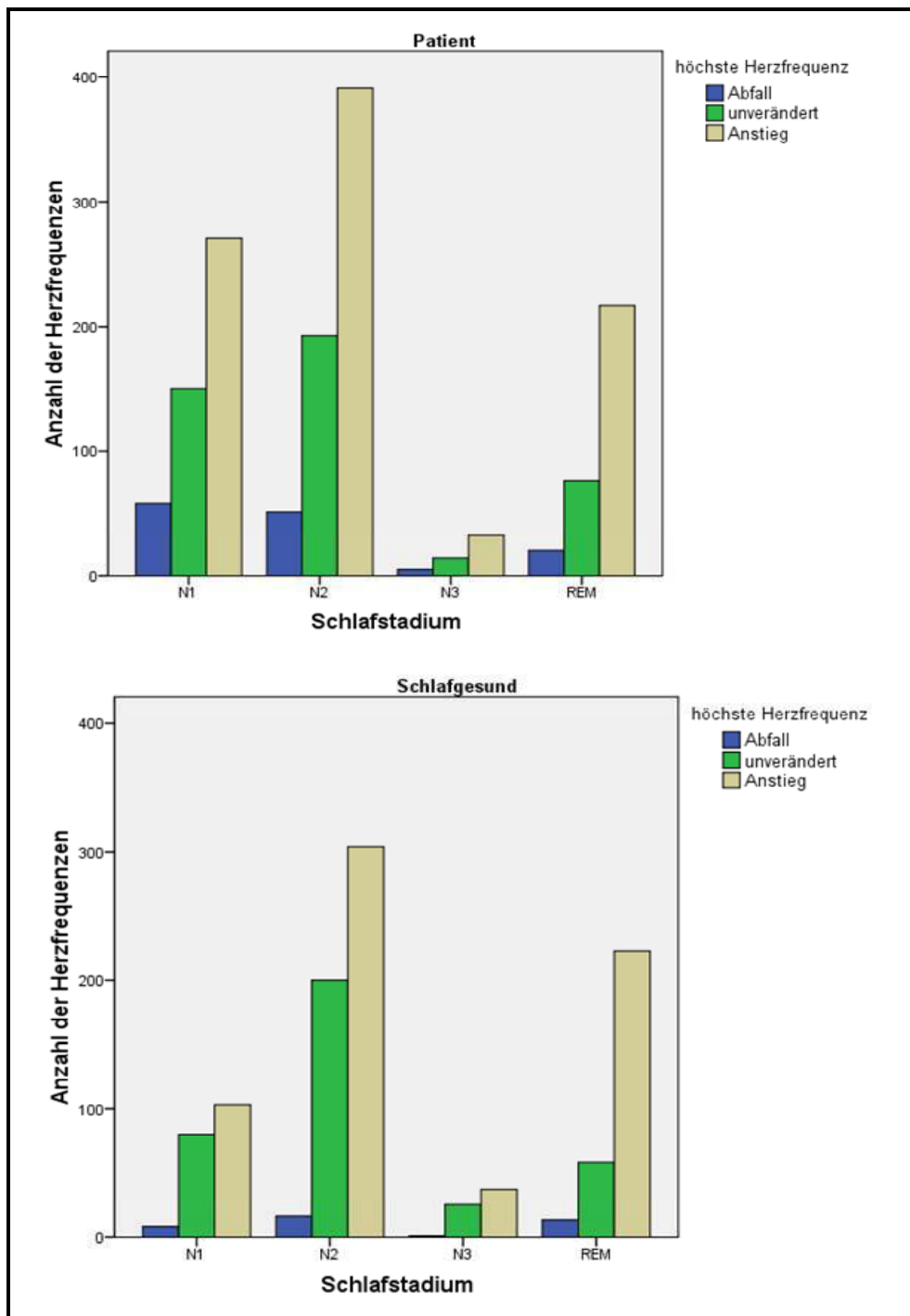


Abb. 26: Veränderung der höchsten HF im jeweiligen Schlafstadium

Betrachtet man die Herzfrequenzveränderungen nach den Arousal in den einzelnen Schlafstadien, stellt man fest, dass die höchste HF bei den Patienten und den Schlafgesunden in allen Schlafstadien am häufigsten anstieg. In beiden Gruppen stieg die höchste HF am häufigsten im REM- Stadium an. Am zweithäufigsten war ein Anstieg der höchsten HF in dem Tiefschlafstadium N3 zu finden. Von allen Schlafstadien stieg die höchste HF im Leichtschlafstadium N1 in beiden Gruppen am seltensten an, sie blieb hier am häufigsten unverändert. Signifikante Unterschiede in

beiden Gruppen ergaben sich im Chi²-Test für die Veränderung der höchsten HF im Schlafstadium N1 (p = 0,0013) und N2 (p < 0,001).

Tab. 22: Veränderung der niedrigsten HF im jeweiligen Schlafstadium

	niedrigste HF	Schlafstadium			
		N1	N2	N3	REM
Patienten	Abfall	106 22,1 %	164 25,8 %	14 27,5 %	75 24,0 %
	unverändert	251 52,4 %	329 51,7 %	18 35,3 %	118 37,7 %
	Anstieg	122 25,5 %	143 22,5 %	19 37,3 %	120 38,3 %
Schlafgesunde	Abfall	51 27,0 %	148 28,5 %	18 28,6 %	109 37,1 %
	unverändert	103 54,5 %	294 56,5 %	27 42,9 %	120 40,8 %
	Anstieg	35 18,5 %	78 15,0 %	18 28,6 %	65 22,1 %

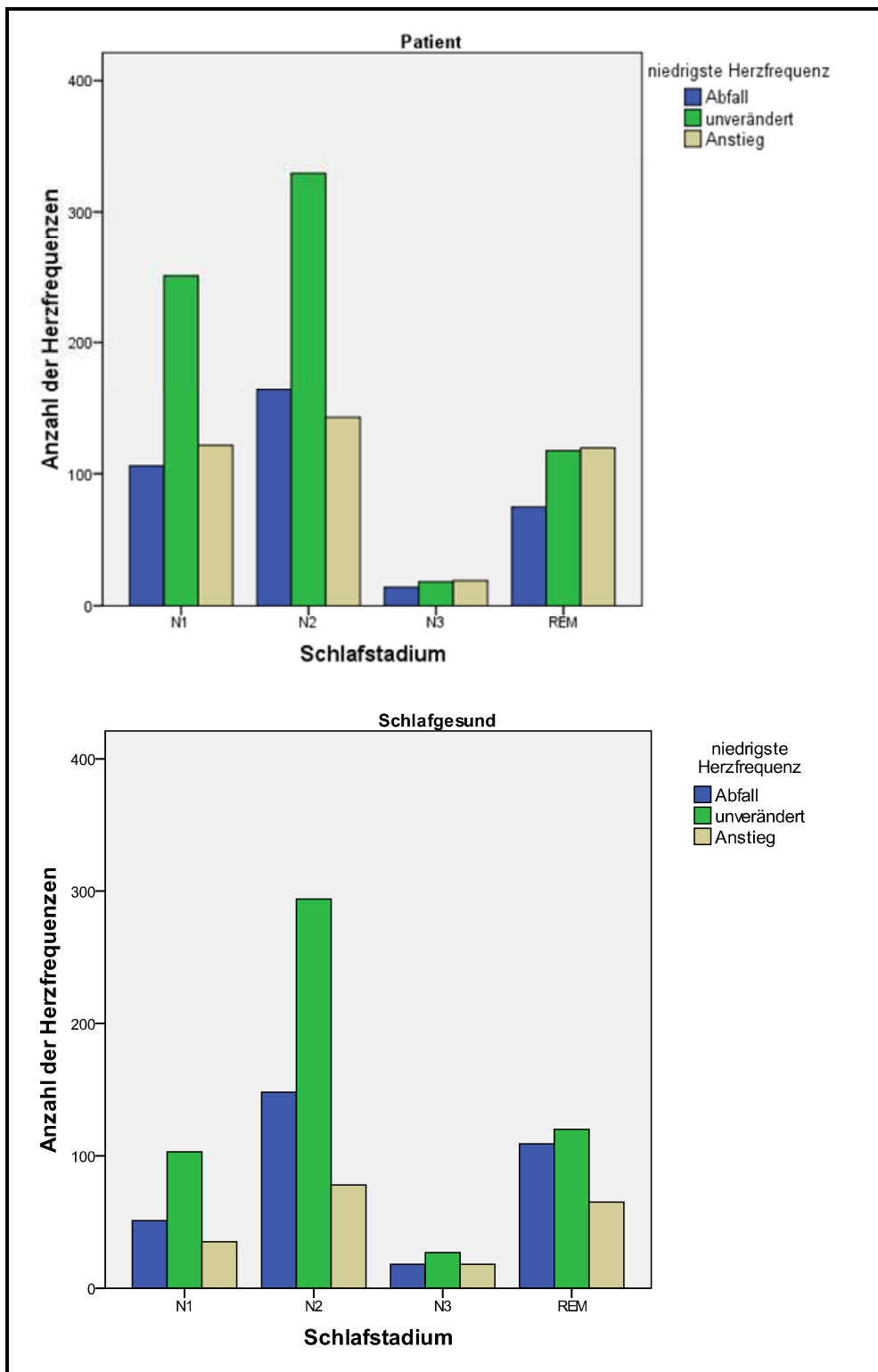


Abb. 27: Veränderung der niedrigsten HF im jeweiligen Schlafstadium

Wie in der Tabelle sowie in den Balkendiagrammen zu sehen ist, blieb die niedrigste HF nach den Arousal in beiden Gruppen in den Leichtschlafstadien N1 und N2 in den meisten Fällen unverändert. Im Tiefschlafstadium N3 und im REM-Stadium stieg die niedrigste HF bei den Patienten etwas häufiger an, als dass sie unverändert blieb. Im Gegensatz dazu blieb die niedrigste HF in diesen Schlafstadien bei den

Schlafgesunden häufiger unverändert. Signifikante Unterschiede in beiden Gruppen ergaben sich im Chi²-Test für die Veränderung der höchsten HF im Schlafstadium N2 (p = 0,0056) und REM (p < 0,001).

3.9 Zusammenhang zwischen den Veränderungen der Blutdrücke und der Veränderung der Herzfrequenzen nach den Arousal

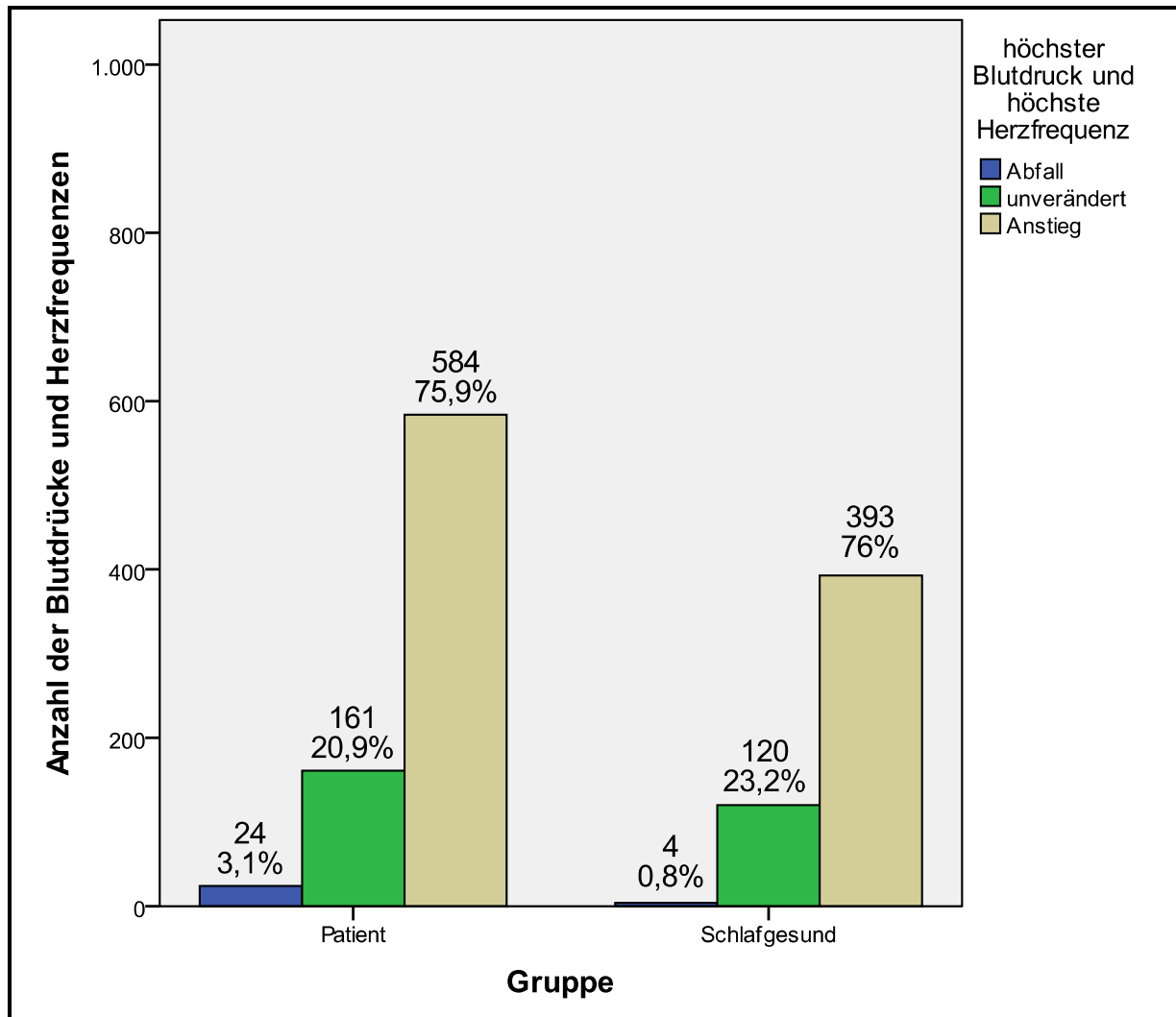


Abb. 28: Gleichzeitige Veränderung des höchsten MAD und der höchsten HF

In der Abbildung wurden der höchste MAD und die höchste HF zusammengefasst, so zeigt zum Beispiel die Säule Anstieg bei den OSA-Patienten, dass in 75,9 % der Fälle der MAD und die HF anstiegen. Wie das Balkendiagramm zeigt, erfolgte nach den Arousal in beiden Gruppen am häufigsten ein gleichzeitiger Anstieg der höchsten MAD und der höchsten HF. Am seltensten sanken der höchste MAD und die höchste HF in beiden Gruppen gleichzeitig ab. Wie sich im Chi²-Test zeigte waren die Unterschiede in beiden Gruppen signifikant (p = 0,014).

