

Aus der Klinik für Kardiologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Vergleich der Langzeiteffektivität und Compliance einer CPAP- und
Pressure-relief-APAP-Therapie bei OSAS

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Polina Dimitrova
aus Sofia

Datum der Promotion: 22.06.2014

Meiner Familie gewidmet

Abkürzungsverzeichnis

- AHI Apnoe-Hypopnoe-Index
- ArI Arousal-Index
- BMI Body Mass Index
- CPAP Continuous Positive Airway Pressure (Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
- Dgn Diagnostiknacht
- EDS Exzessive Tagesschläfrigkeit
- EEG Elektroencephalogramm
- EKG Elektrokardiogramm
- EMG Elektromyogramm
- EOG Elektrookulogramm
- EPAP Expiratory Positive Airway Pressure (Expiratorischer Druck bei einer Bilevel-PPV)
- ESS Epworth Schläfrigkeits-Skala
- h/n Stunden pro Nacht
- H-Test Kruskal-Wallis-H-Test
- FOSQ Functional Outcomes of Sleep Questionnaire
- IPAP Inspiratory Positive Airway Pressure (Inspiratorischer Druck bei einer Bilevel-PPV)
- KHK Koronare Herzkrankheit
- MW Mittelwert
- NREM Non-Rapid-Eye-Movement-Schlaf (Nicht-REM-Schlaf)
- OSAS Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
- PSG Polysomnographie
- PAP Positive Airway Pressure (Überdruckbeatmung)

- PCO₂ Kohlenstoffdioxidpartialdruck
- PO₂ Sauerstoffpartialdruck
- PPV Positive Pressure Ventilation (Überdruckbeatmung)
- p Signifikanzwert
- REM Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM-Schlaf)
- RERA Respiratory Effort Related Arousal (respiratorisch induzierte Arousals)
- r_s Rangkorrelationskoeffizient
- SBAS Schlafbezogene Atmungsstörung
- SD Standardabweichung
- SE Schlaffeffizienz
- SWS Slow Wave Sleep (NREM-3, 4-Schlaf)
- Th1 1. Therapienacht
- TiB Time in Bed (die Zeit, die während der Messperiode im Bett verbracht wird)
- TK Kontrollnacht nach 180 Tagen
- TST Total Sleep Time (Gesamtschlafzeit)
- U-Test Mann-Whitney-U-Test
- WASO Wake after Sleep Oncet (Gesamtzeit Wach nach Schlafbeginn)
- W-Test Wilcoxon-W-Test

Inhaltsverzeichnis

ABSTRACT	7
1 EINLEITUNG	11
1.1 Einführung	11
1.2 Schlaf und Atmung	11
1.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen	13
1.3.1 Überblick	13
1.3.2 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom.....	14
1.3.3 Klinik und Konsequenzen	15
1.4 Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms.....	16
1.4.1 Nichtapparative Therapie	16
1.4.2 Nächtliche Positivdruckbeatmung	17
1.5 Compliance.....	21
2 FRAGESTELLUNG UND FORSCHUNGSHYPOTHESEN.....	25
3 METHODIK	27
3.1 Patientenkollektiv	27
3.2 Studienprotokoll	29
3.4 Der Titrationsprozess	31
3.5 Untersuchungen	32
3.5.1 Kardiorespiratorische Polysomnographie (krPSG)	32
3.5.2 Objektive Therapietreue	33
3.5.3 Tagesschläfrigkeit	34
3.5.4 Lebensqualität	34
3.6 Auswertung der PSG-Daten	35
3.7 Statistische Berechnungen	36
4 ERGEBNISSE	38
4.1 Probandenkollektiv und anthropometrische Daten	38
4.2 Die Ergebnisse der Polysomnographie	39
4.2.1 Therapieverlauf der Schlafstruktur	39
4.2.2 Therapieverlauf der Atmung	42
4.3 Compliance.....	45
4.3.1 Compliancebestimmung	45
4.3.2 Compliance im Verlauf.....	47

4.4 Druckprofil.....	50
4.5 Epworth Sleepiness Scale.....	51
4.5.1 ESS-Gesamtergebnis im Verlauf.....	51
4.5.2 Analyse der ESS-Einzelfragen.....	52
4.6 Lebensqualität.....	55
4.6.1 FOSQ-Gesamtergebnis im Verlauf.....	55
4.6.2 Analyse der FOSQ-Subskalen.....	57
5 DISKUSSION.....	59
5.1 Schlaf- und Atmungsparameter.....	59
5.2 Compliance.....	62
5.4.1 Complianceanalyse.....	62
5.4.2 Compliance und anthropometrische Daten.....	65
5.4.3 Compliance und PSG-Parameter.....	66
5.4.4 Compliance und Druckprofil.....	67
5.5 Funktionelle Ergebnisse.....	69
5.6 Methodendiskussion.....	72
6 ZUSAMMENFASSUNG.....	75
7 LITERATURVERZEICHNIS.....	77
Eidesstattliche Versicherung.....	87
Lebenslauf.....	88
Publikationsliste.....	89
Danksagung.....	90

ABSTRACT

Einleitung: Der positive kontinuierliche Atemwegsdruck (CPAP) ist derzeit Therapie der Wahl bei der Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS). Eine häufig mangelhafte Therapietreue führte zu dem Einsatz verschiedener Therapieoptimierungsmaßnahmen. Der neuartige Beatmungsmodus A-Flex basiert auf der Kombination der Komfortfunktionen APAP (automatisches CPAP) und Bi-Flex (Zwei-Niveau-Positivdruckbeatmung mit Druckentlastung). Das innovative Verfahren zielt auf eine Therapiekomfortsteigerung und folglich auf eine Verbesserung der Therapietreue (Compliance) ab. In der vorliegenden Studie wird der Effekt des innovativen Beatmungsmodus A-Flex auf die Wirksamkeit bei der Beseitigung des OSAS, Compliance und die funktionellen Ergebnisse als Alternativverfahren zum konventionellen CPAP mit einem automatisch (A-CPAP) bzw. manuell (CPAP) ermittelten Therapiedruck untersucht.

Methodik: Unsere Arbeit wurde im Rahmen einer multizentrischen, kontrollierten, prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie durchgeführt. Die dargestellten Daten wurden im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum an der Charité erfasst. Dreißig Patienten mit einem moderaten bis schwergradigen OSAS (AHI 40,1/h) wurden in einer der drei Gruppen CPAP (N = 11), A-CPAP (N = 8) oder A-Flex (N = 11) randomisiert und über einen sechsmonatigen Zeitraum untersucht.

Die Wirksamkeit wurde anhand der polysomnographischen Parameter verifiziert. Die Compliancebestimmung basierte auf der nächtlichen Gerätenutzung und richtete sich nach den in der Literatur gängigen Therapietreue-Definitionen. Die funktionellen Ergebnisse im Sinne von Auswirkung auf die Tagesschläfrigkeit und die Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen Epworth Sleepiness Scale (ESS) und Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) objektiviert.

Ergebnisse: Beide Beatmungsmodalitäten führten zu einer gleichwertigen Verbesserung der Atmungsstörung (AHI 4,3/h unter CPAP vs. 2,4/h unter A-Flex, $p = 0,158$), der Schlaffragmentierung (Arousal Index 18,6/h vs. 16,8/h, $p = 0,443$) und Normalisierung der Schlafstruktur (N-REM-1 7,3 %, $p = 0,994$ bzw. N-REM-3 8,2 %, $p = 0,764$).

Die Komfortsteigerung unter A-Flex erbrachte keine signifikante Verlängerung der Nutzungsdauer im Vergleich zum konventionellen CPAP (4,2 vs. 5,4 h/Nacht, $p = 0,197$).

Mit beiden Beatmungsmodalitäten wurden Normwerte für ESS (7,8 vs. 7,6 Punkte, $p = 0,313$) sowie für FOSQ (18 vs. 17,9 Punkte, $p = 0,747$) erreicht. Die Analyse der acht Einzelfragen der ESS sowie der FOSQ-Subskalen ergab eine partielle Überlegenheit von CPAP gegenüber A-Flex. In Anbetracht der Tendenz zu initial höheren ESS- und niedrigeren FOSQ-Werten in den CPAP-Gruppen im Gegensatz zum A-Flex-Studienarm sind diese Befunde von fraglicher klinischer Bedeutung.

Schlussfolgerung: Der innovative Beatmungsmodus A-Flex stellte sich als gleichwertig, aber nicht überlegen bezüglich der Wirksamkeit, Therapietreue und funktioneller Ergebnisse im Vergleich zum konventionellen CPAP dar. Zukünftige Arbeiten sind notwendig, um Patientengruppen zu identifizieren, die von dem Einsatz des neuartigen Druckzufuhrmusters besonders profitieren.

ABSTRACT

Introduction: Continuous positive airway pressure (CPAP) is acknowledged as the treatment of choice for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Poor therapy adherence led to the investigation of numerous interventions to improve machine use. The A-Flex technology combines the comfort feature APAP (autoadjusting positive airway pressure) and Bi-Flex pressure relief in order to increase comfort levels and therefore adherence. This study aims to evaluate the effectiveness of A-Flex in reducing apneas, improving adherence and functional outcomes compared to APAP-derived (A-CPAP) and manually (CPAP) titrated optimal pressure for CPAP.

Methods: The study was conducted as a part of a prospective, randomized, double-blinded, three-arm, multicenter trial. The reported data concern the 30 patients with moderate to severe OSAS (AHI 40.1/h) enrolled at the Interdisciplinary Center of Sleep Medicine (Charité – Berlin). Patients were randomly assigned to one of the three groups CPAP (N = 11), A-CPAP (N = 8) or A-Flex (N = 11) for the duration of six months.

We evaluated the effect of treatment on polysomnography variables. Adherence was determined by the hours of nocturnal machine use according to the literature-based definitions. Functional outcomes in terms of subjective sleepiness and quality of life were assessed by self-administered questionnaires such as Epworth Sleepiness Scale (ESS) and Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ).

