

## 1. Einleitung

Die historische Schlafmedizin wurde allein von Beobachtungen geprägt. Sie wird zunächst in einem kurzen Überblick dargestellt. Die heutige moderne Schlafmedizin ist ein interdisziplinäres Teilgebiet in der Medizin. Sie erfuhr im 20. Jahrhundert durch die Entwicklung moderner Analysegeräte einen gewaltigen Aufschwung. So können heute verschiedene Ursachen für einen gestörten Schlaf erkannt und deren Auswirkungen auf den Menschen in vielen Zügen erfasst werden. Auf dem Gebiet der schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) haben intensive Forschungen zu weitreichenden Erkenntnissen geführt. Man hat erkannt, welche Auswirkungen SBAS auf die Gesundheit des Menschen hat und welche Bedeutung eine frühzeitige Diagnostik für eine erfolgreiche Therapie besitzt. Ziel der Arbeit ist es, die Qualität der transthorakalen, atemabhängigen Impedanzmessung für das Erkennen von respiratorischen Ereignissen bei SBAS durch einen Vergleich mit dem Goldstandard der Polysomnographie (PSG) zu bestimmen.

### 1.1 Die historische Schlafmedizin

Von alters her wurde der Schlaf als ein Zustand einer allgemeinen Reduktion der Körperfunktionen betrachtet, als Ruheperiode des passiven Wegsinkens aus den physischen und psychischen Aktivitäten des Wachseins. In der griechischen Mythologie sind Hypnos, der Gott des Schlafes, und Thanatos, die Verkörperung des Todes, Zwillinge. Sie sind die Söhne der Nyx, Göttin der Nacht. Für die Germanen waren Schlaf und Tod Geschwister, beide wurden als „Sendbote“ (Sandmann) bezeichnet. Das Wort „Schlaf“ ist altgermanischen Ursprungs und bedeutet „schlapp werden“. Es ist mit dem Eigenschaftswort „schlaff“ verwandt. Von dem Wort „Schlaf“ abgeleitete Begriffe sind unter anderem „Entschlafen“ als Umschreibung für „Sterben“ oder etwas „beschlafen“ oder „überschlafen“, etwas bis zum nächsten Tag überdenken. Frühe Erklärungsversuche für den Schlaf stammen unter anderem von dem griechischen Arzt und Begründer der Erfahrungswissenschaft Hippokrates (460-377 v. Chr.) [28] und dem Philosophen und Naturforscher Aristoteles (384-322 v. Chr.). [27] Die geschichtliche Entwicklung der Schlafmedizin ist eindrucksvoll bei Lavie dargestellt. Danach sieht Aristoteles in seiner Philosophie die Welt des Alltags im Rahmen einer sich „erklärenden“ Theorie und eines entsprechenden Systems von Aussagen. Nach seiner formalen Logik liegt die unmittelbare Schlafursache in der aufgenommenen Nahrung, von der er annahm, sie gebe Ausdünstungen in die Adern ab. Diese Dünste würden dann von der Lebenswärme in den Kopf getrieben, sammelten sich dort an, und verursachten Schläfrigkeit. Er definierte den Schlaf als ergänzendes Gegenstück zum Wachzustand und erkannte, dass der Schlaf dazu dient die Intaktheit und Funktionsfähigkeit des Organismus zu erhalten und die Wahrnehmungsfähigkeit zu regenerieren. Hippokrates schloss aus der Abkühlung der Gliedmaßen, dass der Schlaf auf der Flucht von Blut und Wärme in das Innere des Körpers beruht. Alexander von Aphrodisias (um 200 n. Chr.) proklamierte, dass der Körper durch die Ermüdung ausgetrocknet werde und dadurch an Wärme verliere, was schließlich zum Schlaf führe.

Die Entwicklung der Naturwissenschaften führte im 19. Jahrhundert zu Erklärungsansätzen, die auf physiologische und chemische Beobachtungen zurückzuführen waren.

