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

DISSERTATION

Auswirkungen der nächtlichen Hypoxie beim Patienten mit moderatem obstruktiven Schlafapnoesyndrom auf die Endothelfunktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

Von

Kolja Krieger

aus Landshut

Datum der Promotion: 11. Dezember 2015

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS 3

ZUSAMMENFASSUNG 7

ABSTRACT 9

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS 11

ABBILDUNGSVERZEICHNIS 13

TABELLENVERZEICHNIS 14

1. EINLEITUNG 15

1.1 ATMUNG UND SCHLAF 15

1.2 DAS OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOESYNDROM 17

1.2.1 DEFINITION 17

1.2.2 PATHOPHYSIOLOGIE 17

1.2.3 KLASSIFIKATION 19

1.2.4 RISIKOFAKTOREN 19

1.2.5 SYMPTOME 20

1.2.6 DIAGNOSTIK 22

1.2.7 THERAPIE 24

1.3 DAS ENDOTHEL 25

1.3.1 VASOAKTIVE SUBSTANZEN DES ENDOTHELS 25

1.3.2 SCHÄDIGUNG DES ENDOTHELS UND ENDOTHELIALE DYSFUNKTION 27

1.3.3 DIAGNOSTIK DER ENDOTHELIALEN DYSFUNKTION 28

1.3.4 FOLGEN EINER ENDOTHELIALEN DYSFUNKTION 29

1.3.5 ARTERIOSKLEROSE 29

2. FRAGESTELLUNG 30

3. STUDIENPOPULATION, GERÄTE UND METHODIK 32

3.1 FALLZAHL 32

3.2 DIE STUDIENTEILNEHMER 33

3.2.1 EINSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIENTEILNEHMER 33

3.2.2 AUSSCHLUSSKRITERIEN DER STUDIENTEILNEHMER 33

3.3 BESCHRÄNKUNG BEIM APNOE-HYPOPNOE-INDEX 34

3.4 REKRUTIERUNG 35

3.5 FRAGEBOGEN 36

3.6 MESSUNG DES PERIPHER ARTERIELLEN TONUS MITTELS ENDOPAT™ 37

3.6.1 AUFZEICHNUNG DER PULSWELLE 37

3.6.2 PRINZIP DER ENDOPAT™-MESSUNG 39

3.6.3 DER REAKTIVE HYPERÄMISCHE INDEX 40

3.6.4 DER AUGMENTATIONSINDEX 42

3.6.5 VERARBEITUNG DER ROHDATEN UND DOKUMENTATION 43

3.7 DIE KARDIORESPIRATORISCHE POLYSOMNOGRAPHIE 44

3.8 AUSWERTUNG DER KARDIORESPIRATORISCHEN POLYSOMNOGRAPHIE 45

3.9 STUDIENABLAUF UND PROTOKOLL 46

3.10 DOKUMENTATION DER ERGEBNISSE 48

4. ERGEBNISSE 49

4.1 OSA-GRUPPE UND KONTROLLGRUPPE 49

4.1.1 VERGLEICH APNOE-HYPOPNOE-INDEX UND OXYGEN DESATURATION INDEX 49

4.1.2 VERGLEICH DES ALTERS 49

4.1.3 VERGLEICH DER KARDIOVASKULÄREN RISIKOFAKTOREN 50

4.1.4 Vergleich der Ergebnisse der kardiorespiratorischen Polysomnographie 52

4.2 Die Endothelfunktion 53

4.2.1.Die mittlere Endothelfunktion 53

4.2.2 Die Endothelfunktion an Abend und Morgen 53

4.2.3 Zusammenhang zwischen Endothelfunktion und Apnoe-Hypopnoe-Index 55

4.3 Die Gefäßsteifigkeit 56

4.3.1.Die mittlere Gefäßsteifigkeit 56

4.3.2. Die Gefäßsteifigkeit am Abend und am Morgen 56

4.3.3 Zusammenhang zwischen Gefäßsteifigkeit und dem Apnoe-Hypopnoe-Index 60

4.4 Der Einfluss des Lebensalters auf die Ergebnisse 61

4.4.1 Korrelation des Alters mit der Endothelfunktion 61

4.4.2 Korrelation des Alters mit der Gefäßsteifigkeit 63

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse 65

5. DISKUSSION 66

5.1. Zusammenhang zwischen der gestörten Endothelfunktion und einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom 66

5.1.1. Schädigung des Endothels durch freie Sauerstoffradikale 66

5.1.2. Sympathikotonus und Endothelfunktion 66

5.1.3. Thorakaler Scherstress und Schäden am Endothel 67

5.2. Funktionsstörung des Endothels beim Patienten mit OSA 68

5.3. Veränderte Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit OSA 70

5.4. Der Einfluss des Alters auf die Endothelfunktion und die Gefäßsteifigkeit 72

5.5. Limitationen der Studie 73

6. LITERATURVERZEICHNIS 75

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG **85**

LEBENSLAUF **87**

VERÖFFENTLICHUNG **89**

DANKSAGUNG **90**

ANHANG **91**

Zusammenfassung

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom ist eine in der westlichen Welt häufige Erkrankung, die mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergeht. Es wird davon ausgegangen, dass durch Hypoxie, Sympathikuserhöhung und thorakalem Scherstress eine endotheliale Dysfunktion verursacht wird. Dennoch ist nicht abschließend geklärt, ob die obstruktive Schlafapnoe alleine für diese Tatsache verantwortlich sein kann oder ob ein Zusammenhang aufgrund der häufigen Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Adipositas) lediglich so erscheinen mag.

In dieser Arbeit wurde versucht, mit einer nicht-invasiven Methode die Auswirkungen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms auf das vaskuläre Endothel zu beurteilen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die Studienteilnehmer neben einer obstruktiven Schlafapnoe keine weiteren Erkrankungen hatten, um mögliche Fehlerquellen ausschließen.

Es wurden zwei Gruppen untersucht, wobei die ausschließlich männlichen Teilnehmer zwischen 18 und 65 Jahren sein sollten und keine kardiovaskulären Nebenerkrankungen haben durften. Die OSA-Gruppe mit 38 Teilnehmern sollte einen AHI von >5/h haben (AHI: 24,00/h ± 22,4/h), die Kontrollgruppe mit 34 Teilnehmern sollte einen AHI von ≤5/h (AHI: 2,1/h ± 1,4/h). Bei jeweils gleichen Untersuchungsbedingungen erfolgte eine abendliche Messung der Endothelfunktion und der Gefäßsteifigkeit mittels Fingerplethysmographie (EndoPAT™ 2000, Itamar). Im Anschluss wurde eine mindestens 6-stündige kardiorespiratorische Polysomnographie durchgeführt, um unmittelbar nach Wecken des Probanden eine zweite EndoPAT™-Messung durchzuführen. Es herrschten stets gleiche Bedingungen für beide Gruppen, die Messmethode wurde standardisiert für jeden Probanden genau gleich durchgeführt. Mittels der EndoPAT™-Messung wurde der RHI als Parameter für die endotheliale Funktion gemessen, der Augmentationsindex wurde als Parameter für die Gefäßsteifigkeit gemessen. Die Berechnung der jeweiligen Werte erfolgte durch die geräteeigene Software (Itamar). Die Ergebnisse der Polysomnographie wurden durch medizinisch technische Assistenten nach den Richtlinien der DGSM ausgewertet und dokumentiert.

Ziel der Studie war es erstens aufzuzeigen, dass Patienten mit Schlafapnoe eine schlechtere endotheliale Funktion und eine höhere Gefäßsteifigkeit haben und zweitens, dass sich diese Eigenschaften während der Nacht durch die nächtlichen Hypoxiephasen beim Patienten mit

Schlafapnoe negativ auswirkt. In beiden Punkten konnten in der vorliegenden Studie keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden, wenngleich Tendenzen erkennbar sind, welche die Primär- und Sekundärhypothesen stützen. Wie bereits in verschiedenen anderen Arbeiten beobachtet, zeigt sich auch in unserem Kollektiv eine Korrelation zwischen Alter und Gefäßsteifigkeit.

In unserer Studie konnte ein veränderter Gefäßstatus bei Patienten mit moderater obstruktiver Schlafapnoe nicht endgültig dargestellt werden. Abschließend ist für künftige Studien zu diesem Thema ein erweitertes Kollektiv zu empfehlen. Zudem sollten die Einschlusskriterien vor allem beim Lebensalter enger gefasst werden, um eine mögliche Fehlerquelle zu eliminieren.

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is a very common sleep disorder in the western civilization, which carries an increased risk of developing cardiovascular diseases. It is assumed, that hypoxia, sympathetic stress levels and thoracic shear stress may contribute to the development of endothelial dysfunction. Since patients suffering from obstructive sleep apnea, commonly also suffer from other comorbidities, particularly arterial hypertension, diabetes mellitus and obesity, there is not absolute certainty, that a sleep disorder alone is responsible for a loss of endothelial function.

The aim of this study was to measure the consequences of obstructive sleep apnea on the vascular endothelium with a non-invasive method.

We examined two groups of male patients between the ages of 18 and 65 who did not suffer from any cardiovascular diseases. To reduce any bias, we tried to exclude patients with any comorbidities.

We included 38 patients with a median apnea hypopnea index (AHI) of 22,0 ± 22,4/h in the OSA-group (AHI≥5/h), and in the control-group (AHI≤5/h) 34 patients with a median AHI of 2,1 ± 1,4/h.

In similar surroundings and under similar conditions we then performed the first EndoPAT™2000 measurement, followed by a polysomnography for at least 6 hours and another EndoPAT™2000 measurement.

By measuring the reactive hyperaemic index (RHI) we received a parameter for evaluating the endothelial function. The arterial stiffness was assessed by measuring the augmentation index (AI).

The RHI and AI were calculated through the use of the EndoPAT™2000-software, while the polysomnography was analyzed by experienced medical staff according to the DGSM-guidelines.

The primary objective of the study was to show, that patients with obstructive sleep apnea have an impaired arterial stiffness and endothelial function. Another aim was to show, that the both functions decline during the night.

Despite not finding significant differences, we did however see encouraging tendencies to prove our theories. Similar to the results of other studies we could show a correlation between age and arterial stiffness.

For further studies we suggest a bigger collective of a more similar background regarding age and medical history. Moreover, the OSA-group should consist of patients suffering from severe OSA.

Abkürzungsverzeichnis

AASM:	American Acadamy of Sleep Medicine
AHI:	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI:	Augmentationsindex
AP:	Augmentation Pressure
AP-1:	Activator Protein 1
ASR:	Advanced Sleep Research GmbH
BAUS:	Brachial Artery Ultrasound
BH4:	Tetrahydrobiopterin
BMI:	Body Mass Index
BUB-Richtlinien:	Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden
cGMP:	Cyclisches Guanosinmonophosphat
CNP:	C-Type Natriuretic Peptide
COX:	Cyclooxygenase
CPAP:	Continous Positive Airway Pressure
DGSM:	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
EDHF:	Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor
EDRF:	Endothelium Derived Relaxing Factor
EEG:	Elektroenzephalogramm
EKG:	Elektrokardiogramm
eNOS:	Endotheliale NO-Synthase
EMG:	Elektromyogramm
EOG:	Elektrookulogramm
EPC:	Endothelial Progenitor Cells
EPO:	Erythropoetin
ESS:	Epworth Sleepiness Scale
ET-1:	Endothelin 1
FMD:	Flow Mediated Dilution
GTP:	Guanosintriphosphat

IH:	Intermittierende Hypoxie
KHK:	Koronare Herzkrankheit
KRPSG:	Kardiorespiratorische Polysomnographie
NADPH:	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
NO:	Nitrogenoxide, Stickstoffmonoxid
NF-κB:	Nuclear Factor Kappa-B
NYHA:	New York Heart Association
ODI:	Oxygen Desaturation Index
OSA:	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS:	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PAT:	Peripherer arterieller Tonus
pAVK:	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PGI_2 :	Prostaglandin I_2 , Prostazyklin
PLM:	Periodic Leg Movement
PP:	Pulse Pressure
RAAS:	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
REM:	Rapid Eye Movement
RHI:	Reaktiver hyperämischer Index
ROS:	Reactive Oxygen Species
SD:	Standard Deviation
SBAS:	Schlafbezogene Atemstörung
TIA:	Transitorisch ischämische Attacke
tPA:	Tissue Plasminogen Activator
Tr:	Time to reflect wave
TxA_2 :	Thromboxan A_2
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
XOR:	Xanthine Oxidoreductase

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Darstellung der anatomischen Situation im Mund-Rachenraum bei schlafbezogener Atemstörung 18

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und arterieller Hypertonie[2] 21

Abbildung 3: 5-Minuten Fenster einer Polysomnographie 23

Abbildung 4: Guanylatcyclase unter dem Einfluss von endothelialem NO 26

Abbildung 5: EndoPAT™ 2000 37

Abbildung 6: Skizze eines EndoPAT-Sensor 38

Abbildung 7: Prinzip einer EndoPAT Messung 39

Abbildung 9: Schematische Darstellung einer Pulswelle 42

Abbildung 10: Balkendiagramm zur Verteilung der Endothelfunktion 55

Abbildung 11: Punktdiagramm AI Werte bei der abendlichen Messung für beide Gruppen 58

Abbildung 12: Punktdiagramm für den AI am Morgen 59

Abbildung 13: Balkendiagramm zur Gefäßsteifigkeit abends und morgens. 60

Abbildung 14: Streudiagramm RHI Abend für beide Gruppen 61

Abbildung 15: Streudiagramm RHI Morgen für beide Gruppen 62

Abbildung 16: Streudiagramm AI Abend zu Alter für beide Gruppen 63

Abbildung 17: Streudiagramm AI Morgen und Alter für beide Gruppen 64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Symtomatik der obstruktiven Schafapnoe.....20

Tabelle 2 Vasoaktive Faktoren des Endothels 27

Tabelle 3 Endoscore für die gemessenen RHI-Werte 41

Tabelle 4 Score zur Beurteilung des Augmentationsindex 43

Tabelle 5 AHI und ODI.....49

Tabelle 6 Alter, Gewicht, Grösse und BMI der Studienteilnehmer 50

Tabelle 7 Gewichtverteilung 51

Tabelle 8 Ergebnisse der PSG.....52

Tabelle 9 Gemessene RHI Werte und Differenz der Werte.....54

Tabelle 10 Verteilung des Endothelzustands bei abendlicher Messung gemäß Endoscore.....54

Tabelle 11 Verteilung des Endothelzustands bei morgendlicher Messung.....55

Tabelle 12 AI Werte für beide Gruppen.....57

Tabelle 13 Verteilung der unterschiedlichen Gefäßsteifigkeit am Abend 57

Tabelle 14 Verteilung der unterschiedlichen Gefäßsteifigkeit am Morgen 58

1. Einleitung

„Der Himmel hat den Menschen als Gegengewicht gegen die vielen Mühseligkeiten drei Dinge gegeben: die Hoffnung, den Schlaf und das Lachen“ (Immanuel Kant). Verändert sich nun eines dieser drei Dinge, kommt es folglich zu einem Ungleichgewicht des Wohlbefindens. Was Kant auf seelisches Wohlbefinden münzte, trifft im Falle von Schlafstörungen auch auf das gesundheitliche Wohlbefinden zu. In Deutschland geht dieses Ungleichgewicht bei etwa 20-25% der Bevölkerung zu Lasten des Schlafs, denn das entspricht in etwa dem Anteil der Menschen, die über Schlafstörungen klagen.[1,2] Unter intrinsische Schlafstörungen fallen Erkrankungen wie Insomnie, Hypersomnie, Narkolepsie, Restless Leg Syndrom und schlafbezogene Atemstörungen.[3] Mit einer Prävalenz von etwa 4% der männlichen und 2% der weiblichen Erwachsenen über 40 Jahren ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) maßgeblich daran beteiligt.[4–6]

1.1 Atmung und Schlaf

Über die Atmung versorgt sich der Körper mit Sauerstoff, hält den Säure-Base Haushalt im Equilibrium und transportiert Kohlenstoffdioxid aus dem Organismus. All das geschieht überwiegend autonom, ist jedoch im Wachzustand mittels übergeschalteten Willkürmechanismen steuerbar.[7] Die autonome Regulation erfolgt über chemosensorische und metabolische Feedbackmechanismen.[7] Die willkürliche Regulation erfolgt über die sogenannte Feedforwardsteuerung, die aus dem Atemzentrum vorgeschalteten bulbären oder kortikalen Hirnarealen besteht und afferent auf die respiratorischen Hirnstammneurone wirkt.[7] Die Feedforwardsteuerung beeinflusst und verändert Atemmuster beim Husten, Schlucken oder bei der Nahrungsaufnahme.

Der Übergang vom Wach- in den Schlafzustand zieht eine Änderung dieses Schaltkreises und demzufolge eine Änderung der Atmung nach sich. Grundsätzlich ändern sich „3 bedeutsame Schnittstellen“[7] dieses Regelkreises.

Erstens wird die Feedforwardfunktion und damit die willkürliche Beeinflussbarkeit der Atmung reduziert.[8] Des weiteren nimmt die Sensibilität der Chemosensoren und damit das Feedback ab.

Zuletzt wirkt der Schlaf auf die Effektoren: Atemmuskulatur und Atemwiderstand.

Es resultiert eine Abnahme des Atemminutenvolumens, der funktionalen Residualkapazität und des Tidalvolumens. Jedoch ist diese Veränderung der Atmung physiologischer Natur. Anders gestaltet es sich bei schlafbezogenen Atemstörungen, wie beispielsweise bei dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom.

1.2 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom

1.2.1 Definition

OSAS zählt gemeinsam mit dem zentralen Schlafapnoesyndrom, dem schlafbezogenen Hypoventilations-/Hypoxämiesyndrom und der schlafbezogenen Hypoventilation oder Hypoxämie durch körperliche Erkrankungen zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen.[4]

Es ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Episoden von Apnoen und Hypopnoen beim Schlafenden. Die Schwere der Erkrankung kann mit Hilfe des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) eingeteilt werden. Der AHI beschreibt die Anzahl der Apnoe- oder Hypopnoephasen pro Stunde Schlafzeit. Dabei wird die Apnoe als ein Abfall des Atemflusses an Mund und Nase um ≥ 90% des Ausgangswerts für mindestens 10 Sekunden definiert. Die Hypopnoe ist definiert als Abnahme des Atemflusses an Mund und Nase um ≥ 30% für mindestens 10 Sekunden und einem Abfall der Sauerstoffsättigung um ≥ 4% gegenüber dem Ausgangswert.[9]

1.2.2 Pathophysiologie

Die Atemflussbehinderungen sind bedingt durch ein Erschlaffen der Muskulatur im Bereich des Schlundes.[10] Die oberen Atemwege, bestehend aus Nasenhöhle, Mundhöhle, Nasopharynx, Oropharynx und Laryngopharynx, sind, anders als die unteren Atemwege, nur zum Teil mit stützenden Strukturen umrandet. Die Wand des Oropharynx besteht gleichsam lediglich aus Weichteilgewebe. Beim Erschlaffen der Muskulatur werden bei Inspiration die Rachenwände zueinander hin „gesaugt“, sodass eine Verengung oder sogar eine Verlegung der Atemwege in diesem Bereich entstehen kann. Je nach Grad der Verlegung kommt es zum Schnarchen, zur Hypopnoe oder zur Apnoe.