Results: There was a comparable correction of sleep respiratory disturbance (AHI 4.3/h with CPAP vs. 2.4/h with A-Flex, $p = 0.158$), sleep fragmentation (Arousal Index 18.6/h vs. 16.8/h, $p = 0.443$) and sleep structure (N-REM-1 7.3 %, $p = 0.994$ and N-REM-3 8.2 %, $p = 0.764$) with both therapy approaches.

Increasing levels of comfort with the A-Flex algorithm did not result in greater machine use compared to conventional CPAP (4.2 vs. 5.4 h/night, $p = 0.197$).

Both CPAP and A-Flex had similar effects on improvement in subjective sleepiness (ESS 7.8 vs. 7.6 points, $p = 0.313$) and quality of life (FOSQ 18 vs. 17.9 points, $p = 0.747$). The analysis of the eight ESS subscales and the five FOSQ dimensions showed a partial superiority of CPAP.

Concerning the tendency of higher ESS and lower FOSQ scores at baseline in the CPAP-groups compared to the A-Flex-arm these findings are of questionable clinical value.

Conclusion: The comfort feature A-Flex appeared to be as effective as conventional CPAP in terms of efficacy, adherence and functional outcomes. Further research is required in order to identify particular patient groups profiting from the novel algorithm.

1 EINLEITUNG

1.1 Einführung

Der Schweizer Arzt Felix Platter (1536 – 1614) berichtete von einem sehr dicken Mann, der beim Sprechen, Essen und Trinken unvermittelt einzuschlafen pflegte und während einer Festlichkeit plötzlich verstarb. Charles Dickens schuf die Romanfigur „fat little Joe“ in seinem Werk „The Posthumous Papers of The Pickwick Club“ von 1837, der sich durch seine Schläfrigkeit und seinen ungeheuren Appetit auszeichnete. Der kanadische Internist Sir William Osler bezog sich 1907 darauf und beschrieb das „Pickwick-Syndrom“ als eine unkontrollierte Einschlaf tendenz bei übermäßig dicken jungen Menschen. Anfang des 20. Jahrhunderts wurde der amerikanische Präsident William Howard Taft (1909 – 1913) für seine Eigenart, dass er problemlos im Stehen schlafen konnte, bekannt (122).

Aus heutiger Sicht würde man bei der o. g. Symptomatik unter anderem an das eventuelle Vorliegen eines Schlafapnoe-Syndroms denken. Der Begriff „Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom“ (OSAS) wurde 1976 von Guilleminault eingeführt. Das klinische Bild ist durch eine rezidivierende unvollständige oder komplette Obstruktion der oberen Atemwege während des Schlafes charakterisiert.

Der erste Therapieerfolg ist 1969 auf Kuhlo zurückzuführen, der durch eine Tracheotomie (Luftröhrenschnitt) eine Umgehung der pharyngealen Obstruktion erreichte. Bis zur Einführung der druckkonstanten positiven Überdruckbeatmung (CPAP) durch Sullivan et al. im Jahre 1981 stellte dies die alleinige Therapieoption bei der Behandlung des OSAS dar. Das innovative, nichtinvasive CPAP-Verfahren revolutionierte die Therapie des OSAS und setzte sich bis heute als Goldstandard durch (105).

In der vorliegenden Arbeit wird der Effekt eines innovativen Beatmungsverfahrens als Alternative zu CPAP auf die Schlaf- und Atmungsparameter, Therapietreue (Compliance) und die funktionellen Ergebnisse untersucht.

1.2 Schlaf und Atmung

Neuronenpopulationen innerhalb der Medulla oblongata steuern die Atemmuskulatur und somit die Variation von Atemfrequenz, Dauer der Inspirations- und Expirationsphase, Atemtiefe bzw. Atemzugvolumen. Die dorsale respiratorische Gruppe (DRG) umfasst einen Teilbereich des N.

tractus solitarius und daran angrenzende Neurone. Die DRG enthält die gesamten Afferenzen (über N. vagus und N. glossopharyngeus) von den mit der Atmung in Verbindung stehenden peripheren Chemo- und Mechanosensoren. Efferenzen der DRG führen über prämotorische Neurone zur Aktivierung inspiratorisch tätiger Muskeln. Die ventrale respiratorische Gruppe erstreckt sich fast über die gesamte Länge der Medulla oblongata (Beginn im Bereich um den Ncl. facialis), bildet in spezialisierten Subpopulationen den primären Atemrhythmus und steuert die inspiratorischen und expiratorischen Motoneuronen. Dieser so genannte Rhythmusgenerator wird teils von höheren Hirnzentren, teils aus der Körperperipherie durch Chemo- und Mechanorezeption modifiziert und den jeweiligen Bedürfnissen angepasst.

Insbesondere die peripheren Chemorezeptoren in den Glomera carotica an der Karotisgabel und in den Glomera aortica am Aortenbogen steuern über den arteriellen Sauerstoffpartialdruck (PO_2) die Bedarfsadaptation der Atmung. Zentrale Neuronen an der ventralen Seite der Medulla oblongata weisen ebenfalls eine Chemosensibilität auf. Kohlenstoffdioxid (CO_2) kann leicht die Blut-Hirn-Schranke passieren. Daher führt ein Anstieg des PCO_2 (Kohlenstoffdioxidpartialdruck) im Blut zu Veränderungen der Kohlensäurekonzentration und damit des pH-Wertes in der Zerebrospinalflüssigkeit. Die Erhöhung der Protonenkonzentration und des PCO_2 im arteriellen Blut und im Liquor sowie die Verringerung des PO_2 im arteriellen Blut bilden die chemischen Atemantriebe. Sie führen zur Zunahme der alveolären Ventilation, die ihrerseits über eine negative Rückkopplung die Verminderung der chemischen Atemreize bewirkt. Dabei ist die führende Regelgröße der arterielle Kohlenstoffdioxidpartialdruck und somit der stärkste Atemantrieb.

Der Atemzyklus wird über langsam und rasch adaptierende Dehnungsrezeptoren gesteuert. Langsam adaptierende Dehnungsrezeptoren im Bereich der glatten Muskulatur der zuführenden Atemwege werden bei der Inspiration aktiviert. Die Afferenzen verlaufen über den Vagus zum Tractus solitarius und üben eine hemmende Wirkung auf die Dauer der Inspirationsphase aus. Rasch adaptierende Rezeptoren in den Epithelien der oberen Atemwege werden kurz während der Initialphase der Inspiration aktiviert, sie verkürzen die Expirationsphase und führen so zu einer Zunahme der Atemfrequenz.

Die Atemmechanik, Ein- und Ausatmung, basiert auf der Druckdifferenz zwischen den Alveolen und der Umwelt. Der Druck in den Alveolen (intrapulmonaler Druck) muss während der Einatmung (Inspiration) niedriger, bei der Ausatmung (Expiration) höher gehalten werden als der Umgebungsdruck. Bei der Inspiration wird dabei aktiv durch muskuläre Arbeit ein

Unterdruck im Brustkorb (Thorax) erzeugt. Durch die muskuläre Hebung des Brustkorbs (äußere Interkostalmuskulatur, Mm. scaleni, Atemhilfsmuskulatur) sowie durch Anspannung (Abflachung) des Zwerchfells kommt es zu einer Vergrößerung des Thoraxraums und einer Zunahme des Lungenvolumens. Die Ausatmung geschieht bei ruhiger Atmung durch Rückstellungskräfte (Eigenelastizität der Lunge) weitgehend passiv. Sie kann durch die Muskeln der Bauchdecke (Bauchpresse mit Verdrängung vom Zwerchfell nach oben) oder die innere Interkostalmuskulatur aktiv unterstützt werden.

Während des Schlafes ist die zentrale Chemorezeption besonders wichtig für die Steuerung der Atmung. Im Schlaf kommt es zu Veränderungen der Ventilation, dabei wird in der Non-REM-Phase die Atmung überwiegend durch die chemosensorischen Antriebe gesteuert. Im Wachzustand wird die Atmung u. a. auch durch einen tonischen Zustrom aus der Formatio reticularis gefördert, der aber im Schlaf entfällt, sodass es zu einer Abnahme des Atemminutenvolumens bzw. der alveolären Ventilation um 1 – 2 l/min kommt. Dementsprechend fällt der arterielle PO_2 um 3 – 10 mmHg und der PCO_2 steigt um 4 – 8 mmHg. Während des REM-Schlafes ist der Atemantrieb durch die zentralen Chemosensoren stark reduziert, die Atmung wird irregulär (105).

1.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen

1.3.1 Überblick

In der Neuauflage der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2) von 2005 (24) werden die Atmungsstörungen klassifiziert und quantifiziert. Es wird zwischen vier Kategorien unterschieden. Zentrale Apnoen sind durch Atemstillstände bei ausbleibender Atemanstrengung gekennzeichnet. Obstruktive Apnoen werden durch fortgeführte Atemanstrengung bei gleichzeitigem Sistieren der Ventilation definiert. Gemischte Apnoen lassen sich durch eine initiale zentrale und eine terminale obstruktive Komponente charakterisieren. RERAs bezeichnen respiratorisch induzierte Arousals. Die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit ergibt den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Zur Diagnosestellung eines OSAS ist entweder das Vorliegen eines $AHI > 15/h$ Schlafzeit oder eines $AHI \geq 5/h$ in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik erforderlich. Die Schweregradeinteilung richtet sich nach der Anzahl der Atmungsstörungen, somit liegt bei einem $AHI < 15/h$ ein mildes, zwischen 15/h und 30/h ein mittelgradiges und $> 30/h$ ein schweres Schlafapnoesyndrom vor (64).