Im Jahre 1913 veröffentlichte der französische Wissenschaftler Pieron das Buch „Le probleme physiologique du sommeil“, welches die erste Publikation ist, die den Schlaf unter physiologischen Gesichtspunkten untersucht. Der Bonner Physiologe Pflügler sieht die Ursache des Schlafes in der verminderten Aufnahme von Sauerstoff in die „lebenden Gehirnmoleküle“. Der Physiologe Kohlschütter stellte durch Weck-Experimente fest, dass der Schlaf in den ersten Stunden am tiefsten ist und später oberflächlicher wird. Aus dieser Erkenntnis entwickelte er eine „ideale Schlafkurve“. Erste Beschreibungen von SBAS stammen aus dem späten 18. und frühen 19. Jahrhundert, gerieten dann aber für lange Zeit in Vergessenheit. [40]

## 1.2 Die moderne Schlafforschung

Den Grundstein für die moderne Schlafmedizin legte im Jahre 1929 der Psychiater Berger (Jena) durch seine Arbeit über das Elektroenzephalogramm (EEG). Seine Forschungen beruhen auf der Messung von spontanen bioelektrischen Spannungsschwankungen der Hirnrinde während des Schlafes. Der Schlaf wurde so einer unabhängigen, replizier- und quantifizierbaren Beschreibung zugänglich gemacht. [10] Auf den Ergebnissen Bergers aufbauend, ordnen Loomis et al. (1937) den auftretenden EEG Veränderungen im Schlaf bestimmte Tiefen zu. Sie schaffen damit eine Stadieneinteilung, welche die Grundlage der heutigen Schlafforschung ist. Sie stellen fest, dass die Frequenz der Hirnstromkurven mit zunehmender Schlaftiefe abnimmt, während sich deren Schwingungsweite (Amplitude) vergrößert. [47]

Im Jahre 1953 entdecken Aserinsky und Kleitmann das Auftreten von periodischen Augenbewegungen während des Schlafes. Diese wurden als REM Schlaf (rapid eye movement) dem non REM Schlaf gegenübergestellt. [4] Im Jahre 1957 beschreiben Kleitmann und Dement den engen Zusammenhang zwischen den REM Phasen und den Träumen. [16] Neue Ergebnisse zeigen, dass der REM Schlaf nicht mit dem Traumschlaf gleichzusetzen ist. Vielmehr wird in allen Schlafstadien geträumt, doch die Erinnerung an diese Träume ist vor allem beim Wecken aus dem REM Schlaf stärker. [79]

Heute nutzt man für die Beschreibung des Schlafes die Rhythmen und Graphoelemente von EEG, Elektrookkulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG), welche nach den Regeln von Rechtschaffen und Kahles bewertet werden. Innerhalb einer Expertenkommission stellten sie im Jahre 1967 Richtlinien auf, die den Schlaf, unter Berücksichtigung verschiedener Biosignale, in 6 verschiedene Stadien einteilen. Die Bewertung von Polysomnographien (PSG) ist dadurch standardisiert und vergleichbar. [67]

Die Biosignale der Patienten wurden früher durch Papierschreiber aufgezeichnet. Eine achtstündige Aufzeichnung mit einer Papiergeschwindigkeit von 10 mm/s ergibt eine Papierlänge von 288 m. Dies entspricht 960 DIN A4 Seiten im Längsformat. Die heutige Einteilung in Epochen zu je 30 Sekunden beruht auf der Aufzeichnungslänge einer DIN A4 Seite. Es ist eine willkürliche Einteilung. In den letzten 10 Jahren hat sich die Untersuchung des Schlafes stark vereinfacht. Digitale Aufzeichnungsverfahren mittels Computer haben die Papierschreiber inzwischen vollkommen verdrängt. Die Vorteile liegen in der Platzersparnis bei der Datensicherung, der besseren Auswertmöglichkeiten und in der leichteren Handhabung der Geräte. Es lassen sich die Daten von bis zu 10 PSG zu je 8

Stunden Dauer auf einer preiswerten CD-Rom brennen. Die Auswertung kann computer-gestützt erfolgen und nachträglich ediert werden. Verschiedene Filtersysteme sind in den Computersystemen verfügbar und erlauben eine präzise Diagnostik. Trotz der technischen Fortschritte ist das Grundprinzip der PSG gleich geblieben. Die Auswertung der Daten basiert weiterhin auf den ersten Grundregeln von Rechtschaffen und Kahles. Heute versucht man hauptsächlich die Regeln den modernen Gegebenheiten anzupassen, um die Qualität und Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu verbessern. [81]

Im Jahre 1975 wurde in den USA die Association of Sleep Disorders Centers (ASDC) gegründet. Ihre Aufgaben bestehen in der Verbesserung der Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen durch die Definition von Standards. In Deutschland wurde erst 1987 die Arbeitsgemeinschaft klinischer Schlafzentren (AKS) gegründet, welche identische Zielsetzungen hat wie die ASDC. Unter ihrem heutigen Namen „Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung“ (DGSM) ist sie das Oberhaupt der deutschen Schlafforschung. Sie ist für die Ausarbeitung von Standards für die Durchführung von Schlafuntersuchungen, Aufzeichnungen und Auswertungen zuständig. Sie stützt sich weitgehend auf die Empfehlungen der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen und Empfehlungen der ASDC. [17, 2]