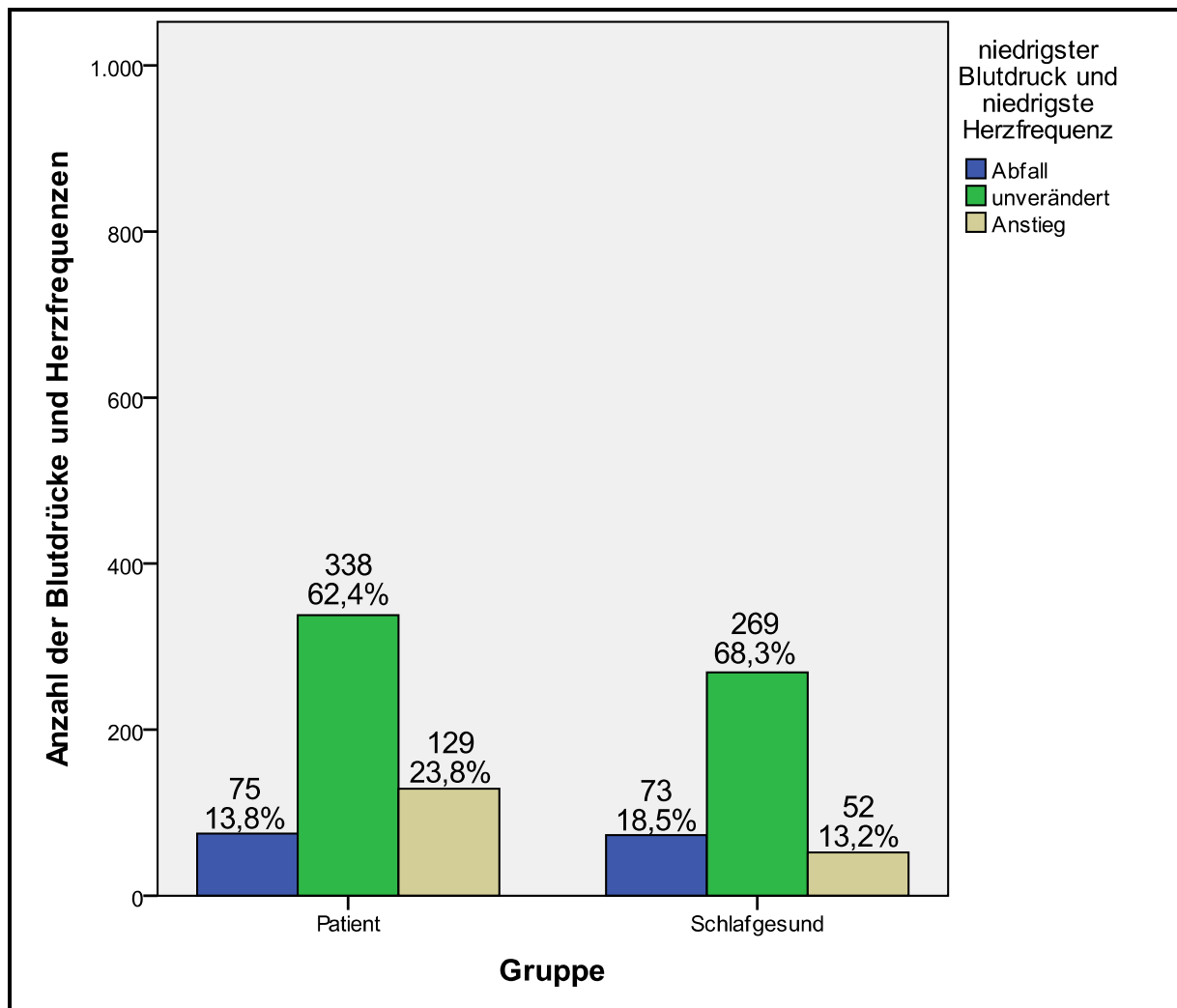


Abb. 29: Gleichzeitige Veränderung des niedrigsten MAD und der niedrigsten HF

Gleichzeitig änderten sich der niedrigste MAD und die niedrigste HF nach den Arousal in beiden Gruppen in den meisten Fällen nicht, bei den Schlafgesunden blieben beide etwas häufiger unverändert als bei den Patienten. Dafür stiegen der niedrigste MAD und die niedrigste HF gleichzeitig nach dem Auftreten der Arousal häufiger bei den Patienten als bei den Schlafgesunden an. Bei den Patienten kam es etwas seltener zu einem gleichzeitigen Abfall beider Werte als bei den Schlafgesunden. Wie sich im Chi²-Test zeigte waren die Unterschiede in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$).

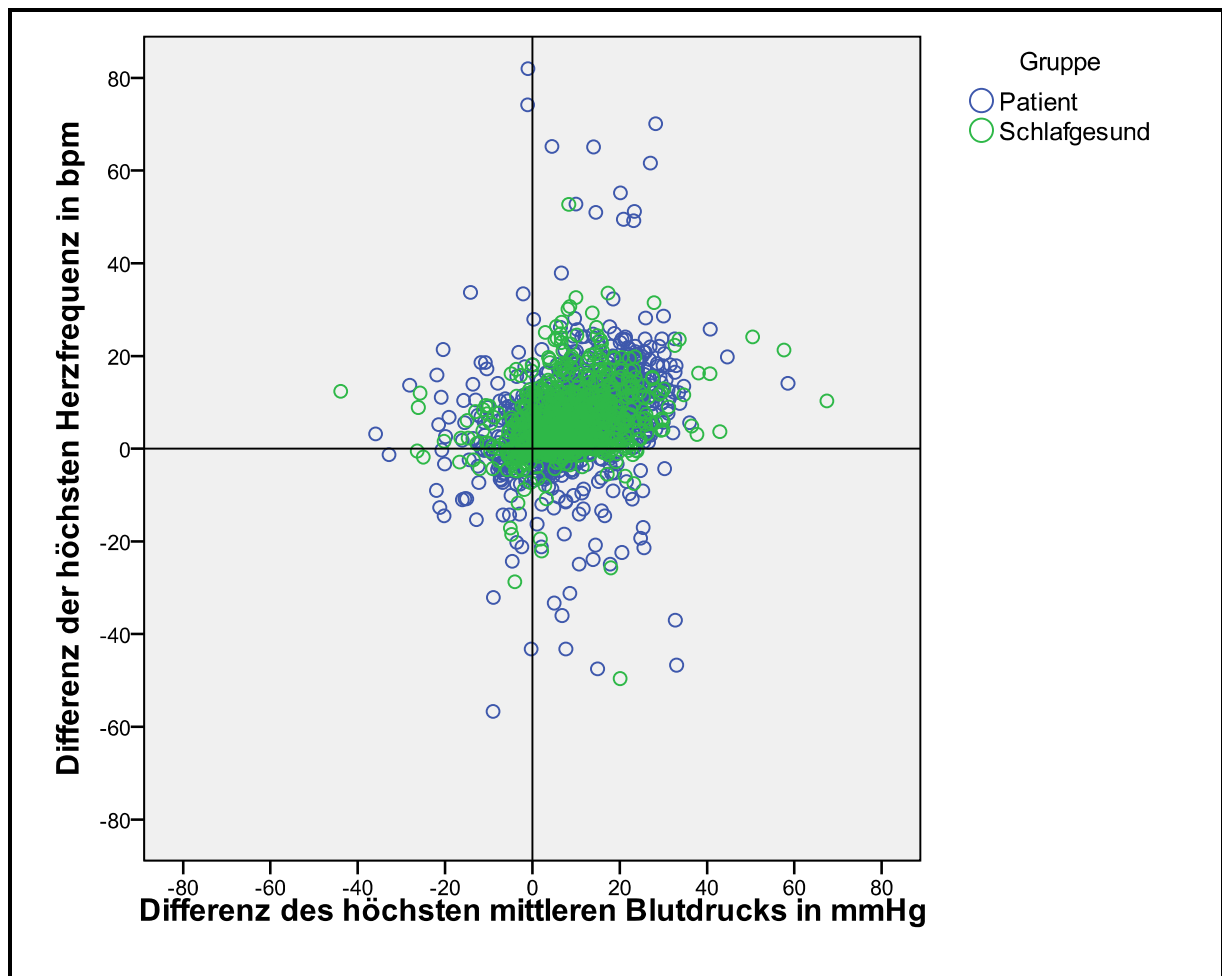


Abb. 30: Beziehung zwischen der Differenz der höchsten MAD und der Differenz der höchsten HF

Die Differenz der höchsten MAD und die Differenz der höchsten HF korrelierten miteinander ($r = 0,27$).

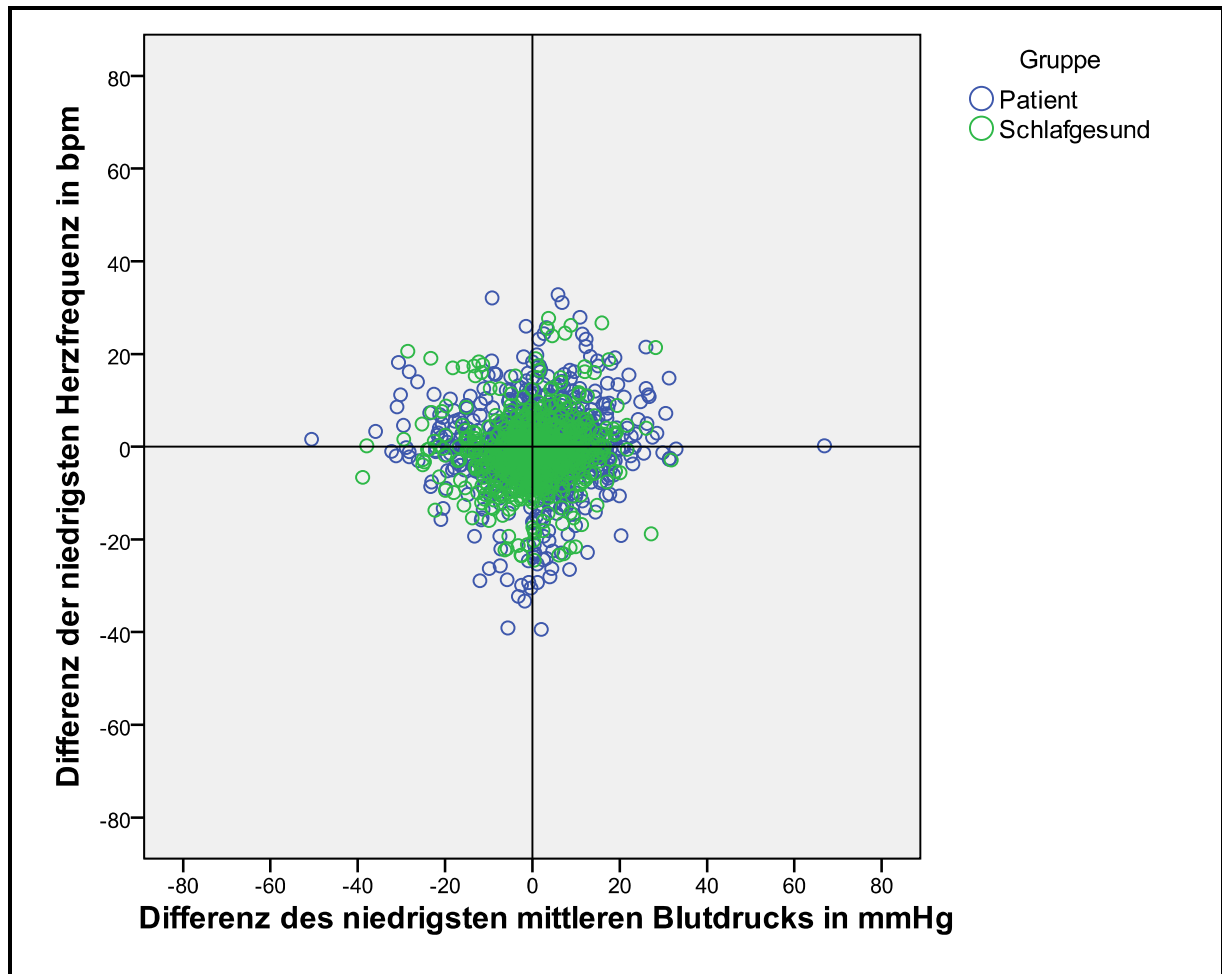


Abb. 31: Beziehung zwischen der Differenz des niedrigsten MAD und der Differenz der niedrigsten HF

Die Differenz der niedrigsten MAD und die Differenz der niedrigsten HF ergaben keine Korrelation ($r = 0,08$).

4 Diskussion

4.1 Methode

Der Versuchsplan war als klinisch-experimentelle Studie angelegt und wurde vom Ethikrat der Charité bewilligt. Die Studie wurde an einer Stichprobe von Schlafapnoepatienten durchgeführt, die innerhalb von 1,5 Jahren das schlafmedizinische Zentrum der Charité aufsuchten. Nach der Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien anhand der ambulanten Akten der Patienten, erfolgten eine Rekrutierung und die umfangreichen Messungen geeigneter OSA-Patienten. Viele anhand der Akten ausgewählte Patienten lehnten eine Teilnahme an der Studie aufgrund des hohen Zeitaufwandes sowie der „Angst nicht schlafen zu können“ ab. Die Messergebnisse der 20 untersuchten Patienten wurden nach der Methode der Bildung von Vergleichspaaren (engl. matched pairs) bezogen auf Alter und Geschlecht 24 schlafgesunden Kontrollen gegenübergestellt. Prospektiv erfolgte eine Auswahl schlafgesunder Probanden und die Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien mit Hilfe geeigneter Fragebögen (unter anderem telefonischer Fragebogen, ESS), einer ärztlichen Anamnese sowie durch Durchführung einer Polygrafie. Bei einigen Probanden stellte sich im Nachhinein eine Schlafstörung heraus, diese wurden retrospektiv als Schlafgesunde ausgeschlossen.

In einer Studie von Fietze et al. (2003) ist die Schwierigkeit, schlafgesunde Probanden mittleren Alters in der Allgemeinbevölkerung zu finden, sehr gut dargestellt⁷⁵. Von 286 Personen, die auf einen an Schlafgesunde gerichteten Aufruf reagierten, beendeten 47 Schlafgesunde die Studie. 221 Personen wurden aufgrund ihrer schlafmedizinischen Krankengeschichte, allgemeinmedizinischen Daten sowie nach einer körperlichen Untersuchung von der Studie ausgeschlossen, 18 weitere nach der Polysomnographie. Auch in unserer Studie spiegelten sich diese Probleme in der Probandenauswahl wieder.

Der wichtigste Parameter, der in dieser Arbeit untersucht wurde, war der Blutdruck. Bedauerlicherweise traten hier die meisten Schwierigkeiten auf. Das Portapres-Blutdruckmessgerät wurde von vielen Versuchsteilnehmern als störend und den Schlaf beeinträchtigend empfunden. Als unangenehm wurden das regelmäßige Aufpumpen, die große, schwere Handgelenkeinheit, durch die die Bewegung eingeschränkt wurde sowie die von diesem Gerät ausgehenden Geräusche

empfunden. Unter den schlafgesunden Probanden führte dies nicht zum Abbruch der Studie, jedoch lehnten 2 OSA-Patienten nach der Erklärung des Messgerätes eine Teilnahme ab. Des Weiteren gab es einige technische Schwierigkeiten, das Portapres-Blutdruckmessgerät fiel einige Nächte aus und musste häufig zur Reparatur eingeschickt werden, was den Zeitplan verzögerte. Versuchsteilnehmer, bei denen in beiden Nächten keine Blutdruckmessung erfolgte, mussten von der Studie ausgeschlossen werden, da speziell die Frage nach den Blutdruckantwortkurven nicht geklärt werden konnte. Zusätzlich erschwerend kam hinzu, dass von einigen Nachtwachen das Funktionieren des Portapres-Systems nicht überprüft wurde, was wiederum zu einem Datenverlust führte. Die gerätebedingten nächtlichen Eichungen des Portapres-Blutdruckmessgerätes erklären ebenfalls einen Teil des Datenverlustes. Auch bei der Herzfrequenzmessung kam es gelegentlich zu einem Verlust von Daten. Der Datenverlust erklärt die Tatsache, dass für die kortikalen Arousal nicht immer eine Blutdruck- oder Herzfrequenzreaktion ermittelt werden konnte.