Es gibt wenige populationsbasierte Schlaflaborstudien. In der Wisconsin-Studie (120) findet sich eine obstruktive Schlafapnoe mit einem AHI ≥ 5 /h Schlafzeit bei 9 % der Frauen und 24 % der Männer im Alter von 30 bis 60 Jahren ($N = 602$). Werden eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit und ein AHI ≥ 5 /h gleichzeitig berücksichtigt, sind dagegen 4 % der Männer und 2 % der Frauen davon betroffen. Diese Erkenntnisse wurden von Young et al. in einem späteren Review ergänzt (121). Laut dieser Arbeit trifft das OSAS häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht (Ratio von 2 – 10:1) auf. Die Inzidenz steigt zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr an. Das OSAS betrifft möglicherweise bis zu 30 – 80 % der älteren Erwachsenen. Eine höhere Prävalenz wird unter Afroamerikanern und Mexikanern im Vergleich zu Kaukasiern beobachtet.

1.3.2 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom

Die oberen Atemwege bestehen aus der extrathorakalen Trachea (Luftröhre), Pharynx (Rachen), Larynx (Kehlkopf) und Nase. Damit stellen sie eine sehr komplexe Struktur dar, die an der Verdauung, Phonation und Atmung beteiligt ist und daher eine gewisse Flexibilität aufweisen muss. Der größte Teil des Respirationstrakts ist durch knorpelige oder knöcherne Strukturen versteift und wird dadurch offengehalten. Im Unterschied dazu wird die Durchgängigkeit der oberen Atemwege durch das Zusammenspiel zweier Gegenkräfte gewährleistet. Die dilatierenden Effekte der Mundboden- und Rachenmuskulatur wirken dem das Lumen verengenden negativen intraluminalen Druck entgegen. Die aktive Kontraktion des Zwerchfells und der anderen Atemhilfsmuskeln erzeugt einen Unterdruck in den Atemwegen und stellt somit die treibende Kraft für die Atmung dar. Der transmurale Druck (P_{tm}) ergibt sich aus der Differenz zwischen dem intraluminalen Druck (P_l) und dem Gewebedruck (P_{ti}): $P_{tm} = P_l - P_{ti}$, dabei verhält sich P_{tm} proportional zur Fläche der oberen Atemwege. Ein Anstieg des transmuralen Druckes durch weniger negative intraluminalen Druckwerte (z. B. am Anfang der Expiration) oder durch einen stärker negativen Gewebedruck führt zur Erweiterung der oberen Atemwege und umgekehrt.

Die oberen Atemwege unterliegen dynamischen physiologischen Kaliberschwankungen während des Atmungszyklus. Besteht ein Gleichgewicht zwischen den das Lumen erweiternden und verengenden Kräften, ist das Kaliber der oberen Atemwege während der Einatmung bis auf eine leichte Lumenerweiterung in der frühen Inspirationsphase relativ konstant. Das größte Kaliber wird in der frühen Ausatemungsphase durch den positiven expiratorischen intraluminalen Druck erreicht. Der intraluminalen Druckabfall und die fehlende Aktivierung der dilatierenden Muskeln während der Expirationsphase führten zu der Annahme, dass das Ende der Expiration den

vulnerablen Zeitpunkt bei der Entstehung des OSAS darstellt. Es wird von einer gesteigerten Kollapsneigung am Ende der Ausatmung und bei der Einatmung ausgegangen (91).

Schlaf ist unter anderem durch eine herabgesetzte neuromuskuläre Aktivierung gekennzeichnet. Bei elektromyographischen Messungen (EMG) der Rachenmuskeln wird eine Abnahme der Muskelaktivität am Übergang zwischen Wachheitszustand und Schlaf verzeichnet, die im REM-Schlaf noch deutlicher wird. Dieses kann auf dem Boden anatomischer Besonderheiten wie Nasenseptumdeviation, Nasenpolypen, Vergrößerung der Uvula und der Mandeln, hervorstehender Oberkiefer usw. zu einer massiven Verengung bis hin zu einem kompletten Verschluss des Rachens führen.

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung des OSAS ist die Vergrößerung der Rachenweichteile und somit ein vergrößerter Halsumfang (106). Mithilfe moderner bildgebender Verfahren wurden bei Schlafapnoepatienten vermehrte Fettablagerungen in den lateralen pharyngealen Fettpolstern, in der Zunge und im weichen Gaumen nachgewiesen. Das männliche Geschlecht gilt aufgrund der unterschiedlichen Fettverteilungsmuster mit Fettdeposition im Bauchraum und im Halsbereich als ein weiterer prädisponierender Faktor. Alkoholkonsum trägt vermutlich durch seine zur Erschlaffung der Pharynxmuskulatur führende Wirkung zu einer vermehrten Kollapsneigung bei. Nikotinabusus verursacht eine tabakrauchbedingte chronische Entzündung mit Schwellung der Pharynxschleimhaut und somit eine Verengung der oberen Atemwege. Des Weiteren besteht eine eindeutige familiäre Häufung. Das Risiko, an OSAS zu erkranken, verdoppelt sich, wenn ein Angehöriger davon betroffen ist, und steigt bis zum Vierfachen mit zunehmender Anzahl der erkrankten Familienmitglieder. Dies ist auf verschiedene vererbte Merkmale wie Übergewicht, Fettverteilung, kraniozefale Form und Kontrolle der Atmung zurückzuführen (106).

1.3.3 Klinik und Konsequenzen

Leitsymptom des OSAS ist die Hypersomnie, eine erhöhte Tagesschläfrigkeit mit vermehrter Einschlafneigung vor allem in monotonen Situationen, die auf die Schlafragmentierung bzw. den -entzug zurückzuführen ist. Die Beschwerden können mild ausgeprägt sein, wie z. B. die Einschlafneigung beim Lesen, während des Zuhörens von Vorträgen, beim abendlichen Fernsehen oder auch als Beifahrer im Auto. Die Einschlafneigung kann aber auch zu ernsthaften Folgen führen, wie einer erhöhten Unfallneigung, bedingt durch Sekundenschlaf am Steuer oder am Arbeitsplatz. Die Tagesschläfrigkeit verursacht Leistungsdefizite und beeinträchtigt im Laufe der Erkrankung die kognitive Leistungsfähigkeit, die soziale Kompatibilität und die

Lebensqualität (34). Patienten berichten zudem über morgendliche Kopfschmerzen und Mundtrockenheit. Die Betroffenen bringen die aufgezählten Symptome häufig nicht in Verbindung mit einer Erkrankung bzw. Schlafstörung, da sie subjektiv immer und überall gut schlafen können. Dadurch werden die Folgen des OSAS unterschätzt oder erst spät erkannt. Weitere nächtliche Symptome sind unruhiger Schlaf mit häufigem Lagewechsel und Schwitzen, hervorgerufen wahrscheinlich durch die vermehrte Atemanstrengung während der Apnoen. Die erhöhte Atemarbeit kann die intrathorakalen bzw. intraabdominalen Druckverhältnisse beeinflussen und zum nächtlichen Erwachen mit kurz anhaltender Atemnot, Sodbrennen, Anstieg der Sekretion vom atrialen natriuretischen Peptid (ein die Diurese förderndes Hormon) und dadurch zum gesteigerten nächtlichen Harndrang führen (34). Das laute, unregelmäßige Schnarchen ist häufig der Vorstellungsgrund im Schlaflabor, da es zu einer Beeinträchtigung des Schlafs des Partners bzw. der Partnerin und zu der Konsequenz von getrennten Schlafzimmern in Partnerschaften oder sogar zur Trennung führen kann.

Das OSAS zeigt aufgrund eines erhöhten Sympathikotonus (sowohl in der Nacht als auch am Tage) und proatherogener Effekte auf die Blutgefäße eine starke Assoziation zu kardiovaskulären Erkrankungen. Die Studienlage liefert eine gut belegte Evidenz für das OSAS als unabhängigen Risikofaktor für die systemische arterielle Hypertonie. Es wird über kausale Zusammenhänge zwischen OSAS und Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzkrankheit, Apoplex, pulmonaler Hypertonie und metabolischen Erkrankungen (z. B. Diabetes mellitus) berichtet (24).

1.4 Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms

1.4.1 Nichtapparative Therapie

Die Therapie der SBAS richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung im Sinne der Anzahl der pathologischen Atmungsereignisse und Ausprägung der klinischen Symptomatik. Vor der Einleitung einer Therapie sind potenzielle Einflussfaktoren zu klären, um möglicherweise durch verhaltensändernde Maßnahmen den Befund zu vermindern. Eine 10 – 15%ige Gewichtsreduktion führt zu einer ca. 50%igen Reduktion des AHI bei männlichen moderat übergewichtigen Patienten (121). Empfehlenswert, aber bisher wissenschaftlich nicht fundiert, sind der Verzicht auf Alkohol und Nikotin, das Vermeiden von Schlafdefizit und sedierenden oder relaxierenden Medikamenten.

Bei Patienten mit einem leicht- bis mittelgradigen Schlafapnoebefund stellen die Unterkieferprotrusionsschienen eine Therapieoption dar. Die orale Vorrichtung übt einen Vorwärtzug auf den Unterkiefer aus, so dass das Zurückfallen des Zungenrands und die dadurch entstehende Obstruktion verhindert werden. Bei entsprechender Selektion geeigneter Patienten mit einem niedrigen AHI, einer deutlichen Lageabhängigkeit der Schlafapnoe, jungen Alters, normalem BMI und Halsumfang besteht der Therapieeffekt in einer mittleren ca. 50%igen Reduktion der Atmungsstörung in bis zu 65 % der Fälle. Bei 35 – 40 % der Behandelten tritt eine komplette Beseitigung des OSAS auf. Nach fünf Jahren Nutzung der Protrusionsschienen wiesen jedoch etwa 14 % der Patienten Gebissveränderungen im Sinne von einer nach hinten gerichteten Verlagerung der oberen Frontzähne und einer nach vorn gerichteten Verlagerung der unteren Frontzähne und der Mandibula auf (17).