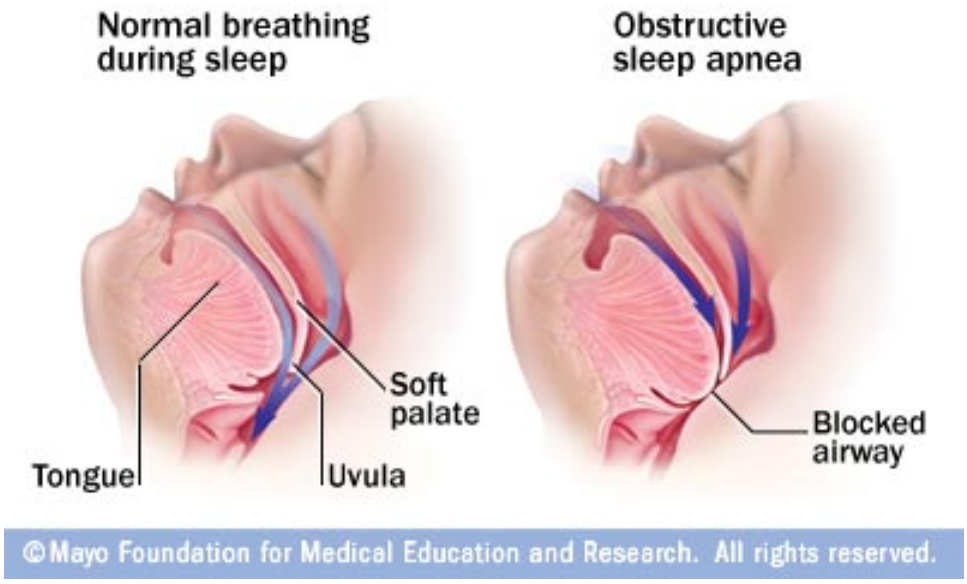

Abbildung 1: Darstellung der anatomischen Situation im Mund-Rachenraum bei schlafbezogener Atemstörung (Mayo Foundation for Medical Education and Research, 2013)

Beim Schlafapnoesyndrom kommt es schließlich regelmäßig zu kritischen Hypoxie- und Hyperkapniephasen mit vermehrter Atemarbeit. Jedes relevante Apnoeereignis zieht dabei eine Aufweckreaktion des Gehirns ein sogenanntes Arousal nach sich.[11] Durch die Hypoxie bzw. Hyperkapnie kommt es zu einer Aktivierung des zentralen Nervensystems und infolge dessen zu einem Wechsel in ein leichteres Schlafstadium. Die Muskelspannung im Mund- Rachenraum wird erhöht und es kommt zur Wiedereröffnung der oberen Atemwege. Die Apnoe/Hypopnoe wird beendet. Durch die Weckreaktion wird die physiologische Schlafstruktur gestört und ein erholsamer Schlaf ist faktisch nicht mehr möglich.[5,10] Man spricht dann von Schlaffragmentierung.

1.2.3 Klassifikation

Bei höhergradigen Obstruktionen ist die Folge also eine Hypopnoe oder sogar Apnoe. Von einer obstruktiven Schlafapnoe spricht man bei jedem AHI > 15/h oder bereits bei einem AHI ≥ 5/h bei klinischer Symptomatik.[12]

Eine Einteilung nach Schweregraden wurde von der American Acadamy of Sleep Medicine (AASM) erarbeitet, um eine einheitliche Klassifikation für das obstruktive Schlafapnoesyndrom zu bieten.

Klassifikation des Schweregrades OSA nach AASM:

1. Milde OSA: AHI 5-15/h
2. Moderate OSA: 15-30/h
3. Schwere OSA: >30/h

1.2.4 Risikofaktoren

Ursächlich für das Auftreten einer obstruktiven Schlafapnoe sind mehrere Faktoren. Als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Schlafapnoe gelten Lebensalter (>60 Jahre), Adipositas (BMI >30kg/m^2), männliches Geschlecht, Schwangerschaft oder Menopause, kraniofaciale Abnormalitäten und Nikotin- oder Alkoholkonsum.[13] Zudem sind auch muskelrelaxierende Medikamente zu nennen, die ein Auftreten einer Schlafapnoe induzieren können.[14]

Beim Betrachten der Risikofaktoren für OSA werden die Schnittpunkte zum Risikoprofil für einen Hypertonus (Alter, Geschlecht, Adipositas, etc.) sichtbar. [15]

1.2.5 Symptome

Auffällig wird das Schlafapnoesyndrom zum einen während des Schlafs aber auch während des Tages. Die unterschiedlichen Symptome sind in Tabelle 1 aufgezeigt.

Tabelle 1: Symptomatik der obstruktiven Schafapnoe[13]

Symptome während der Nacht	Symptome während des Tages
- Nichterholsamer Schlaf - Erwachen mit Atemnot - Nächtliche Unruhe - Albträume - Beobachtete Apnoe - Schnarchen - Gastroösophagealer Reflux - Insomnie mit häufigem Erwachen - Nykturie - Nächtliches Schwitzen	- Tagesmüdigkeit - Konzentrationsschwäche - Kognitive Defizite - Stimmungsveränderung - Kopfschmerzen - Mundtrockenheit - Erektionsstörungen und Libidoverlust

Häufiges Symptom ist die Tagesschläfrigkeit, wobei die Ausprägung sehr unterschiedlich ausfallen kann. Die Relevanz für das tägliche Leben ist bei der Tagesschläfrigkeit besonders eindrücklich. Tagesschläfrigkeit kann mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) objektiviert werden.[16] Hier wird die Wahrscheinlichkeit abgefragt in acht verschiedenen Alltagssituationen einzuschlafen. Es gibt insgesamt 24 Punkte zu vergeben, 0 bis 9 Punkte repräsentieren ein normales Einschlafverhalten, alles darüber hinaus kann als Hinweis angesehen werden, dass eine Schlafstörung vorliegt.

So wurde in einer japanischen Studie von 2009 herausgefunden, dass Patienten mit einem ESS≥11 oder einem AHI≥40/h signifikant häufiger an Verkehrsunfällen beteiligt sind.[17] Al Ghanim und Kollegen publizierten 2008 eine Arbeit, in der sie die Zusammenhänge der Tagesmüdigkeit durch OSA mit Problemen am Arbeitsplatz aufzeigten. Neben einer erhöhten Unfallgefahr erkannten sie auch eine geminderte Produktivität am Arbeitsplatz bei Patienten mit OSA.[18]

Zu den oben genannten Symptomen steht OSA auch im Verdacht, Risikofaktor für Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems zu sein und ist als sekundäre Hypertonieursache anerkannt.[19–21]

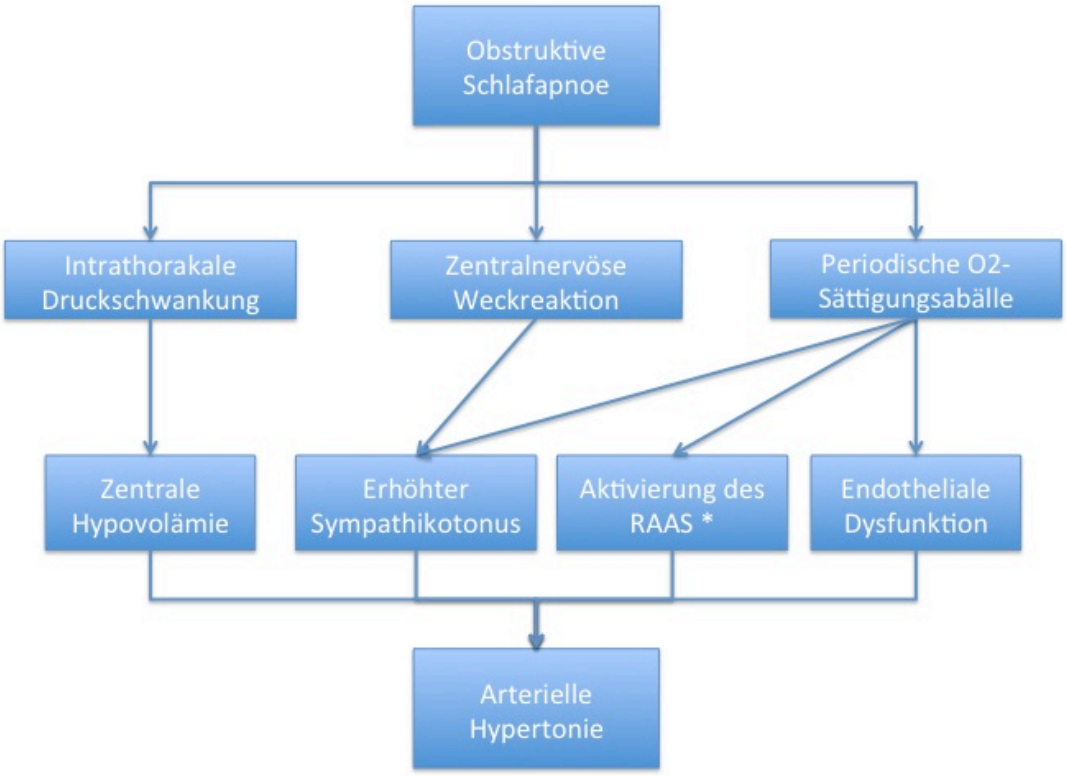

Abbildung 2: Zusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und arterieller Hypertonie[22], * RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

Der Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und Hypertonus wird in der Arbeit von Füeßl aus dem Jahre 2006 in oben dargestellter Grafik (Abb. 2) erläutert. Er beschreibt die hohe Koinzidenz von OSAS und arteriellem Hypertonus und sieht in der Schlafapnoe gar eine der

häufigsten Ursachen von Bluthochdruck. „Womöglich“, so Füeßl, „ist die undiagnostizierte Schlafapnoe sogar die häufigste Ursache der früher als „essentiell“ bezeichneten Hypertonie“[22].

Duchna et al. präsentierten im Jahr 2000 eine Arbeit in der dieser Zusammenhang ebenfalls dargestellt wurde. Nach Ermittlung des Durchmessers einer dorsalen Handvene wurde mittels konstanter Infusion eines α-1-Adrenozeptors (Phenylephrin) eine gewisse Vasokonstriktion erreicht. Im Anschluss wurde durch Infusion zweier Vasodilatoren (Bradykinin/Nitroglycerin) die maximal mögliche Relaxation der Gefäße untersucht. Getestet wurden sowohl Probanden mit diagnostizierter obstruktiven Schlafapnoe (AHI>10/h) und schlafgesunde Probanden. Die Fähigkeit der Vasodilatation bei Probanden mit Schlafapnoe war im Vergleich zu den Probanden ohne Schlafapnoe signifikant erniedrigt. [23]

1.2.6 Diagnostik

Die Diagnostik der Schlafapnoe erfolgt gemäß den BUB-Richtlinien als Stufendiagnostik in vier Schritten nach folgendem Ablauf:[24]

1. Anamnese und Auswertung von standardisierten Fragebögen zur Tagesschläfrigkeit (z.B.: Epworth Sleepiness Scale)

2. klinische Untersuchung (z.B.: EKG, Lungenfunktion, Labordiagnostik, neurologische oder psychische Auffälligkeiten)

3. ambulante Polygraphie

4. kardiorespiratorische Polysomnographie (KRPSG) im Schlaflabor

Wenn sich der Verdacht auf eine Schlafstörung durch Anamnese, Fremdanamnese und Auswertung eines standardisierten Fragebogens (z.B. ESS) erhärtet hat, wird eine gründliche klinische Untersuchung zur Klärung möglicher Herz-Kreislauferkrankungen, Störungen im Stoffwechsel oder neurologische/psychiatrische Auffälligkeiten durchgeführt. Im Anschluss folgt eine ambulante Polygraphie einer zumindest 6-stündigen Schlafphase. Als letzter Schritt wird eine Polysomnographie zur endgültigen Diagnostik angeschlossen.

Die Apnoen und Hypopnoen können mit einer Flowmessung an Nase und/oder Mund mit Flussdruckmessung oder Thermistor erkannt werden. Eine Unterscheidung zwischen zentraler

oder obstruktiver Apnoe lässt sich durch die Erfassung der Atemanstrengung mit Thorax- und Bauchgurten treffen.

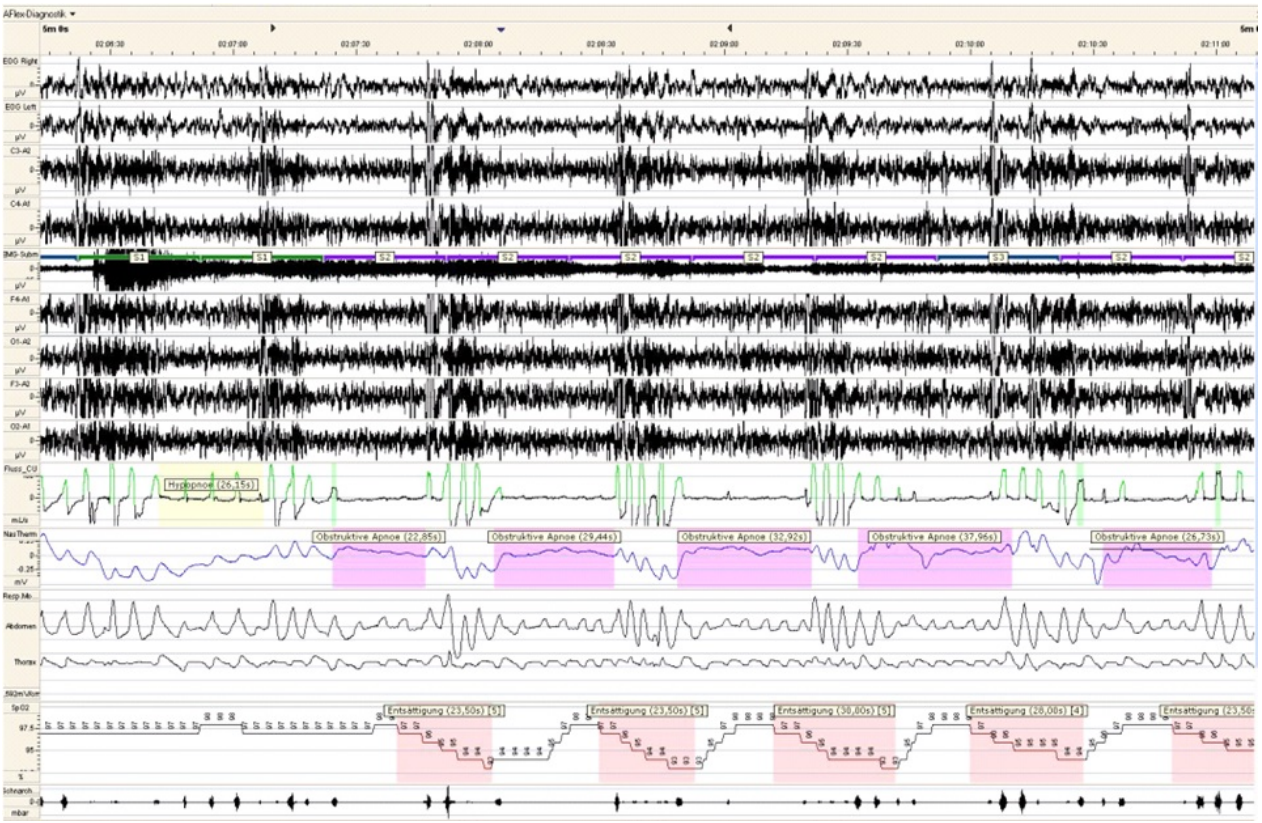

Abbildung 3: 5-Minuten Fenster einer Polysomnographie eines Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe

In der Abbildung 3 ist ein 5-minütiger Abschnitt einer Polysomnographie dargestellt. Von oben nach unten erkennt man Augenbewegungen (EOG: Elektroophtalmogramm), es folgen die Ableitungen des EEG (Elektroenzephalogramm), die Bewegungen der Gesichtsmuskulatur (EMG: Elektromyogramm). Darunter wird der Flow abgebildet, also der Atemfluss mittels Druckmessung und Thermistor dargestellt. Anschließend sieht man die Atemanstrengung des Thorax und Abdomen. SpO2 zeigt die Sauerstoffsättigung an. In der letzten Kurve kann man Schnarchgeräusche erkennen. Die Markierungen der Thermistorkurve zeigen Apnoen an. Korrespondierend zeigen sich etwas zeitverzögert in der SpO2 Kurve Markierungen, die den Abfall der Sauerstoffsättigung durch die Apnoen darstellen.

Die Polysomnographie wird in Kapitel 3.7 noch ausführlicher dargestellt.

1.2.7 Therapie

Die therapeutischen Möglichkeiten reichen von Lifestyle-Veränderung (Gewichtsreduktion,[25,26] Vermeidung von Zigarettenrauch,[27] Vermeidung von Alkoholkonsum[28] und Rückenlagevermeidung[29]) über operative Interventionen[30] und Unterkieferprotrusionsschienen[31] bis hin zu neuerdings erfolgreichen Versuchen mit Zungenschrittmachern[32]. Der Goldstandard ist jedoch nach wie vor die Überdruckbeatmungstherapie mit Continous Positive Airway Pressure (CPAP).[33,34] Bei der CPAP-Therapie wird mittels Überdrucks eine pneumatische Schienung des Mund-Rachen Raums angestrebt, was ein Kollabieren der stützenden Strukturen verhindern soll und damit den Apnoephasen entgegenwirkt. In erster Linie soll die CPAP-Therapie einen erholsamen Schlaf garantieren und die Leistungsfähigkeit des Patienten am Tage verbessern. Darüberhinaus wird ein Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen bekämpft.

Im Jahr 2005 veröffentlichten Marin et al. die Ergebnisse einer großangelegte Studie in der sie Patienten mit schlafbezogener Atemstörung verschiedener Ausprägung über zehn Jahre hinweg begleiteten. Über das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wurde Bilanz geführt. Patienten mit schwerer Schlafapnoe hatten ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Vorfälle. Es wurde gezeigt, dass eine konsequente CPAP-Therapie dieses Risiko minimieren kann.[35] Ebenso konnte durch mehrere Studien gezeigt werden, dass eine CPAP-Therapie bei Patienten mit OSAS einen positiven Effekt auf einen bestehenden Bluthochdruck hat.[36–38] Der Blutdruck konnte bei konsequenter Anwendung (mindestens 5,6 Stunden pro Nacht) signifikant reduziert werden. [37]

Beim konventionellen CPAP wird ein therapeutisch wirksamer Druck über die Nacht in gleicher Stärke verabreicht. Zusätzlich existieren seit einigen Jahren Geräte mit einer automatischen Druckeinstellung, der sogenannten auto-CPAP Funktion. Hier variiert der therapeutische Druck über die gesamte Nacht. Durch auto-CPAP soll eine Minimierung des applizierten Drucks bei gleicher Effektivität erreicht werden. [39]

1.3 Das Endothel

Der Aufbau eines jeden Blutgefäßes besteht von luminal beginnend aus Tunica intima, Tunica media und Tunica adventitia. Die blutgefäßauskleidende Zellschicht wird als Endothel bezeichnet und besteht aus einem einschichtigen Plattenepithel. Es bildet gemeinsam mit dem Stratum subendotheliale die Intima. Dabei liegt es „strategisch günstig zwischen dem zirkulierenden Blut und den Blutzellen und den in der Tunica media gelegenen Gefäßmuskelzellen“[40], mit denen es kommuniziert. Das Endothel hat neben seiner Funktion als selektiv-permeable Membran zwischen Gefäßlumen und interstitiellem Raum noch andere Aufgaben.[41,42] Es wirkt anti-inflammatorisch durch die Hemmung der Sekretion von Adhäsionsmolekülen für Leukozyten.[42,43] Es kann antithrombogene Substanzen wie Tissue Plasminogen Activator (tPA) bilden und es kann für die Angiogenese wichtige Wachstumsmodulatoren bilden und freisetzen.[44,45] Von zentraler Bedeutung ist die Wirkung des Endothels auf den Gefäßtonus. Die Durchblutung ist abhängig vom kardialen Output und dem Widerstand der Blutgefäße. Durch die Produktion und Freisetzung von vasoaktiven Substanzen interagiert das Endothel stark mit der darunterliegenden glatten Muskelschicht der Gefäße.[44] Folglich hat das Endothel immensen Einfluss auf die Gewebedurchblutung.