Die kardiorespiratorischen Polysomnographien wurden in zwei verschiedenen Einrichtungen durchgeführt. Es wurde darauf geachtet, möglichst gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, leider konnte dies nicht vollständig gewährleistet werden. Die Patienten wurden in einem Raum untergebracht, der Fenster besaß, die Schlafgesunden dagegen mussten in einem fensterlosen klimatisierten Raum untergebracht werden. Dies hatte zu Auswirkungen auf die Tagesmessungen, da die schlafgesunden Probanden den Oslertest in einem komplett dunklen Raum durchführen mussten, wohingegen die Patienten nur in einem abgedunkelten Raum agierten. Zum anderen fiel es einigen Schlafgesunden schwer, in einem fensterlosen Raum zu schlafen. Anhand der eindeutigen Ergebnisse ist es jedoch fraglich, ob diese Tatsache einen großen Einfluss hatte.

Die durchgeführten Tagesmessungen stellen standardisierte Untersuchungsinstrumente dar, die eine hohe Aussagekraft für eine erhöhte Tagesmüdigkeit sowie eine verminderte Reaktions- und Konzentrationsfähigkeit haben. Bei den Tagesmessungen zeigte sich unter den einzelnen Versuchsteilnehmern eine unterschiedliche Compliance und ein unterschiedliches Testverständnis, obwohl die Tests immer vom gleichen Untersucher erklärt wurden. In der Rekrutierung lehnten viele Patienten eine Studienteilnahme aufgrund des durch die Tagesmessungen verursachten hohen Zeitaufwandes ab. Bei den

verwendeten Fragebögen ESS, PSQI, FOSQ und SF 12 handelt es sich ebenfalls um standardisierte Untersuchungsinstrumente. Diese Fragebögen dienen in dieser Arbeit zur Charakterisierung der Patientengruppen.

Zwei Patienten mussten wegen einem gemeinsamen Vorkommen der obstruktiven Schlafapnoe und einem pathologischen Periodic Leg Movement-Index (PLMI) von mehr als 5/h in der Polysomnographieauswertung nachträglich von der Studie ausgeschlossen werden. Das häufige Auftreten von periodischen Beinbewegungen bei schlafmedizinischen Erkrankungen wie dem OSA, dem RLS und der Narkolepsie oder bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen ist bekannt^{76,77}. Darüberhinaus sollte erwähnt werden, dass bei keinem Versuchsteilnehmer Herz- und Kreislauf beeinflussende Medikamente, vor allem Antihypertensiva, abgesetzt wurden. Ein Absetzen dieser Medikamente bei Patienten mit bekanntem Hypertonus haben wir für nicht vertretbar erachtet, da es die Patienten einem potenziellen Risiko ausgesetzt hätte. Insofern muss man einen möglichen Einfluss der Antihypertensiva auf die Ergebnisse berücksichtigen. Ob und welchen Einfluss die Einnahme eines Antihypertensivum auf die nächtlichen Blutdruckantwortkurven hat, kann nur durch größere Studien umfassend geklärt werden.

In Studien wurden bisher unterschiedliche Ergebnisse zum Einfluss der verschiedenen Antihypertensiva auf den nächtlichen Blutdruck gefunden. Einige Antihypertensiva führen zu einer signifikanten Senkung des nächtlichen Blutdrucks, andere haben kaum einen Einfluss auf diesen^{78,79,80}.

Die unterschiedliche Häufigkeit des Auftretens der Arousal bei jeder einzelnen Versuchsperson muss kritisch betrachtet werden. Um eine Überrepräsentation der Arousal einzelner Versuchsteilnehmer und der hierauf folgenden physiologischen Veränderungen zu vermeiden, wurde wie unter Abschnitt 2.2.5 beschrieben, bei Patienten mit mehr als 150 Arousal eine Einschränkung vorgenommen.

Die hier untersuchten 44 Versuchsteilnehmer lassen Rückschlüsse auf das Blutdruckverhalten von Schlafapnoepatienten und Schlafgesunden zu. Es ist offensichtlich, dass die Aussagekraft der Messungen aufgrund der geringen Fallzahl eingeschränkt ist. Nur eine große Patientenzahl vermag es, individuelle Unterschiede im Blutdruckverhalten, Inhomogenität der Patientendaten (Alter, Geschlecht, BMI) sowie andere Daten auszugleichen und signifikante Ergebnisse zu liefern. Hierfür ist der Aufbau einer großen und umfassenden Datenbank essenziell. Die benutzte

Stichprobengröße ist jedoch vergleichbar mit ähnlichen Studien^{81,82}. Die Arbeitsgruppe um Calverley (1995) untersuchte den arteriellen Blutdruck während einer obstruktiven Schlafapnoe während des NREM-Schlafes an 18 Patienten. Yoon et al. (2001) verglichen die arteriellen Blutdrücke von 10 OSA-Patienten vor und nach einem Arousal in NREM- und REM-Stadien. In beiden Studien wurde ebenfalls das hier verwendete FIN.A.Pres-System verwendet. Die nicht-invasive Messung des arteriellen Blutdrucks der Finger erfüllt das Kriterium, die Patienten nicht durch invasive kontinuierliche Messung zu beeinträchtigen. In der Literatur wurde die Aussagekraft und Vergleichbarkeit mit invasiven Verfahren hinreichend belegt^{55,56,57}. Die Herzfrequenz wurde aus dem EKG mit Standardableitung errechnet und konnte so am genauesten erfasst werden.

Für den Vergleich der Blutdrücke und der Herzfrequenzen unter Berücksichtigung der Arousal erfolgte eine Aggregation der Werte der einzelnen Versuchsteilnehmer zu Mittelwerten mit den dazugehörigen Standardabweichungen je für die OSA-Patienten und die Schlafgesunden. Die Arousal wurden direkt miteinander verglichen ohne vorher auf die einzelnen Versuchsteilnehmer aggregiert zu werden. Hier interessierten uns die Reaktionen nach allen Arousal und die einzelnen Arousaltypen, die zum Teil sehr selten vertreten waren. Um die Aussagekraft zu erhöhen, gingen wir nicht von den absoluten Werten aus, sondern von bestimmten Bereichen, die als „Anstieg“, „Abfall“ und „unverändert“ bezeichnet worden.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Vergleich der OSA-Patienten mit den Schlafgesunden

Die OSA-Patienten und die schlafgesunden Probanden wurden gemäß den unter Abschnitt 2.1.1 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen. Hier sollte beachtet werden, dass wir uns in einigen Punkten, zum Beispiel Vorerkrankungen, auf die Anamnese und deren wahrheitsgemäße und subjektive Beantwortung verlassen mussten. In der Studie wurde darauf Wert gelegt, dass die Patienten und die Schlafgesunden weitgehend in den Kriterien Alter und Geschlecht übereinstimmen. In Hinblick auf den BMI und die Begleiterkrankungen, vor allem Hypertonus, konnte keine Homogenisierung gewährleistet werden, was jedoch mit dem Krankheitsbild der obstruktiven Schlafapnoe zusammenhängt.

Alter und Geschlecht

Es ist bekannt, dass die Prävalenz kardiovaskulärer Erkrankungen im höheren Lebensalter ansteigt, aber auch ein vermehrtes Auftreten der obstruktiven Schlafapnoe wird mit zunehmenden Alter beobachtet^{83,84}. Das durchschnittliche Erkrankungsalter beläuft sich auf das 40 – 60 Lebensjahr, im Alter von 65 Jahren steigt die Prävalenz nicht weiter an⁸⁵. Während die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms etwa 2 % bei den Frauen sowie 4 % bei den Männern in der Altersgruppe der über 40-Jährigen beträgt, konnte ein AHI von mehr als fünf sogar bei 24 % der über 65-Jährigen gefunden werden^{6,10,11}. Für die altersabhängige Häufung des obstruktiven Schlafapnoesyndrom werden vor allem strukturelle Veränderungen der oberen Luftwege und ein Anstieg des pharyngealen Widerstandes verantwortlich gemacht⁸⁶. Ein weiteres wichtiges Argument die Altersverteilung beider Gruppen anzugleichen, war die im Alter erhöhte Arousalanzahl, die verkürzte Schlafdauer, die verminderte Schlafeffizienz und der verminderte Atemantrieb⁸⁷.

Die untersuchten OSA-Patienten hatten durchschnittlich ein Alter von $54,4 \pm 11,2$ Jahren, der Altersbereich lag zwischen 41 - 76 Jahren. Sie wurden mit Schlafgesunden verglichen, die ein durchschnittliches Alter von $51,2 \pm 8,6$ Jahren hatten, der Altersbereich lag zwischen 28 - 69 Jahre. Der Altersunterschied war in beiden Gruppen aufgrund der Bildung von Vergleichspaaren nicht signifikant.

In Bezug auf das Geschlecht versuchten wir ungefähr gleich viele Männer und Frauen in der Gruppe der OSA-Patienten (10 Frauen, 10 Männer) und der Gruppe der Schlafgesunden (13 Frauen, 11 Männer) zu rekrutieren.

BMI

Übergewicht und Adipositas werden sehr häufig bei OSA-Patienten beobachtet. Bei den Übergewichtigen werden unter anderem anatomische und funktionelle Veränderungen der oberen Luftwege, Stammfettsucht sowie höhere Leptinspiegel für die Entwicklung einer schlafbezogenen Atmungsstörung verantwortlich gemacht⁸⁸. Im Umkehrschluss stellt die Gewichtsabnahme beziehungsweise die Änderung der Lebens- und Ernährungsgewohnheiten einen wichtigen Therapiepfeiler der obstruktiven Schlafapnoe dar. So führt eine Gewichtsabnahme zu einer Verbesserung des Schweregrades einer obstruktiven Schlafapnoe^{89,90}.

Die Fettleibigkeit spielt in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bei OSA-Patienten eine Rolle⁹¹.

In dieser Arbeit wurden Patienten mit einem BMI ≥ 40 kg/m² von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Dennoch spiegelte sich der Zusammenhang von Übergewicht und obstruktiver Schlafapnoe in den Ergebnissen wieder: Unter den OSA-Patienten waren 6 (30 %) mit einem BMI zwischen 25,0 – 29,9 kg/m² übergewichtig, die meisten Patienten, 9 (45 %), waren mit einem BMI ≥ 30 kg/m² adipös, lediglich 5 (25 %) waren normalgewichtig. Im Gegensatz dazu waren unter den Schlafgesunden 16 (66,7 %) normalgewichtig, 7 (29,2 %) übergewichtig und nur einer adipös (4,2 %). Der mittlere BMI betrug in der Gruppe der OSA-Patienten $29,35 \pm 5,08$ kg/m², in der Gruppe der Schlafgesunden lag er bei $24,4 \pm 2,9$ kg/m². Der BMI war in beiden Gruppen signifikant unterschiedlich ($p = 0,039$).

Begleiterkrankungen

Wichtig ist hervorzuheben, dass in den Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt wurde, Patienten mit einer Funktionsstörung der Schilddrüse, einer chronischen Schmerzsymptomatik, mit einer psychiatrischen beziehungsweise neurologischen Erkrankung, die den Schlaf beeinträchtigt oder Patienten mit Substanzenabusus auszuschließen. Es durften auch keine akuten oder schweren chronischen kardialen, pulmonalen oder andere internistische Erkrankungen bei den Patienten vorliegen. Ein bestehender Diabetes mellitus war kein Ausschlusskriterium, jedoch litt keiner unserer Versuchspersonen anamnestisch unter einem Diabetes mellitus. Allerdings

wird eine hohe Prävalenz der schlafbezogenen Atmungsstörung bei Diabetikern beobachtet⁹². Es gab einen Patient mit Herzrhythmusstörung in der Anamnese.

Eine der wichtigsten kardiovaskulären Erkrankungen ist der Hypertonus, der wie bereits erwähnt, gehäuft bei OSA-Patienten beobachtet wird und für den das Schlafapnoesyndrom einen unabhängigen Risikofaktor darstellt^{12,13,14,15,26,34,93}. Dies war in der Studie erkennbar: Acht OSA-Patienten (40 %) litten unter einem Hypertonus, unter den Schlafgesunden nur einer (4,2 %), was einen signifikanten Unterschied ergab ($p = 0,002$). Auch bei der Gegenüberstellung der Hypertonie und der Arousalhäufigkeit zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,009$). 18 Versuchsteilnehmer mit weniger und gleich 50 Arousal hatten keinen Hypertonus. Unter den Versuchsteilnehmern mit mehr als 50 Arousal waren 9 Hypertoniker, 17 hatten keinen Hypertonus. Eine antihypertensive Therapie wurde bei allen bis auf einen Patienten durchgeführt. Ein Blutdruck von 140 – 159/90 – 99 mmHg, was bei wiederholten Messungen einer milden Hypertonie entsprechen würde, wurde bei 6 OSA-Patienten (30 %) und 4 Schlafgesunden (16,7 %) erhoben. Die Aussagekraft ist durch die einmalige Blutdruckmessung und die antihypertensive Therapie eingeschränkt. Insgesamt bestätigen vor allem die Hypertonusanamnese und die einmalige Blutdruckmessung jedoch den Zusammenhang von Hypertonus und obstruktiver Schlafapnoe. Die Ergebnisse lassen weiterhin vermuten, dass ein Zusammenhang zwischen einem häufigen Auftreten von Arousal und der Hypertonie besteht. Hier muss berücksichtigt werden, dass OSA-Patienten krankheitsbedingt mehr Arousal haben. Empfehlenswert ist es in Folgestudien die genaue Interaktion zwischen den obstruktiven Schlafapnoen und den Arousal auf das Krankheitsbild der Hypertonie zu untersuchen.

4.2.2 Vergleich der Fragebögen und der Tagesmessungen beider Gruppen

Die Studienteilnehmer beantworteten Fragebögen zum individuellen Schlafverhalten sowie Alltagsbefindlichkeiten, Medikamenteneinnahme und Genussmittelgebrauch, Vorliegen von Krankheiten und familiäre Belastungen.

Der Vergleich der Punktwerte der körperlichen Summenskala des SF 12 in beiden Gruppen ergab im Mann-Whitney-Test ein signifikantes Ergebnis ($p = 0,004$). Der Mittelwert der körperlichen Summenskala betrug für die Pateinten $46,2 \pm 9,1$ und für die Schlafgesunden $54,1 \pm 2,4$. Mit diesem Ergebnis liegen die OSA-Patienten unter und die Schlafgesunden über der deutschen Normstichprobe ($n = 2805$), die mit

einem Wert von $49 \pm 9,4$ angegeben wird⁹⁴. Das Ergebnis der Patienten entspricht jedoch fast dem Ergebnis der deutschen Normstichprobe mit akuten oder chronischen Erkrankungen ($n = 1890$), das mit einem Wert von $46,3 \pm 10,1$ angegeben wird.