Unter den verschiedenen chirurgischen Therapieverfahren liegen bekannte Langzeittherapieeffekte nur für die Osteotomien (gesichtsskelettverlagernde Verfahren) und die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) vor. Bei der UPPP werden die Gaumenmandeln entfernt, der hintere Gaumenbogen mit muskeldurchgreifenden Nähten an den vorderen adaptiert, der Schleimhautüberschuss an der Uvula abgetragen und abschließend die Uvula neu konfiguriert. Dadurch wird der Rachenraum stabilisiert und erweitert. Die Erfolgsraten bei leichtem bis moderatem OSAS liegen hier bei einer 40 – 50%igen Reduktion der Atmungsstörung. Allerdings besteht ein hohes peri- und postoperatives Komplikationsrisiko mit anhaltenden Nebenwirkungen wie Veränderung der Stimme sowie Schluckbeschwerden (119).

1.4.2 Nächtliche Positivdruckbeatmung

CPAP (continuous positive airway pressure)

Die Therapie der Wahl bei der Behandlung des OSAS, unabhängig vom Schweregrad, ist die nächtliche Überdruckbeatmung (PAP) in Form des kontinuierlichen PAP-Modus (CPAP). Das Wirkprinzip besteht in der Applikation eines positiven Druckes in die oberen Atemwege, der von einem Gebläse durch Kompression normaler Raumluft erzeugt und über einen Schlauch und Nasen- bzw. Nasen-Mund-Maske in die Atemwege geleitet wird. Als Folge lässt sich der Kollaps während des Schlafs durch diese pneumatische Schienung verhindern.

CPAP beseitigt nicht nur sofortig die Atmungsstörung, sondern führt in den meisten Fällen auch zu einer Reduktion der Tagesschläfrigkeit (54), die sich laut einer Metaanalyse von Patel et al. (80) in einer mittleren Reduktion um ca. drei Punkte in der Epworth Schläfrigkeits-Skala (ESS)

und in einer Verlängerung der mittleren Schlaflatenz um ca. 0,93 min im Multiplen Schlaflatenztest (MSLT) äußert. Bei der Lebensqualitätbestimmung zeigte sich ebenfalls eine signifikante Zunahme der Dimensionen „physische Aktivität“ und „Vitalität“ (54). Unter CPAP sinkt der mittlere arterielle Blutdruck beim Gesunden um 1,69 mmHg (54) und beim Hypertoniker um ca. 7 bis 10 mmHg (72). Auch unabhängig von der blutdrucksenkenden Wirkung scheint das kardiovaskuläre Risiko reduziert werden zu können (102). Weitere wissenschaftlich gesicherte Effekte sind die Verbesserung der Schlafstruktur und der Stimmung sowie die Verringerung des Unfallrisikos durch Reduktion der Tagesschläfrigkeit (96). Die aufgezählten Effekte der CPAP-Therapie sind dabei abhängig von der nächtlichen Anwendungsdauer (113). Insgesamt wurde ein positiver Einfluss von CPAP auf die Überlebensraten nachgewiesen (16).

Modifizierte Therapieverfahren bilden die automatische PAP-Therapie (APAP) (10), die Bi-level-PAP-Beatmung (95), der Flex-Modus mit expiratorischer Druckabsenkung (C-Flex) (46), die Kombination dieser Beatmungsmuster wie Bi-Flex (6; 31) oder Auto-Bi-Flex (33) und die adaptive Servoventilation (108).

Bi-level PAP (Bi-level positive airway pressure):

Der Überlegung zufolge, dass die oberen Atemwege während der Ein- und Ausatmung im unterschiedlichen Ausmaß zum Kollaps neigen, entwickelten Sanders et al. (95) 1990 ein Gerät, bei dem der inspiratorische (IPAP) und expiratorische (EPAP) Druck unabhängig voneinander einzustellen sind, wobei der EPAP den Basisdruck darstellt. In der Studie konnte die SBAS durch einen niedrigeren EPAP im Vergleich zum konventionellen CPAP beseitigt werden. Das Gerät erkennt den Beginn der Einatmung anhand der Zunahme des Luftflusses und steigert den Druck bis zu dem gewünschten inspiratorischen Wert, um diesen am Ende der Inspiration wieder abzusenken. Das Verfahren erlaubt Druckdifferenzen von ca. 5 – 7 cmH₂O (95).

APAP (Automatically adjusted PAP):

Das automatische CPAP berücksichtigt die wechselnde Kollapsneigung der oberen Atemwege im Laufe der Nacht bzw. von Nacht zu Nacht. Die kontinuierliche bedarfsorientierte Therapieanpassung resultiert in niedrigeren mittleren Druckniveaus als unter konventionellem CPAP. Der automatische Algorithmus variiert das Druckprofil innerhalb einer vorgegebenen Bandbreite in Abhängigkeit von Schnarchsignalen, Apnoen und Flusslimitationen (10).

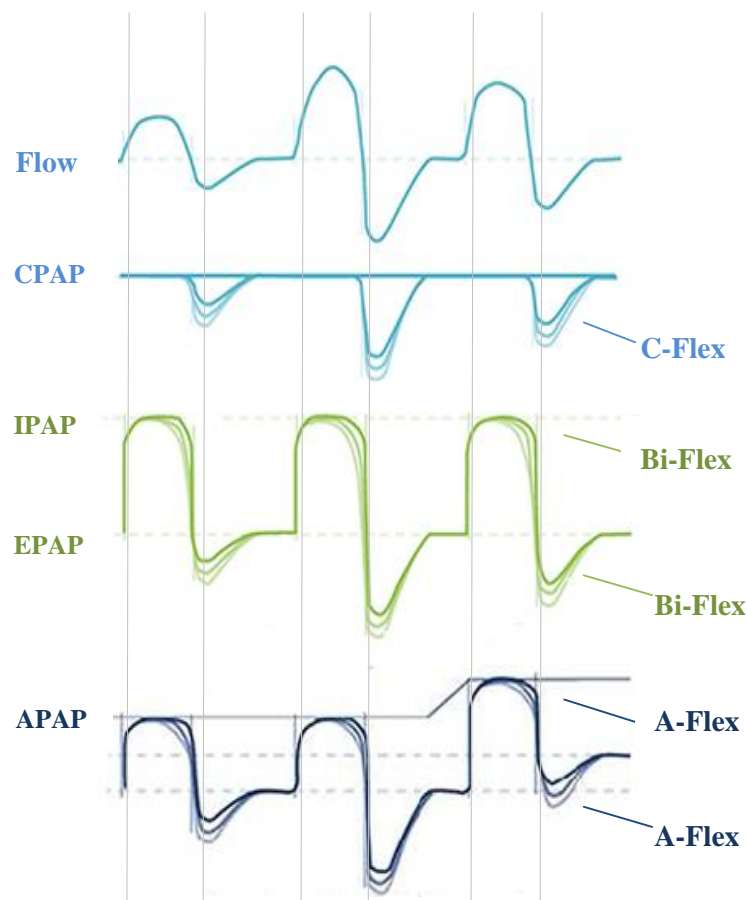


Abbildung 1-1: Übersicht der verschiedenen Druckzufuhrformen bei der Positivdruckbeatmung

C-Flex (Expiratory pressure relief):

Die C-Flex-Funktion beruht auf der Überlegung, dass viele Patienten Schwierigkeiten bei der Ausatmung gegen höhere CPAP-Drücke aufweisen. Charakteristisch für das Verfahren ist eine Expirationserleichterung durch eine kurzzeitige flussabhängige Druckabsenkung während der Ausatmung. Die Steuerung des Druckverlaufs erfolgt über die Steilheit der expiratorischen Flusskurven. Je steiler der Fluss (Flow) abfällt, desto größer ist der Druckabfall. Der Solldruck wird bereits vor der Inspiration wiederhergestellt, um eine erneute Verlegung der oberen Atemwege zu verhindern. Im Unterschied zum Bi-level PAP ist die Druckabsenkung somit variabel und beträgt maximal ca. 3 – 4 cmH₂O. Es können drei Druckentlastungsstufen (Gain) gewählt werden, wobei auf der Stufe 3 die stärkste Druckreduktion erfolgt (46). Die Druckentlastung (P_{relief}) leitet sich dabei aus dem Verhältnis $P_{\text{relief}} = (\text{Flow} \cdot \text{Gain})$ ab.

Der C-Flex-Modus unterscheidet sich von dem Bi-level-Modus durch Flowproportionalität, eine geringere Steilheit des expiratorischen Druckabfalls und eine wesentlich geringe Differenz

zwischen IPAP und EPAP. Des Weiteren setzt der Bi-level-Trigger zum Aufbau des IPAP erst bei Inspirationsbeginn an, während beim C-Flex der eingestellte Druck bereits davor endexpiratorisch wiederhergestellt wird (118).

A-Flex (APAP mit Bi-Flex):

Das A-Flex-Gerät basiert auf einem innovativen Verfahren, das die Merkmale des APAP- und Bi-Flex-Druckzufuhrmusters kombiniert. Der REMstar-Autoalgorithmus analysiert fortlaufend die Atemflusskurve anhand von vier Parametern (Rundung, Abflachung, Inspiratorischer Spitzenfluss, Form). Abweichungen von einer idealisierten Sinuskurve werden als Atemflusslimitierung interpretiert und führen zu einer Drucksteigerung. Eine 80%ige bzw. 40%ige Reduktion der Atemflussgrundkurve für mindestens zehn Sekunden wird als Apnoe bzw. Hypopnoe erkannt. Schnarchen als Ausdruck einer partiellen Obstruktion wird anhand der Schnarchvibrationen registriert. Während Perioden stabiler Atmung wird der gewählte Therapiedruck reevaluiert, indem der maximale bzw. minimale Druck ermittelt wird, der zu keiner weiteren Besserung bzw. zu einer Verschlechterung der Flowkurve führt und bei Bedarf korrigiert.