1.3.1 Vasoaktive Substanzen des Endothels

Bei der Regulation des Gefäßtonus spielt das durch die endotheliale NO-Syntase (eNOS) gebildete Stickstoffmonoxid (NO), welches identisch ist mit dem Endothelium Derived Relaxing Factor (EDRF),[43] die vorrangige Rolle.[46] NO ist ein potenter Vasodilatator, der bei der Umwandlung der Aminosäure L-Arginin zu Citrullin freigesetzt wird. Dieses NO wiederum aktiviert die Guanylatcyclase der glatten Muskeln, welche dann Guanosintriphosphat (GTP) in cyclisches Guanosinmonophosphat (cGMP) verwandelt. Das cGMP wirkt auf die Kalziumkanäle der Zellmembran und es kommt zu einer cGMP-abhängige Vasodilation.[47]

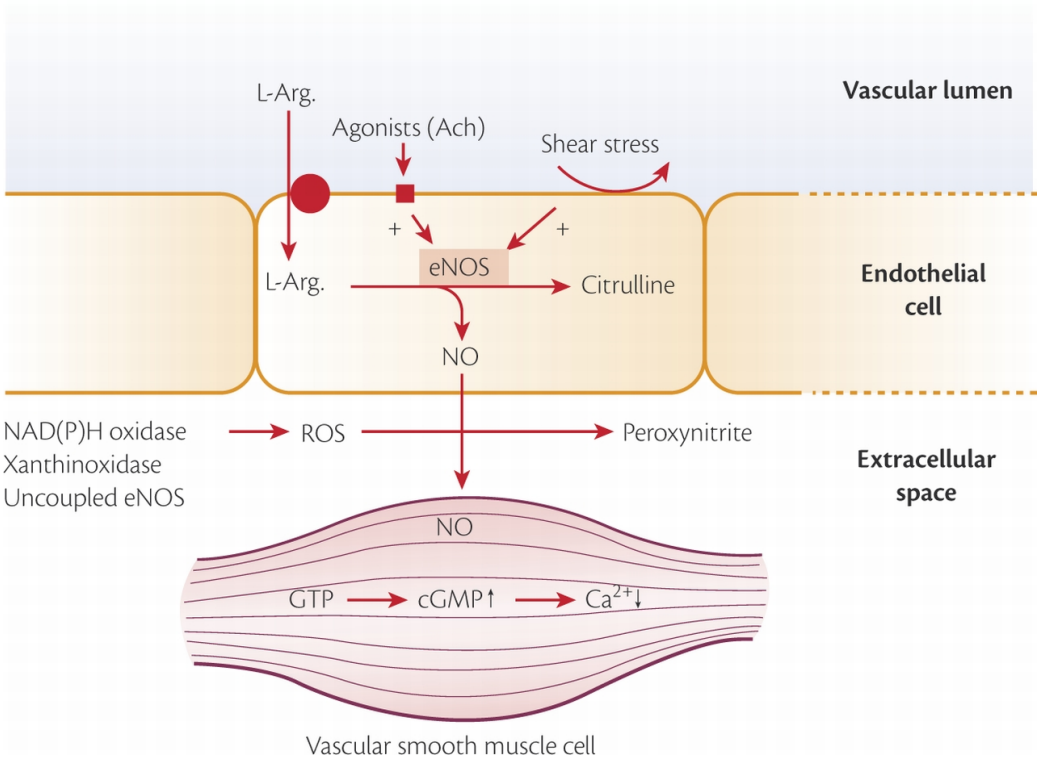

Abbildung 4: Guanylatcyclase unter dem Einfluss von endothelialem NO

(The ESC Textbook of cardiovascular medicine, 2009)[48]

Durch verschiedene physikalische Reize, in Form von Wandschubspannungen durch den Blutfluss, pulsbedingte Dilatation und Konstriktion der Gefäße und schließlich durch Muskelarbeit verursachte Spannungen, wird NO freigesetzt.[44]

Weitere vasoaktive Substanzen, die vom Endothel gebildet werden, sind auf vasodilatorischer Seite Prostazyklin (PGI_2), Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) und C-Type Natriuretic Peptide (CNP).[40] Endothelin 1 und Urotensin 2 werden ebenfalls im Endothel gebildet, wirken jedoch vasokonstriktorisch.[49] Weitere konstriktorisch wirksame Faktoren sind Thromboxan A_2, Prostaglandin H_2 und Superoxidanionen.[50] In Tabelle 2 sind die wichtigsten vasoaktiven Faktoren endothelialen Ursprungs dargestellt. Alle diese Mechanismen spielen in der Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase eine entscheidende Rolle. Der Gefäßtonus bestimmt sich je nach Gewichtung der Substanzen, die entweder vasokonstriktorisch oder vasodilatorisch wirksam sind.

Tabelle 2: Vasoaktive Faktoren des Endothels

Vasodilatorische Substanzen	Vasokonstriktorische Substanzen
• Stickstoffmonoxid (NO) • Prostazyklin (PGI_2) • Endothelium Derived Hyperpolarizing Factor (EDHF) • C-Type Natriuretic Peptide (CNP)	• Thromboxan A_2 (TxA_2) • Endothelin 1 (ET-1) • Prostaglandin H_2 • Angiotensin 2 • Urotensin 2

1.3.2 Schädigung des Endothels und endotheliale Dysfunktion

Wie bereits in 1.3 kurz beschrieben, ist ein funktionierendes Endothel für viele protektive Funktionen von entscheidender Bedeutung. Eine Störung in diesem sensiblen System mit einem Verlust der vasodilatorischen Eigenschaften durch eine Reduktion der Verfügbarkeit von NO ist „das Kennzeichen einer Endothelialen Dysfunktion".[43] Mittlerweile wird davon ausgegangen, dass tatsächlich eine Reduktion der NO-Synthese und nicht ein erhöhter NO-Verbrauch ausschlaggebend sind, da durch externe Zufuhr eine entsprechende vasodilatorische Reaktion erhalten bleibt.[42] Mitunter den größten Stellenwert in der Problematik der endothelialen Dysfunktion nimmt hier also sicherlich der Verlust der Tonusregulation der Gefäßmuskulatur ein, da hierdurch mit den schwerwiegendsten Folgen zu rechnen ist. Natürlich sind jedoch alle Funktionen der Endothelzellen betroffen (s. 1.3).

Die Mechanismen der endothelialen Schädigungen, mit Verletzungen oder gar Untergang der Endothelzellen, sind dabei recht vielfältig.

In mehreren tierexperimentellen Studien wurde ein enger Zusammenhang zwischen oxidativem Stress und einer veränderten endothelialen Funktion beobachtet.[51,52] Bei der obstruktiven Schlafapnoe kommt es während der Nacht zu einer intermittierenden Hypoxie (IH) mit alternierend hypoxischen und reoxygenierenden Phasen. Diese intermittierende Hypoxie scheint mitverantwortlich zu sein für die Entwicklung von oxidativem Stress in Form von Reactive Oxygen Species (ROS).[53,54] Die Ursprünge von ROS sind vielfältig. Sie können beispielsweise in neutrophilen Granulozyten, Monozyten oder Mitochondrien, durch die Xanthine Oxidoreductase (XOR), Nicotinamidadenindinucleotidphosphat (NADPH) Oxidase, durch Cytochrom P450 und

Cyclooxygenase (COX) generiert werden.[55] Es wird auch vermutet, dass oxidativer Stress die eNOS-Aktivität deutlich herabsetzt. Dies geschieht durch eine Interaktion von Peroxynitrit und dem für eNOS substanziellen Cofaktor Tetrahydrobiopterin (BH4). Eine reduzierte NO-Produktion ist die Folge und die endothelgesteuerte Vasodilatation ist gestört.[55,56] Zusätzlich entstehen nun anstelle des normalen Stickstoffmonoxids erneut Sauerstoffradikale.[57]

Weitere Mechanismen zur Entstehung von endothelialer Dysfunktion scheinen Entzündungsreaktionen der Gefäßwände zu sein, welche durch die IH und ROS getriggert werden. Transkriptionsfaktoren wie Nuclear Factor Kappa-B (NF-κB) und Activator Protein 1 (AP-1) werden aktiviert und setzen eine Entzündungsreaktion von Endothelzellen, Leukozyten und Thrombozyten in Gang. Die Folge ist eine Expression von Adhäsionsmolekülen und eine Migration von Leukozyten in das Endothel mit konsekutiver Schädigung.[58]

Schließlich besteht bei Patienten mit OSA der Verdacht, die Gefäßveränderungen könnten auf eine erhöhte Apoptoserate des Endothels zurückgehen. Im Jahr 2007 untersuchten die Kollegen El Solh et al. die zirkulierenden apoptotischen Endothelzellen im Blut von 14 Probanden mit nachgewiesenem OSA. Es gelang ihnen, eine Korrelation von erhöhten apoptotischen Zellen und einer veränderten endothelialen Dilatation der Brachialarterie mittels brachial artery ultrasound imaging (BAUS) nachzuweisen. Nach einer erfolgten CPAP-Therapie stellten sie eine Reduktion der zirkulierenden apoptotischen Zellen fest.[59]

1.3.3 Diagnostik der endothelialen Dysfunktion

Die Endothelfunktion kann durch verschiedene Methoden untersucht werden. Hierbei gibt es invasive und non-invasive Möglichkeiten. Eine invasive und somit für die klinische Praxis recht aufwändige Methode stellt die Angiographie dar. Hierbei wird die vasoaktive Substanz Acetylcholin intravasal injiziert und die Veränderung der Gefäßdurchmesser beobachtet. Ein intaktes Endothel reagiert mit einer Vasodilatation, wohingegen ein verändertes durch Vasokonstriktion reagiert.[60,61]

Demgegenüber stehen nichtinvasive Methoden, wie die Messung der flow mediated dilution (FMD), welche beispielsweise bei BAUS untersucht wird. Hier wird ein suprasystolischer Druck (50-60 mmHg über dem systolischen Druck) durch eine Blutdruckmanschette am Arm angelegt und über 5 Minuten belassen. Nach Wiedereröffnen der Blutdruckmanschette wird der

Durchmesser der Brachialarterie mittels Ultraschall am Unterarm gemessen und mit dem Durchmesser in Ruhe, der sogenannten Baseline, verglichen.[62] Man erhält also den Grad der maximalen Vasodilatation. Ähnlich wird bei der EndoPAT™-Methode gearbeitet. Auch hier wird ein suprasystolischer Druck mittels Blutdruckmanschette an einem Arm angebracht. Zwei Sensoren messen die Pulswelle an zwei Fingern beider Hände. Nach Wiedereröffnen der Blutdruckmanschette wird der maximale Anstieg der Amplitude der Pulswelle mit der Baseline verglichen.[63]

1.3.4 Folgen einer endothelialen Dysfunktion

Eine Schädigung des Endothels würde folglich oben genannte Funktionen beeinträchtigen. Es kommt also vermehrt zu Thrombosen, Durchblutungsstörungen, Störungen in der Permeabilität der Gefäße und zu Entzündungsreaktionen.[42] Diese Schädigungen werden hervorgerufen durch freie Radikale, die beispielsweise auch bei Nikotinkonsum auftreten. Dabei wird die endotheliale Dysfunktion als Vorstufe zur Atherosklerose angesehen.

1.3.5 Arteriosklerose

Die Arteriosklerose ist eine systemische Erkrankung des arteriellen Gefäßsystems, die sich langsam, über Jahre hinweg entwickelt und als einer der Hauptrisikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen in der westlichen Welt gilt.[64] Erstmals wurde der Begriff Atherosklerose von dem deutschen Pathologen Felix Marchand geprägt.[65] Bei der Arteriosklerose entsteht eine krankhafte Veränderung der Gefäßwand im Sinne einer Verhärtung und Verdickung zu Lasten der Elastizität der Arterie. Dies geschieht durch Sklerotische Umbauprozesse in der Gefäßwand mit Bindegewebsvermehrung, Einbau von Cholesterin, Fettsäuren, Kalk, Kollagen oder Proteoglykanen.

Die Arteriosklerose kann grundsätzlich alle Gefäßregionen im Körper betreffen. Es gibt jedoch abhängig vom Befallmuster der Gefäßgröße eine Unterscheidung in Mikro- und Makroangiopathie. Die Inzidenz für Arteriosklerose ist bei Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen erhöht.[66]

2. Fragestellung

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die obstruktive Schlafapnoe einen bedeutsamen Risikofaktor für das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen darstellt. So wurde bereits im Jahre 1992 von den Kollegen Benaim et al. eine erhöhte Mortalität bezüglich Herzinfarkten oder zerebrovaskulären Ereignissen bei Patienten mit unbehandeltem OSAS (AHI>20/h) beobachtet.[67] Neben bereits besprochenen Problematiken der Sympathikusaktivierung, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) und Hypervolämie durch intrathorakale Druckänderungen stellt sicher die endotheliale Dysfunktion einen wichtigen Punkt bei der erhöhten Inzidenz von Herz-Kreislauferkrankungen im Zusammenhang mit OSA dar. Da das Endothel unter den Hypoxien und den darauffolgenden Reoxygenierungsphasen beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom leidet, kann OSA somit auch als Risikofaktor für eine endotheliale Dysfunktion gewertet werden. Zu diesem Aspekt wurden zahlreiche Studien durchgeführt. So untersuchten beispielsweise im Jahr 2000 die Kollegen Kato et al. die flow mediated dilution (FMD) bei OSA-Patienten. Die endotheliale Funktion wurde durch die Vermessung des Durchmessers der Brachialarterie mit Ultraschall (BAUS) dargestellt. Sie fanden bei Patienten mit OSA deutlich schlechtere vasodilatatorische Eigenschaften als in der Kontrollgruppe.[68] Auch Ip et al. erkannten in ihrer Studie von 2004 mit gleicher Methode einen Zusammenhang zwischen OSA und endothelialer Dysfunktion.[69]

In einer Arbeit aus dem Jahre 2012 beobachteten die Kollegen Scholze et al. mittels digitaler Fingerplethysmographie eine über die Nacht deutlich erhöhte Vasokonstriktion bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Nach 6-monatiger nasaler CPAP-Therapie konnte die Vasokonstriktion signifikant gesenkt werden.[70]

Ziel unserer Studie war es, Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndrom mit einem gesunden Kontrollkollektiv hinsichtlich Funktionsfähigkeit des Endothels und Gefäßsteifigkeit zu vergleichen. Wir wollten zunächst oben genannte Studien mit unserer Untersuchungsmethode bestätigen.

Primärhypothese war also: das Endothel der Teilnehmer der OSA-Gruppe ist in Bezug auf Funktionsfähigkeit und Gefäßsteifigkeit geschädigt.

Darüberhinaus wollten wir untersuchen, inwiefern sich das Endothel beider Gruppen, bezogen auf Endothelfunktion und Gefäßsteifigkeit, über Nacht verändert. Beim Patienten der OSA-Gruppe wird aufgrund der Erkrankung eine schlechte nächtliche Erholung vermutet.

Bedingt durch Hypoxie, Reoxygenierung, thorakalem Scherstress, zerstörter Schlafarchitektur und erhöhtem Sympathikotonus mit Blutdruckerhöhung und Steigerung der Herzfrequenz muss von einem hohen Stresslevel während der Nacht ausgegangen werden. All diese Faktoren führen zur endothelialen Dysfunktion.[55] Während des Tages herrschen für beide Gruppen ähnliche Bedingungen und das Endothel der OSA-Gruppe kann sich erholen.

Sekundärhypothese war folglich: Über die Nacht nimmt innerhalb der OSA-Gruppe die Gefäßsteifigkeit zu und die Endothelfunktion ab.

Wir rechneten also mit einer Erhöhung des Augmentationsindex und einer Reduktion des Reaktiven Hyperämischen Index. Es ergibt sich folgende Fragestellung:

1. Besteht beim Patienten mit OSA eine endotheliale Dysfunktion?

2. Besteht beim Patienten mit OSA eine erhöhte Gefäßsteifigkeit?

3. Verschlechtert sich die Endothelfunktion beim Patienten mit OSA während der Nacht?

4.Verschlechtert sich die Gefäßsteifigkeit beim Patienten mit OSA während der Nacht?

5. Welchen Einfluss hat das Alter auf Endothelfunktion und Gefäßsteifigkeit?

3. Studienpopulation, Geräte und Methodik

3.1 Fallzahl

Nach statistischer Beratung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde eine Fallzahl von n=34 festgelegt.

Es wurde von einer gemeinsamen Streuung von σ=0,5 in beiden Gruppen und einem absoluten Effekt von Δ=0,35 zwischen den Gruppen bei der PAT-Messung ausgegangen. Der zweiseitige t-Test für ungepaarte Stichproben hat unter diesen Voraussetzungen bei n=34 Patienten eine Power von mindestens 80%. Es wurde jedoch eine höhere Fallzahl angestrebt, da die beiden Gruppen durch ihre Heterogenität möglicherweise eine größere Variabilität boten. Es wurde versucht, die OSA-Gruppe mit der Kontrollgruppe in Bezug auf Geschlecht, Alter und BMI zu matchen. Schließlich erreichten wir für die OSA-Gruppe eine Teilnehmerzahl von n=38, für die Kontrollgruppe eine Teilnehmerzahl von n=34.

3.2 Die Studienteilnehmer

In die Studie wurden ausschließlich männliche Probanden eingeschlossen. Es wurde streng darauf geachtet, dass die Studienteilnehmer an keinen studienrelevanten Nebenerkrankungen erkrankt waren. Des Weiteren wurde eine strenge Medikamentenanamnese geführt. In die Kontrollgruppe wurden 34 Patienten eingeschlossen, in die OSA-Gruppe wurden 38 Patienten eingeschlossen. Es wurde versucht, Patienten in Bezug auf Alter, Gewicht, Größe und BMI zu matchen, trotzdem unterschieden sich beide Gruppen in einigen Aspekten.

3.2.1 Einschlusskriterien der Studienteilnehmer

Für beide Gruppen suchten wir Männer zwischen 18 und 65 Jahren.

Für die OSA-Gruppe erwarteten wir einen AHI von ≥ 5/h.

Die Kontrollgruppe sollte AHI-Werte im Bereich von 0/h - 4,9/h aufweisen.

3.2.2 Ausschlusskriterien der Studienteilnehmer

Ausschlusskriterien waren jegliche Formen kardiovaskulärer Erkrankungen wie Hypertonus, Arteriosklerose, KHK, pAVK, Herzinsuffizienz NYHA I-IV, nachgewiesene TIA, zurückliegende Herzinfarkte oder Schlaganfälle. Des weiteren führten Diabetes mellitus, bekannte monogene Fettstoffwechselstörungen, Lebererkrankungen oder Cholestase mit Transaminasenerhöhung um den 2-fachen Wert und Nierenerkrankungen mit Serum-Kreatinin über Normalwert zum Studienausschluss.

Auch nicht eingeschlossen wurden Probanden mit einer Alkohol- oder Drogenabhängigkeit. Nikotinabusus wurde bei einem täglichen Konsum von ≤ 20 Zigaretten/Tag toleriert, es wurde jedoch eine Karenz von mindestens einer Stunde vor Untersuchungsbeginn festgesetzt. Alle Studienteilnehmer mussten voll geschäftsfähig und sich über die Tragweite der Studie im Klaren sein.

3.3 Beschränkung beim Apnoe-Hypopnoe-Index

Das Hauptkriterium für die Zuteilung der Probanden in Kontrollgruppe oder OSA-Gruppe war der Apnoe-/Hypopnoe Index (AHI), der in einer Diagnosenacht während des Aufenthalts im Schlaflabor gemessen wurde. Dabei wurde der AHI der jeweiligen Diagnosenacht als Referenzwert genommen.

Der AHI für die Kontrollgruppe wurde auf einen Bereich von 0/h – 4,9/h begrenzt.

In die OSA-Gruppe wurden Patienten ab einem AHI von 5,0/h eingeschlossen. Hier wurde versucht möglichst viele Patienten mit einem AHI von > 20/h einzuschließen. Den idealen AHI Bereich für die OSA-Gruppe sahen wir bei 20/h – 30/h, da bei schwerwiegenderer Schlafapnoe mit einem höheren AHI die Dauer der Apnoephasen abnimmt und somit ein jeweils geringerer Sauerstoffabfall zu erwarten wäre.[55]

3.4 Rekrutierung

Die Rekrutierung für die OSA-Gruppe erfolgte im klinischen Routinebetrieb des Schlaflabors am Campus Virchow des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Alle Probanden der OSA-Gruppe waren Patienten mit Verdacht auf schlafbezogene Atemstörung (SBAS), bei denen bereits eine vorausgegangene Diagnostik im Sinne einer ambulanten Polygraphie erfolgte. Die Rekrutierung erfolgte stets unmittelbar vor der abendlichen EndoPAT™-Messung.

Nach Begrüßung der Probanden erfolgte eine kurze Erläuterung des Studienvorhabens mit Aushändigung der Patienteninformation. Nachdem der Proband die Informationsunterlagen durchgelesen hatte, wurde ausführlich auf Fragen seitens der Probanden eingegangen. Bei Bedarf wurde das Verfahren eingehend erklärt.