Der Vergleich der Punktwerte der psychischen Summenskala des SF 12 in beiden Gruppen ergab kein signifikantes Ergebnis ($p = n. s.$). Der Mittelwert der psychischen Summenskala betrug für die Patienten $48,5 \pm 12,8$ und für die Schlafgesunden $56,2 \pm 2,2$. Auch hier liegen die OSA-Patienten unter und die Schlafgesunden über der deutschen Normstichprobe ($n = 2805$), die mit einem Wert von $52,2 \pm 8,1$ angegeben wird⁹⁴. Der Wert der deutschen Normstichprobe mit akuten oder chronischen Erkrankungen ($n = 1890$) beträgt hier $51,2 \pm 8,8$. Damit liegen die OSA-Patienten mit ihrem Ergebnis sogar noch unter dem Ergebnis der deutschen Normstichprobe mit akuten oder chronischen Erkrankungen.

In diesen Ergebnissen spiegelt sich die erhebliche Belastung der OSA-Patienten im alltäglichen Leben wieder.

Im PSQI wurde der Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe hinterfragt und dabei wurde speziell auf die Ein- und Durchschlafstörungen eingegangen. Die Unterschiede im qualitativen Schlafempfinden und die quantitative Ausprägungen von subjektiven Schlafstörungen waren in beiden Gruppen signifikant ($p < 0,001$). In der Boxplotdarstellung ist sehr gut zu erkennen, dass der Schweregrad der Schlafstörung unter den Patienten sehr unterschiedlich war. Bei 22 der 24 Schlafgesunden lag der Punktwert bei unter 5. Ein Punktwert ≥ 5 ist hoch sensitiv (89,6) und spezifisch (86,5) für einen schlechten Schlaf⁹⁵. In einer Arbeit von Fiorentini et al. aus dem Jahr 2007 stellte man die Hypothese auf, dass der PSQI zum Screening des kardiovaskulären Risikos herangezogen werden könnte, da die Prävalenz der Hypertoniker 87,1% bei Versuchsteilnehmern mit einem Punktwert ≥ 5 betrug⁹⁵.

Auch in der Lebensqualität, die mit dem FOSQ abgeschätzt wurde, zeigten sich in beiden Gruppen signifikante Unterschiede ($p < 0,001$). Obwohl mit 10 OSA-Patienten die meisten im Normalbereich lagen, wiesen 6 OSA-Patienten eine eingeschränkte Lebensqualität und nur 4 eine sehr gute Lebensqualität auf. Unter den Schlafgesunden hingegen wurde bei 16 eine sehr gute und bei 8 eine normale Lebensqualität gefunden.

In der ESS wurden keine signifikanten Unterschiede in beiden Gruppen in der Tagesschläfrigkeit gefunden ($p = n. s.$). Alle Schlafgesunden wiesen keine Tagesmüdigkeit auf. Im Gegensatz zu anderen Arbeiten, zum Beispiel von Johns (1991), ließ sich kein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Atmungsstörung und einer erhöhten Tagesmüdigkeit erkennen⁶⁶. So wiesen unter den OSA-Patienten die meisten keine Tagesmüdigkeit auf, einige von ihnen wiesen eine leichte obstruktive Schlafapnoe (AHI 5 - 15), andere sogar eine mittelschwere (AHI 15 - 30) oder auch schwer ausgeprägte obstruktive Schlafapnoe (AHI > 30) auf. Nur bei 3 OSA-Patienten mit einer mittelschwer und schwer ausgeprägten Schlafapnoe fand sich ein Hinweis auf eine erhöhte Tagesschläfrigkeit. Ein OSA-Patient mit einer leichten Schlafapnoe zeigte Hinweise auf eine pathologische Tagesschläfrigkeit. Diese Beobachtung stimmt eher mit einer Arbeit von Bausmer et al. (2010) überein, in der sich ebenfalls kein Zusammenhang zwischen der ESS und dem AHI von 130 Patienten mit einer schlafbezogenen Atmungsstörungen und pathologischen Veränderungen der oberen Luftwege feststellen ließ⁹⁶.

Wie schon in der ESS beobachtet, ließ sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Atmungsstörung und einer erhöhten Tagesmüdigkeit, die unter anderem mit dem Osler-Test gemessen wurde, erkennen. Sowohl unter den Schlafgesunden, als auch unter den OSA-Patienten mit den unterschiedlichen Schweregraden schliefen Versuchsteilnehmer ein. In der Gruppe der OSA-Patienten schliefen 13 nicht ein. Vier schliefen einmal ein, hierzu gehörten OSA-Patienten jeden Schweregrades. Ein Patient mit einer leichten obstruktiven Schlafapnoe schlief zweimal ein. Zwei Patienten mit einer leichten und schwer ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoe schliefen dreimal ein. Bei den Schlafgesunden schliefen zwei einmal ein. Ein Schlafgesunder schlief sogar viermal ein, hier ist allerdings fraglich ob dieser Patient wirklich eingeschlafen ist und ob die Motivation zur Testdurchführung tatsächlich gegeben war. Anzumerken ist weiterhin, dass die Versuchsbedingungen in beiden Gruppen unterschiedlich waren. Bei den schlafgesunden Probanden wurde der Osler-Test in einem komplett dunklen fensterlosen Raum durchführt, wohingegen die Patienten nur in einem abgedunkelten Raum agieren mussten. Die Unterschiede des Osler-Tests in Bezug auf eine erhöhte Tagesmüdigkeit zwischen Schlafgesunden und OSA-Patienten sind in der Literatur belegt, konnten aber in unseren Messungen nicht bestätigt werden^{68,69}.

Im PVT Test zeigten sich Unterschiede in den mittleren Reaktionszeiten in beiden Gruppen, die jedoch nicht signifikant waren ($p = n. s.$). In den ersten beiden Durchgängen waren die mittleren Reaktionszeiten der Schlafgesunden um fast 40 ms niedriger als die der OSA-Patienten. Im dritten Durchgang, der gegen 13 Uhr durchgeführt wurde, näherten sich die Reaktionszeiten der Schlafgesunden und der Patienten einander an, der Unterschied betrug weniger als 10 ms. Bei den Schlafgesunden könnte die vergleichsweise schlechtere mittlere Reaktionszeit auf ein „Mittagstief“ zurückgeführt werden. Im vierten Durchgang war der Unterschied zwischen den Schlafgesunden und den Patienten wieder deutlicher. In einer kleineren Untersuchung an 8 unbehandelten OSA-Patienten und 9 Schlafgesunden fanden Wong et al. (2008) ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in den PVT-Tests beider Gruppen⁹⁷.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen in der körperlichen Summenskala des SF 12, im PSQI und im FOSQ zeigten. Keine signifikanten Unterschiede wurden in der psychischen Summenskala des SF 12 und in der ESS gefunden. Im Osler-Test und im PVT wurden ebenfalls keine großen Unterschiede zwischen den OSA-Patienten und den Schlafgesunden gefunden. Dies deutet darauf hin, dass für viele OSA-Patienten die Einschränkungen in der Lebensqualität, zu der auch ein „guter Schlaf“ gehört, im Vordergrund stehen und die Tagesmüdigkeit für die Betroffenen oft nicht so gravierend ist, wie häufig angenommen.

4.2.3 Blutdruckveränderung und Herzfrequenzveränderung in Bezug auf die Arousal

In dieser Arbeit stand die kontinuierliche Messung des nächtlichen Blutdrucks unter besonderer Berücksichtigung autonomer Arousal im Mittelpunkt. Insgesamt wurden 2151 Arousal von 20 OSA-Patienten und 1089 Arousal von 24 Schlafgesunden in Bezug auf Blutdruck- und Herzfrequenzveränderung miteinander verglichen.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens von Arousal zwischen den OSA-Patienten und den Schlafgesunden ($p = 0,004$). Bei einem Schlafgesunden traten insgesamt 116 Arousal auf, alle anderen Schlafgesunden hatten weniger als 100 Arousal. Zwölf OSA-Patienten hatten weniger als 100 Arousal und acht mehr als 100 Arousal. Unter den fünf Patienten mit einer schwer ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoe wurden bei vier über 150

Arousal gemessen. Da einer obstruktiven Apnoe sehr häufig respiratorische Arousal folgen, ist es nachzuvollziehen, dass ein hoher OSA-Schweregrad mit einem erhöhten Arousal-Wert einhergeht, diese Korrelation wurde schon 1992 von Cheshire et al. in der Literatur beschrieben⁹⁸.

In erster Linie interessierten uns die physiologischen Reaktionen des Kreislaufs auf die Arousal. In der Tabelle 12 wurde die Gruppe der OSA-Patienten den Schlafgesunden gegenübergestellt. Verallgemeinernd kann festgestellt werden, dass die Mittelwerte der einzelnen Blutdrücke und der Herzfrequenzen der OSA-Patienten generell höher waren als die der Schlafgesunden. In der Überprüfung auf Signifikanz zeigte sich, bis auf den niedrigsten mittleren Blutdruck nach den Arousal ($p = 0,044$), kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Wie oben bereits erwähnt, waren unter den OSA-Patienten einige Hypertoniker, was eine Ursache für die höheren Blutdrücke während der Nacht sein kann, da Hypertoniker definitionsgemäß ein erhöhtes Blutdruckprofil aufweisen.

Eine weitere Ursache für die höheren nächtlichen Blutdruckwerte könnte das vermehrte Vorkommen von „non- dippern“ in der OSA-Patientengruppe sein. In einer von Loredó et al. (2001) durchgeführten Studie an 44 unbehandelten OSA-Patienten stellte sich heraus, dass 84 % von diesen non- dipper waren⁴⁹. Auch Grote et al. (1996) verwiesen auf den fehlenden physiologischen Abfall des Blutdrucks bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe und einem Hypertonus⁵¹. In einer von Stradling et al. (2000) an 448 Personen durchgeführten Studie kam man zu dem Schluss, dass die Atemanstrengung der OSA-Patienten während des Schlafes den normalen nächtlichen Blutdruckabfall außer Kraft setzen⁹⁹.

Die Tabellen 13 und 14 vergleichen die Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen vor und nach den Arousal je für die OSA-Patienten und die Schlafgesunden. Die Patienten und die Schlafgesunden reagierten sehr ähnlich auf die Arousal. Zumeist kam es zu einem Anstieg der systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruckwerte sowie der Herzfrequenz. Durch die zentralnervöse Aktivierung im Rahmen des Arousal kommt es häufig zu einer Aktivierung des autonomen Nervensystems mit einer Steigerung des Sympathikotonus, dies bezeichnet man als autonomes Arousal. Der gesteigerte Sympathikotonus führt zu einem Anstieg der Herzfrequenz und des peripheren Widerstandes. Vor allem die Mittelwerte der höchsten Blutdrücke sowie der höchsten Herzfrequenzen nach den Arousal sowohl

bei den Patienten als auch bei den Schlafgesunden stiegen signifikant im Vergleich zu vor den Arousal an ($p < 0,001$).

Ein Abfall der Mittelwerte der niedrigsten Herzfrequenzen wurde beobachtet, der Abfall war bei den Schlafgesunden signifikant ($p = 0,043$), bei den OSA-Patienten nicht ($p = n. s.$). Die Mittelwerte der niedrigsten Blutdrücke verhielten sich in beiden Gruppen etwas unterschiedlich. Bei den OSA-Patienten stieg der niedrigste systolische Blutdruck signifikant an ($p = 0,013$), der Anstieg der niedrigsten diastolischen und mittleren Blutdrücke war nicht signifikant ($p = n. s.$). Bei den Schlafgesunden zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den niedrigsten Blutdrücken vor und nach den Arousal, es kam zu einem leichten Anstieg des niedrigsten systolischen Blutdrucks und zu einem geringen Abfall der niedrigsten diastolischen und mittleren Blutdrücke. Diese unterschiedlichen Reaktionen begründen sich wahrscheinlich darauf, dass im Rahmen der autonomen Aktivierung während eines Arousal nicht nur der Sympathikotonus gesteigert wird, sondern auch ein Wiedereinsetzen beziehungsweise ein Anstieg der Atmung erfolgt. Hierbei kommt es zu einer zusätzlichen rechtsventrikulären Volumenbelastung, die das linksventrikuläre Schlagvolumen für kurze Zeit verringert. Hierdurch sinkt das Herzzeitvolumen kurzzeitig ab⁴⁵. Es ist jedoch schwierig, den durch den gesteigerten Sympathikotonus verursachten Anstieg des Herzzeitvolumens von dem durch den gesteigerten Atemantrieb verursachten Abfall des Herzzeitvolumens abzugrenzen, da beide das Herzzeitvolumen beeinflussen. Dies spiegelt sich in den gemessenen niedrigsten Blutdruck- und Herzfrequenzwerten wieder.

Hervorzuheben ist, dass es keine Unterschiede in der Regulation des systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrucks gibt. Die niedrigsten systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrücke änderten sich nach einem Arousal nicht signifikant. Die höchsten systolischen, diastolischen und mittleren Blutdrücke stiegen nach einem Arousal signifikant an. Der Unterschied besteht demzufolge zwischen der Reaktion der niedrigsten und der höchsten Blutdrücke.

Bei der Untersuchung der Reaktionen auf alle Arousal zusammengenommen konnte gezeigt werden, dass die höchsten MAD (circa 65 % der Fälle) und die höchsten Herzfrequenzen (circa 62 % der Fälle) in beiden Gruppen nach den Arousal am häufigsten anstiegen (Abb. 16 und 22). Ein gleichzeitiger Anstieg der höchsten MAD und der höchsten Herzfrequenzen konnte in beiden Gruppen in circa 76 % der Fälle

beobachtet werden (Abb. 28). Die niedrigsten MAD und die niedrigsten Herzfrequenzen blieben meistens unverändert (Abb. 17 und 23). Gleichzeitig blieben die niedrigste MAD und die niedrigste HF zumeist unverändert (Abb. 29).

Im Streudiagramm zeigte sich, dass die Differenzen der höchsten MAD und die Differenzen der höchsten HF miteinander korrelierten ($r = 0,27$) (Abb. 30). Hingegen ergab sich für die Differenz der niedrigsten mittleren Blutdrücke und für die Differenz der niedrigsten Herzfrequenzen keine Korrelation (Abb. 31). Diese Beobachtung verweist ebenfalls auf die Bedeutung der höchsten Blutdrücke und der höchsten Herzfrequenzen während der Arousal.

Der Anstieg der Mittelwerte der höchsten Blutdrücke und der höchsten Herzfrequenzen beider Gruppen stellt eine der wichtigsten Beobachtungen dar. Hier spiegelt sich der Einfluss der autonomen Arousal auf das Herz- und Kreislaufsystem wieder. Bei wiederholt auftretenden Arousal kommt es zu einer erhöhten autonomen Aktivierung. Bei den OSA-Patienten stehen vor allem die unphysiologischen respiratorischen Arousal im Vordergrund. Die auf Dauer zu häufige Aktivierung des Herz-Kreislaufsystems während des Schlafes, der eine Erholungsfunktion für den Körper haben sollte, hat für die Betroffenen negative Folgen.