Die Bi-Flex-Funktion, ähnlich wie beim C-Flex, ist gekennzeichnet durch eine zum Atemfluss proportionale Druckreduktion der festgelegten IPAP und EPAP. Der Algorithmus „Digital Auto-Trak“ analysiert jeden Atemzug, um anhand der Atemflusskurve den Wechsel zwischen Ein- und Ausatmung zu registrieren.

Im A-Flex-Modus wird der optimale Therapiedruck vom Anfang bis zum Höhepunkt der Inspiration appliziert und von einer Absenkung um 2 cmH₂O während der Ausatmung entsprechend einem Bi-level-Modus gefolgt. Zusätzlich erfährt der Patient eine flowproportionale Druckabsenkung um ca. 1 – 3 cmH₂O nach dem Bi-Flex-Muster (am Übergang von Inspiration zu Expiration und am Anfang der Expiration), um einer natürlichen Atmung näherzukommen. Es können wie bei C-Flex drei Proportionalitätsstufen gewählt werden, wobei auf der Stufe 3 die stärkste Druckreduktion erfolgt.

Die Dichtigkeit der Maske ist abhängig von der Höhe des Gerätedrucks. Der Autoalgorithmus vergleicht die gemessene mit der für jedes Druckniveau zu erwartenden Leckage. Anstatt fälschlicherweise den Therapiedruck zu erhöhen, wird er bei größeren Undichtigkeiten bis zum Erreichen des Schwellenwertes kompensatorisch gesenkt, um einen Versuch der Wiederversiegelung der Maske vorzunehmen und Arousals zu vermeiden. Aufeinander folgende Apnoen oder Hypopnoen, die durch einen Druckanstieg nicht zu beseitigen sind, werden als

„Non-Responsive Apnea/Hypopnea (NRAH)“ bewertet. NRAH sind am ehesten mit zentralen Apnoen gleichzusetzen, obwohl eine sichere Differenzierung einzig und allein anhand der Flowkurve nicht möglich ist. Das Gerät beschränkt den Druckanstieg in diesem Fall auf 3 cmH₂O, bei einer Persistenz dieser Ereignisse wird der Therapiedruck um 2 cmH₂O reduziert und für einen fixierten Zeitraum belassen, um die Atemwege zu stabilisieren (124).

1.5 Compliance

CPAP wurde 1981 erstmals als effektive Behandlung des OSA eingesetzt (104). Seitdem gilt sie als die gebräuchlichste Therapieform. Die Verordnungsrate in Deutschland, Frankreich, in den USA und Schottland überstieg bereits im Jahr 1999 100.000 Geräte/Million Einwohner/Jahr (39). Die Wirksamkeit von CPAP kann jedoch durch eine unregelmäßige bzw. unvollständige Anwendung eingeschränkt werden.

International wird die Compliance mit etwa 40 – 60 % angegeben. Dabei beträgt die Nutzungsdauer bei 29 – 83 % der Schlafapnoepatienten weniger als 4 h. Rund 70 % der Patienten zeigten eine CPAP-Anwendung in den ersten vier Jahren von ca. 5,3 h/n (113). Dennoch wurde von Engleman et al. eine Verbesserung des Tagesbefindens sogar nach nur 3-stündiger Nutzung nachgewiesen (25). Pieters et al. (83) zeigten in einer Minderzahl der Fälle einen subjektiv empfundenen Vorteil durch eine jahrelange Therapietreue von nur 2 – 3 h/n. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass zumindest die kognitive Leistung und die Lebensqualität selbst durch nur partielle CPAP-Applikation positiv beeinflussbar sind. Die Mindestnutzungsdauer zur Erzielung eines solchen Effektes ist jedoch noch unbekannt.

Die Arbeit von Hers et al. zeigte, dass manche der positiven CPAP-Effekte (Reduktion des AHI, Verbesserung der mittleren Sauerstoffsättigung und des Arousal-Index) selbst nach einer Therapieanwendung für ca. 4 h nur in der ersten Nachthälfte für noch weitere 2 h nach Unterbrechung der Behandlung bestehen bleiben. Die partielle Besserung des Schweregrades des OSAS nach Therapieunterbrechung ließ sich nicht durch eine Änderung der Schlafarchitektur erklären (38).

Vier weitere Studien mit gezielter Therapieunterbrechung wurden publiziert. Kribbs et al. (48) fanden eine signifikante Abnahme der Anzahl an respiratorischen Ereignissen während der therapiefreien Nacht, konnten aber keinen Beleg für eine Nachwirkung auf die Tagesschläfrigkeit liefern. Sforza und Lugaresi (99) führten einen Multiplen Schlaflatenztest (MSLT) bei 30 OSA-Patienten nach zwei aufeinanderfolgenden PSG-Nächten durch, einen unter

und den zweiten ohne Behandlung. Sie berichteten über eine starke Abnahme der Schlaflatenz und das Wiederauftreten der schlafbezogenen Atmungsstörung bereits in der ersten Nacht bei Therapieentziehung, obwohl sich die Patienten subjektiv gar nicht schläfrig fühlten. In die gleiche Richtung zeigen die Ergebnisse von Collop et al. (19), die nach einer 6-wöchigen Behandlung keine Besserung des OSAS in der CPAP-freien Nacht fanden. Nosedá et al. (78) dagegen wiesen eine Milderung des OSA-Schweregrades bei 20 von 39 Patienten nach abrupter CPAP-Entwöhnung nach. Dabei korrelierte das Ergebnis aber mit einer BMI-Abnahme sowie mit dem Schweregrad zum Diagnosezeitpunkt.

Die mangelhafte Therapietreue stellt aber ein bedeutendes Hindernis bei der Behandlung dar. In Anbetracht der hohen Prävalenz von OSA und der hohen Kosten der CPAP-Therapie sind die Rationalisierung und Optimierung der Behandlung erforderlich. Der Compliancegrad bestimmt die Verbesserung der Tagesmüdigkeit und andere gesundheitsbezogene Folgen (2) und es wurde gezeigt, dass die Therapietreue in den Anfangsmonaten die Langzeitnutzung beeinflusst (71). Der eigentliche Effekt verschiedener Nachsorgestrategien ist fraglich. Was die ambulante häusliche Betreuung betrifft, so hat sich der einfache telefonische Support zu Therapiebeginn als ineffizient erwiesen (29). In einem neueren Bericht haben Chervin et al. (18) allerdings positive Ergebnisse mittels einfacher Mittel erzielen können, wobei sich das schriftliche Informationsmaterial den regelmäßigen Telefoninterviews jedoch statistisch nichtsignifikant überlegen erwies. In einer anderen Studie wurde eine Steigerung der Nutzungsdauer nach einem Monat von 4,8 auf 6,2 h/n durch drei zusätzliche CPAP-Adaptationsnächte in der Klinik sowie häusliche Schulungsprogramme mit Einbeziehung des Partners gezeigt (39).

Die Therapieoptimierungsmethoden führten nur zu einem begrenzten Erfolg und waren in vielen Schlafzentren aufgrund der großen Anzahl von Schlafapnoepatienten aus Kapazitätsgründen nicht umzusetzen. Angesichts des Langzeitcharakters der Therapie und der damit verbundenen Einschränkungen junger beruflich- und sozialaktiver Patienten ist es wichtig, prognostische Faktoren vor oder bei der Therapieapplikation zu erforschen, um den zeitgerechten und zielgerichteten Einsatz von Optimierungsmethoden zu ermöglichen.

Zahlreiche Studien haben das Augenmerk auf diagnostische bzw. klinische Merkmale wie Auftreten von Nebenwirkungen, Gesundheitsbewusstsein, Schweregrad der Erkrankung vor und nach Therapie sowie Schlafparameter während der Titrationsnacht gerichtet (23).

Die Erkenntnis, dass Maßnahmen zur Steigerung der Compliance am Anfang einer CPAP-Therapie wirksamer sind, deutet darauf hin, dass sich anfangs ein bestimmtes Nutzungsmuster

festsetzt, das im Verlauf schwer zu beeinflussen ist. Weaver et al. berichteten, dass das Nutzungsmuster an den ersten Tagen unter Behandlung festgelegt wird, dabei neigen intermittierende Nutzer zu einer progredienten Abnahme der Compliance über die Zeit (114). Dies steht im Einklang mit den Ergebnissen von Pepin et al. (82), die eine Reduktion der Nutzungsdauer von 168 min nach einem Monat auf 150 min nach drei Monaten nachwiesen. Andere Autoren behaupten, dass die Nutzungsdauer nach einem Monat einen zuverlässigen prognostischen Faktor für die Compliance nach drei und sechs Monaten darstellt (49; 89). Der Nachanalyse früherer Daten zufolge berichteten Weaver et al. über das Auftreten von einem intermittierenden oder mangelhaften CPAP-Gebrauch innerhalb der ersten vier Tage unter Therapie bei der Hälfte der 32 untersuchten Patienten (114). Die Identifizierung solcher Verhaltensmuster kann den zielgerichteten Einsatz ambulanter Unterstützungsmaßnahmen in solchen Fällen ermöglichen.