Im Anschluss wurde eine Einverständniserklärung vom Probanden sowie vom aufklärenden Arzt unterschrieben. Diese Einverständniserklärung enthielt eine gesonderte Erklärung zu den Datenschutzbestimmungen.

Die Rekrutierung der Kontrollgruppe fand zum Teil ebenfalls in der klinischen Routine des Schlaflabors des Campus Virchow statt. Bei diesen Probanden handelte es sich um Patienten mit der Fragestellung Insomnie, Narkolepsie oder Restless Leg Syndrome.

Darüberhinaus rekrutierten wir einen Teil der Kontrollgruppe im Schlaflabor der Advanced Sleep Reserach GmbH (ASR). Alle Probanden, die im ASR untersucht wurden, waren Schlafgesunde, die im Rahmen anderer Studien eine Polysomnographie erhielten. Der Ablauf der Rekrutierung war der Gleiche wie der für die OSA-Gruppe.

3.5 Fragebogen

Zur Rekrutierung der Probanden gehörte das Erstellten eines Fragebogens, der uns bei der Sicherung der Patientendaten und Einhaltung der Ein-/und Ausschlusskriterien helfen sollte.

Jedem Studienteilnehmer wurde eine fortlaufende Nummer zugeteilt, die auf dem Fragebogen vermerkt wurde. Des Weiteren notierten wir das Untersuchungsdatum, Alter, Größe und Gewicht des Probanden sowie Blutdruck und Puls jeweils abends und morgens.

Ferner enthielt der Fragebogen eine Checkliste mit allen Ein- und Ausschlusskriterien, die abgefragt wurden. Bei Vorliegen eines dieser Kriterien wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen.

Es wurde der Nikotinkonsum mit Zigaretten/Tag und der Alkoholkonsum/Woche erfasst.

Außerdem dokumentierten wir jegliche Einnahme von Medikamenten. Schließlich wurde der Proband nach seinen sportlichen Gewohnheiten befragt und die Aktivität/Woche vermerkt. Der Fragebogen ist am Ende der Arbeit angehängt.

3.6 Messung des peripher arteriellen Tonus mittels EndoPAT™

Den Status der Endothelfunktion ermittelten wir mittels Fingerplethysmographie mit dem EndoPAT™2000 System der Firma Itamar (Caesarea/Israel). EndoPAT™ erlaubt eine nicht-invasive Beurteilung des Zustands des Endothels am Finger.[71]

Das Gerät besteht aus einer Kontrolleinheit mit Pumpe und Druckregulation, zwei Sensoren für linke und rechte Hand, und den jeweiligen Verbindungsschläuchen. Zum Betrieb ist ein PC und die EndoPAT™-Software erforderlich.

Abbildung 5: EndoPAT™ 2000 (Itamar Medical Ltd, 2014)

3.6.1 Aufzeichnung der Pulswelle

Die EndoPAT™-Messung basiert auf dem Prinzip der Plethysmographie. Die Pulswelle wird im arteriellen Gefäßsystem bis in das Kapillarbett des Fingers weitergeleitet. Dort angekommen, erzeugt sie eine Volumenänderung. Das Volumen der gesamten Fingerbeere wird durch die eintreffende Pulswelle vergrößert. Diese pulsatile Volumenänderung wird von einem Sensor erfasst.

Der Sensor (Sensor Cap) hat die Form eines Fingerhuts, die Außenhülle besteht aus stabilem Kunststoff und umschließt ca. 2/3 der distalen Phalangen des Indexfingers. Innen befinden sich zwei voneinander getrennte pneumatische Systeme, die Buffer Region und die Sensing Region. Diese pneumatischen Systeme sind vergleichbar mit kleinen Luftkissen, die durch Schläuche (Air Tubes) mit dem EndoPAT™2000 verbunden sind. Sie bestehen aus elastischen Gummikammern, welche für Messung aufgepumpt werden. Jede Kammer hat ein definiertes Volumen.

Die Buffer Region stellt den korrekten Sitz des Sensors am Finger sicher und verhindert einen Rückstrom des Blutes, wodurch Artefakte vermieden werden. Hierbei ist besonders wichtig, dass der Sensor möglichst fest am Finger sitzt und innerhalb des Sensors keine Hohlräume entstehen.

Die Sensing Region ist für die Messung der Pulswelle verantwortlich. Die Volumenzunahme der Pulswelle wirkt verdrängend auf die Luftkissen der Sensing Region. Diese Veränderung wird über die Schläuche an das EndoPAT™2000 übermittelt und verarbeitet und der periphere arterielle Tonus (PAT) wird gemessen. Des Weiteren verhindert die Sensing Region ein Pooling des Blutes, was zum venös-arteriellen vasokonstriktiven Reflex führen könnte. Dadurch wird eine mögliche Fehlerquelle ausgeschaltet.

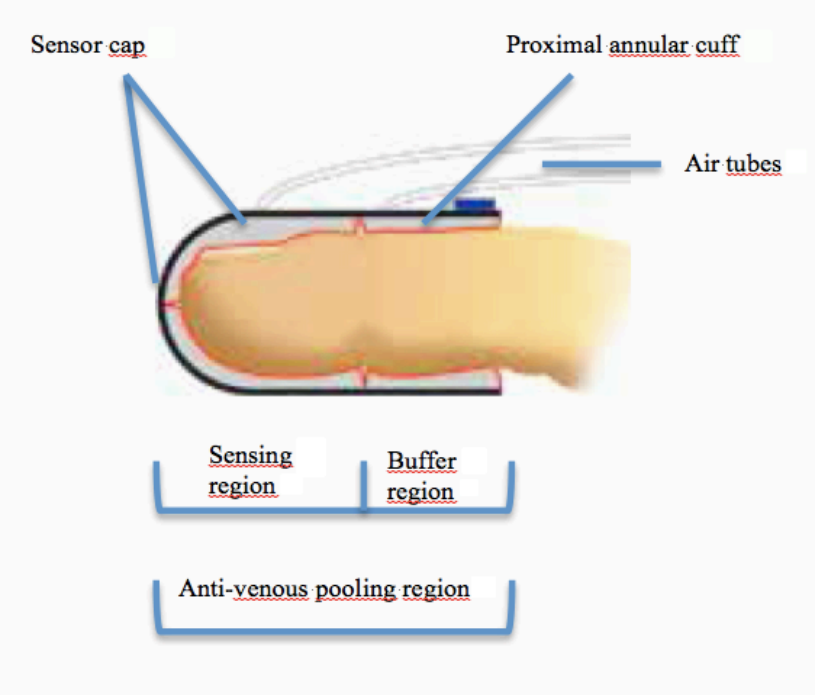

Abbildung 6: Skizze eines EndoPAT-Sensor (Itamar Medical Ltd, 2014)

3.6.2 Prinzip der EndoPAT™-Messung

Bei der EndoPAT™-Messung erhält man eine Aufzeichnung der Pulswelle des rechten und des linken Zeigefingers in Echtzeit. Dadurch hat man die Möglichkeit, an einem Arm eine Manipulation vorzunehmen und die Ergebnisse mit denen des anderen, nichtmanipulierten Arms, zu vergleichen. Die Manipulation besteht im Simulieren einer Hypoperfusion eines Arms mit anschließender Hyperperfusion.

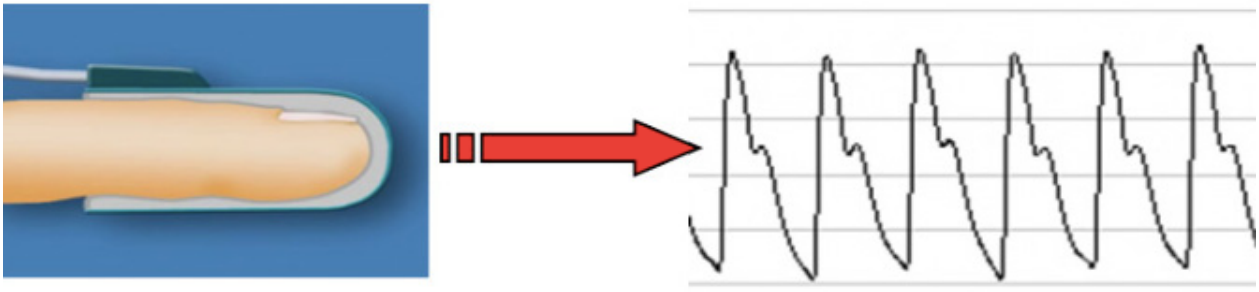

Abbildung 7: Prinzip einer EndoPAT-Messung, die Volumenänderung der Fingerbeere durch die Pulswelle wird am Finger gemessen und aufgezeichnet (Itamar Medical Ltd, 2014)

Die Hypoperfusion simulierten wir durch Anlegen einer Blutdruckmanschette. Durch Aufpumpen der Blutdruckmanschette auf mindestens 60mmHg über den systolischen Blutdruck des Patienten, entsteht eine Ischämie und ein Erlöschen der Pulswelle an der entsprechenden Extremität. Diese Ischämie wird vom jeweiligen Sensor als Nulllinie erkannt. Nach einer definierten Zeitspanne von fünf Minuten, wird die Blutdruckmanschette geöffnet. Nun kann das Blut in die Extremität zurückströmen. Die Reaktion des Endothels auf diese Hyperperfusion oder Hyperämie wird aufgezeichnet und ausgewertet.

Ein produkteigener Algorithmus berechnet im Anschluss den reaktiven hyperämischen Index (RHI) und den Augmentationsindex (AI).

3.6.3 Der reaktive hyperämische Index

Der reaktive hyperämische Index errechnet sich wie folgt:

In Abb. 8 sieht man eine EndoPAT™-Messung. Die gesamte Fläche unter den Pulswellen eines bestimmten Zeitintervalls vor Okklusion (B,D) und die Fläche unter den Pulswellen eines bestimmen Intervalls nach Okklusion (A,C) werden für beide Arme ins Verhältnis gesetzt. Um systemische Störeffekte auszuschalten, wird nun das Verhältnis des Occluded Arm durch das Verhältnis des Control Arm dividiert und mit einem Korrekturfaktor multipliziert.

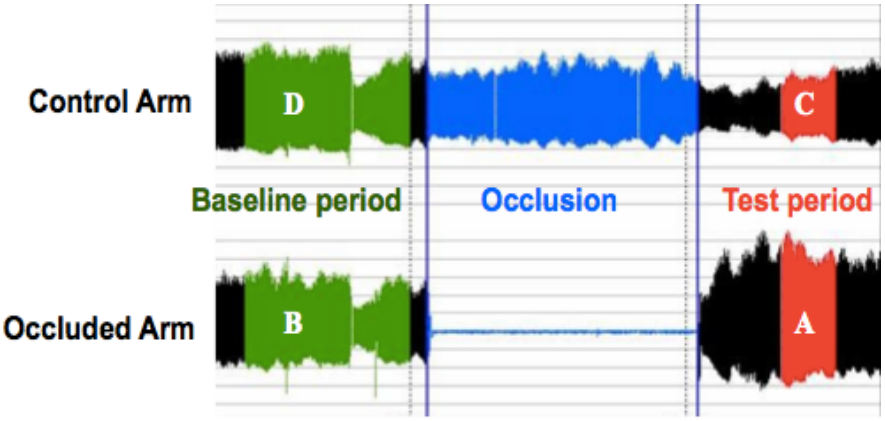

Abbildung 8: EndoPAT-Messung mit Darstellung der Areale zur Berechnung des RHI (Itamar Medical Ltd, 2014)

Der RHI berechnet sich also wie folgt:

$$RHI = \frac{A}{B} \Big/ \frac{C}{D} \times Korrekturfaktor$$

*Korrekturfaktor = (0.25*log3 Mittlere Amplitude der Okklusions Baseline) - 0.2.*

Tabelle 3: Endoscore für die gemessenen RHI-Werte

	RHI
Optimales Endothel	>2,00
Normales Endothel	2,00-1,68
Geschädigtes Endothel	<1,68

Zur besseren Orientierung hat Itamar in Anbetracht der Arbeit von Bonetti et al. von 2004 einen Endoscore zur Interpretation der gemessenen Werte herausgegeben.[72]

Tabelle 3 zeigt an, wie die gesammelten Werte zu interpretieren sind.

3.6.4 Der Augmentationsindex

Die Pulswelle nimmt ihren Ursprung im Herzen und wird über die elastischen Arterien fortgeleitet. Die Elastizität der Arterien bewirkt, dass die Pulswelle von der Gefäßwand reflektiert und dadurch verstärkt wird. Somit kann ein kontinuierlicher Blutstrom gewährleistet werden. Diese Eigenschaften werden als Windkesselfunktion bezeichnet.

Der Augmentationsindex zeigt an, inwieweit die Elastizität der Gefäße erhalten ist und ob eventuell schon eine erhöhte oder pathologische Gefäßsteifigkeit besteht.

Die Berechnung für den Augmentationsindex wird von der geräteeigenen Software übernommen.

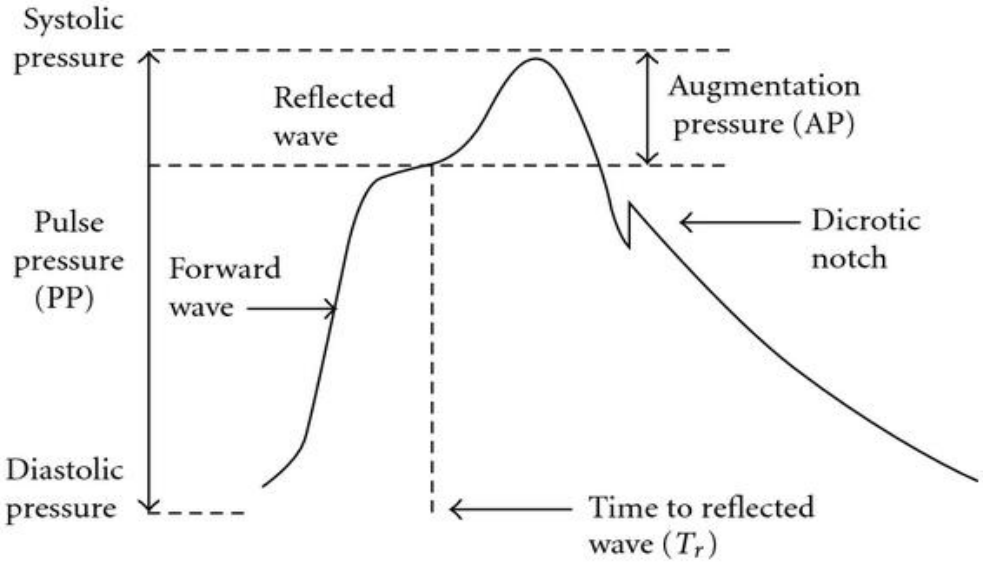

Abbildung 9: Schematische Darstellung einer Pulswelle. (International Journal of vascular medicine, 2012)[73]

Über die x-Achse erstreckt sich der Blutdruck, die y-Achse bildet die Zeitspanne ab. Der Dicrotic Notch repräsentiert den Schluss der Aortenklappe. Hiermit kann die Ejektionsfraktion errechnet werden. Der Augmentation Pressure zeigt den Druck an, der durch Reflexion an der Gefäßwand ensteht. Der Augmentationsindex ist der Anteil des Druckes durch Augmentation Pressure am Druck der gesamten Pulswelle.

Wir haben also zwei systolische Spitzen. Einmal durch die Pulswelle und einmal durch die Pulswelle plus Augmentation Pressure. Das Verhältnis zwischen der Differenz beider Spitzen und der Amplitude aus der Pulswelle ist der Augmentationsindex. Somit ergibt sich folgende

Formel zur Berechnung des AI:

$$AI = {(P_2 - P_1)}/{P_1 x100} \text{ [\%]}$$

Tabelle 4: Score zur Beurteilung des Augmentationsindex[74]

Gefäßsteifigkeit	AI
Normal	< -10%
Erhöht	-10% bis 10%
Pathologisch	>10%

Die oben dargestellte Tabelle gibt an, wie die erhobenen Werte zu interpretieren sind.

Je größer der AI, desto größer ist die Gefäßsteifigkeit. Negative Werte sind möglich und kommen vor allem bei jüngeren Probanden vor.

3.6.5 Verarbeitung der Rohdaten und Dokumentation

Die Rohdaten der einzelnen EndoPAT™-Messungen wurden von der geräteeigenen Software automatisch berechnet und als Excel Datei gespeichert. Die Ergebnisse jeder Messung wurden ebenfalls als Excel Dokument abgespeichert. Dazu gehören unter anderem folgende Parameter:

Patienten Identifikation, Datum der Messung, Uhrzeit der Messung, Herzfrequenz, RHI, AI, Dauer der Okklusion, Dauer der Messung, etwaige Fehlermeldungen, Untersucher.

3.7 Die kardiorespiratorische Polysomnographie

Die kardiorespiratorische Polysomnographie ist eine Erweiterung der einfachen Polysomnographie durch die Aufzeichnung von Vitalparametern wie Atmung und Herzfrequenz.[1]

Die kardiorespiratorischen Polysomnographien wurden im Schlaflabor der Charité Campus Virchow und im Studienschlaflabor der Advanced Sleep Research GmbH durchgeführt. Bei der Messung kamen vier verschiedene Schlafdiagnose-Systeme zum Einsatz: Alice 4 und Alice 5 (Philips Respironics), Embla S4000 (Embla Systems), Somnoscreen EEG 32 (Somnomedics). Gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) [75,76] erfolgte ein Elektroenzephalogramm (EEG) nach 10-20-System, ein Elektrookulogramm (EOG) und ein Elektromyogramm (EMG) am Muskulus mentalis oder Musculus submentalis zur Erstellung eines Hypnogramms und zur Schlafstadieneinteilung nach Kales und Rechtschaffen.[77] Zusätzlich wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) zur Überwachung des kardiovaskulären Systems aufgezeichnet. Bewegungen wurden mittels EMG am Musculus tibialis gemessen. Schließlich erfolgte eine Aufzeichnung der Atmungsparameter. Der oronasale Luftfluss wurde mit Nasenbrille und Staudruckmessung erfasst. Die Atmungsbewegungen wurden mit Thorax- sowie Abdomengurten registriert, welche mit piezoelektrischen Dehnungssensoren ausgestattet sind. Atemgeräusche oder Schnarchen wurden mit Vibrationsmessern oder Mikrophonen aufgezeichnet. Die Sauerstoffsättigung wurde mittels Pulsoxymeter registriert. Ein Lagesensor protokollierte Rücken-, Seiten- oder Bauchlage. Darüber hinaus wurde der Patient über die gesamte Schlafzeit video- und audioüberwacht. Bild- und Tonspur wurden ebenfalls aufgezeichnet.

Alle Sensoren wurden durch geschultes Personal nach standardisiertem Protokoll angebracht und anschließend der korrekte Sitz durch eine ebenfalls standardisierte Bioeichung verifiziert.

3.8 Auswertung der kardiorespiratorischen Polysomnographie

Die Auswertung der einzelnen Schlafprofile fand ebenfalls im Schlaflabor der Charité Campus Virchow oder in Advanced Sleep Research GmbH Berlin statt. Die Durchführung oblag hier den nach den Richtlinien der AASM geschulten, medizinisch technischen Assistentinnen und Assistenten der jeweiligen Einrichtung. Es wurden folgende Daten aus den Schlafprotokollen erhoben:

Gesamt-Analysezeit, Schlafperiode, Wachzeit in der Schlafperiode, Gesamt-Schlafzeit, Schlafbeginn, Schlafeffizienz, Anzahl der Wachperioden, Anzahl der Bewegungs-Intervalle, Latenz zu S1, Latenz zu S2, Latenz zu Tiefschlaf, Latenz zu REM, AHI mit Unterteilung von obstruktiven und zentralen Apnoen und Hypopnoen, Entsättigungsereignisse im Sinne des Oxygen Desaturation Index (ODI), Schnarchzeit, Beinbewegungen und Periodic Leg Movement (PLM) Sequenzen. Außerdem wurde ein Hypnogramm, eine Schlafstadien-Statistik, eine Arousal-Statistik, eine Apnoe/Hypopnoe-Statistik, eine PLM-Statistik, eine Apnoe-Entsättigungs-Statistik, eine Atemzug-Statistik, eine Körperlage-Statistik, eine Statistik der partiellen Sauerstoffsättigung, eine Statistik zur Sauerstoffentsättigung, eine Puls-Statistik und eine Schnarch-Statistik erstellt.