Mit unseren Ergebnissen konnten wir zeigen, dass unsere eingangs hergeleitete Definition autonomer Arousal sinnvoll ist:

Ein autonomes Arousal im Schlaf ist eine Änderung des höchsten MAD um > 5 mmHg, der höchsten HF um > 3 bpm oder eine gleichzeitige Änderung des höchsten MAD um > 5 mmHg und der höchsten HF um > 3 bpm innerhalb eines Zeitraums von 30 Sekunden, dies bedeutet 15 Sekunden vor dem Beginn eines Ereignis (zum Beispiel kortikale Arousal) und 15 Sekunden nach dem Beginn des Ereignis.

4.2.4 Blutdruckveränderung und Herzfrequenzveränderung in Bezug auf die Arousaltypen

Uns interessierte welchen Einfluss die unterschiedlichen Arousaltypen und die verschiedenen Schlafstadien auf die Regulation des Blutdrucks und der Herzfrequenz haben. Hierfür definierten wir einen Anstieg des mittleren Blutdrucks, wenn der Blutdruck um mehr als 5 mmHg anstieg, einen Abfall, wenn der Blutdruck

um 5 mmHg sank, in dem Bereich dazwischen bezeichneten wir den Blutdruck als unverändert. Als ein Herzfrequenzanstieg bezeichneten wir eine Erhöhung um 3 bpm, ein Herzfrequenzabfall eine Erniedrigung um 3 bpm, ein Bereich von +3 bpm bis -3 bpm galt als unverändert. Die Einteilung der Herzfrequenz basiert auf einer Arbeit von Basner et al. aus dem Jahr 2007⁶⁰. Den Wert für die Veränderung des mittleren Blutdrucks legten wir nach reiflicher Überlegung fest.

Unter den OSA-Patienten wurden mit 1557 (72,4 %) zumeist respiratorische Arousal beobachtet, mit 268 (12,5 %) folgten die LM Arousal und mit 228 (10,6 %) die spontanen Arousal. Bei den Schlafgesunden standen mit 663 (60,9 %) die spontanen Arousal im Vordergrund, am zweithäufigsten wurden mit 319 (29,3 %) LM Arousal beobachtet, es traten nur 33 (3 %) respiratorische Arousal auf. RERA wurden in beiden Gruppen selten beobachtet, bei den OSA-Patienten jedoch etwas häufiger als bei den Schlafgesunden. Das Portapres-Blutdruckmessgerät führte in beiden Gruppen kaum zu Arousal, bei den OSA-Patienten wurden 14 (0,7 %), bei den Schlafgesunden 37 (3,4 %) Portapres Arousal gefunden. Dies zeigt den geringen Einfluss des Portapres-Blutdruckmessgerätes auf den Schlaf.

Am häufigsten stieg der höchste mittlere Blutdruck in beiden Gruppen nach den Arousal zusammengenommen an. Es zeigte sich, dass nach den respiratorischen Arousal sowohl bei den Patienten als auch bei den Schlafgesunden in fast drei Viertel der Fälle ein Anstieg des höchsten mittleren Blutdrucks auftrat. Die spontanen Arousal führten in beiden Gruppen etwas seltener zu einem Anstieg des höchsten mittleren Blutdrucks. Signifikante Unterschiede zwischen den OSA-Patienten und den Schlafgesunden in Bezug auf die Veränderung des höchsten mittleren Blutdrucks ergaben sich nach dem Auftreten der LM Arousal ($p < 0,001$), der Blutdruck stieg bei den OSA-Patienten seltener an und fiel häufiger ab als bei den Schlafgesunden. Die höchste Herzfrequenz verhielt sich ähnlich, es kam zumeist zu einem Anstieg nach den Arousal. Signifikante Unterschiede in beiden Gruppen ergaben sich für die Veränderung der höchsten Herzfrequenz nach allen Arousal zusammengenommen ($p < 0,001$), nach dem Auftreten der LM Arousal ($p < 0,001$), der spontanen Arousal ($p = 0,0117$) und der RERA ($p < 0,001$).

Der niedrigste mittlere Blutdruck blieb in beiden Gruppen nach den Arousal am häufigsten unverändert. Es zeigten sich signifikante Unterschiede in beiden Gruppen in der Reaktion des niedrigsten mittleren Blutdrucks nach den Arousal ($p < 0,001$),

bei den Schlafgesunden blieb der niedrigste mittlere Blutdruck häufiger unverändert als bei den OSA-Patienten. Nach den respiratorischen Arousal kam es in beiden Gruppen am zweithäufigsten, in fast 40 %, zu einem Anstieg des niedrigsten mittleren Blutdrucks. Auch die niedrigste Herzfrequenz blieb in beiden Gruppen in den meisten Fällen unverändert, in beiden Gruppen wurden signifikante Unterschiede in der Reaktion der niedrigsten Herzfrequenz gefunden ($p < 0,001$).

Diese Beobachtungen weisen auf die Bedeutung der respiratorischen Arousal für das Herzkreislaufsystem hin. Vor allem OSA-Patienten, die einen hohen AHI und mit diesem viele vor allem respiratorische Arousal haben, sind von den häufigen Blutdruck- und Herzfrequenzänderungen betroffen. Wie eingangs beschrieben, führen die sinkenden arteriellen Sauerstoffpartialdrücke während einer Apnoephase zu einem zentralnervösen Arousal, das mit einer Hyperventilation und einer Sympathikusaktivierung einhergeht^{18,45}. Die erhöhte sympathische Aktivität wie auch die erhöhten Katecholaminspiegel werden bei Schlafapnoepatienten tagsüber und nachts beobachtet^{19,20,21}. Die Presso- und Barorezeptoren adaptieren an ein erhöhtes Druckniveau und ein erhöhter Blutdruck wird als normal angesehen, dies geht wiederum mit einem erhöhten Herzkreislaufisiko einher^{22,23,24,25}. In einer von Loredi et al. 1999 veröffentlichten Studie wurde herausgefunden, dass die LM Arousal einen unabhängigen Risikofaktor für die Erhöhung des Sympathikotonus tagsüber darstellen¹⁰⁰. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass wie oben bereits erwähnt bei OSA-Patienten ein häufiges Auftreten von periodischen Beinbewegungen beobachtet wird. In unserer Untersuchung traten sie verglichen mit den respiratorischen und spontanen Arousal selten auf und führten auch nicht so häufig zu einem Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks wie diese beiden Arousaltypen. Ein Grund warum bei unseren OSA-Patienten wenig LM Arousal beobachtet wurden ist, dass wir nur Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe ohne eine zusätzlich bestehende PLM-Erkrankung ausgewertet haben. Allerdings ist anzumerken, dass auch die anderen Arousaltypen häufig ebenfalls zu einem Anstieg des höchsten mittleren Blutdrucks führen. Da diese jedoch bei unseren Versuchsteilnehmern im Rahmen des normalen physiologischen Schlafablaufs auftraten (spontane Arousal), nicht so häufig vorkamen (RERA, Portapres-Arousal), beziehungsweise induziert waren (Portapres-Arousal), ist ihre pathophysiologische Bedeutung als gering einzustufen.

Um den kardiovaskulären Folgeerkrankungen der obstruktiven Apnoen und der hierdurch hervorgerufenen autonomen Arousal vorzubeugen, sollten die Patienten konsequent behandelt werden. Die CPAP-Therapie ist in vielen Fällen unausweichlich, durch sie kommt es zu einer Normalisierung der Atmung und zu weniger respiratorischen Arousal, dadurch wird der ständigen sympathischen Aktivierungen und den akuten kardiovaskulären Veränderungen vorgebeugt¹⁰¹. Der Effekt der CPAP-Therapie den systemischen Blutdruck und die Herzfrequenz bei OSA-Patienten zu reduzieren, wurde in vielen Studien gezeigt^{29,30,31,32,102}.

In der Literatur wurde vielfach diskutiert, welche Ursache die Erhöhung des Blutdrucks nach einer Apnoe hat. Frühere Theorien von Shepard (1986) und Van Den Aardweg et al. (1992) machten die Hypoxie hierfür verantwortlich, die zu einer Aktivierung der Chemorezeptoren führt, welche wiederum eine Vasokonstriktion und damit eine Erhöhung des Blutdrucks nach sich zieht^{103,104}. Ringler et al. (1990) widersprachen dieser Theorie mit der Begründung, dass trotz einer vorliegenden Hypoxie der Blutdruck nicht ohne das Auftreten einer Apnoe ansteigt¹⁰⁵. Davies et al. (1993) und Yoon et al. (2001) machten die durch die obstruktive Apnoe hervorgerufenen Arousal verantwortlich, die auch ohne Hypoxie zu einer Blutdruckerhöhung führen kann^{82,106}. In einem von Schneider et al. (2000) durchgeführten Tierversuch an Kaninchen wurde ebenfalls gezeigt, dass der systemische Blutdruck nach einer Apnoe mit Arousal stärker ansteigt, als nach einer Apnoe ohne Arousal, in diesem Experiment fand man im Übrigen auch einen stärkeren Anstieg des Blutdrucks im REM-Schlafstadium¹⁰⁷.

Unsere Ergebnisse unterstützen die letztere Theorie insofern, dass der höchste mittlere Blutdruck nach den unterschiedlichen Arousal in beiden Gruppen am häufigsten anstieg. Allerdings konnte man auch erkennen, dass bei den respiratorischen Arousal, bei denen meist eine Hypoxie vorliegt, noch häufiger eine Erhöhung des Blutdrucks beobachtet werden konnte als bei den anderen Arousaltypen. Letztendlich konnten wir die genauen Interaktionen nicht eindeutig klären, jedoch ist ein Zusammenwirken mehrerer Faktoren durchaus denkbar.

4.2.5 Blutdruckveränderung und Herzfrequenzveränderung in Bezug auf die Arousal in den Schlafstadien

Des Weiteren wurden die Blutdruck- und Herzfrequenzreaktionen nach den Arousal in den einzelnen Schlafstadien untersucht. Die meisten Arousal wurden in beiden

Gruppen im Schlafstadium N2 gemessen. Zwar traten im Schlafstadium N3 bei den OSA-Patienten weniger Arousal als bei den Schlafgesunden auf, allerdings ist dies wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die OSA-Patienten durch ihre Erkrankung häufig gar nicht erst in das Tiefschlafstadium N3 gelangen.

In beiden Gruppen kam es in den einzelnen Schlafstadien am häufigsten zu einer Erhöhung des höchsten mittleren Blutdrucks. Im Schlafstadium N1 zeigten sich signifikante Unterschiede in beiden Gruppen ($p < 0,001$), der höchste mittlere Blutdruck stieg bei den OSA-Patienten prozentual häufiger an, als bei den Schlafgesunden. Die höchste Herzfrequenz stieg in beiden Gruppen nach einem Arousal am häufigsten in allen Schlafstadien an. In den Schlafstadien N1 und N2 unterschieden sich die Herzfrequenzreaktionen signifikant, obwohl es in beiden Gruppen ähnlich häufig zu einem Herzfrequenzanstieg kam. Im REM-Schlafstadium zeigte sich in beiden Gruppen prozentual am häufigsten eine Erhöhung der höchsten Herzfrequenz und bei den Schlafgesunden auch des höchsten mittleren Blutdrucks.

Der niedrigste mittlere Blutdruck blieb in allen Schlafstadien in beiden Gruppen am häufigsten unverändert. In den einzelnen Schlafstadien geschah dies in beiden Gruppen prozentual gesehen unterschiedlich häufig, am deutlichsten war dies in N2 zu erkennen, in dem der mittlere Blutdruck bei den Schlafgesunden signifikant häufiger unverändert blieb ($p < 0,001$). Die niedrigste Herzfrequenz blieb bei den Schlafgesunden in den meisten Fällen unverändert. Bei den OSA-Patienten blieb sie in den Leichtschlafstadien N1 und N2 ebenfalls zumeist unverändert, im N3 und REM-Schlafstadium stieg die niedrigste Herzfrequenz etwas häufiger an. Signifikante Unterschiede in den Reaktionen der niedrigsten Herzfrequenz zeigten sich im Stadium N2 und im REM-Stadium, bei den Schlafgesunden blieb die niedrigste Herzfrequenz häufiger unverändert als bei den OSA-Patienten.

Das Blutdruck- und Herzfrequenzprofil unterscheidet sich in den einzelnen Schlafstadien. Die niedrigsten Blutdruck- und Herzfrequenzwerte werden im NREM-Schlaf gefunden, im REM-Schlafstadium steigen sie bis auf Werte an, die im Wachzustand gemessen werden⁵⁰. Grote et al. (1996) differenzierten die Schlafstadien und fanden die niedrigsten mittleren Blutdrücke und die niedrigsten Herzfrequenzen im Tiefschlafstadium, gefolgt von den mittleren Blutdrücken und Herzfrequenzen in den Leichtschlafstadien, beide unterschieden sich nur wenig voneinander, jedoch stärker vom mittleren Blutdruck und den Herzfrequenzen im

REM-Schlafstadium, die von allen am höchsten waren⁵¹. Für die Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz im NREM-Stadium werden ein erhöhter Vagotonus sowie eine verminderte sympathische Aktivität verantwortlich gemacht, im REM-Stadium kehrt sich dies um¹⁰⁸. In der Literatur wird weiterhin mehrfach darauf hingewiesen, dass in den REM-Stadien der Einfluss der Arousal beziehungsweise der obstruktiven Schlafapnoe auf die Hämodynamik stärker ist als im NREM-Stadium^{45,82,107}. Garpestad et al. (1995) diskutierten den REM-Schlaf als vulnerable Phase bei OSA-Patienten als sie signifikante Unterschiede im arteriellen Mitteldruck zwischen Apnoen gleicher Desaturation (78 - 82 %) im NREM-Schlaf ($122 \pm 15,3$ mmHg) und REM-Schlaf ($132 \pm 11,0$ mmHg) fanden¹⁰⁹. Legramante et al. (2003) fanden außerdem einen Unterschied in der Effektivität der Barorezeptorsensitivität der REM-Schlafstadien während der Nacht, zum Ende des Schlafes wird die erhöhte Sympathikusaktivität besser reguliert als zu Beginn¹¹⁰.

Unsere Herangehensweise unterschied sich von vorherigen Studien, da uns nicht die absoluten Werte der Blutdruck- und Herzfrequenzreaktion interessierten, sondern das Verhalten (Anstieg, Abfall, unverändert) und die jeweiligen Häufigkeiten in den einzelnen Schlafstadien. In unseren Ergebnissen zeigte sich vor allem bei den Schlafgesunden ein Anstieg des höchsten mittleren Blutdrucks in den REM-Schlafstadien. Bei den OSA-Patienten war prozentual ungefähr gleichhäufig ein Anstieg im Stadium N1, N2 und REM zu beobachten. In beiden Gruppen kam es prozentual am häufigsten zu einem Anstieg der höchsten Herzfrequenzen in den REM-Schlafstadien. Der häufige Anstieg des höchsten mittleren Blutdrucks in den REM-Schlafstadien bei den Schlafgesunden und die häufigen Anstiege der Herzfrequenz in den REM-Schlafstadien beider Gruppe unterstützen die Erkenntnisse aus vorherigen Studien. Die Beobachtungen bezüglich des höchsten mittleren Blutdrucks im Stadium N1, N2 und REM bei den OSA-Patienten könnten auf eine krankheitsbedingte veränderte autonome Regulation vor allem in den Leichtschlafstadien zurückzuführen sein. Dies widerspricht jedoch den oben aufgeführten Ergebnissen von Garpestad et al. (1995), der vor allem den REM-Schlaf als vulnerable Phase bei OSA-Patienten ansieht¹⁰⁹. Eine andere Erklärung könnte das vermehrte Auftreten von respiratorische Arousal bei den OSA-Patienten in allen Schlafstadien sein, die wie oben beschrieben, den höchsten mittleren Blutdruck häufiger ansteigen lassen, als die spontanen Arousal, die häufiger bei den Schlafgesunden auftreten.