### **1.3 Epidemiologie der schlafbezogenen Atmungsstörungen**

Schlafbezogene Atmungsstörungen gehören zu der Gruppe der intrinsischen Schlafstörungen. Zu dieser Gruppe zählt das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS), das zentrale Schlafapnoesyndrom (ZSAS) und das zentrale alveoläre Hyperventilationssyndrom (ZAHS). Das OSAS wird häufig synonym verwandt mit Schlafapnoesyndrom und Picknick Syndrom. Heute spricht man oft nicht mehr vom OSAS, sondern verwendet den Begriff des obstruktiven Schlafapnoe Hypopnoe Syndroms (OSAHS). Ursache hierfür ist, dass die nächtlichen Hypopnoe die gleichen Auswirkungen auf den Organismus zeigen wie Apnoe alleine. In der Gruppe der intrinsischen Schlafstörungen ist das OSAHS mit Abstand am häufigsten. [12, 39] Das Schlafapnoesyndrom ist neben Asthma die zweithäufigste chronische Erkrankung der Atmung. [90]

Die Prävalenz von OSAHS beträgt in Studien 4 bis 8%. Dabei tritt ein Altersgipfel zwischen 40-59 Jahren auf. Insgesamt erkranken mehr Männer als Frauen. Die Ursache für die zum Teil stark schwankenden Prävalenzangaben liegt in den unterschiedlichen Kriterien für das Vorliegen von SBAS und im Design der Studien. Die Wisconsin Kohorten Studie ist eine der wichtigsten Studien über die Prävalenz von OSAS. In dieser Studie beträgt die Prävalenz von OSAS, unter alleiniger Berücksichtigung des Apnoe Index (AI) von  $>5/h$  als Krankheitskriterium, bei Männern 24% und bei Frauen 9%. Kombiniert man dieses Kriterium jedoch mit einer symptomatischen Tagesmüdigkeit, so sinkt die Prävalenz auf 4% bei Männern und 2% bei Frauen. [1, 91] In Studien mit deutscher Population liegt die Prävalenz bei 4 bis 6% mit einem Altersgipfel zwischen 45 bis 65 Jahren und einer Bevorzugung des männlichen Geschlechtes. [62, 21] Unbehandelte SBAS gehen einher mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko. Die erhöhte Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen führt zu einem erhöhten Risiko für Arbeitsunfälle [43, 45] und Verkehrsunfälle. In Großbritannien werden 20 bis 25% der Autounfälle mit vermehrter Müdigkeit in Verbindung gebracht. [33] Findley et al. zeigen, dass Patienten mit

OSAHS gegenüber gesunden Normalbürgern ein siebenfach erhöhtes Unfallrisiko im Straßenverkehr haben. [25] Unter einer konsequenten Therapie kann das Unfallrisiko jedoch signifikant gesenkt werden. [13, 26]

Daneben zeigen sich enge Beziehungen zwischen SBAS und kardiovaskulären Erkrankungen. Bei Patienten mit OSAS ist das Auftreten von Bluthochdruck, Angina Pectoris und Schlaganfällen mindestens um das Zweifache erhöht. [60, 41, 74, 57] Studien belegen sowohl den direkten Zusammenhang zwischen OSAS und Bluthochdruck [61, 15], als auch eine Senkung des Blutdrucks unter suffizienter nasaler Continuous Positive Airway Pressure Therapie (nCPAP) der OSAS. [22] Sehr wahrscheinlich ist auch der direkte Zusammenhang zwischen OSAS und ischämischen Herzerkrankungen [74, 57], Herzrhythmusstörungen [31] und Schlaganfällen. [8, 89]

Die Mortalitätsrate der OSA HS liegt bei zirka 6% bei einem Beobachtungszeitraum von 5 bis 8 Jahren. Patienten mit OSAHS und ohne Therapie haben eine signifikant höhere Mortalität als die allgemeine Bevölkerung. [32,54, 88, 42]