Die CPAP-Therapie führt bei Patienten mit einem schwergradigem OSAS und ausgeprägter Tagesschläfrigkeit, gemessen mit der ESS, zu einer raschen Besserung der Beschwerden. Demzufolge stellt diese Befundkonstellation einen wesentlichen Prädiktor für eine dauerhafte Nutzung dar. Krieger et al. (51) fanden bei Patienten mit einem AHI > 15/h nach drei Jahren eine signifikant bessere Langzeitcompliance als bei solchen mit einem AHI < 15/h. McArdle und Mitarbeiter (65) zeigten bei Patienten mit einer Kombination aus ESS > 10 und AHI > 15/h eine signifikant längere Nutzungsdauer als bei denjenigen, die diese Voraussetzungen nicht erfüllten. Dabei nutzen Patienten mit einem höhergradigen AHI die Therapie wesentlich schlechter bei Vorliegen eines ESS-Scores < 10. Demzufolge war nicht nur der Schweregrad der Atmungsstörung ausschlaggebend für die dauerhafte Nutzung, sondern auch die Ausprägung der Tagesschläfrigkeit. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der Arbeit von Sin et al. (100). Es wird angenommen, dass die Tagesschläfrigkeit unter anderem auf die Schlafragmentierung zurückzuführen ist. Der MAI (movement arousal index) dient zur Objektivierung der Schlafragmentierung. Pieters et al. (83) untersuchten die Verbindung zwischen Compliance und MAI und fanden eine schwache, aber signifikant positive Korrelation, der zufolge Patienten mit einem höheren MAI zu einer längeren Nutzungsdauer tendierten. Eine negative Korrelation bestand zwischen Therapietreue und Alter. Jüngere Patienten mit stärkerer Schlafragmentierung erfuhren unter CPAP-Therapie eher eine Symptomlinderung als ältere und zeigten scheinbar daher die höhere Compliance. Die Besserung des Schlafprofils wurde auch von anderen Autoren als ein entscheidender Faktor für die Langzeitcompliance gesehen. In der Arbeit von Drake et al. (23) führte die akute Besserung der Schlafeffizienz in der Einstellungsphase auf die CPAP-

Beatmung zu einer zwei Stunden längeren Applikation pro Nacht. Negative Prädiktoren für die Langzeitcompliance sind ein BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, ein ESS-Score ≥ 15 , ein AHI $\geq 30/\text{h}$ und ein CPAP-Druck $\leq 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ (26). Des Weiteren führten unangenehme Erfahrungen mit dem CPAP-Gerät in der Initialphase, zeitgleiche einschneidende Lebensereignisse wie Partnerverlust sowie das Alleinleben zu einer herabgesetzten Therapietreue (57).

Die initialen Gründe für Compliancemangel in den 90er Jahren waren primär durch die schwere Handhabbarkeit und die Lautstärke des CPAP-Gerätes bedingt. Mittlerweile stehen kleine, selbst auf Reisen anwendbare und in ihrer Lautstärke sowohl den Patienten als auch den Schlafpartner kaum noch belästigende Beatmungssysteme zur Verfügung.

Die technischen Fortschritte in der Entwicklung komplexer, das Atmungsmuster erkennender und die Druckzufuhr modifizierender Algorithmen strebten eine Druckoptimierung mit Senkung der damit assoziierten Nebenwirkungen an. Durch eine bedarfsorientierte Druckapplikation sollte das automatische CPAP eine höhere Therapieakzeptanz und somit eine bessere Langzeitcompliance erreichen.

2 FRAGESTELLUNG UND FORSCHUNGSHYPOTHESEN

Die positive Überdruckbeatmung ist derzeit Therapie der Wahl bei der Behandlung vom obstruktiven Schlafapnoesyndrom. Eine häufig mangelhafte Therapietreue kann zum Fortbestehen der Schlaffragmentierung und der Hypoxämie und folglich zur funktionellen Beeinträchtigungen am Tage wie Tagesmüdigkeit, Konzentrations- und Gedächtnisschwäche sowie Stimmungsschwankungen mit negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität führen. Trotz verschiedener Maßnahmen zur Compliancesteigerung wie Schulungsprogrammen, engmaschiger Betreuung, intensivierter Nachsorge, verhaltenstherapeutischer Ansätze und Verwendung von Warmluftbefeuchtern sowie Entwicklung alternativer Therapieverfahren wie automatisches CPAP, Zwei-Niveau-Positivdruckbeatmung oder CPAP mit expiratorischer Druckabsenkung konnte keine eindeutige Verbesserung der Therapietreue erzielt werden. Ein aktuelles, 45 randomisierte kontrollierte Studien umfassendes Cochrane-Review (101) behandelte den Einfluss der Druckzufuhrform auf die Nutzungsdauer. In Studien mit Cross-over-Design zeigte APAP gegenüber CPAP eine geringfügige Überlegenheit bezüglich der durchschnittlichen Nutzungsdauer und Verringerung der Tagesschläfrigkeit gemessen anhand der ESS-Werte. Dieser Unterschied war in Untersuchungen mit parallelen Gruppen zwar vorhanden, erreichte aber keine statistische Signifikanz. Weiterhin wurde eine Präferenz zugunsten des automatischen Modus beobachtet. In Bezug auf Bi-level PAP und C-Flex konnte keine Verlängerung der Nutzungsdauer gegenüber CPAP nachgewiesen werden.

Ein neuartiges Therapiekonzept zur Optimierung der Druckzufuhr als Kombination der gängigen Komfortfunktionen stellt der Beatmungsmodus A-Flex dar. Das Ziel ist es, bei gleich guter therapeutischer Effektivität wie vom konventionellen CPAP einen höheren Therapiekomfort zu vermitteln und damit möglicherweise eine bessere Therapietreue zu erreichen.

In der vorliegenden Studie wird der Effekt des innovativen Beatmungsmodus A-Flex auf die Schlaf- und Atmungsparameter, Therapietreue (Compliance) und die funktionellen Ergebnisse als Alternativverfahren zum konventionellen CPAP mit einem automatisch bzw. manuell ermittelten Therapiedruck bei Patienten mit einem mittel- bis schwergradigen OSAS untersucht. Dementsprechend wurden folgende Ziele und Forschungshypothesen (H) aufgestellt:

Primäres Ziel 1 (Wirksamkeit): Bestimmung der Wirksamkeit des neuen Beatmungsmodus A-Flex bei der Therapie von moderatem bis schwerem OSAS im Vergleich zum konventionellen CPAP bzw. A-CPAP:

H1: Der A-Flex-Modus wird in der ersten Therapienacht bezüglich AHI und PSG-Parameter gegenüber CPAP und A-CPAP gleichwertig sein.

H2: Im Langzeitverlauf nach 180 Tagen wird die A-Flex-Gruppe bezüglich AHI-Reduktion und Verbesserung der PSG-Parameter aufgrund des innovativen Therapiealgorithmus der CPAP- und A-CPAP-Gruppe überlegen sein.

Primäres Ziel 2 (Compliance): Vergleich der Therapietreue unter A-Flex und konventionellem CPAP bzw. A-CPAP im Langzeitverlauf.

H3: Die A-Flex-Gruppe wird die beste durchschnittliche Nutzung pro Nacht demonstrieren.

H4: Die A-Flex-Gruppe wird den höchsten Anteil an therapietreuen Patienten gemäß den gängigen Definitionen aufweisen.

Sekundäres Ziel (Funktioneller Einfluss): Vergleich der langfristigen funktionellen Ergebnisse unter dem A-Flex-Modus und dem konventionellem CPAP bzw. A-CPAP.

H5: Unter dem A-Flex-Modus wird es zu einer effektiveren Linderung der subjektiven Tagesmüdigkeit anhand Epworth Sleepiness Scale (ESS) und der durch Hypersomnie bedingten Beeinträchtigung der Lebensqualität anhand des „Functional Outcomes of Sleep Questionnaire“ (FOSQ) kommen.

3 METHODIK

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen dieser Studie wurden von Anfang April bis Ende Juli 2008 64 Patienten mit einem starken Verdacht auf OSAS (nach erfolgter ambulanter Polygraphie) stationär im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum an der Charité untersucht, von denen insgesamt 30 (2 Frauen und 28 Männer) die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten.

Einschlusskriterien:

1. Alter zwischen 21 und 77 Jahren
2. Diagnose von OSAS mit einem AHI ≥ 15 Ereignisse/Stunde
3. Vorliegen einer schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten vor Studieneinschluss
4. Adäquate klinische CPAP-Titration:

Kriterium 1 (K1): Das Zeitintervall, währenddessen der ausgewählte Druck verabreicht wird, soll eine Schlafphase von mindestens 15 Minuten REM-Schlaf enthalten, die nicht durch Weckreaktionen unterbrochen wird, und einen der folgenden Faktoren aufweisen:

- (a) AHI $\leq 5/h$ bei Teilnehmern mit einem milden OSA (AHI zwischen 15 und 20/h), oder
- (b) AHI $\leq 10/h$ bei Teilnehmern mit einem moderaten bis schweren OSA (AHI $> 20/h$), oder
- (c) bei Teilnehmern mit einem diagnostischen AHI $< 20/h$, Reduktion des AHI um mindestens 50 %, oder

Kriterium 2 (K2):

- (a) Falls REM-Schlaf während der Verabreichungsdauer des ausgewählten Druckes nicht vorhanden ist, eine Reduktion des AHI um mindestens 75 % und
- (b) das fachkundige Urteil, dass die Titration adäquat war.

Die Kriterien für die Titrationsergebnisse entsprechen den 2008 herausgegebenen neuen Richtlinien der AASM. Demzufolge gelten die Anforderungen unter K1 als eine „optimale“ bis „gute“ und unter K2 als eine „adäquate“ Titration (53).