4.2.6 Ausblick

Durch die Ergebnisse dieser Arbeit gelang es uns zu zeigen, dass unsere eingangs hergeleitete Definition autonomer Arousal sinnvoll ist:

Ein autonomes Arousal im Schlaf ist eine Änderung des höchsten MAD um > 5 mmHg, der höchsten HF um > 3 bpm oder eine gleichzeitige Änderung des höchsten MAD um > 5 mmHg und der höchsten HF um > 3 bpm innerhalb eines Zeitraums von 30 Sekunden, dies bedeutet 15 Sekunden vor dem Beginn eines Ereignis (zum Beispiel kortikale Arousal) und 15 Sekunden nach dem Beginn des Ereignis.

Diese Definition kann zu einem besseren Verständnis der autonomen Arousal und ihrer Einflüsse beitragen. In zukünftigen Untersuchungen sollte unter anderem geprüft werden, ob autonome Arousal ohne kortikale Arousal während des Schlafes auftreten. Dies ist jedoch nur dann sinnvoll, wenn die Detektierung autonomer Arousal in die Polysomnographie implementiert ist, dafür wurde hier die Vorarbeit geleistet.

5 Zusammenfassung

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom stellt einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Über die genauen Zusammenhänge und Interaktionen vor allem im Hinblick auf das Blutdruckverhalten unter Berücksichtigung autonomer Arousal ist bislang wenig bekannt. Die hohe Prävalenz sowohl der obstruktiven Schlafapnoe als auch der kardiovaskulären Erkrankungen, vor allem des Hypertonus, machen Forschungen in diesem Bereich notwendig.

In dieser Arbeit wurden die Daten von 20 obstruktive Schlafapnoe (OSA)-Patienten (m = 10, w = 10; $54,4 \pm 11,2$ Jahre) und von 24 schlafgesunden Probanden (m = 11, w = 13; $51,2 \pm 8,6$ Jahre) einander gegenübergestellt. Über zwei Diagnostiknächte erfolgte eine Polysomnografie mit einer kontinuierlichen Blutdruckmessung (Portapres® System), tagsüber wurden Tagesmessungen (Osler, PVT) durchgeführt und Fragebögen (SF 12, PSQI, FOSQ, ESS) beantwortet. Der Focus wurde auf die Untersuchung der EEG-Arousal und dem daraus resultierenden Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten gelegt. Als autonomes Arousal wird eine Aktivierung des autonomen Nervensystems bezeichnet, die mit einer Veränderung des Blutdrucks und der Herzfrequenz einhergeht. Hierfür erfolgte eine Untersuchung der höchsten und niedrigsten systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdrücke und der höchsten und niedrigsten Herzfrequenzen vor und nach den Arousal.

In der Gruppe der OSA-Patienten wurden 2151 Arousal (72 % respiratorische, 13 % LM, 11 % spontane, 4 % andere) gefunden, bei den Schlafgesunden 1089 Arousal (3 % respiratorische, 29 % LM, 61 % spontane, 7 % andere). Am häufigsten stiegen der höchste mittlere arterielle Blutdruck (65 % der Fälle) und die höchste Herzfrequenz (62 % der Fälle) in beiden Gruppen an. Ein gleichzeitiger Anstieg des höchsten mittleren arteriellen Blutdrucks und der höchsten Herzfrequenz wurde in 76 % der Fälle beobachtet. Der höchste mittlere arterielle Blutdruck und die höchste Herzfrequenz zeigten einen signifikanten Anstieg nach den Arousal in beiden Gruppen. Bei den OSA-Patienten stieg der höchste mittlere arterielle Blutdruck von $93,1 \pm 13,5$ mmHg auf $101,5 \pm 12,7$ mmHg an ($p < 0,001$), die höchste Herzfrequenz stieg von $70,3 \pm 7,8$ bpm auf $75,9 \pm 7,6$ bpm an ($p < 0,001$). Bei den Schlafgesunden stieg der höchste mittlere arterielle Blutdruck von $87,0 \pm 12,4$ mmHg auf $94,8 \pm 13,0$ mmHg an ($p < 0,001$), die höchste Herzfrequenz stieg von $67,3 \pm 8,9$ bpm auf $73,2 \pm 8,4$ bpm an ($p < 0,001$). Die respiratorischen Arousal

fürten von allen Arousal bei den OSA-Patienten am häufigsten zu einem Anstieg des höchsten mittleren arteriellen Blutdrucks (73,5 %) und der höchsten Herzfrequenz (64,1 %). Bei den Schlafgesunden stieg der höchste mittlere arterielle Blutdruck am häufigsten nach den respiratorischen Arousal an (73,1 %). Acht OSA-Patienten (40 %) litten unter einem Hypertonus, unter den Schlafgesunden nur einer (4,2 %) ($p = 0,002$).

Die folgenden Fragen konnten wir in der vorliegenden Arbeit beantworten:

1. Es ist uns gelungen autonome Arousal reproduzierbar zu definieren: Ein autonomes Arousal im Schlaf ist eine Änderung des höchsten mittleren arteriellen Blutdrucks um > 5 mmHg, der höchsten Herzfrequenz um > 3 bpm oder eine gleichzeitige Änderung des höchsten mittleren arteriellen Blutdrucks um > 5 mmHg und der höchsten Herzfrequenz um > 3 bpm innerhalb eines Zeitraums von 30 Sekunden, dies bedeutet 15 Sekunden vor dem Beginn eines Ereignis (zum Beispiel kortikale Arousal) und 15 Sekunden nach dem Beginn des Ereignis.
2. Die respiratorischen Arousal führen zu einem erhöhten Blutdruck und zu einer erhöhten Herzfrequenz während ihres Auftretens.
3. Der Arousal-Einfluss auf den höchsten mittleren arteriellen Blutdruck in den Schlafstadien ist bei den OSA-Patienten in den Leichtschlafstadien am größten, bei den Schlafgesunden im REM-Schlafstadium. Die höchsten Herzfrequenzen steigen in beiden Gruppen am häufigsten im REM-Schlafstadium an. Der Verdacht liegt nahe, dass die Unterschiede auf den höchsten mittleren arteriellen Blutdruck auf die Einflüsse der respiratorischen Arousal zurückzuführen sind.
4. OSA-Patienten haben gegenüber Schlafgesunden signifikant häufiger einen Hypertonus. Personen mit vielen Arousal haben gegenüber Personen mit wenigen Arousal signifikant häufiger einen Hypertonus.
5. OSA-Patienten haben gegenüber Schlafgesunden eine eingeschränkte Lebensqualität.

Unsere Ergebnisse sollen zu einem besseren Verständnis zwischen der obstruktiven Schlafapnoe, den autonomen Arousal und den kardiovaskulären Folgeerkrankungen beitragen. In dieser Arbeit konnten die Definition und die Bedeutung autonomer Arousal dargestellt werden. Die autonomen Arousal, insbesondere die durch die respiratorischen Arousal verursachten autonomen Arousal, haben einen großen Einfluss auf das nächtliche Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Penzel, T, Peter, H & Peter, JH. Gesundheitsberichterstattung des Bundes- Schlafstörungen (Heft 27). Robert Koch Institut, Berlin, 2005: 7-14.
- 2 Rodenbeck A, Danker-Hopfe H & Penzel, T. I - 9.3.2 Auswertungsregeln der American Academy of Sleep Medicine (AASM Manual 2007). In: Schulz H, Geisler P & Rodenbeck A (Hrsg.), Kompendium Schlafmedizin, 15. Aktualisierung, ecomed MEDIZIN, Landsberg, 2009: 1-9.
- 3 Schmidt, R & Lang, F. Physiologie des Menschen. 30. Auflage, Heidelberg, 2007: 203-222.
- 4 Schenk, M. [Learn, sleep and remember]. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 2008; 46:39.
- 5 Rechtschaffen, A. A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute. Los Angeles, 1968.
- 6 Herold, G et al. Innere Medizin. 2010, Gerd Herold, Köln, 2010: 326-329.
- 7 Becker, HF. Obstruktive Schlafapnoesyndrome. In: Peter, H, Penzel, T & Peter, JH (Hrsg.), Enzyklopädie der Schlafmedizin, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007: 853-859.
- 8 Strohl, KP & Redline, S. Recognition of obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit Care Med., 1996; 2 Pt 1: 279-289.
- 9 Mathur, R & Douglas, NJ. Family studies in patients with the sleep apnea-hypopnea syndrome. Ann.Intern.Med., 1995;3:174-178.
- 10 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; 17: 1230-1235.
- 11 Ancoli-Israel, S, Kripke, DF, Klauber, MR, Mason, WJ, Fell, R & Kaplan, O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. Sleep, 1991;6: 486-495.
- 12 Parish, JM & Somers, VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. Mayo Clin. Proc., 2004; 8: 1036-1046.
- 13 Punjabi, NM, Caffo, BS, Goodwin, JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. PLoS. Med., 2009; 8: e1000 132.

- 14 Golbin, JM, Somers, VK & Caples, SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease and pulmonary hypertension. *Proc. Am. Thorac. Soc.*, 2008; 2: 200-206.
- 15 Lavie, P & Lavie, L. Cardiovascular morbidity and mortality in obstructive sleep apnea. *Curr. Pharm. Des*, 2008; 32: 3466-3473.
- 16 Devulapally, K, Pongonis, R, Jr. & Khayat, R. OSA: the new cardiovascular disease: Part II: overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea. *Heart Fail. Rev.*, 2008.
- 17 Somers, VK, Mark, AL, Zavala, DC & Abboud, FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J. Appl. Physiol*, 1989; 5: 2101-2106.
- 18 Somers, VK, Dyken, ME, Clary, MP & Abboud, FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J.Clin.Invest*, 1995; 4: 1897-1904.
- 19 Elmasry, A, Lindberg, E, Hedner, J, Janson, C & Boman, G. Obstructive sleep apnoea and urine catecholamines in hypertensive males: a population-based study. *Eur. Respir. J.*, 2002; 3: 511-517.
- 20 Leuenberger, U, Jacob, E, Sweer, L, Waravdekar, N, Zwillich, C & Sinoway, L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J. Appl. Physiol*, 1995; 2: 581-588.
- 21 Ziegler, MG, Nelesen, R, Mills, P, ncoli-Israel, S, Kennedy, B & Dimsdale, JE. Sleep apnea, norepinephrine-release rate and daytime hypertension. *Sleep*, 1997; 3: 224-231.
- 22 Cooper, VL, Bowker, CM, Pearson, SB, Elliott, MW & Hainsworth, R. Effects of simulated obstructive sleep apnoea on the human carotid baroreceptor-vascular resistance reflex. *J. Physiol*, 2004; Pt 3: 1055-1065.
- 23 Parati, G, Di, RM, Bonsignore, MR et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J. Hypertens.*, 1997; 12 Pt 2: 1621-1626.
- 24 Cooper, VL, Pearson, SB, Bowker, CM, Elliott, MW & Hainsworth, R. Interaction of chemoreceptor and baroreceptor reflexes by hypoxia and hypercapnia - a mechanism for promoting hypertension in obstructive sleep apnoea. *J.Physiol*, 2005;Pt 2:677-687.
- 25 La Rovere, MT, Bigger, JT, Jr., Marcus, FI, Mortara, A & Schwartz, PJ. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet*, 1998;9101:478-484.

- 26 Peppard, PE, Young, T, Palta, M & Skatrud, J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N.Engl.J.Med.*, 2000;19:1378-1384.
- 27 Stoohs, RA, Bingham, LA, Itoi, A, Guilleminault, C & Dement, WC. Sleep and sleep-disordered breathing in commercial long-haul truck drivers. *Chest*, 1995;5:1275-1282.
- 28 Hla, KM, Young, TB, Bidwell, T, Palta, M, Skatrud, JB & Dempsey, J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann. Intern. Med.*, 1994; 5: 382-388.
- 29 Becker, HF, Jerrentrup, A, Ploch, T et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2003; 1: 68-73.
- 30 Hui, DS, To, KW, Ko, FW et al. Nasal CPAP reduces systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and mild sleepiness. *Thorax*, 2006; 12: 1083-1090.
- 31 Pepperell, JC, Ramdassingh-Dow, S, Crosthwaite, N et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*, 2002; 9302: 204-210.
- 32 Faccenda, JF, Mackay, TW, Boon, NA & Douglas, NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 2001; 2: 344-348.
- 33 Shahar, E, Whitney, CW, Redline, S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 2001; 1: 19-25.
- 34 Newman, AB, Nieto, FJ, Guidry, U et al. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Epidemiol.*, 2001; 1: 50-59.
- 35 Sorajja, D, Gami, AS, Somers, VK, Behrenbeck, TR, Garcia-Touchard, A & Lopez-Jimenez, F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*, 2008; 4: 927-933.
- 36 Arzt, M, Young, T, Finn, L, Skatrud, JB & Bradley, TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 2005; 11: 1447-1451.

- 37 Urbano, F, Roux, F, Schindler, J & Mohsenin, V. Impaired cerebral autoregulation in obstructive sleep apnea. *J. Appl. Physiol*, 2008; 6: 1852-1857.
- 38 Bady, E, Achkar, A, Pascal, S, Orvoen-Frija, E & Laaban, JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax*, 2000; 11: 934-939.
- 39 Sajkov, D & McEvoy, RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2009; 5: 363-370.
- 40 Fletcher, EC. Obstructive sleep apnea and the kidney. *J.Am.Soc.Nephrol.*, 1993; 5: 1111-1121.
- 41 Choi, JB, Lored, JS, Norman, D et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath.*, 2006; 3: 155-160.
- 42 Shamsuzzaman, AS, Winnicki, M, Lanfranchi, P et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2002; 21: 2462-2464.
- 43 Iber C, Ancoli-Israel, S, Chesson A & Quan. SF for the American Academy of Sleep Medicine: The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. 1st ed. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois, 2007.
- 44 Peter, JH & Peter, H. Arousal. In: Peter, H, Penzel, T & Peter, JH (Hrsg.), *Enzyklopädie der Schlafmedizin*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007: 52-54.
- 45 Grote, L. VII - 2.1.1 Hämodynamische Veränderung bei obstruktiver Schlafapnoe. In: Schulz H, Geisler P & Rodenbeck A (Hrsg.), *Kompodium Schlafmedizin*, 15. Aktualisierung, ecomed MEDIZIN, Landsberg, 2009: 1-6.
- 46 Penzel, T. I - 1.8 Physiologische Grundlagen des RR und seiner Regulation. In: Schulz H, Geisler P & Rodenbeck A (Hrsg.), *Kompodium Schlafmedizin*, 15. Aktualisierung, ecomed MEDIZIN, Landsberg, 2009: 1-2.
- 47 Routledge, F & Fetridge-Durdle, J. Nondipping blood pressure patterns among individuals with essential hypertension: a review of the literature. *Eur. J. Cardiovasc. Nurs.*, 2007; 1: 9-26.
- 48 Coccagna, G, Mantovani, M, Brignani, F, Manzini, A & Lugaresi, E. Laboratory note. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, 1971; 3: 277-281.