3.9 Studienablauf und Protokoll

Für jeden Studienteilnehmer galt das gleiche Protokoll. Die in Frage kommenden Patienten erhielten zunächst eine erste Diagnosenacht mit kompletter KRPSG. Bei entsprechenden Einschlusskriterien erfolgte am Tag vor der zweiten Diagnosenacht die Rekrutierung. Die Rekrutierung beinhaltete eine Aufklärung zur Studie anhand einer Patienteninformation, eine Überprüfung von Ein-und Ausschlusskriterien anhand des Fragebogens (s. 2.5) und der Einwilligung des Patienten.

Nach Studieneinschluss wurde die erste Messung durchgeführt. Dafür wurden für jeden Teilnehmer stets die gleichen Bedingungen geschaffen. Mindestens eine Stunde zuvor wurde darauf geachtet, dass der Patient keine koffeinhaltigen Getränke, Schokolade oder Nikotin mehr zu sich nahm. Im Untersuchungsraum wurden alle Fenster geschlossen. Es herrschte eine konstante Raumtemperatur. Störquellen wie Fernseher, Mobiltelefon oder Radio wurden ausgeschaltet. Der Patient lag auf dem Rücken, das Kopfteil des Bettes war dabei um etwa 30 Grad angehoben.

Es wurde immer zur gleichen Tageszeit, zwischen 17.00 Uhr und 20.00 Uhr gemessen.

Der Patient wurde gebeten, während der Messung nicht zu sprechen und sich möglichst nicht zu bewegen.

Die Messung lief wie folgt ab:

1. Auskultatorische Blutdruckmessung am rechten Arm nach Riva Rocci und Dokumentation, die Blutdruckmanschette verblieb am Arm für die EndoPAT™-Messung
2. Anlegen der EndoPAT™-Sensoren an beiden Zeigefingern und Platzierung der Arme neben dem Körper, die Handflächen leicht auf die Matratze aufgelegt
3. Aufpumpen der Fingersensoren und Überprüfung der Pulswelle am Monitor für 1 Minute
4. Bei korrektem Sitz der Sensoren, Start der Messung mit Aufzeichnung der Baseline über 5 Minuten, automatischer Start der Stoppuhr
5. Nach den ersten 5 Minuten - Aufpumpen der Blutdruckmanschette auf einen Wert von 60 mmHg über den vorher gemessenen systolischen Blutdruckwert, Neustart der Stoppuhr für weitere 5 Minuten

6. Überprüfung der Nulllinie am okkludierten Arm, bei Bedarf Erhöhung des Druck der Manschette bis keine Pulswelle mehr erkennbar
7. Nach 5 Minuten Okklusion - Ablassen des Drucks der Blutdruckmanschette und Neustart der Stoppuhr
8. Erneute Messung über 5 Minuten
9. Ende der Messung nach insgesamt 15 Minuten

Nun erfolgte die Verkabelung des Patienten durch die medizinisch technischen Assistentinnen und Assistenten des Schlaflabors für die KRPSG.

Spätestens um 24.00 Uhr wurde der Patient zu Bett gebracht und das Licht gelöscht. Es folgte die KRPSG. Es wurde darauf geachtet, dass mindestens 6 Stunden Aufzeichnungszeit eingehalten wurden.

Am nächsten Morgen wurden die Patienten in einem Zeitfenster von 5.30 Uhr bis 8.00 Uhr geweckt. Die Weckzeit wurde dokumentiert. Im unmittelbaren Anschluss, stets vor der Abnahme aller für die Messung notwendigen Kabel erfolgte eine zweite EndoPAT™-Messung nach gleichem Schema.

3.10 Dokumentation der Ergebnisse

Für jeden Teilnehmer wurden folgende Dokumente gesammelt:

1. Das zur Rekrutierung vom Patienten auszufüllende Einwilligungsformular
2. Der vom Untersucher mithilfe des Teilnehmers ausgefüllte Fragebogen zu Ein- und Ausschlusskriterien (der Fragebogen wurde anonymisiert und dem Teilnehmer wurde eine Nummer zugeteilt)
3. Der KRPSG-Bericht des Studienteilnehmers in Kopie

Des weiteren wurden die erhobenen Werte für AI und RHI auf den Fragebögen an entsprechender Stelle eingetragen.

Die EndoPAT™-Messung wurde von der EndoPAT™-Software auf dem Computer gespeichert. Mittels dieser Messdaten wurde eine Excel-Tabelle mit folgenden Parametern erstellt:

1. Datum und Uhrzeit der Messung
2. Untersucher
3. Dauer der Messung
4. Reaktiver Hyperämischer Index
5. Augmentationsindex
6. Herzfrequenz
7. eventuelle Fehlermeldungen
8. eventuelle Besonderheiten oder Notizen

Alle elektronischen Daten wurden in doppelter Ausführung auf entsprechenden Speichermedien gesichert. Patientendaten wurden anonymisiert und waren lediglich Mitarbeitern der Studie zugänglich. Die gesammelten Dokumente wurden abgeheftet.

4. Ergebnisse

4.1 OSA-Gruppe und Kontrollgruppe

4.1.1 Vergleich Apnoe-Hypopnoe-Index und Oxygen desaturation Index

Durch die Ein-und Ausschlusskriterien der Studie waren klare Grenzen für den AHI für jede Gruppe gegeben. Wir erreichten bei der OSA-Gruppe einen durchschnittlichen AHI von 24,03 ± 22,43 und einen durchschnittlichen ODI von 20,29 ± 23,76. Für die Kontrollgruppe erreichten wir einen AHI von 2,1 ± 1,41 und einen ODI von 2,21 ± 2,36

Der AHI korreliert mit dem ODI mit r=0,877, p<0,001 (n=72).

Tabelle 5: AHI und ODI für OSA-Gruppe und Kontrollgruppe

	OSA-Gruppe			Kontrollgruppe		
	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD
AHI	38	24,0	22,4	34	2,1	1,4
ODI	38	20,3	23,8	34	2,2	2,4

4.1.2 Vergleich des Alters

Es wurden insgesamt 72 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die OSA-Gruppe wurde aus 38 Teilnehmern gebildet, 34 Teilnehmer konnten in die Kontrollgruppe eingeschlossen werden. Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien mussten die Patienten beider Gruppen zwischen 18 und 65 Jahren sein.

Bei den Fällen war das Durchschnittsalter 45,39 ± 9,48 Jahre, für die Kontrolle war das Durchschnittsalter 39,38 ± 10,98. Die Gruppen unterschieden sich im Alter signifikant mit p=0,015 (t-Test).

4.1.3 Vergleich der kardiovaskulären Risikofaktoren

Die Kontrollen waren mit einem BMI von 24,40 ± 3,16 im Mittel normalgewichtig. Die Fälle waren mit einem BMI von 28,79 ± 3,92 bereits im Bereich der Präadipositas. (WHO Klassifikation BMI) Beide Gruppen unterschieden sich in Bezug auf BMI signifikant mit p<0,001.

Tabelle 6: Alter, Gewicht, Größe und BMI der Studienteilnehmer

	OSA-Gruppe			Kontrollgruppe			p-Wert
	Anzahl	Mittelwert	SD	Anzahl	Mittelwert	SD	
Alter	38	45,4	9,5	34	39,4	11,0	0,015
Gewicht	38	92,7	12,8	34	81,8	13,3	0,001
Größe	38	179,5	5,5	34	182,8	7,0	0,032
BMI	38	28,8	3,9	34	24,4	3,2	<0,001

.

Tabelle 7: Gewichtverteilung für beide Gruppen

	OSA-Gruppe		Kontrollgruppe		Gesamt	
	Anzahl	Anteil	Anteil	Anteil	Anzahl	Anteil
Normalgewicht	4	10,5%	19	55,9%	23	31,9%
Übergewicht	22	57,9%	12	35,3%	34	47,2%
Adipositas	11	28,9%	3	8,8%	14	19,4%
Starke Adipositas	1	2,6%	0	0%	1	1,4%
Gesamt	38	100,0%	34	100,0%	72	100,0%

Bei den Kontrollen waren 7 Raucher (20,6%), bei den Fällen waren 11 Raucher (28,9%). Zwischen den Gruppen gab es diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied mit p= 0,42 (Exakter Test nach Fisher).

In der OSA-Gruppe waren 16 Teilnehmer, die keiner regelmäßigen sportlichen Betätigung nachgingen (42,1%), in der Kontrollgruppe waren es 8 Teilnehmer (23,5%). Hier gab es mit p=0,1 ebenfalls keinen signifikanten Unterschied.

In der OSA-Gruppe zeigte sich eine mittlere abendliche Herzfrequenz von 70,5 ± 9,9, bei der Kontrollgruppe war die Herzfrequenz bei 66,4 ± 8,6 (p = 0,067, t-Test). Die morgendliche mittlere Herzfrequenz der OSA-Gruppe lag bei 62,4 ± 7,3, die der Kontrollgruppe bei 57,7 ± 6,1. Mit p=0,004 gab es einen signifikanten Unterschied.

Der abendliche und der morgendliche systolische Blutdruck der Fälle war mit 131,3 ± 16,3 und 122,9 ± 15,7 mmHg im Mittel erhöht, der systolische Blutdruck der Kontrollgruppe lag am Abend bei 123,7 ± 10,1 mmHg und am Morgen bei 114,4 ± 8,0 mmHg. Damit zeigten sich hier mit p = 0,021 (abends) und p = 0,006 (morgens) jeweils signifikante Unterschiede.

4.1.4 Vergleich der Ergebnisse der kardiorespiratorischen Polysomnographie

Bei AHI und ODI war ein Unterschied zwischen den Gruppen erwünscht und vorgesehen.

Alle anderen Parameter der Polysomnographie sollten sich möglichst nicht unterscheiden.

Tabelle 8: Ergebnisse der PSG für beide Gruppen

	OSA-Gruppe		Kontrollgruppe		p-Wert (t-Test)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
Time in Bed (min)	434,45	42,63	442,12	45,75	0,46
Sleep time (min)	373,97	51,7	377,62	62,88	0,79
Sleepefficacy %	86,21	9,76	85,31	10,70	0,71
% N1	25,18	17,48	18,82	9,63	0,06
% N2	41,74	13,82	41,12	9,29	0,82
% N3	13,42	8,39	18,74	7,35	0,01
% REM	13,71	5,65	16,74	5,90	0,03
% Wake	13,79	9,76	14,69	10,70	0,71

Time in bed= Gesamte Messzeit in Minuten, Sleep time= Gesamtschlafzeit in Minuten, Sleepefficacy%= Schlafeffizienz, %N1= Anteil Schlafphase 1 von Gesamtmesszeit in %, %N2=Anteil Schlafphase 2 von Gesamtmesszeit in %, %N3=Anteil Schlafphase 3 von Gesamtmesszeit in %, %REM=Anteil Rapid Eye Movement-Schlaf von Gesamtmesszeit in %, %Wake=Anteil Wachphase von Gesamtmesszeit in %

In Bezug auf die Schlafphasen N3 und REM gab es zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede. Sowohl die Tiefschlafphase N3 (p=0,01) als auch die REM-Schlafphase (p=0,03) stellten sich für die OSA-Gruppe jeweils kürzer dar (vgl. Tabelle 8). Für die Schlafphase N1 war eine Tendenz sichtbar, die restlichen Ergebnisse der KRPSG zeigten keine signifikanten Unterschiede.

4.2 Die Endothelfunktion

4.2.1.Die mittlere Endothelfunktion

Als Parameter für die Einschätzung der Endothelfunktion erhoben wir den RHI.

Zur Abschätzung der generellen Endothelfunktion beider Gruppen errechneten wir den Mittelwert beider Messungen (morgens und abends). Hier stellte sich für die OSA-Gruppe ein mittlerer RHI von 2,0 ± 0,4 dar, bei der Kontrollgruppe ein mittlerer RHI von 2,1 ± 0,3. Es ergibt sich bei einem p-Wert von 0,633 kein signifikanter Unterschied.

4.2.2 Die Endothelfunktion an Abend und Morgen

Der RHI am Abend war für beide Gruppen annähernd gleich. Für die Kontrollgruppe erhielten wir einen Mittelwert von 2,16 ± 0,44, bei der OSA-Gruppe erhielten wir einen Mittelwert von 2,18 ± 0,55.

Der morgendliche RHI der OSA-Gruppe war im Mittel um 0,09 niedriger als der RHI der Kontrollgruppe. Die OSA-Gruppe erzielte einen Mittelwert von 1,91, die Kontrollgruppe lieferte einen Wert von 2,00 im Durchschnitt.

Sowohl in der OSA-Gruppe, als auch in der Kontrollgruppe kam es während der Nacht zu einem Abfall der RHI-Werte. Die Differenz der am Abend gemessenen RHI-Werte zu den RHI-Werten, die am Morgen gemessen wurden, lag bei der OSA Gruppe bei 0,27 ± 0,52. Bei der Kontrollgruppe lag die Differenz bei 0,16 ± 0,51. Es wurde ein t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt, mit p=0,39 gab es in der Veränderung der gemessenen Werte für die Endothelfunktion keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 9: Gemessene RHI Werte und Differenz der Werte für beide Gruppen

	OSA-Gruppe		Kontrollgruppe		p-Wert (t-Test)
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
RHI abends	2,18	0,55	2,16	0,44	0,89
RHI morgens	1,91	0,30	2,00	0,28	0,20
RHI Differenz	-0,27	0,52	-0,16	0,51	0,39

Für die abendliche Messung ergab sich folgende Verteilung im Hinblick auf die Qualität des Endothelzustands:

Tabelle 10: Verteilung des Endothelzustands bei abendlicher Messung gemäß Endoscore

Endothelzustand	OSA-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Normal (RHI>2,00)	22	57,9%	21	61,8%
Erniedrigt (RHI 2,00-1,68)	11	28,9%	10	29,4%
Pathologisch (RHI<1,68)	5	13,2%	3	8,8%

Ein Chi Quadrat Test ergab mit p= 0,350 keine signifikanten Unterschiede.

Für die morgendliche Messung ergab sich folgende Verteilung im Hinblick auf die Qualität des Endothelzustands:

Tabelle 11: Verteilung des Endothelzustands bei morgendlicher Messung gemäß Endoscore

Endothelzustand	OSA-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Normal (RHI>2,00)	13	34,2%	18	52,9%
Erniedrigt (RHI2,00-1,68)	17	44,7%	9	26,5%
Pathologisch (RHI<1,68)	8	21,1%	7	20,6%

Auch hier wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt. Mit einem Wert von p= 0,226 gab es auch hier keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

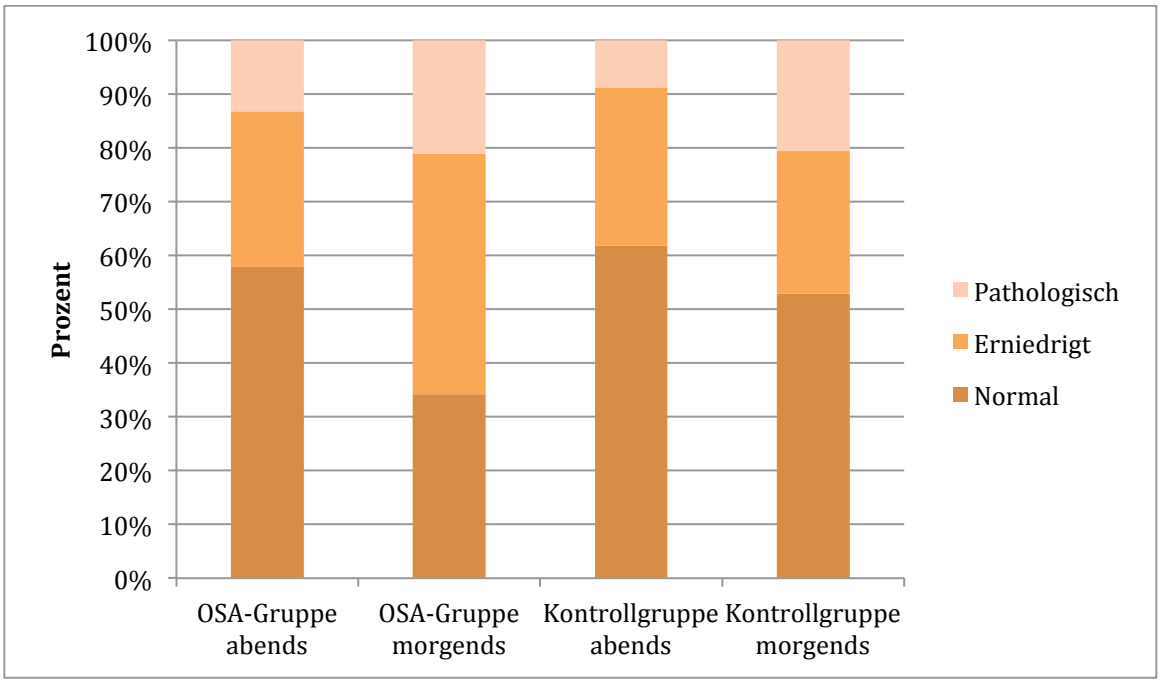

Abbildung 10: Balkendiagramm zur Verteilung der Endothelfunktion für beide Gruppen abends und morgens in Prozent

4.2.3 Zusammenhang zwischen Endothelfunktion und Apnoe-Hypopnoe-Index

Eine signifikante Korrelation des RHI-Wertes mit dem AHI konnte nicht festgestellt werden.

RHI abends korrelierte mit dem AHI mit r= -0,079 (p=0,507), der RHI morgens korrelierte mit dem AHI mit r= -0,118 (p=0,324).

4.3 Die Gefäßsteifigkeit

4.3.1.Die mittlere Gefäßsteifigkeit

Als Parameter für die Einschätzung der Gefäßsteifigkeit wurde der AI erhoben.

Zur Abschätzung der generellen Gefäßsteifigkeit beider Gruppen errechneten wir den Mittelwert beider Messungen. Hier errechnete sich für die OSA-Gruppe ein mittlerer AI von 7,0 ± 14,7, bei der Kontrollgruppe ein mittlerer AI von 1,8 ± 17,1. Somit ergab sich bei einem p-Wert von 0,176 kein signifikanter Unterschied.

4.3.2. Die Gefäßsteifigkeit am Abend und am Morgen

Der abendliche AI für die OSA-Gruppen lag bei 1,92 ± 14,23. Für die Kontrollgruppe erhielten wir einen Mittelwert von -2,78 ± 16,32.

Der morgendliche AI der OSA-Gruppe war im Mittel bei 11,99 ± 16,64, die Kontrollgruppe lieferte einen Wert von 6,46 ± 18,55.

Sowohl in der OSA-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe kam es während der Nacht zu einer Verschlechterung der AI-Werte. Die Differenz der am Abend gemessenen AI-Werte zu den AI-Werten die am Morgen gemessen wurden, lag bei der OSA Gruppe bei 10,08 ± 9,78. Bei der Kontrollgruppe lag die Differenz bei 9,24 ± 7,49. Ein t-Test für unabhängige Stichproben wurde durchgeführt, mit p=0,69 gab es in der Veränderung der gemessenen Werte für die Gefäßsteifigkeit keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen

Sowohl in der OSA-Gruppe als auch in der Kontrollgruppe kam es während der Nacht zu einem Anstieg des AI. Die Steifigkeit der Gefäße nahm also in beiden Gruppen zu.

Tabelle 12: AI Werte für beide Gruppen

	OSA-Gruppe		Kontrollgruppe		p-Wert
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
AI abends	1,92	14,23	-2,78	16,32	0,2
AI morgens	11,99	16,64	6,46	18,55	0,19
AI Differenz	10,08	9,78	9,24	7,49	0,69

Entsprechend dem oben genannten Score zur Beurteilung des Augmentationsindex stellte sich folgende Verteilung für die Abendmessung dar.