Ausschlusskriterien:

1. Teilnahme an einer anderen interventionellen Forschungsstudie innerhalb der letzten 30 Tage
2. Komorbiditäten, die zur Beeinträchtigung der PAP-Therapie oder der Einhaltung der Nachsorgeuntersuchungen führen würden, z. B. Herzinsuffizienz, neuromuskuläre Erkrankungen, Krebs und Nierenversagen
3. Frühere Verordnung einer PAP-Therapie innerhalb des letzten Jahres
4. Chronische Lungeninsuffizienz infolge neuromuskulärer Erkrankungen, moderaten oder schweren COPD oder anderer Genese sowie andere Zustände mit einer Erhöhung des arteriellen $\text{PCO}_2 > 45$ mmHg am Tag oder Sauerstoff-Langzeittherapie (Sauerstoffsättigung < 88 % für mehr als fünf Minuten)
5. Chirurgische Eingriffe im Bereich der oberen Luftwege, Nase, Nasennebenhöhlen, Mittelohr innerhalb der letzten 90 Tage
6. Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP)
7. Nicht OSAS bedingte unbehandelte Schlafstörung, z. B. periodische Beinbewegungen, Restless-Legs-Syndrom, chronische Insomnie
8. Alkoholkonsum (> 4 -mal wöchentlich)
9. Regelmäßige Einnahme von Arzneimitteln mit hypnotischer oder sedativer Wirkung bzw. von Schlafmitteln
10. Schichtarbeiter

Die anthropometrischen Daten der Patienten sind gemittelt für das Gesamtpatientenkollektiv und für die einzelnen Behandlungsgruppen in Tabelle 3-1 dargestellt. Der Body Mass Index (BMI) wurde aus dem Quotienten des Körpergewichts in Kilogramm (kg) und der quadrierten Körpergröße in Meter (m) errechnet. Der Halsumfang in Zentimeter (cm) wurde in Höhe des Schildknorpels gemessen.

Tabelle 3-1: Anthropometrische Daten des Patientenkollektivs und der einzelnen Randomisierungsgruppen (MW \pm SD)

Anzahl (N)	Alter	Größe	Gewicht	Halsumfang	BMI
Gesamt (30)	55,4 \pm 12,5	176,4 \pm 9,7	99,5 \pm 21,5	42,9 \pm 3,8	32 \pm 6,7
Gruppe 1 (11)	55,5 \pm 14,3	180,1 \pm 7,7	94,5 \pm 15,2	41,3 \pm 2,4	29,1 \pm 3,7
Gruppe 2 (8)	53,8 \pm 9,8	176,6 \pm 6,8	103,1 \pm 22,4	42,9 \pm 3,5	33,4 \pm 8,9
Gruppe 3 (11)	56,5 \pm 13,2	172,6 \pm 12,2	101,8 \pm 26,7	44,5 \pm 4,7	33,9 \pm 6,8

Alle Patienten wurden über die Studienanforderungen mündlich und schriftlich informiert und legten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme vor. Alle mit der Datenerhebung verbundenen Maßnahmen am Patienten wurden der Ethikkommission der Charité zur Prüfung vorgelegt und von dieser genehmigt.

3.2 Studienprotokoll

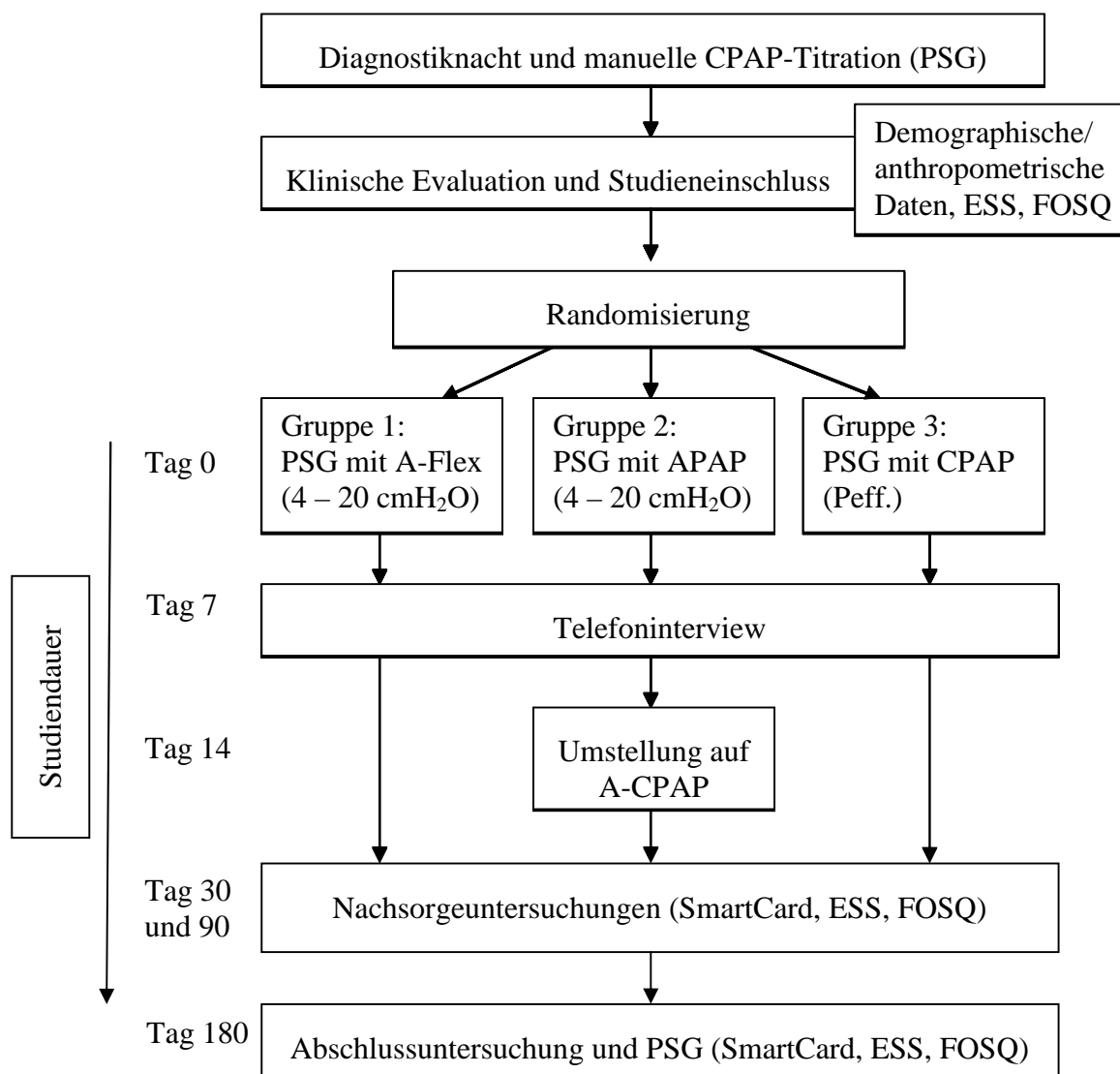


Abbildung 3-1: Studienablauf

Das Design der 2008 kontrolliert prospektiv randomisiert durchgeführten Doppelblindstudie ist in Abbildung 3-1 dargestellt. Die Untersuchung fand multizentrisch (vier Standorte in den USA und einer in Deutschland) für die Dauer von sechs Monaten mit der Unterstützung von Philips Respironics Inc. statt. Die in dieser Arbeit erfassten Daten wurden im Interdisziplinären

Schlafmedizinischen Zentrum an der Charité Berlin von den 30 eingeschlossenen Patienten erhoben und stellen somit Teilergebnisse der Gesamtstudie dar.

Die Schlafableitung beinhaltete eine Diagnostiknacht, eine Therapieeinstellungsnacht sowie zwei Studienächte unter Therapie. Die Teilnehmer wurden nach einer diagnostischen PSG und nach einer adäquaten PSG-gestützten CPAP Titration rekrutiert. Demographische (z. B. Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Bildungsstand) und anthropometrische (Halsumfang, Größe und Gewicht) Daten sowie Fragebögen zur Objektivierung der Tagesmüdigkeit (ESS) und Lebensqualität (FOSQ) wurden erfasst. Die Fragebögen sind im Anhang beigelegt und werden in einem späteren Kapitel erörtert. Nach einer schriftlichen Einwilligung zur Teilnahme in der Studie wurden die Patienten computergeneriert mittels URN-Randomisierung auf eine der drei Studiengruppen verteilt, um potentielle Störfaktoren wie Geschlecht, Alter, Bildungsniveau, AHI und subjektive Tagesmüdigkeit (ESS) auszuschließen. Bei dieser Methode, angewendet in kontrollierten Studien mit kleineren Fallzahlen, steigt die Wahrscheinlichkeit, einer Gruppe zugeteilt zu werden, falls sie unterrepräsentiert ist und umgekehrt. Daraufhin wurden die Studienteilnehmer mit dem jeweiligen Beatmungsmodus einer weiteren PSG unterzogen, um damit nach einem adäquaten Therapieergebnis nach Hause entlassen zu werden.

Gruppe 3 (CPAP) wurde auf einen manuell ermittelten festen Druck für die gesamte Studiendauer eingestellt und spiegelte somit den Goldstandard in der Therapie des OSAS wider. Gruppe 2 (APAP mit einem Druckbereich zwischen 4 und 20 cmH₂O) repräsentierte das Konzept der automatischen CPAP-Titration (A-CPAP) als Alternative zum Goldstandard, die in einigen Kliniken Anwendung findet. Gruppe 1 wurde mit dem neuen Therapiemodus A-Flex, der die Verfahren APAP und Bi-Flex kombiniert, behandelt. Der Druckbereich wurde wie bei Gruppe 2 festgelegt (4 – 20 cmH₂O), die Flex-Stufe (Proportionalitätsstufe) auf 3 und somit auf die stärkste Druckentlastung nach Herstellerangaben eingestellt. Sowohl die Untersucher, die für die Betreuung der Teilnehmer und Beurteilung der Fragebögen zuständig waren, als auch die Teilnehmer selbst waren verblindet in Bezug auf die PSG-Ergebnisse und die Therapieeinstellung.