- 49 Loreda, JS, Ancoli-Israel, S & Dimsdale, JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am. J. Hypertens.*, 2001; 9 Pt 1: 887-892.
- 50 Rasch, B, Dodt, C, Molle, M & Born, J. Sleep-stage-specific regulation of plasma catecholamine concentration. *Psychoneuroendocrinology*, 2007; 8-10: 884-891.
- 51 Grote, L, Heitmann, J, Kohler, U, Penzel, T, Peter, JH & Wichert, P. Assessment of the nocturnal blood pressure relative to sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Z. Kardiol.*, 1996; 112-114.
- 52 Millar, C, Bishop, C & Raftery, E. Circadian Variation of Blood Pressure. *Lancet*, 1978; I: 795-797.
- 53 Snyder, F, Hobson, J & Goldfrank, F. Blood Pressure Changes During Human Sleep. *Science*, 1963; 142: 1313-1314.
- 54 Podszus T. VII - 1.1 Kreislauf und Schlaf. In: Schulz H, Geisler P & Rodenbeck A (Hrsg.), *Kompendium Schlafmedizin*, 15. Aktualisierung, ecomed MEDIZIN, Landsberg, 2009.
- 55 Wesseling, KH. Finger arterial pressure measurement with Finapres. *Z. Kardiol.*, 1996; 38-44.
- 56 Penaz, J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest of 10th International Conference on Medical and Biological Engineering*, Dresden, 1973.
- 57 Parati, G, Casadei, R, Groppelli, A, Di, RM & Mancia, G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing. *Hypertension*, 1989; 6 Pt 1: 647-655.
- 58 Parati, G, Ongaro, G, Bilo, G et al. Non-invasive beat-to-beat blood pressure monitoring: new developments. *Blood Press Monit.*, 2003; 1: 31-36.
- 59 Larsen, R. *Anästhesie*. 8. Auflage, Urban und Fischer, Elsevier GmbH, München, 2006: 715.
- 60 Basner, M, Griefahn, B, Muller, U, Plath, G & Samel, A. An ECG-based algorithm for the automatic identification of autonomic activations associated with cortical arousal. *Sleep*, 2007; 10: 1349-1361.
- 61 Hurst, NP, Ruta, DA & Kind, P. Comparison of the MOS short form-12 (SF12) health status questionnaire with the SF36 in patients with rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.*, 1998; 8: 862-869.

- 62 Buysse, DJ, Reynolds, CF, III, Monk, TH, Berman, SR & Kupfer, DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.*, 1989; 2: 193-213.
- 63 Pfetzing, A. Pittsburgh Schlafqualitätsindex. In: Peter, H, Penzel, T & Peter, JH (Hrsg.), *Enzyklopädie der Schlafmedizin*, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007: 918-919.
- 64 Weaver, TE, Laizner, AM, Evans, LK et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep*, 1997;10: 835-843.
- 65 Buttner, A, Feier, C, Galetke, W & Ruhle, K. A questionnaire to capture the functional effects of daytime drowsiness on quality of life in case of obstructive sleep apnea syndrome. *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)*. *Pneumologie*, 2008; 9: 548-552.
- 66 Johns, MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 1991; 6: 540-545.
- 67 Krieger, AC, Ayappa, I, Norman, RG, Rapoport, DM & Walsleben, J. Comparison of the maintenance of wakefulness test (MWT) to a modified behavioral test (OSLER) in the evaluation of daytime sleepiness. *J. Sleep Res.*, 2004; 4: 407-411.
- 68 Bennett, LS, Stradling, JR & Davies, RJ. A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J. Sleep Res.*, 1997; 2: 142-145.
- 69 Luo, YM & Zhong, NS. Evaluation of a simplified maintenance of wakefulness test for the diagnosis of daytime sleepiness. *Zhonghua Jie. He. He. Hu Xi. Za Zhi.*, 2004; 12: 847-849.
- 70 Dinges, DF, Pack, F, Williams, K et al. Cumulative sleepiness, mood disturbance, and psychomotor vigilance performance decrements during a week of sleep restricted to 4-5 hours per night. *Sleep*, 1997; 4: 267-277.
- 71 Jewett, ME, Dijk, DJ, Kronauer, RE & Dinges, DF. Dose-response relationship between sleep duration and human psychomotor vigilance and subjective alertness. *Sleep*, 1999; 2: 171-179.
- 72 Fulda, S & Schulz, H. Cognitive Dysfunction in Sleep-related Breathing Disorders: A Meta-analysis. *Sleep Research Online*, 2003; 5(1): 13-43.
- 73 Herold, G et al. *Innere Medizin*. 2010, Gerd Herold, Köln, 2010: 680-683.
- 74 Herold, G et al. *Innere Medizin*. 2010, Gerd Herold, Köln, 2010: 289-296.

- 75 Fietze, I & Diefenbach, K. Healthy sleepers are rare: problems and success rates in establishing a control group for sleep studies. *Neuropsychopharmacology*, 2003; 3: 558-561.
- 76 Deutsche Gesellschaft für Neurologie. Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) - DGN Leitlinie, 2002.
- 77 Phillips, B, Hening, W, Britz, P & Mannino, D. Prevalence and correlates of restless legs syndrome: results from the 2005 National Sleep Foundation Poll. *Chest*, 2006; 1: 76-80.
- 78 Grote, L, Heitmann, J, Penzel, T et al. Arterial hypertension and sleep apnoea: effect of the angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor cilazapril on continuously measured blood pressure during sleep and wakefulness. *J. Sleep Res.*, 1995; 4S1: 112-116.
- 79 Grote, L, Heitmann, J, Kohler, U, Ploch, T, Penzel, T & Peter, JH. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition [Cilazapril] on blood pressure recording in hypertensive obstructive sleep apneic patients. *Blood Press*, 1997; 4: 235-241.
- 80 Pelttari, LH, Hietanen, EK, Salo, TT, Kataja, MJ & Kantola, IM. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am. J. Hypertens.*, 1998;3 Pt 1: 272-279.
- 81 Calverley, PM & Rees, K. Systemic arterial blood pressure during obstructive sleep apnoea. *J. Sleep Res.*, 1995; 4S1: 93-96.
- 82 Yoon, IY & Jeong, DU. Degree of arousal is most correlated with blood pressure reactivity during sleep in obstructive sleep apnea. *J. Korean Med. Sci.*, 2001; 6: 707-711.
- 83 Bloom, HG, Ahmed, I, Alessi, CA et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2009; 5: 761-789.
- 84 Caples, SM, Gami, AS & Somers, VK. Obstructive sleep apnea. *Ann. Intern. Med.*, 2005; 3: 187-197.
- 85 Young, T, Shahar, E, Nieto, FJ et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch. Intern. Med.*, 2002; 8: 893-900.
- 86 Levy, P, Pepin, JL, Malauzat, D, Emeriau, JP & Leger, JM. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep*, 1996; 3 Suppl: S29-S38.

- 87 Unruh, ML, Redline, S, An, MW et al. Subjective and objective sleep quality and aging in the sleep heart health study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2008; 7: 1218-1227.
- 88 Gami, AS, Caples, SM & Somers, VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol. Metab Clin. North Am.*, 2003; 4: 869-894.
- 89 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; 20: 2408-2413.
- 90 Romero-Corral, A, Caples, SM, Lopez-Jimenez, F & Somers, VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*, 2010; 3: 711-719.
- 91 Ramar, K & Caples, SM. Cardiovascular consequences of obese and nonobese obstructive sleep apnea. *Med. Clin. North Am.*, 2010; 3:465-478.
- 92 Resnick, HE, Redline, S, Shahar, E et al. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care*, 2003; 3: 702-709.
- 93 Lavie, P, Herer, P & Hoffstein, V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*, 2000; 7233: 479-482.
- 94 Bullinger, M & Kirchberger, I. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. Göttingen, 1998: 65-73.
- 95 Fiorentini, A, Valente, R, Perciaccante, A & Tubani, L. Sleep's quality disorders in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Cardiol.*, 2007; 2: E50-E52.
- 96 Bausmer, U, Gouveris, H, Selivanova, O, Goepel, B & Mann, W. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.*, 2010.
- 97 Wong, KK, Marshall, NS, Grunstein, RR, Dodd, MJ & Rogers, NL. Comparing the neurocognitive effects of 40 h sustained wakefulness in patients with untreated OSA and healthy controls. *J. Sleep Res.*, 2008; 3: 322-330.
- 98 Cheshire, K, Engleman, H, Deary, I, Shapiro, C & Douglas, NJ. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch. Intern. Med.*, 1992; 3: 538-541.

- 99 Stradling, JR, Barbour, C, Glennon, J, Langford, BA & Crosby, JH. Which aspects of breathing during sleep influence the overnight fall of blood pressure in a community population? *Thorax*, 2000; 5: 393-398.
- 100 Loreda, JS, Ziegler, MG, Ancoli-Israel, S, Clausen, JL & Dimsdale, JE. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. *Chest*, 1999; 3: 655-659.
- 101 Smith, R, Veale, D, Pepin, JL & Levy, P. Autonomic nervous system and sleep apnea syndromes. *Rev. Mal Respir.*, 2000; S51-S67.
- 102 Usui, K, Bradley, TD, Spaak, J et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2005; 12: 2008-2011.
- 103 Shepard JW. Hemodynamics in obstructive sleep apnea. In: Fletcher EC. *Abnormalities of Respiration During Sleep.*, Grume and Stratton, Orlando, FL, 1986:39-62.
- 104 van den Aardweg, JG & Karemaker, JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J. Appl. Physiol*, 1992; 3: 821-827.
- 105 Ringler, J, Basner, RC, Shannon, R et al. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J. Appl. Physiol*, 1990; 6: 2143-2148.
- 106 Davies, RJ, Belt, PJ, Roberts, SJ, Ali, NJ & Stradling, JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J. Appl. Physiol*, 1993; 3: 1123-1130.
- 107 Schneider, H, Schaub, CD, Chen, CA et al. Effects of arousal and sleep state on systemic and pulmonary hemodynamics in obstructive apnea. *J. Appl. Physiol*, 2000; 3: 1084-1092.
- 108 Trinder, J, Kleiman, J, Carrington, M et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J. Sleep Res.*, 2001; 4: 253-264.
- 109 Garpestad, E, Ringler, J, Parker, JA, Remsburg, S & Weiss, JW. Sleep stage influences the hemodynamic response to obstructive apneas. *Am. J. Respir. Crit Care Med.*, 1995; 1: 199-203.
- 110 Legramante, JM, Marciani, MG, Placidi, F et al. Sleep-related changes in baroreflex sensitivity and cardiovascular autonomic modulation. *J. Hypertens.*, 2003; 8: 1555-1561.

7 Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Merkmale der Versuchsteilnehmer	32
Tab. 2:	Body mass index (BMI) der Versuchsteilnehmer	33
Tab. 3:	Blutdruck der Versuchsteilnehmer am Tag der Aufnahme	34
Tab. 4:	Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) der Versuchsteilnehmer	35
Tab. 5:	Gegenüberstellung Hypertonie und OSA Kategorie	35
Tab. 6:	Gegenüberstellung Hypertonie und Arousalhäufigkeit.....	36
Tab. 7:	Interpretation der Lebensqualität	40
Tab. 8:	Interpretation der Tagesschläfrigkeit.....	42
Tab. 9:	Häufigkeit des Einschlafens und OSA Kategorie	43
Tab. 10:	OSA Schweregrad und Arousalhäufigkeit.....	47
Tab. 11:	Häufigkeit der einzelnen Arousaltypen in beiden Gruppen	48
Tab. 12:	Blutdruck und Herzfrequenz vor und nach den Arousal.....	49
Tab. 13:	Vergleich der Blutdruck- und Herzfrequenzänderung vor und nach den Arousal bei den OSA-Patienten	50
Tab. 14:	Vergleich der Blutdruck- und Herzfrequenzänderung vor und nach den Arousal bei den Schlafgesunden	51
Tab. 15:	Veränderung des höchsten MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	54
Tab. 16:	Veränderung des niedrigsten MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	56
Tab. 17:	Veränderung des höchsten MAD im jeweiligen Schlafstadium.....	58
Tab. 18:	Veränderung des niedrigsten MAD im jeweiligen Schlafstadium.....	60
Tab. 19:	Veränderung der höchsten HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	64
Tab. 20:	Veränderung der niedrigsten HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	66
Tab. 21:	Veränderung der höchsten HF im jeweiligen Schlafstadium.....	68
Tab. 22:	Veränderung der niedrigsten HF im jeweiligen Schlafstadium.....	70

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Schlaf-EEG mit kortikalem Arousal aus dem Schlafmedizinischen Zentrum der Charité	13
Abb. 2:	Portapres-System für die nichtinvasive fingerarterielle Blutdruckmessung	25
Abb. 3:	30 Sekundenfenster der Polysomnographie - Allgemein	26
Abb. 4:	30 Sekundenfenster der Polysomnographie - Analyse	26
Abb. 5:	Körperliche Summenskala des SF 12.....	37
Abb. 6:	Psychische Summenskala des SF 12.....	38
Abb. 7:	PSQI	39
Abb. 8:	FOSQ	40
Abb. 9:	ESS	41
Abb. 10:	Häufigkeit des Einschlafens und OSA Kategorie	43
Abb. 11:	Darstellung des ersten Durchganges des PVT-Testes	44
Abb. 12:	Boxplots der mittleren Reaktionszeiten des PVT	45
Abb. 13:	Mittelwert der mittleren Reaktionszeiten des PVT	46
Abb. 14:	OSA Schweregrad und der Arousalhäufigkeit	47
Abb. 15:	Häufigkeit der einzelnen Arousaltypen in beiden Gruppen	48
Abb. 16:	Veränderung des höchsten MAD nach dem Auftreten der Arousal	52
Abb. 17:	Veränderung des niedrigsten MAD nach dem Auftreten der Arousal	53
Abb. 18:	Veränderung des höchsten MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	55
Abb. 19:	Veränderung des niedrigsten MAD nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	57
Abb. 20:	Veränderung des höchsten MAD im jeweiligen Schlafstadium	59
Abb. 21:	Veränderung des niedrigsten MAD im jeweiligen Schlafstadium	61
Abb. 22:	Veränderung der höchsten HF nach dem Auftreten der Arousal	62
Abb. 23:	Veränderung der niedrigsten HF nach dem Auftreten der Arousal	63
Abb. 24:	Veränderung der höchsten HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	65
Abb. 25:	Veränderung der niedrigsten HF nach dem Auftreten der unterschiedlichen Arousaltypen	67
Abb. 26:	Veränderung der höchsten HF im jeweiligen Schlafstadium	69
Abb. 27:	Veränderung der niedrigsten HF im jeweiligen Schlafstadium	71
Abb. 28:	Gleichzeitige Veränderung des höchsten MAD und der höchsten HF	72
Abb. 29:	Gleichzeitige Veränderung des niedrigsten MAD und der niedrigsten HF	73

Abb. 30: Beziehung zwischen der Differenz der höchsten MAD und der Differenz der höchsten HF	74
Abb. 31: Beziehung zwischen der Differenz des niedrigsten MAD und der Differenz der niedrigsten HF	75

9 Bisherige Publikationen

Auszüge der Arbeit wurden auf folgenden Kongressen (inklusive: Abstracts, Poster) vorgestellt:

DGSM, Bremen - Oktober 2010: „Occurrence of EEG Arousals and Autonomic Arousals in OSA Patients and in Healthy Volunteers”

20th Congress of the European Sleep Research Society, Lissabon - September 2010: „Occurrence of Autonomic Arousals during Sleep in Patients with Obstructive Sleep Apnea and in Healthy Volunteers”

ESGCO, Berlin - April 2010: „Relationship between EEG Arousals and Autonomic Arousals during sleep”

International Workshop on Physiological Networks, Rauschholzhausen - Juni 2009: „Clinical trials and experiments of physiological networks: Visual Analysis of Autonomic Arousal”

Artikel:

Der Artikel „Definition and importance of autonomic arousal in patients with sleep disordered breathing” ist in Vorbereitung.