Tabelle 13: Verteilung der unterschiedlichen Gefäßsteifigkeit am Abend in OSA-und Kontrollgruppe, man sieht eine annähernd gleiche Verteilung der verschiedenen Gefäßzustände in beiden Gruppen am Abend

Gefäßsteifigkeit	OSA-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Normal (AI<-10%)	7	18,4%	10	29,4%
Erhöht (AI -10%-10%)	22	57,9%	18	52,9%
Pathologisch (AI >10%)	9	23,7%	6	17,6%

Ein durchgeführter Chi-Quadrat Test ergab p= 0,519. Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen waren also nicht signifikant.

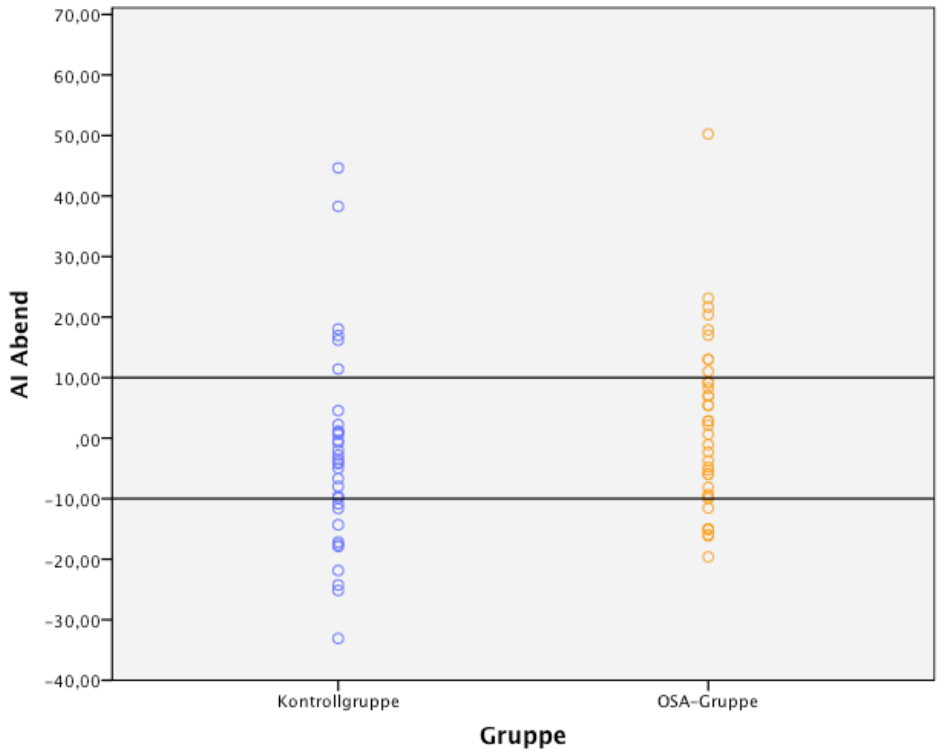

Abbildung 11: Punktdiagramm AI Werte bei der abendlichen Messung für beide Gruppen, die Linien symbolisieren dabei die Grenzen nach o.g. Score (<-10% - normal; -10% bis 10% - erniedrigt; >10% - pathologisch)

Für die Messung am Morgen stellte sich die Verteilung wie folgt dar.

Tabelle 14: Verteilung der unterschiedlichen Gefäßsteifigkeit am Morgen für beide Gruppen

Gefäßsteifigkeit	OSA-Gruppe		Kontrollgruppe	
	Anzahl	Anteil	Anzahl	Anteil
Normal (AI<-10%)	0	0%	4	11,8%
Erhöht (AI-10%-10%)	21	55,3%	21	61,8%
Pathologisch (AI>10%)	17	44,7%	9	26,5%

Auch hier wurde ein Chi Quadrat Test mit einem Ergebnis von p=0,044 durchgeführt. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den morgendlichen Werten für die Gefäßsteifigkeit zwischen beiden Gruppen.

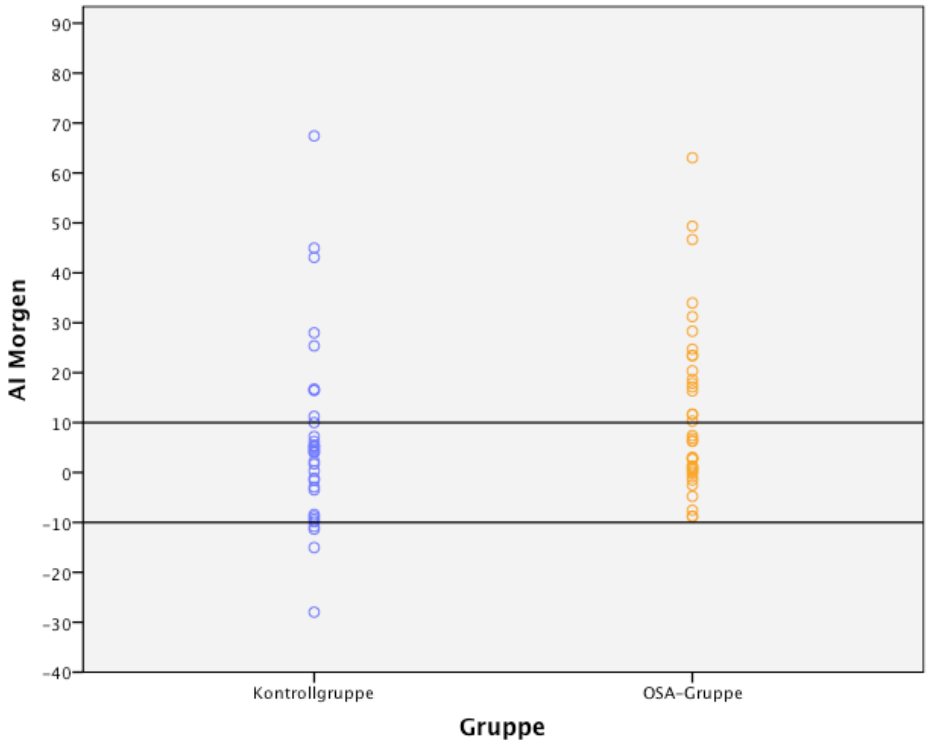

Abbildung 12: Punktdiagramm für den AI am Morgen, die Linien symbolisieren dabei die Grenzen nach o.g. Score (<-10% -normal; -10% bis 10% - erhöht; >10% - pathologisch)

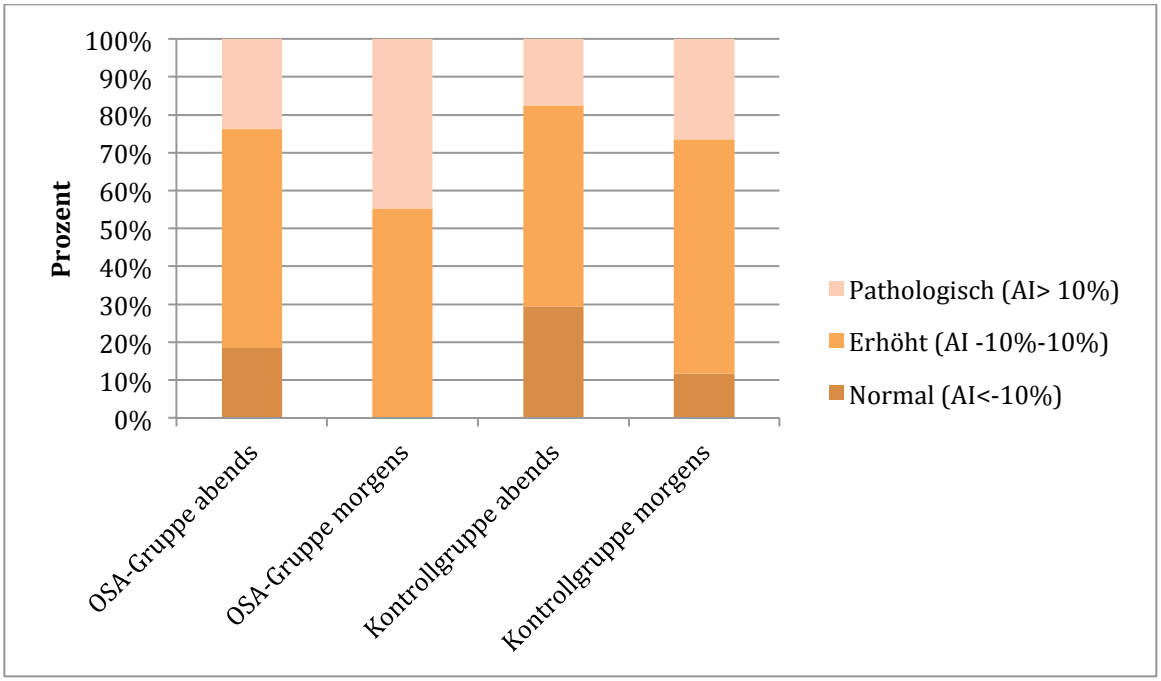

Abbildung 13: Balkendiagramm zur Gefäßsteifigkeit abends und morgens. Die Darstellung verdeutlicht die unterschiedliche Entwicklung der Gefäßsteifigkeit über die Nacht in OSA- und Kontrollgruppe.

4.3.3 Zusammenhang zwischen Gefäßsteifigkeit und dem Apnoe-Hypopnoe-Index

Genau wie die Endothelfunktion korrelierte auch die Gefäßsteifigkeit nicht signifikant mit dem AHI. Für die Abendmessung erhielten wir einen Wert von r= -0,025 (p=0,834) und für die Morgenmessung einen Wert von r= -0,004 (p=0,971) für die Korrelation nach Pearson.

4.4 Der Einfluss des Lebensalters auf die Ergebnisse

Da sich unsere beiden Gruppen im Durchschnittsalter signifikant unterschieden (vgl. 4.1.2), untersuchten wir den Einfluss des Alters auf Endothelfunktion und Gefäßsteifigkeit.

4.4.1 Korrelation des Alters mit der Endothelfunktion

Die abendlichen RHI Werte korrelierten nicht signifikant mit dem Alter mit r= -0,152 (p=0,202), (Graphisch in Diagramm 12 dargestellt).

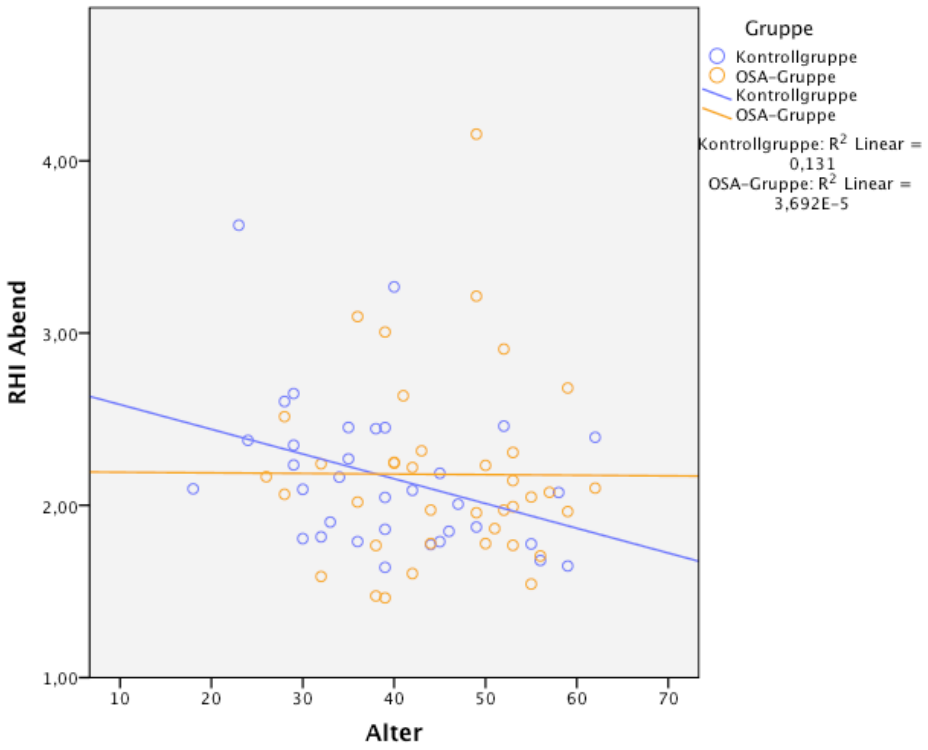

Abbildung 14: Streudiagramm RHI Abend für beide Gruppen

Die morgendlichen RHI Werte korrelierten ebenfalls nicht signifikant mit dem Alter mit r= -0,163 (p=0,170), (Diagramm 13).

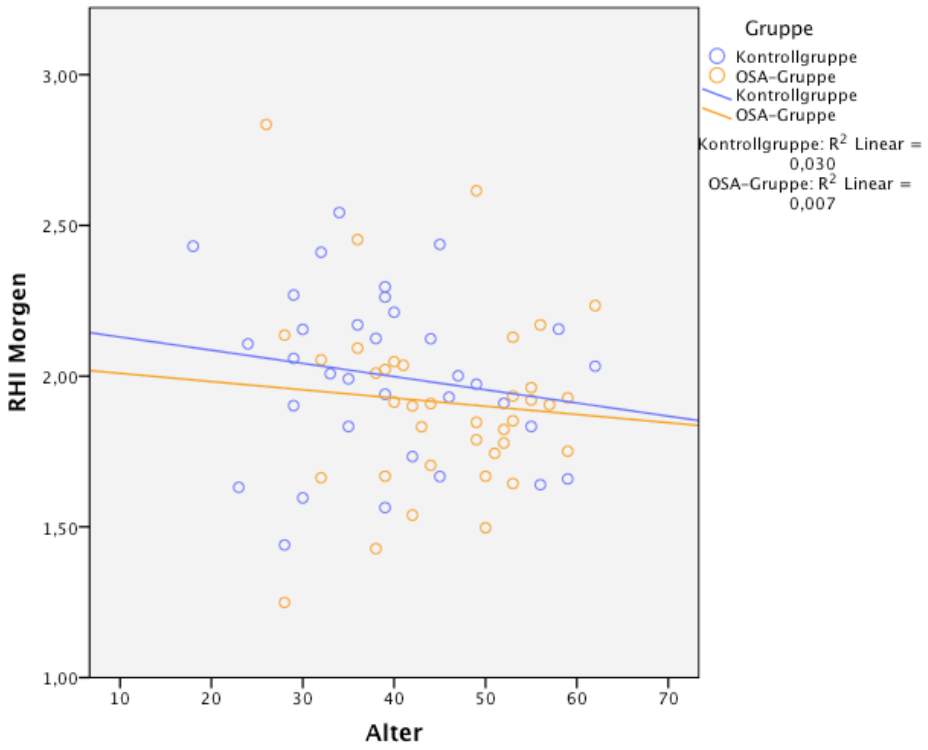

Abbildung 15: Streudiagramm RHI Morgen für beide Gruppen

4.4.2 Korrelation des Alters mit der Gefäßsteifigkeit

Die abendlichen AI Werte korrelierten signifikant mit dem Alter mit r= 0,698 (p<0,001).

In Abbildung 14 ist dieser Zusammenhang graphisch dargestellt.

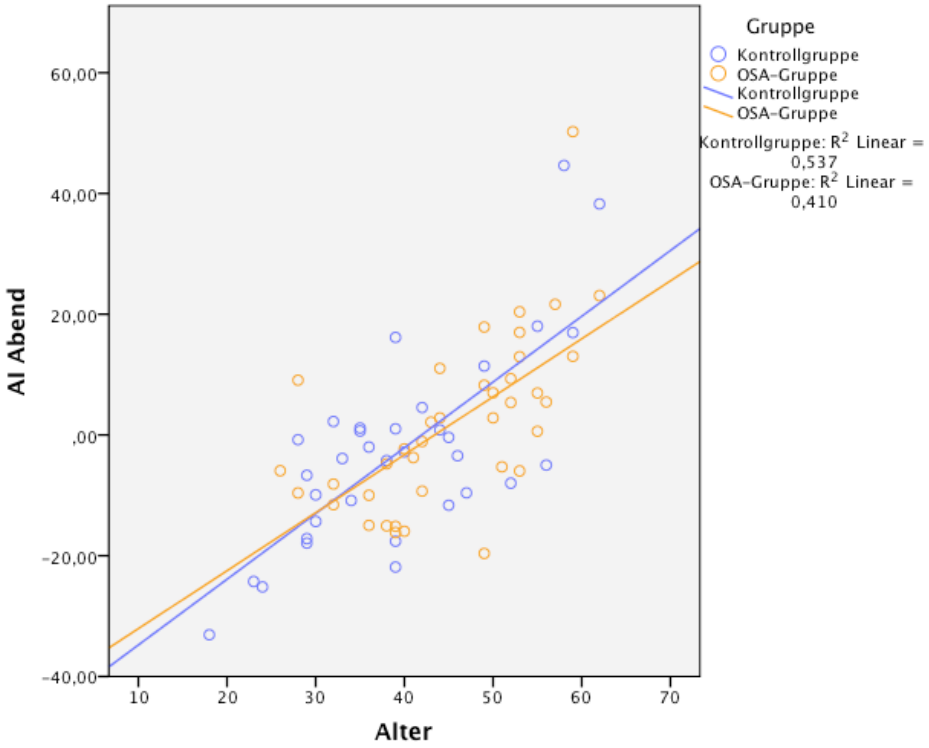

Abbildung 16: Streudiagramm AI Abend zu Alter für beide Gruppen

Die morgendlichen AI Werte korrelierten signifikant mit dem Alter mit r=0,626 (p<0,001). In Abbildung 15 ist dieser Zusammenhang graphisch dargestellt.

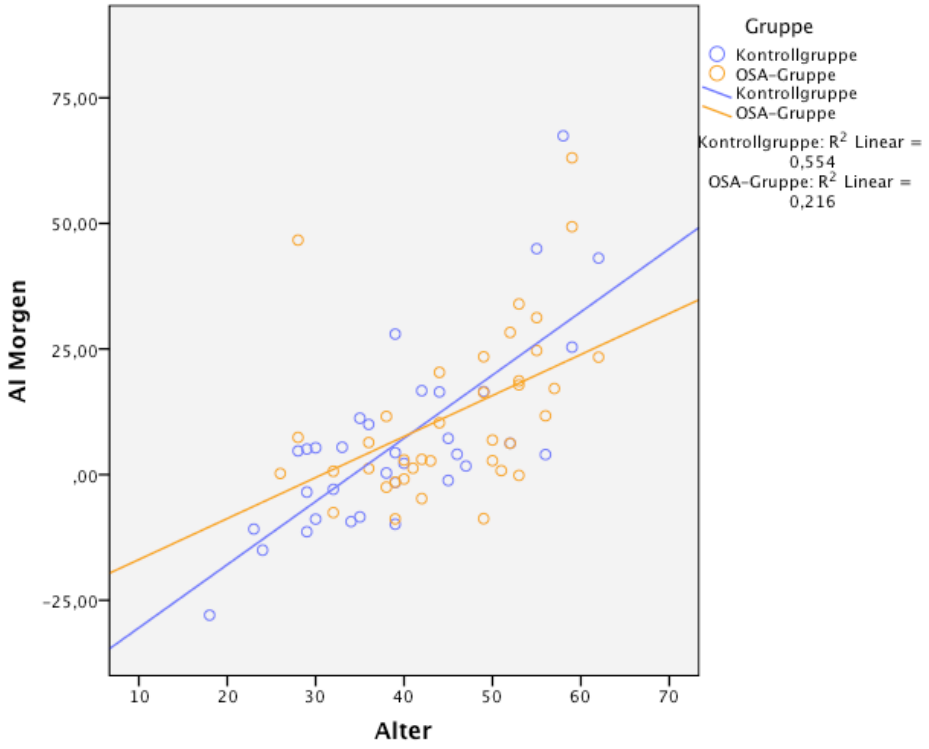

Abbildung 17: Streudiagramm AI Morgen und Alter für beide Gruppen

4.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die OSA-Gruppe war im Mittel 45,39 ± 9,48 Jahre alt und hatte einen AHI von 24,03 ± 22,43/h. Im Vergleich dazu war die Kontrollgruppe 39,38 ± 10,98 Jahre alt und hatte einen AHI von 2,21 ± 2,36/h. Die Fälle waren mit einem BMI von 28,79 ± 3,92 bereits im Bereich der Präadipositas (BMI der Kontrollen: 24,40 ± 3,16). Die Schlafphasen N3 und REM waren bei der OSA-Gruppe signifikant kürzer als bei den Kontrollen. Die Daten für die Endothelfunktion zeigen zwar eine Tendenz in Richtung der Sekundärhypothese, unterscheiden sich jedoch nicht signifikant. Bei der Verteilung der Gefäßsteifigkeit erzielten wir einen signifikanten Unterschied in den morgendlichen Messungen im Sinne der Primärhypothese, die restlichen Ergebnisse zeigten erneut lediglich eine Tendenz im Sinne der Hypothese.