Wenn man in einer retrospektiv gematchten Studie Patienten mit OSAHS mit ihren OSAHS gesunden Partnern vergleicht, so ist festzustellen, dass die ersten fast doppelt so viele Leistungen aus dem Gesundheitssystem in Anspruch genommen haben. [69] In den USA beziffert die National Sleep Foundation (NSF) im Jahr 2001 den gesamtwirtschaftlichen Schaden durch Folgen von Schlafkrankheiten in Form von geringerer Produktivität, erhöhten medizinischen Ausgaben, Selbst- und Umweltschädigungen auf über 100 Millionen US-\$ pro Jahr. Die Krankheitskostenrechnung des statistischen Bundesamtes liefert Angaben darüber, wie stark die deutsche Volkswirtschaft durch bestimmte Krankheiten und deren Folgen belastet wird. Demnach entstehen durch Schlafstörungen, unter der Internationalen Klassifikation der Krankheiten (ICD-10) Nummer G. 47, Kosten in Höhe von 700 Millionen Euro jährlich (Stand 2002). [102]

Das statistische Bundesamt in Deutschland gibt einen Verlust von 5 Lebensjahren aufgrund von Schlafstörungen (ICD-10: G. 47) an. Der Verlust an Erwerbstätigkeitsjahren beträgt 3 Jahre. [101]

Die Kosten für die Behandlung von OSAHS in Form einer nCPAP Therapie sind bezogen auf die Folgekosten als gering anzusehen. Die Kosten für ein nCPAP Gerät belaufen sich auf zirka 2000 Euro. Folgekosten treten nur durch Verschleiß am Gerät auf, wenn man von den ambulant durchführbaren Therapiekontrollen absieht. Zur Zeit wird über das Procedere der Nachsorge diskutiert. Sicher ist jedoch die Notwendigkeit der Therapiekontrolle in regelmäßigen Abständen, da eine fortlaufend suffiziente Therapie angestrebt werden muss.

#### **1.4 Zielsetzung**

Nichtbehandelte SBAS stellen nicht nur ein Risiko für den Patienten dar, sondern führen auch zu erheblichen Kosten im Gesundheits- und Arbeitswesen. Der enge Zusammenhang von kardiovaskulären Erkrankungen und SBAS in Bezug auf gemeinsames Auftreten und gegenseitige Beeinflussung fordert ein Bestreben nach frühzeitiger Diagnose und Therapieeinleitung bei gefährdeten Patienten. Ein stationäres Schlaflabor gilt als Goldstandard für die Erfassung von SBAS. Es ist aber zugleich mit hohem personellen

Aufwand und Kosten verbunden. Deshalb steht es erst am Ende der Reihe von diagnostischen Verfahren, die für die Erfassung von SBAS zur Verfügung stehen.

Gründliche Anamnese, Fragebögen und ambulante Voruntersuchungen dienen der Selektion des Patientengutes. Man folgt üblicherweise dem in Kapitel 2.2 empfohlenen Stufenplan für die Diagnostik von SBAS.

Die Integration der transthorakalen Atemimpedanzmessung in das häufig angewandte Untersuchungsverfahren der LZ-EKG Messung fördert auf breiter Ebene die Früherkennung von SBAS Erkrankungen. Dies ist sinnvoll auf Grund der häufig bestehenden Koexistenz beider sich beeinflussenden Erkrankungen. Man verhindert die einseitige Therapie auf rein kardiovaskulärer Ebene. Der Patient kann bei SBAS positivem Befund zielstrebig einer weiterführenden Diagnostik in einem Schlaflabor zugeführt werden. Hierdurch werden einerseits Kosten für weitere Voruntersuchungen eingespart andererseits wird wertvolle Zeit für den Patienten gewonnen, da er nicht den langen Weg über seinen Hausarzt in ein Schlafmedizinisches Zentrum finden muss.

Ziel der Arbeit ist es zu ermitteln, inwieweit es mit einem System aus LZ-EKG und transthorakaler Atemimpedanzmessung möglich ist, respiratorische Ereignisse bei SBAS Patienten zu erkennen und eine valide Frühdiagnostik durchzuführen.

Für die Datenerhebung wird bei Patienten, die im Schlaflabor der Charité eine PSG erhalten, während der ersten therapiefreien PSG Untersuchungsnacht zusätzlich die transthorakale atemabhängige Impedanz durch ein mobiles Recordersystem gemessen. Die Bewertung des Signals der Impedanzmessung erfolgt unter standardisierten Bedingungen und festgelegten Kriterien für das Vorliegen von respiratorischen Ereignissen. Die Daten der PSG Aufzeichnung dienen als Referenzwerte und werden nach standardisierten Kriterien für das Vorliegen von respiratorischen Ereignissen parallel bewertet. Es folgt ein Vergleich und eine Diskussion der Auswertungsergebnisse der verschiedenen Messmethoden auf Ebene der Ereigniserkennung und der Patientenstatuserkennung. Diese Ergebnisse dienen der Einschätzung der Qualitäten der durchgeführten Studie und des zu überprüfenden Messverfahrens.