10 Danksagung

Die Daten für die vorliegende Arbeit wurden von Juni 2007 bis September 2008 im Schlafmedizinischen Zentrum der Charité und im Berliner Forschungsinstitut „Advanced Sleep Research GmbH“ im Rahmen der Daphnet-Studie erhoben. Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Thomas Penzel, der stets Zeit für Rückfragen und anregende Unterstützungen fand.

Ganz herzlich möchte ich ebenfalls meiner Betreuerin Dr. med. Dana Buck für ihre außergewöhnlich gute Begleitung und Unterstützung danken. Diese Zusammenarbeit half sehr, die Übersicht und die Datenfülle im Griff zu behalten.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dipl.-Ing. Martin Glos für seine tatkräftige Unterstützung bei technischen Schwierigkeiten und bei den Auswertungen bedanken. Mein weiterer Dank gilt den MTAs Beate Diecker, Karin Reichel und Claudia Biro, die bei der Datenauswertung halfen. Ich möchte mich bei der Sekretärin Grit Buch für ihre Mithilfe in organisatorischen Fragen bedanken. Den Schwestern, Nachtwachen und weiteren Mitarbeitern der beiden Schlaflabore möchte ich ebenfalls für ihre Hilfe danken.

Ramona Scheufele vom Biometrischen Institut der Charité danke ich für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein riesengroßes Dankeschön für die großartige Unterstützung und Begleitung im Studium sowie während der Dissertation gehört meiner Familie und meinen Freunden.

Letztendlich möchte ich mich noch recht herzlich bei den Patienten und Probanden bedanken, ohne die diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Dissertation nicht veröffentlicht.

12 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Wibke Klaus, dass die vorliegende Dissertationsschrift „Definition und Bedeutung autonomer Arousal bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe und bei Schlafgesunden“ von mir selbst und ohne die Hilfe Dritter verfasst wurde. Sie stellt auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten dar. Ich versichere, nur die angegebenen Hilfsmittel und Literaturquellen genutzt zu haben. Weder diese noch eine Arbeit mit dem gleichen Titel wurde zuvor an einer Hochschule als Medizindissertation eingereicht.

Ort, Datum

Unterschrift

13 Fragebögen

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet 1	Sehr gut 2	Gut 3	Weniger gut 4	Schlecht 5
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben					

Im Folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.			
<i>Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?</i>	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
2. mittelschwere Tätigkeiten , z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
3. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen auf Grund Ihrer körperlichen Gesundheit</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?	Ja	Nein
4. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
5. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2

Hatten Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen auf Grund seelischer Probleme</i> irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?	Ja	Nein
6. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
7. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

	Überhaupt nicht	Ein bißchen	Mäßig	Ziemlich	Sehr
8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	1	2	3	4	5

In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen <i>in den vergangenen 4 Wochen</i> gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die seinem/ihrer Befinden am ehesten entspricht).	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
Wie oft waren Sie <i>in den vergangenen 4 Wochen</i>						
9. ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
10. ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
11. ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
12. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw. beeinträchtigt)?	1	2	3	4	5

Vielen Dank.

Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)

1

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
 Weniger als einmal pro Woche
 Einmal oder zweimal pro Woche
 Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. **Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. **Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. **Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?**

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. **Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?**

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) **Lautes Schnarchen**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) **Lange Atempausen während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) **Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter: _____ Jahre

Körpergröße:

Gewicht:.....

Geschlecht: weiblich
 männlich

Beruf:
 Schüler/Student(in)
 Arbeiter(in)

Rentner(in)
 selbständig
 Angestellte(r)
 arbeitslos/ Hausfrau(mann)

Schlaf-Apnoe und die Wichtigkeit der Behandlung

Ihr Schlafspezialist hat Ihnen zur Behandlung von Schlaf-Apnoe eines der Geräte zur druckunterstützten Beatmung von Respicronics verschrieben. Diese weit verbreitete Erkrankung bewirkt einen unruhigen Schlaf und führt zu anderen ernsthaften Beeinträchtigungen, die Ihre Lebensqualität mindern oder sogar lebensbedrohlich sein können. Wenn Schlaf-Apnoe nicht behandelt wird, fühlen Sie sich tagsüber müde oder schläfrig und sind stärker gefährdet im Hinblick auf:

- Geringere Lebensqualität
- Bluthochdruck
- Herzerkrankungen und Herzinfarkt
- Schlaganfall
- Durch Müdigkeit entstehende Auto- und Arbeitsunfälle

Fragebogen zu den funktionalen Auswirkungen von Schlaf (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire - FOSQ)¹

Der FOSQ ist ein Fragebogen zur Ermittlung der „Lebensqualität“ von Personen, die unter Schlafstörungen leiden. Aus den Ergebnissen können medizinische Fachleute ersehen, inwiefern die Therapie Ihre Lebensqualität verbessert. Durch regelmäßiges Ausfüllen des Fragebogens können Sie uns wichtige Informationen über die Wirksamkeit Ihrer Behandlung liefern.

¹Terri E. Weaver, et al. (1997). An instrument to measure Functional Status Outcomes for Disorders of excessive sleepiness. *Sleep*, 20(10):835-843.

Anweisungen zum Ausfüllen des Fragebogens

Wenn in diesem Fragebogen die Begriffe „schläfrig“ oder „müde“ verwendet werden, wird damit das Gefühl beschrieben, dass Sie Ihre Augen nicht offen halten können, Ihr Kopf schwer wird und Sie einschlafen möchten oder dass Sie das dringende Bedürfnis haben, ein Nickerchen zu machen. Diese Begriffe beziehen sich nicht auf die Art der Müdigkeit oder Erschöpfung, die Sie nach einer sportlichen Aktivität empfinden.

Die Fragen in diesem FOSQ-Fragebogen werden mithilfe der Zahlen 0 bis 4 beantwortet.

Antwortskala

0 = Ich tue dies aus anderen Gründen nicht

1 = Ja, extrem

2 = Ja, ziemlich

3 = Ja, etwas

4 = Nein

Bitte kreisen Sie die jeweils richtige Nummer im Anschluss an die einzelnen Fragen ein.

Geben Sie den ausgefüllten Fragebogen anweisungsgemäß Ihrem medizinischen Betreuer zurück.

FOSQ Fragebogen „Lebensqualität“

www.respicronics.com



Kundendienst: 1-724-367-4000 oder
Respicronics Deutschland +49 8152 93060
Respicronics Europe +33 1 55 60 19 80
Respicronics Asia Pacific +852-234-342-18

©2003 Respicronics, Inc. 1004553 UK 1/21/03

- FRAGE 1. Füllt es Ihnen im Allgemeinen schwer, sich auf Ihre Aktivitäten zu konzentrieren, weil Sie schläfrig oder müde sind?
1 2 3 4
- FRAGE 2. Füllt es Ihnen im Allgemeinen schwer, sich an Dinge zu erinnern, weil Sie schläfrig oder müde sind?
1 2 3 4
- FRAGE 3. Füllt es Ihnen schwer, Ihre Mahlzeiten zu beenden, weil Sie schläfrig oder müde sind?
1 2 3 4
- FRAGE 4. Füllt Ihnen die Beschäftigung mit einem Hobby (z.B. Nähen, Beschäftigung mit Sammlungen, Gartenarbeit) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 5. Fallen Ihnen Hausarbeiten (z.B. Putzen, Wäsche waschen, Müll hinausbringen, Reparaturarbeiten) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 6. Füllt Ihnen das Autofahren auf kurzen Strecken (weniger als 160 km) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 7. Füllt Ihnen das Autofahren auf langen Strecken (mehr als 160 km) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 8. Fallen Ihnen Besorgungen schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind, um Auto zu fahren oder öffentliche Transportmittel zu benutzen?
0 1 2 3 4
- FRAGE 9. Füllt es Ihnen schwer, Geldgeschäfte und Schreibarbeiten zu erledigen (z.B. Ausstellen von Schecks, Bezahlen von Rechnungen, Buchführung, Ausfüllen von Steuerformularen usw.), weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 10. Füllt Ihnen die Ausübung Ihrer bezahlten oder ehrenamtlichen Tätigkeit schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4

- FRAGE 11. Fallen Ihnen Telefongespräche schwer, weil Sie dabei schläfrig oder müde werden?
0 1 2 3 4
- FRAGE 12. Füllt es Ihnen schwer, sich zu unterhalten, wenn Sie von Ihrer Familie oder von Freunden besucht werden, weil Sie dabei schläfrig oder müde werden?
0 1 2 3 4
- FRAGE 13. Füllt es Ihnen schwer, sich zu unterhalten, wenn Sie Ihre Familie oder Freunde besuchen, weil Sie dabei schläfrig oder müde werden?
0 1 2 3 4
- FRAGE 14. Füllt Ihnen die Erledigung von Dingen für Ihre Familie oder für Freunde schwer, weil Sie zu schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 15. Ist die Beziehung zu Ihrer Familie, Freunden oder Arbeitskollegen belastet, weil Sie schläfrig oder müde sind?
1 2 3 4
- FRAGE 16. Füllt es Ihnen schwer, Gymnastik oder Sport zu treiben, weil Sie zu schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 17. Füllt es Ihnen schwer, einen Film oder ein Video anzusehen, weil Sie zu schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 18. Finden Sie kein Vergnügen an Theateraufführungen oder Vorträgen, weil Sie zu schläfrig oder müde werden?
0 1 2 3 4
- FRAGE 19. Können Sie Konzerte nicht genießen, weil Sie schläfrig oder müde werden?
0 1 2 3 4
- FRAGE 20. Füllt es Ihnen schwer fernzusehen, weil Sie schläfrig oder müde werden?
0 1 2 3 4
- FRAGE 21. Füllt es Ihnen schwer, an Gottesdiensten, Treffen, Gruppen- oder Vereinsaktivitäten teilzunehmen, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4

- FRAGE 22. Füllt es Ihnen schwer, abends so aktiv zu sein, wie Sie gerne wärren, weil Sie schläfrig oder müde werden?
1 2 3 4
- FRAGE 23. Füllt es Ihnen schwer, morgens so aktiv zu sein, wie Sie gerne wärren, weil Sie schläfrig oder müde werden?
1 2 3 4
- FRAGE 24. Füllt es Ihnen schwer, am Nachmittag so aktiv zu sein, wie Sie gerne wärren, weil Sie schläfrig oder müde werden?
1 2 3 4
- FRAGE 25. Füllt es Ihnen schwer, mit Altersgenossen mitzuhalten, weil Sie schläfrig oder müde sind?
1 2 3 4
- FRAGE 26. Verwenden Sie bitte die folgende Skala. Wie würden Sie Ihr allgemeines Aktivitätsniveau einstufen?
1 = Sehr gering; 2 = Gering;
3 = Mittel; 4 = Hoch
- FRAGE 27. Ist die intime oder sexuelle Beziehung mit Ihrem Partner belastet, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 28. Ist Ihr Wunsch nach Intimität oder Sex beeinträchtigt, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 29. Ist Ihre sexuelle Erregbarkeit beeinträchtigt, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4
- FRAGE 30. Ist Ihre Orgasmushäufigkeit beeinträchtigt, weil Sie schläfrig oder müde sind?
0 1 2 3 4

Die FOSQ-Fragen sind damit abgeschlossen.
Bitte geben Sie den ausgefüllten Fragebogen anweisungsgemäß an Ihren medizinischen Betreuer zurück.

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

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

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

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

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

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

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

Fragebogen

Schlafgesunde

Telefon. Visite

Pat.-Nr.: _____

Name: _____

Alter: _____

Geschlecht: _____

Herkunft: _____

Tätigkeit: _____

Schichtdienst? _____

In den letzten 4 Wochen 3 Zeitzonen übersprungen? _____

<u>Begleiterkrankungen:</u>	Ja	Nein	Wenn ja, welche?
Herz-Kreislauf	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Lungenerkr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Schilddrüsenerkr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Neurol./Psych. Erkr	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
HNO-Erkr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Allergien	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Blutfettwerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Rheumatolog. Erkr.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
Sonstiges?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Medikamenteneinnahme:

Raucheranamnese: Wenn ja, seit wann? _____
Was? _____
Wieviel pro Tag? _____

Koffein: Genuss koffeinhaltiger Getränke? _____
Was? _____
Wieviel pro Tag? _____

Alkohol: Genuss alkoholhaltiger Getränke? _____
Was? _____
Wieviel pro Woche? _____

Schlafanamnese:

- Finden Sie Ihren Schlaf erholsam? Ja Nein
- Wie ist Ihr Tagesbefinden? Sehr gut Gut Mittelmäßig Schlecht
- Machen Sie regelmäßig Mittagschlaf? Ja Nein Unregelmäßig
- Fühlen Sie sich morgens nach dem Aufstehen ausgeruht? Ja Nein
- Schlafen Sie tagsüber in monotonen Situationen ein? Ja Nein
- Haben Sie Probleme mit dem Ein- und/oder Durchschlafen? Ja Nein
- Wie lange brauchen Sie zum Einschlafen? _____
- Wie viel Stunden schlafen Sie pro Nacht im Durchschnitt? _____
- Wie oft wachen Sie nachts auf? _____ Gründe (Toilette)? _____
- Nach Erwachen in der Nacht, wie lange brauchen Sie zum wieder einschlafen? _____
- Wann gehen Sie zu Bett? _____ Wann stehen Sie morgens auf? _____
- Schnarchen Sie? Ja Nein
- Waren Sie bereits in schlafmedizinischer Behandlung? Ja Nein
- Nehmen Sie Schlaf unterstützende Medikamente ein? Ja Nein

Wenn ja, welche?

- Haben Sie tagsüber unruhige Beine/Bewegungsdrang in den Beinen? Ja Nein

(in Ruhesituationen, eher nachmittags oder abends, bei Bewegung besser)