Beim Alter zeigte sich sowohl bei den abendlichen, als auch bei den morgendlichen Daten eine Korrelation mit der Gefäßsteifigkeit. Die Endothelfunktion korrelierte nicht mit dem Alter.

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurde versucht, Unterschiede in Endothelfunktion und Gefäßsteifigkeit von Patienten mit Schlafapnoesyndrom und schlafgesunden Probanden zu untersuchen. Sowohl eine veränderte Endothelfunktion, als auch eine erhöhte Gefäßsteifigkeit sind als Hinweise für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil eines Patienten zu werten.[78] Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht und als erhöht erachtet.[79] Die Physiologie des Endothels wurde bereits in 1.3 beschrieben. Die Mechanismen der Endothelschädigung durch das obstruktive Schlafapnoesyndrom sollen im Folgenden dargelegt werden.

5.1. Zusammenhang zwischen der gestörten Endothelfunktion und einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom

5.1.1. Schädigung des Endothels durch freie Sauerstoffradikale

Beim Schlafapnoesyndrom kommt es per definitionem zu einer intermittierenden Hypoxie durch Hypopnoe oder Apnoe. In unserer Versuchsreihe boten die Patienten in der OSA-Gruppe einen AHI von 24,0 ± 22,4/h und einen ODI von 20,3 ± 23,8/h. Damit kam es bei unseren Probanden in etwa alle 3 Minuten zu einer relevanten Sauerstoffentsättigung. Wie bereits erwähnt, stehen diese intermittierenden Hypoxien im Verdacht, oxidativen Stress und somit die Entstehung von freien Radikalen zu fördern.[53,54] Freie Radikale wiederum setzen die NO-Bioverfügbarkeit herab und haben somit direkten Einfluss auf die endotheliale Funktion.[80]

5.1.2. Sympathikotonus und Endothelfunktion

Ein Schlafgesunder präsentiert während der Nacht einen deutlichen Abfall der Aktivität des autonomen Nervensystems, vor allem in den Schlafphasen des Non-REM. Je tiefer dabei die Schlafphase, desto niedriger wird die Aktivität des autonomen Nervensystems.[81] Damit geht ein erniedrigter Blutdruck und eine erniedrigte Herzfrequenz einher.[82]

Dies stellt sich bei Patienten mit Schlafstörungen anders dar. Mehrere Studien wurden zu dem Thema Schlafstörungen und Sympathikotonus durchgeführt. Im Speziellen wurde auch die Frage untersucht ob nächtliche Atemstörungen einen Effekt auf den Sympathikotonus haben. Hier stellte sich einerseits eine erhöhte autonome nervale Aktivität bei Patienten mit OSA im

Vergleich zu Schlafgesunden während der Nacht, aber auch während des Tages im Wachzustand, dar.[83,84]

In unserer Versuchsreihe hatte die OSA-Gruppe einen systolischen Blutdruck von 131,3 mmHg ± 16,3 (abends) und 122,9 ± 15,7 mmHg (morgens). Damit stellten sich im Vergleich zu den Messungen der Kontrollgruppe jeweils signifikant erhöhte Blutdruckwerte dar. Die Herzfrequenz der OSA-Gruppe war am Morgen signifikant höher als die der Kontrollgruppe.

In mehreren Studien wurde weiterhin untersucht, ob eine Therapie mit CPAP-Beatmung die Sympathikusaktivität beeinflussen kann. Es zeigte sich, dass durch die CPAP-Therapie der Sympathikotonus bei Patienten mit schlafbezogener Atemstörung normalisiert werden kann.[83,85]

5.1.3. Thorakaler Scherstress und Schäden am Endothel

Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom kommt es aufgrund einer Verlegung der oberen Atemwege zu einer forcierten Atemanstrengung. Diese außergewöhnlichen Atemanstrengungen können mit enormen thorakalen Druckunterschieden einhergehen.[86] Hierdurch entstehen Wandspannungen und Scherstress an den Gefäßwänden des Thorax mit einhergehender Schädigung des Endothels.[87]

5.2. Funktionsstörung des Endothels beim Patienten mit OSA

In mehreren Studien wurde der Einfluss eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms und der damit einhergehenden intermittierenden Hypoxie auf das Endothel beschrieben.[68,69] Auch die Koexistenz einer Hypertonie mit OSA wurde eingehend in mehreren Arbeiten nachgewiesen.[21,22]

Unter 1.2.5 wurde die Arbeit der Kollegen Duchna et al. angeführt, in der die verminderte Fähigkeit zur Vasodilatation beim Patienten mit OSAS beschrieben wird. Dort wurde auch beschreiben, dass nach konsequenter Therapie von OSAS mittels CPAP eine Annäherung der Vasodilatation an Normwerte gelingen kann. So konnte bereits nach 60 Tagen Überdrucktherapie ein signifikantes Ergebnis erzielt werden. [23]

Eine Arbeit der Kollegen Jafari et al. untersuchte die Endothelfunktion von 95 Patienten mit dem Ziel, die Auswirkungen der obstruktiven Schlafapnoe von den Auswirkungen eines Hypertonus auf das Endothel zu unterscheiden. Dabei verglichen sie vier Gruppen. Normo-/und hypertensive Patienten mit OSA wurden mit normo-/und hypertensiven Patienten ohne OSA verglichen. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass die Endothelfunktion beim Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und gleichzeitig bestehendem Bluthochdruck gestört ist. Dies sei jedoch vom Grad der nächtlichen Hypoxie unabhängig. Normotensive Patienten mit OSA präsentierten eine Endothelfunktion, die sich nicht signifikant von der unterschied, die bei den beiden normo-/und hypertensiven Probandengruppen ohne OSA gemessen wurde.[88]

In der vorliegenden Arbeit wurde die Endothelfunktion anhand des RHI mit Fingerplethysmographie durch das EndoPAT™ 2000 gemessen. Bereits in mehreren Arbeiten wurde diese Methode beurteilt und es konnte gezeigt werden, dass der RHI-Wert eine hohe Aussagekraft in Bezug auf das Auftreten später kardiovaskulärer Ereignisse hat. In einer Arbeit von Rubinshtein und Kollegen aus dem Jahr 2009 wurden insgesamt 270 Personen mit der Methode untersucht und über 7 Jahre begleitet. Es zeigten sich signifikant mehr kardiovaskuläre Ereignisse bei Personen mit einem erniedrigtem RHI.[71]

Ein großer Vorteil der Untersuchungsmethode mit EndoPAT™ ist dabei die Untersucherunabhängigkeit. Anders als bei der Evaluation mittels FMD ist bei der Fingerplethysmographie das Ergebnis unabhängig vom Untersucher.
In unserer Versuchsreihe wurden also der abendliche RHI und der morgendliche RHI von zwei Gruppen beurteilt. Ziel war auch zu untersuchen, ob sich Hypoxien während der Nacht bereits

über einen kurzen Zeitraum von einigen Stunden in der Funktionsfähigkeit des Endothels demaskieren lassen. Es konnte allerdings kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Endothelfunktion zwischen beiden Gruppen aufgezeigt werden. Sowohl die generelle Endothelfunktion (RHI gesamt bei der OSA-Gruppe 2,0 ± 0,4 und bei der Kontrollgruppe 2,1 ± 0,3) als auch die Veränderung der Endothelfunktion während der Nacht zwischen beiden Gruppen zeigten zwar Tendenzen zugunsten einer Verschlechterung der Endothelfunktion in der OSA-Gruppe, jedoch keine signifikanten Unterschiede. Der RHI fiel bei der OSA Gruppe von 2,18 ± 0,55 auf 1,91 ± 0,30, was einer Differenz von -0,27 ± 0,52 entspricht. In der Kontrollgruppe gab es zwar eine geringere Differenz, was einem stabileren RHI während der Nacht entsprechen könnte, es stellte sich jedoch mit p=0,39 kein signifikanter Unterschied dar.

In Bezug auf die Fragestellung muss also Folgendes festgestellt werden: In unserer Arbeit konnten die gestellten Hypothesen nicht bewiesen werden. Gleichwohl zeigen sich Tendenzen in Richtung der Hypothese. Ein Grund für die fehlende Signifikanz kann also zum einen die geringe Zahl der Probanden in unserer Versuchsreihe sein. Weiterhin wurden in unserer Studie Patienten mit moderater Schlafapnoe untersucht. Das mag ein weiterer Grund sein, warum eine Endothelschädigung nicht signifikant demaskiert werden konnte und nur Tendenzen sichtbar wurden. Die Kollegen Marin et al. beispielsweise zeigten in ihrer Arbeit eine signifikant erhöhte Mortalität erst bei schwerer Schlafapnoe.[35]

5.3. Veränderte Gefäßsteifigkeit bei Patienten mit OSA

Die Gefäßsteifigkeit ist ein unabhängiger Marker für kardiovaskuläre Erkrankungen und mit der Endothelfunktion eng vergesellschaftet.[89,90] Hierbei mag der Muskeltonus der glatten Gefäßmuskulatur hier eine maßgebliche Rolle spielen. Ob jedoch eine endotheliale Dysfunktion die Gefäßsteifigkeit beeinflusst oder andersherum, ist nicht abschließend geklärt.[78] Nachgewiesen ist allerdings eine erniedrigte Endothelfunktion bei erhöhter Gefäßsteifigkeit und ungekehrt.[78] Auch dass das Alter des Patienten hier eine entscheidende Rolle spielt, wurde in mehreren Studien bewiesen und wird unter 5.4 noch gesondert behandelt.

Neben der gerade beschriebenen Veränderung der Endothelfunktion durch OSA, wurde in einigen Studien auch die Auswirkung einer obstruktiven Schlafapnoe auf die Gefäßsteifigkeit beschrieben. Die Kollegen Kohler et al. zeigten sogar Alterationen der Gefäßsteifigkeit und der endothelialen Funktion bei einer minimal symptomatischen Schlafapnoe gegenüber Kontrollen ohne obstruktive Schlafapnoe. Es wurden insgesamt 64 Probanden mit minimal symptomatischer Schlafapnoe (ODI: 23,1 ± 15,6) untersucht und gegen 15 Kontrollen verglichen. Die Endothelfunktion wurde mittels FMD gemessen, die Gefäßsteifigkeit wurde anhand des Augmentationsindex mit Pulswellenanalyse untersucht. Beide Parameter waren bei den Fällen signifikant verändert. [91] Jedoch ist hier aufzuführen, dass die Anzahl der Kontrollen mit 15 sehr gering ausfällt.

Inwiefern die Gefäßsteifigkeit sogar während einer einzigen Nacht durch die Auswirkungen der Hypoxie durch Schlafapnoe verändert wird, ist bislang noch nicht untersucht worden. Hier konnte in der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang zwischen OSA und veränderter Gefäßsteifigkeit gefunden werden. Es zeigte sich, dass in der OSA-Gruppe mit einem mittleren AI von 7,0 ± 14,7 gegenüber einem mittleren AI von 1,8 ± 17,1 bei der Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied besteht, wenngleich die Steifigkeit der OSA-Gruppe tendenziell größer ist. Während der Nacht nimmt die Steifigkeit bei beiden Gruppen zu. Signifikante Unterschiede gibt es jedoch auch hier nicht, dennoch ist eine klare Tendenz zu erkennen. In den Tabellen 13 und 14 wird dargestellt, wie sich die verschiedenen Stadien der Gefäßsteifigkeit über die beiden Studiengruppen verteilen. Man erkennt, dass in der abendlichen Messung die Verteilung für beide Gruppen annähernd gleich ist. In der morgendlichen Messung findet sich jedoch kein Proband in der OSA-Gruppe, der normale AI-Werte präsentiert. Ein durchgeführter Chi-Quadrat-Test zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (vgl. 4.3.2). Demzufolge ist

zwar der mittlere Augmentationsindex zwischen den Gruppen nicht signifikant verändert, die Unterscheidung in verschiedene Stadien der Gefäßsteifigkeit bildet jedoch die Unterschiede im Sinne der Hypothese ab.

In Bezug auf die Fragestellung kann hier gezeigt werden, dass Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, bezogen auf die Verteilung in die verschiedenen Ausprägungen einer erhöhten Gefäßsteifigkeit, einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe aufweisen. Dennoch zeigt sich auch, dass die mittlere Gefäßsteifigkeit bei beiden Gruppen nicht signifikant verändert ist. Die Gründe hierzu könnten ebenfalls der geringen Teilnehmerzahl und den atemunabhängigen Schlafstörungen bei Teilen unserer Kontrollgruppe (s. 5.5) angelastet werden.

5.4. Der Einfluss des Alters auf die Endothelfunktion und die Gefäßsteifigkeit

Wie bereits erwähnt, wird in der Literatur eine Korrelation zwischen Lebensalter und Alterationen in der Gefäßsteifigkeit beschrieben. In einer Arbeit der Kollegen Mitchell et al. aus dem Jahre 2004 wurde beispielsweise ein signifikantes Ansteigen der Gefäßsteifigkeit bei einem gesunden Kollektiv ohne nennenswerte kardiovaskuläre Risikofaktoren alleine aufgrund eines höheren Alters beschrieben. [92]

Unsere Arbeit zeigt dahingehend ebenso eine signifikante Korrelation. Wie unter Punkt 4.4.2. beschrieben, korrelieren sowohl die abendlichen Messungen mit $r=0{,}698$ ($p<0{,}001$) wie auch die morgendlichen Messungen mit $r=0{,}626$ ($p<0{,}001$) mit einem höheren Alter. Entgegen den Beobachtungen anderer Arbeiten, in denen ebenfalls für die Endothelfunktion eine Korrelation zwischen höherem Alter und veränderter Gefäßrelaxation beschrieben wurde, sah man in unserer Versuchsreihe dahingehend keine Korrelation. Vanhoutte beispielsweise untersuchte mehrere Datensätze zu Endothelfunktion und Alter in einem Review. Dabei bezog er sowohl tierexperimentelle als auch klinische Studien ein.[93] Celermajer et al. untersuchten mittels hochauflösendem Ultraschall die Antwort des Endothels auf eine reaktive Hyperämie. Dabei zeigte sich bei Männern bereits ab einem Alter von ≥ 40 Jahren eine veränderte Endothelantwort, bei Frauen ≥ 50 Jahre.[94] In unseren Untersuchungen stehen sowohl die abendlichen Messungen, $r=-0{,}152$ ($p=0{,}202$) als auch die morgendlichen Messungen, $r= -0{,}163$ ($p=0{,}170$) in keinem Zusammenhang zum Alter. Jedoch muss betont werden, dass sowohl Vanhoutte, als auch Celermajer jeweils mit einem deutlich größeren Patientenkollektiv arbeiteten.

5.5. Limitationen der Studie

Das Kollektiv in unserer Versuchsreihe war mit 38 Probanden in der OSA-Gruppe und 34 Probanden in der Kontrollgruppe vergleichsweise klein. Die Anfälligkeit für die Entwicklung einer endothelialen Dysfunktion, vor allem aber die endothelialen Reperaturmechnismen und die Rekrutierung von Endothelial progenitor cells (EPC), sind individuell sehr unterschiedlich. [95] Dies sollte bei der Interpretation der gesammelten Daten stets berücksichtigt werden. Eine Erweiterung des Probandenkollektivs für zukünftige Studien sollte erwogen werden.

Da die Einschlusskriterien unserer Probanden bezüglich des Alters relativ breit gefasst sind, unterscheiden sich beide Gruppen mit p=0,015 signifikant im Alter. Wie im Punkt 5.4. diskutiert wurde, kann das Alter jedoch maßgeblich für eine veränderte Gefäßsteifigkeit verantwortlich sein. Auch in unserer Versuchsreihe zeigte sich eine Korrelation von Alter und Gefäßsteifigkeit. Daneben steht das Alter auch im Verdacht eine endotheliale Dysfunktion zu begünstigen. In unserer Studie zeigte sich hierzu zwar keine Korrelation, trotzdem ist eine Beeinflussung der Ergebnisse möglich.

Für zukünftige Studien sollten engere Einschlusskriterien hinsichtlich des Alters erwogen werden.

Eine intermittierende Hypoxie wie etwa bei OSAS ruft im Gegensatz zur kontinuierlichen Hypoxie, wie sie bei einer chronischen Lungenerkrankung zu beobachten wäre, keine Adaption hervor. Diese Adaption, beispielsweise bei COPD, macht sich bemerkbar durch eine vermehrte Transkription von Genen wie Erythropoetin (EPO) oder vascular endothelial growth factor (VEGF).

Der Hypoxie beim OSAS wird in der Regel durch solche Mechanismen nicht entgegengearbeitet.[55] Nähern sich jedoch die Werte der nächtlichen Sauerstoffentsättigung bei der intermittierenden Hypoxie denen der kontinuierlichen Hypoxie an, kann es auch bei einer IH zur Adaption kommen.[55] Um also diesen Effekt der Hypoxie beim OSAS auszuschließen, ist es wichtig, den AHI der Studienpopulation klar zu definieren. Wir sahen den idealen AHI zwischen 20/h und 30/h. Bei einem AHI in diesem Referenzbereich würde unserer Ansicht nach ein Grad der Sauerstoffentsättigung erreicht werden, der sich von einer kontinuierlichen Hypoxie unterscheidet, trotzdem aber einen messbaren Effekt bewirkt.

Dieser Referenzbereich wurde in unserer Studie mit 24 ± 22,4 im Mittel erreicht. Trotzdem sollte in zukünftigen Studien eine engere Definition der Einschlusskriterien beim AHI gewählt werden.

Die EndoPAT™ - Messung ist wie die Blutdruckmessung als Momentaufnahme zu werten. Wie stark der Einfluss einer Apnoe auf die gemessenen Parameter wirkt, ist unklar. In künftigen Untersuchungen mit EndoPAT™ zum Thema Schlafapnoe könnte der Zeitraum von letzter Apnoe bis hin zur morgendlichen Messung untersucht werden.

Insgesamt wurde die EndoPAT™ - Messung von den Patienten gut toleriert. Lediglich ein Proband musste die Messung aufgrund von Schmerzen im okkludierten Arm abbrechen. Diese besserten sich unmittelbar nach Ablegen der Blutdruckmanschette, es kam zu keinen Folgeschäden. Einige Patienten berichteten von geringen Missempfindungen der okkludierten Extremität im Sinne von Kribbeln oder Heiß-Kaltempfindungen.

Ein häufigeres Problem stellten Messfehler aufgrund von Bewegungsartefakten dar. Bei zu schwerwiegenden Bewegungsartefakten wurde die Messung abgebrochen und musste wiederholt werden. Hierzu mussten jeweils neue Fingersensoren verwendet werden, da die Sensoren nach einmaliger Verwendung nicht mehr gebraucht werden konnten. Insgesamt kam es zu 13 fehlerhaften Messungen (9 am Abend, 4 am Morgen). Lediglich ein Patient lehnte die Untersuchung wegen Bedenken zur Datensicherheit ab.

Als eine weitere Limitation unserer Studie muss sicherlich die Kontrollgruppe genannt werden. Hier wurden Patienten im Rahmen der klinischen Routine des Schlaflabors eingeschlossen, die mit der Fragestellung nach Insomnie, Narkolepsie oder Restless Leg Syndrome untersucht wurden und somit als nicht schlafgesund anzusehen sind. Demzufolge können sich die Auswirkungen dieser jeweiligen Schlafstörungen auch auf unsere Ergebnisse auswirken. In zukünftige Untersuchungen sollte dies berücksichtigt werden und eine strengere Eingrenzung der Einschlusskriterien getroffen werden.

6. Literaturverzeichnis

1. Peter, H., Penzel, T. & Peter, J.H. Enzyklopädie der Schlafmedizin. (Heidelberg, Springer-Medizin-Verlag, 2007).

2. Penzel, T., Peter, H. & Peter, J.H. Schlafstörungen. (Berlin, Robert-Koch-Institut, 2005).

3. American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. (Westchester, American Sleep Disorders Association, 1997).

4. Mayer, G., Fietze, I., Fischer, J. et al. S3-Leitlinie. Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. (Heidelberg, Springer-Medizin-Verlag, 2009).

5. Herold, G. et al. Innere Medizin. (Köln, 2011).

6. Young, T. Palta, M., Dempsey, J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N. Engl. J. Med. 328, 1230-5 (1993).

7. Peter, J.H., Penzel, T., Cassel, W. et al. Schlaf - Atmung - Kreislauf. (Berlin, Springer-Verlag, 1993).

8. Phillipson, E.A. & Bowes, G. Control of breathing during sleep. Compr. Physiol. 649-89. (2011).

9. Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. et al. for the American Academy of Sleep Medicine 2007: The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. 1st edn. American Academy of Sleep Medicine. (Westminster, lllinois 2007).

10. Guilleminault, C., Tilkian, A. & Dement, W.C. The sleep apnea syndromes. Annu. Rev. Med. 27, 465-84 (1976).

11. Berry, R.B. & Gleeson, K. Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance. Sleep 20, 654-75 (1997).

12. AASM. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 22, 667-89 (1999).

13. Pataka, A. & Riha, R.L. The obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome – An overview. Respir. Med. CME 2, 111-117 (2009).

14. Cirignotta, F., Mondini S., Zucconi, M. et al. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. Pharmacol. Biochem. Behav. 29, 807-9 (1988).

15. Sanner, B.M. & Tepel, M. Sleep is more than a break from life. Eur. Heart J. 27, 1016-7 (2006).

16. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 14, 540-5 (1991).

17. Komada, Y., Nishida, Y., Namba, K. et al. Elevated risk of motor vehicle accident for male drivers with obstructive sleep apnea syndrome in the Tokyo metropolitan area. Tohoku J. Exp. Med. 219, 11-6 (2009).

18. AlGhanim, N., Comondore, V.R., Fleetham, J. et al. The Economic Impact of Obstructive Sleep Apnea. Lung. 7-12 (2008).

19. Parati, G., Lombardi, C. & Narkiewicz, K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 293, 1671-83 (2007).

20. Zhang, W. & Si, L. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. Ups. J. Med. Sci. 117, 370-82 (2012).

21. Lavie, P., Herer, P. & Hoffstein, V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. BMJ 320, 479-82 (2000).

22. Füeßl, H.S. Schlafapnoe – eine der häufigsten Ursachen der „ essenziellen “ Hypertonie. MMW-Fortschr.Med. 148, 47-50 (2006).

23. Duchna, H.W., Guilleminault, C., Stoohs, R.A. et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 161, 187-91 (2000).

24. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (BUB-Richtlinien) in Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ Vom 15. Juni 2004/21. September 2004. BUB-Richtlinien Anlage A Nr. 3 „Polygraphie /Polysomnographie“. Bundesanzeiger (2004).

25. Schwartz, A.R., Patil, S.P., Laffan, A.M. et al. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. Proc. Am. Thorac. Soc. 5, 185-92 (2008).

26. Sutherland, K., Lee, R.W., Phillips, C.L. et al. Effect of weight loss on upper airway size and facial fat in men with obstructive sleep apnoea. Thorax 66, 797-803 (2011).

27. Franklin, K.A., Gíslason, T., Omenaas, E. et al. The influence of active and passive smoking on habitual snoring. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 170, 799-803 (2004).

28. Peppard, P.E., Austin, D. & Brown, R.L. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. J. Clin. Sleep Med. 3, 265-70 (2007).

29. Jokic, R., Klimaszewski, A., Crossley, M. et al. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. Chest 115, 771-81 (1999).

30. Kezirian, E.J. & Goldberg, A.N. Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review. Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg. 132, 206-13 (2006).

31. Hoffstein, V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. Sleep Breath. 11, 1-22 (2007).

32. Van de Heyning, P.H., Badr, M.S., Baskin, J.Z. et al. Implanted upper airway stimulation device for obstructive sleep apnea. Laryngoscope 122, 1626-33 (2012).

33. Lam, B., Sam, K., Mok, W.Y. et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. Thorax 62, 354-9 (2007).

34. Park, J.G., Ramar, K. & Olson, E.J. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. Mayo Clin. Proc. 86, 549-54 (2011).

35. Marin, J.M., Carrizo, S.J., Vicente, E. et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet 365, 1046-53 (2005).

36. Pedrosa, R.P., Drager, L.F., de Paula, L.K. et al. Effects of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Blood Pressure in Patients with Resistant Hypertension: A Randomized Trial. Chest 144, 1487-94 (2013).

37. Barbé, F., Durán-Cantolla, J., Capote, F. et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 181, 718-26 (2010).

38. Montesi, S.B., Edwards, B.A., Malhotra, A. et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J. Clin. Sleep Med. 8, 587-96 (2012).

39. Ficker, J.H., Wiest, G.H., Lehnert, G. et al. Evaluation of an auto-CPAP device for treatment of obstructive sleep apnoea. Thorax 53, 643-8 (1998).

40. Lüscher, T.F. & Barton, M. Biology of the endothelium. Clin. Cardiol. 20, 3-10 (1997).

41. Sumpio, B.E., Riley, J.T. & Dardik, A. Cells in focus: endothelial cell. Int. J. Biochem. Cell Biol. 34, 1508-12 (2002).

42. Pober, J.S., Min, W. & Bradley, J.R. Mechanisms of Endothelial Dysfunction, Injury and Death. 4, 71-95 (2009).

43. Simon, B.C., Noll, B. & Maisch, B. Endotheliale Dysfunktion- eine Bestandsaufnahme und Ansätze zur Therapie. Herz 71, 62-71 (1999).

44. Cines, D.B., Pollak, E.S., Buck, C.A. et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood 91, 3527-61 (1998).

45. Bauer, V. & Sotníková, R. Nitric oxide - the endothelium-derived relaxing factor and its role in endothelial functions. Gen. Physiol. Biophys. 29, 319-40 (2010).

46. Klinke, R., Pape, H.C. & Silbernagel, S. Physiologie. (Stuttgart, Thieme-Verlag, 2005).

47. Sakurai, K., Chen, J. & Kefalov, V.J. Role of guanylyl cyclase modulation in mouse cone phototransduction. J. Neurosci. 31, 7991-8000 (2011).

48. Gielen, S., Mezzani, A., Hambrecht, R. et al. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine: Cardiac Rehabilitation. (UK, Oxford University Press, 2009).

49. Schmidt, R., Lang, F. & Thews, G. Physiologie des Menschen. (Heidelberg, Springer-Medizin-Verlag, 2005).

50. Lüscher, T.F., Boulanger, C.M., Dohi, Y. et al. Endothelium-derived contracting factors. Hypertension 19, 117-30 (1992).

51. Ohara, Y., Peterson, T.E. & Harrison, D.G. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. J. Clin. Invest. 91, 2546-51 (1993).

52. Keaney, J.F. & Vita, J.A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action. Prog. Cardiovasc. Dis. 38, 129-54 (1995).

53. Lavie, L. Obstructive sleep apnoea syndrome-an oxidative stress disorder. Sleep Med. Rev. 7, 35-51 (2003).

54. Ntalapascha, M., Makris, D., Kyparos, A. et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Sleep Breath. 17, 549-55 (2013).

55. Feng, J., Zhang, D. & Chen, B. Endothelial mechanisms of endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnea. Sleep Breath. 16, 283-94 (2012).

56. Kuzkaya, N., Weissmann, N., Harrison, D.G. et al. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. J. Biol. Chem. 278, 22546-54 (2003).

57. Stroes, E., Kastelein, J., Cosentino, F. et al. Tetrahydrobiopterin restores endothelial function in hypercholesterolemia. J. Clin. Invest. 99, 41-6 (1997).

58. Lavie, L. Sleep-disordered breathing and cerebrovascular disease: a mechanistic approach. Neurol. Clin. 23, 1059-75 (2005).

59. El Solh, A.A., Akinnusi, M.E., Baddoura, F.H. et al. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: A link to endothelial dysfunction. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175, 1186-91 (2007).

60. Ludmer, P.L., Selwyn,A.P., Shook, T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. N. Engl. J. Med. 315, 1046-51 (1986).

61. Furchgott, R.F. & Zawadzki, J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288, 373-6 (1980).

62. Peretz, A., Leotta, D.F., Sullivan, J.H. et al. Flow mediated dilation of the brachial artery: an investigation of methods requiring further standardization. BMC Cardiovasc. Disord. 7, 11 (2007).

63. Hamburg, N.M., Keyes, M.J., Larson, M.G. et al. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation 117, 2467-74 (2008).

64. Ross, R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. N. Engl. J. Med. 340, 115-26 (1999).

65. Marchand, F. Über Arteriosklerose.Verhandlungen des Kongresses für Innere Medizin. 21. Kongress, Leipzig, 23-59 (Leipzig, 1904).

66. Marin, J.M., Artal, J., Martin, T. et al. Epigenetics modifications and Subclinical Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea: The EPIOSA study. BMC Pulm. Med. 14, 114 (2014).

67. Benaim, P., Foucher, A., Leroy, M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome in adults and cardiovascular risk. Ann. Cardiol. Angeiol. 41, 531-9 (1992).

68. Kato, M., Roberts-Thomson, P., Phillips, B.G. et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 102, 2607-10 (2000).

69. Ip, M.S., Tse, H.F., Lam, B.et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 169, 348-53 (2004).

70. Scholze, A., Lamwers, S., Tepel, M. et al. Nasal continuous positive airway pressure: influence on digital volume pulse in obstructive sleep apnoea patients. Eur. Respir. J. 39, 1127-35 (2012).

71. Rubinstein, R., Kuvin, J.T., Soffler, M. et al. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. Eur. Heart J. 31, 1142-8 (2010).

72. Bonetti, P.O., Pumper, G.M., Higano, S.T. et al. Noninvasive identification of patients with early coronary atherosclerosis by assessment of digital reactive hyperemia. J. Am. Coll. Cardiol. 44, 2137-41 (2004).

73. Stoner, L., Young, J.M. & Fryer, S. Assessments of arterial stiffness and endothelial function using pulse wave analysis. Int. J. Vasc. Med. 2012, E-Paper, Article ID 903107 (2012).

74. Moerland, M., Kales, A.J., Schrier, L. et al. Evaluation of the EndoPAT as a Tool to Assess Endothelial Function. Int. J. Vasc. Med. 2012, E-Paper, Article ID 904141 (2012).

75. Penzel, T., Hajak, G., Hoffmann, R.M. et al. Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. Klin. Neurophysiol. 24, 65-70 (2008).

76. Kushida, C.A., Littner, M.R., Morgenthaler, T. et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. Sleep 28, 499-521 (2005).

77. Rechtschaffen, A. & Kales, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. (Washington, Public Health Service, US Government Printing Office, 1968).

78. McEniery, C.M., Wallace, S., Mackenzie, I.S. et al. Endothelial function is associated with pulse pressure, pulse wave velocity, and augmentation index in healthy humans. Hypertension 48, 602-8 (2006).

79. Ali, S.S., Oni, E.T., Warraich, H.J. et al. Systematic Review on Noninvasive Assessment of Subclinical Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea: New Kid on the Block! Sleep Med. Rev. 18, 379-91 (2014).

80. Cai, H. & Harrison, D.G. Endothelial Dysfunction in Cardiovascular Diseases: The Role of Oxidant Stress. Circ. Res. 87, 840-4 (2000).

81. Okada, H., Iwase, S., Mano, T. et al. Changes in muscle sympathetic nerve activity during sleep in humans. Neurology 41, 1961-6 (1991).

82. Hornyak, M., Cejnar, M., Elam, M., et al. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. Brain 114, 1281-95 (1991).

83. Somers, V.K., Dyken, M.E., Clary, M.P. et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J. Clin. Invest. 96, 1897-904 (1995).

84. Dimsdale, J.E., Coy, T., Ziegler, M.G. et al. The effect of sleep apnea on plasma and urinary catecholamines. Sleep 18, 377–81 (1995).

85. Narkiewicz, K., Kato, M., Phillips, B.G. et al. Nocturnal Continuous Positive Airway Pressure Decreases Daytime Sympathetic Traffic in Obstructive Sleep Apnea. Circulation 100, 2332-5 (1999).

86. Issa, F.G. & Sullivan, C.E. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 57, 520-7 (1984).

87. Kohler, M. & Stradling, J.R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. Nat. Rev. Cardiol. 7, 677-85 (2010).

88. Jafari, B. & Mohsenin, V. Endothelial dysfunction and hypertension in obstructive sleep apnea - Is it due to intermittent hypoxia? J. Cardiovasc. Dis. Res. 4, 87-91 (2013).

89. Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R. et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. Hypertension 37, 1236-41 (2001).

90. Soga, J., Nakamura, S., Nishioka, K. et al. Relationship between augmentation index and flow-mediated vasodilation in the brachial artery. Hypertens. Res. 31, 1293-8 (2008).

91. Kohler, M., Craig, S., Nicoll, D. et al. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 178, 984-8 (2008).

92. Mitchell, G.F., Parise, H., Benjamin, E.J. et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. Hypertension 43, 1239-45 (2004).

93. Vanhoutte, P. Ageing and endothelial dysfunction. Eur. Hear. J. Suppl. 4, 8-17 (2002).

94. Celermajer, D.S., Sorensen, K.E., Spiegelhalter, D.J. et al. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in women. J. Am. Coll. Cardiol. 24, 471-6 (1994).

95. Kheirandish-Gozal, L., Bhattacharjee, R., Kim, J. et al. Endothelial progenitor cells and vascular dysfunction in children with obstructive sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 182, 92-7 (2010).

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Kolja Krieger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Auswirkungen der nächtlichen Hypoxie beim Patienten mit moderatem obstruktiven Schlafapnoesyndrom auf die Endothelfunktion“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Kolja Krieger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Teilergebnisse der Arbeit wurden im Rahmen einer Posterpräsentation bei der Jahrestagung der DGSM im Jahr 2012 publiziert: K.Krieger, T.Penzel, I.Fietze, M.Glos, „Auswirkungen der Hypoxie beim Patienten mit obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom auf die Endothelfunktion“, 2012.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Datensammlung, Datenauswertung, Postergestaltung, Präsentation wurden von Kolja Krieger durchgeführt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version nicht dargestellt.

Veröffentlichung

Teilergebnisse der Studie wurden auf dem Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin im Dezember 2012 als Poster mit dem Titel „Auswirkungen der Hypoxie beim Patienten mit obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom auf die Endothelfunktion, K.Krieger, T.Penzel, I.Fietze, M.Glos (Berlin)“ in der Kategorie „Herzkreislaufrisiko und Schlafstörungen“ vorgestellt.

Danksagung

Ich bedanke mich allen voran bei meiner lieben Frau Johanna, die mich während der gesamten Zeit der Datensammlung und des Schreibens stets ermutigt und motiviert hat.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Thomas Penzel für die Überlassung des Themas, die stets offene Tür und die hervorragende Betreuung.

Vielen Dank an Dr. Alexander Blau und Christoph Schöbel für die fundierte Beratung und die wichtigen Anregungen.

Vielen Dank an Mila Obuhova, Grit Buch, Carsten Pilz und Martin Glos für die Bewältigung der organisatorischen Untiefen und für den technischen Support.

Vielen Dank an das Team der MTAs und Pflegekräfte des interdisziplinären Schlaflabors der Charité für die einwandfreie Zusammenarbeit und Unterstützung.

Ich bedanke mich bei meiner Mutter Jutta Weidauer, bei Dr. med. Dieter Weidauer (RIP) und bei meinem Vater Norbert Krieger für die Unterstützung über die Jahre, ohne die das Studium nicht möglich gewesen wäre.

Vielen Dank an die Familie Grassert für die nachbarschaftliche Hilfe bei der Korrektur.

Schließlich herzlichen Dank an die Firma Itamar Medical für die Bereitstellung des Messgeräts und der Sensoren.

Anhang

CHARITÉ CAMPUS MITTE

Universitätsmedizin Berlin
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum

DOKUMENTATIONSBOGEN - ENDOPAT

PROBAND NR. ____

EndoPAT-Patienten ID:_____ Alter: _____

Untersuchungsdatum_____ _____

Patienteninformation:

- Körpergröße_____ cm Gewicht_____ kg
- Blutdruck _____/_____(morgens) , _____/_____(abends)
- Puls _____ bpm (morgends) , _____ bpm (abends)
- Aktuell Raucher ☐ Nein ☐ Ja
- Ex Raucher ☐ Nein ☐ Ja Schachteljahre_____
- Alkohol ☐ Nein ☐ Ja __ X / Woche
- Sport ☐ Nein ☐ Ja __ X / Woche
- Medikamente ☐ Nein ☐ Ja:_____
- Fettstoffwechselstörung ☐ Nein ☐ Ja
- Herzinsuffizienz/Ödeme ☐ Nein ☐ Ja
- Herzerkrankungen ☐ Nein ☐ Ja
- Lebererkrankungen ☐ Nein ☐ Ja
- Nierenerkrankungen ☐ Nein ☐ Ja
- Gewichtsveränderungen (>3kg in letzten 3Monaten) ☐ Nein ☐ Ja
- PAVK / TIA / Stroke ☐ Nein ☐ Ja: _____
- Drogenmissbrauch ☐ Nein ☐ Ja
- Psychische Erkrankungen ☐ Nein ☐ Ja

CHARITÉ CAMPUS MITTE

Universitätsmedizin Berlin
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum

DOKUMENTATIONSBOGEN - ENDOPAT

PROBAND NR. _____

Werte der Polysomnographie:

- AHI: _____
- Hypopnoeindex: _____
- Schlafzeit: _____
- Schlaflatenz: _____
- Oxygen desaturation Index: _____
- PLM: _____
- Arousal: _____
- Schlafeffizienz: _____

Werte der EndoPAT-Messung:

Augmentationindex: _____(morgends) / _____ (abends)

CHARITÉ CAMPUS MITTE

Universitätsmedizin Berlin
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum
Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. Ingo Fietze

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

PROTOKOLL-NR.: EndoPAT-1 Probanden NR. ____

Titel: „**Auswirkungen der nächtlichen Hypoxie beim Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom auf die Endothelfunktion“**

Protokollnummer: **EndoPAT-1**

Version: **1.0**

Überarbeitung: **13.07.2010**

Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

bitte lesen Sie diese Einverständniserklärung aufmerksam durch und stellen Sie dem Studienarzt alle Ihre Fragen, bevor Sie entscheiden, ob Sie an dieser Studie teilnehmen möchten.

Hiermit erkläre ich,

_____

Vorname, Name

_____

Adresse (PLZ, Ort, Straße, Hausnummer)

_____

Geburtsdatum des/der Versuchsteilnehmer/in

dass ich durch Herrn/Frau _____, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, mündlich und schriftlich über das Wesen, die Bedeutung, Tragweite und Risiken der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie informiert wurde und ausreichend Gelegenheit hatte, meine Fragen hierzu in einem Gespräch mit dem/der Mitarbeiter/in der Charité zu klären.
Ich habe insbesondere die mir vorgelegte Probandeninformation verstanden und eine Ausfertigung derselben und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen für mich zurückziehen und einer

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

PROTOKOLL-NR.: EndoPAT-1 Probanden NR. ____

Weiterverarbeitung meiner Daten und Proben jederzeit widersprechen und ihre Löschung bzw. Vernichtung verlangen kann.
Ich bin bereit, an der wissenschaftlichen Untersuchung im Rahmen der o.g. Studie teilzunehmen.

Einwilligungserklärung zur Datenverarbeitung
Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten/Angaben über meine Gesundheit verschlüsselt (pseudonymisiert) auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet und verarbeitet werden und die anonymisierten Studienergebnisse veröffentlicht werden.

_____ Berlin, den _____
Unterschrift des/der Versuchsteilnehmer/in Datum

Hiermit erkläre ich, den/die o.g. Versuchsteilnehmer/in über Wesen, Bedeutung, Tragweite und Risiken der o.g. Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt und ihm/ihr eine Ausfertigung der Information sowie dieser Einwilligungserklärung übergeben zu haben.

_____ Berlin, den _____
Unterschrift des/der aufklärenden Mitarbeiter/in der Charité Datum