Sieben Tage nach der Entlassung aus der Klinik wurden die Patienten telefonisch kontaktiert, um mögliche initiale Schwierigkeiten bei der häuslichen Nutzung zu identifizieren und zu bewältigen. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, dass bei Problemen mit der Therapie jederzeit ein Mitarbeiter des Schlaflabors zu erreichen ist. 14 Tage nach Therapiebeginn wurde Gruppe 2 auf das 90. Perzentil des Drucks der vergangenen zwei Wochen auf einen festen

Therapiedruck und somit auf CPAP umgestellt. Zwei weitere Nachsorgeuntersuchungen nach 30 und 90 Tagen mussten eingehalten werden, bei denen die objektive Compliance anhand der SmartCard (Speicherkarte im PAP-Gerät) und die funktionellen Ergebnisse anhand der Fragebögen (ESS und FOSQ) untersucht wurden. Die Untersuchungstermine dauerten 15 – 30 Minuten und wurden mit einem Zeitfenster von ± 5 Tagen durchgeführt. Bei Auftreten von Schnarchen bzw. Therapieunverträglichkeiten bei der häuslichen Nutzung konnte der Mindestdruck bzw. Maximaldruck (A-Flex-Gruppe) oder der feste Druck (CPAP- oder A-CPAP-Gruppe) erhöht bzw. reduziert werden. 180 Tage nach Therapiebeginn kamen die Patienten erneut in die Klinik, um sich den Abschlussuntersuchungen zur Erfassung der Compliance und Therapieeffektivität mittels einer PSG zu unterziehen.

3.4 Der Titrationsprozess

Die manuelle Titration von CPAP oder BiPAP stellt gegenwärtig der Goldstandard bei der Ermittlung des optimalen Therapiedrucks bei der positiven Überdruckbeatmung dar. In dieser Studie wurde die Titration angelehnt an die neuen Richtlinien der AASM von 2008 durchgeführt (53). Nach einer diagnostischen PSG wurden die Studienteilnehmer über das OSAS, die assoziierten Folgeerkrankungen und die gesundheitlichen Vorteile durch eine adäquate Therapie aufgeklärt. Daraufhin erfolgten die genaue Instruktion der Patienten zum Umgang mit dem Therapiegerät, die Maskenanpassung und die Gewöhnung an die PAP-Therapie am Tage für circa 20 Minuten. Als Masken wurden die Nasen- und Nasen-Mund-Masken Comfort Gel der Firma Philips Respironics verwendet. Im Falle von Mundtrockenheit oder Schleimhautreizung erhielten die Teilnehmer einen zusätzlichen Warmluftbefeuchter. Unmittelbar nach dem Einschlafen wurde die Therapieeinstellung vorgenommen. Der Startdruck bei Beginn der Titration betrug 4 cmH₂O. Der Therapiedruck sollte in 1 cmH₂O-Schritten innerhalb von mindestens fünf Minuten bei dem Auftreten von mindestens zwei Obstruktiven Apnoen, drei Hypopnoen, fünf RERAs oder mehr als drei Minuten anhaltendem, lautem, unregelmäßigem Schnarchen erhöht werden. Es wurde der minimale Therapiedruck ausgewählt, der unter einer akzeptablen Maskenleckage zur vollständigen Beseitigung der aufgezählten respiratorischen Ereignisse und einer Stabilisierung der Sauerstoffsättigung auf Werte über 90 % führte. Die Kriterien der AASM für eine adäquate Titration wurden bei den Einschlusskriterien berücksichtigt und dort erörtert.

Als Alternativmethode dürfen laut Empfehlungen der AASM APAP-Geräte bei Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS zur automatischen Titration unter polysomnographischer

Kontrolle und Ermittlung des optimalen Therapiedrucks für die CPAP-Einstellung verwendet werden (73).

In der vorliegenden Studie wurde die Randomisierungsgruppe 2 nach 14 Tagen von dem APAP-Modus auf das 90. Perzentil des Drucks (58) der vergangenen zwei Wochen auf konventionelles CPAP umgestellt (A-CPAP). Demzufolge sind die aus der 1. Therapienacht (Th1) und aus den ersten beiden Wochen stammenden Daten (Nutzungsdauer, ESS, FOSQ) im Kontext einer APAP-Therapie zu betrachten. Nach der Umstellung des Modus handelte es sich um eine CPAP-Therapie mit einem automatisch ermittelten Behandlungsdruck (A-CPAP), d. h. mit automatischer Titration. Im folgenden Text wird der Einfachheit halber die Randomisierungsgruppe 2 im Allgemeinen als A-CPAP-Gruppe bezeichnet. Auf Unterschiede zwischen dem Anfangszeitraum sowie im gesamten Verlauf wird explizit eingegangen.

3.5 Untersuchungen

3.5.1 Kardiorespiratorische Polysomnographie (krPSG)

In der Polysomnographie (PSG) wird der Schlafverlauf anhand von Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) erfasst. Die Messergebnisse erlauben eine Klassifizierung in Schlafstadien, die in einem Hypnogramm graphisch dargestellt werden können. Bei der Kardiorespiratorischen Polysomnographie ist die PSG durch die Atmung und periodische Beinbewegungen beschreibende Messparameter und Videometrie ergänzt. Somit ermöglicht dieses Verfahren die differenzialdiagnostische Abgrenzung verschiedener schlafmedizinischer Krankheitsbilder.

Die krPSG in der gegenwärtigen Studie wurde gestützt auf die Leitlinien der AASM von 2005 zur Indikation einer PSG (55) und auf den AASM-Manual zum Scoring des Schlafs von 2007 durchgeführt (43). Die kardiorespiratorische PSG erfolgte im interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Universitätsmedizin Charité mit dem Messsystem Embla® der Firma Flaga (Reykjavik, Island) bzw. Alice® 5 der Firma Philips Respironics Inc. (Murrysville, USA).

Die Position der EEG-Elektroden wurde durch das internationale 10-20-System festgelegt, wobei jeweils zwei frontale (F3-A2, F4-A1), zwei zentrale (C3-A2, C4-A1), zwei okzipitale (O1-A2, O2-A1) Messelektroden, zwei Referenzelektroden am Processus mastoideus links und rechts (A1, A2) sowie eine Masselektrode an der Stirn (PGND) verwendet wurden. Die EOG-Ableitungen wurden 1 cm unterhalb des linken äußeren Augenwinkels (EOG1-A2) bzw. 1 cm

oberhalb des rechten äußeren Augenwinkels (EOG2-A1) platziert. Das EMG wurde am Kinn (M. mentalis) und an den Beinen (M. tibialis anterior) gemessen. Das EKG wurde mittels der bipolaren Extremitätenableitung II nach Eindhoven mithilfe von Brustwandelektroden aufgezeichnet. Die Nasenatmung wurde in der Diagnostiknacht durch zwei Messverfahren beurteilt: Ein nasaler Staudrucksensor (Nasensonde) ermittelte Veränderungen im Luftfluss und ein oronasaler thermosensitiver Sensor (Thermistor) richtete sich nach den Temperaturschwankungen der Ausatemluft. In den Therapienächten wurde Maskendruckmessung verwendet. Die thorakale bzw. abdominale Atmungsanstrengung wurde mittels piezoelektrischer Plethysmographie aufgezeichnet. Dabei wurde der unterschiedliche Dehnungszustand elastischer Atmungsurte bei den Thorax- bzw. Abdomenexkursionen durch piezoelektrische Sensoren gemessen. Die transkutane Pulsoxymetrie diente der Erfassung der peripheren arteriellen Sauerstoffsättigung (SpO₂) und des Pulses. Schnarchgeräusche wurden mithilfe eines am Kehlkopf befestigten Mikrophons aufgezeichnet. Ein elektromechanischer Lagesensor gab Aufschluss über die Änderungen der Körperlage während der Nacht.

Der Beginn der Schlafableitung richtete sich nach den üblichen Bettzeiten der Teilnehmer. Die Aufzeichnung wurde spätestens um 7 Uhr am nächsten Morgen beendet, dabei sollte die Messdauer circa acht Stunden betragen.

3.5.2 Objektive Therapietreue

Zur Überprüfung der Wirksamkeit der Heimbeatmung und Sicherstellung der Therapietreue wurde die Encore®-Pro-SmartCard®-Technologie von Philips Respironics genutzt. Auf der Speicherkarte (SmartCard®) im Therapiegerät wurden Datum, Zeit und Dauer jeder Sitzung, das Druckprofil (Minimal-, Maximal-, Durchschnitts- und das 90. Perzentil des Drucks des vergangenen Zeitraums bei APAP und A-Flex), die Flowlimitationen, Vibrationsschnarchen und die Leckage aufgezeichnet. Die gesammelten Daten wurden heruntergeladen, mit der Software Encore® Pro ausgewertet und zu einem Bericht über den gewünschten Zeitraum zusammengefasst.

In der vorliegenden Studie wurde in der CPAP- sowie nach der Therapieumstellung in der A-CPAP-Gruppe die effektive Compliance erfasst, d. h. die Nutzungsdauer unter dem eingestellten optimalen Maskendruck. Als Nutzungsversuch galt eine Laufzeit von mindestens 20 Minuten pro 24 Stunden, damit die Nacht in die Häufigkeitsberechnung aufgenommen wird.

Die Compliance-Ergebnisse errechneten sich aus der kumulativen Nutzungsdauer in Stunden bezogen auf die Anzahl der Tage in dem gewählten Zeitraum. Somit wurden sowohl die Tage mit als auch ohne Geräteverwendung berücksichtigt.

3.5.3 Tagesschläfrigkeit

Die subjektive Tagesmüdigkeit wurde mittels der Epworth Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale) gemessen. Es handelte sich um ein international eingesetztes Selbstbeurteilungsverfahren zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit. Dabei wird retrospektiv die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken in acht typischen, monotonen Alltagssituationen mit unterschiedlichem Schlafdruck erfragt. Die erhobenen Werte sind unabhängig von dem augenblicklichen Zustand und von den Lebensgewohnheiten der Personen. Selbst wenn der Befragte in letzter Zeit einige der Situationen nicht erlebt hatte, wurde er gebeten, sich vorzustellen, wie er darauf reagiert hätte. Die subjektive Beurteilung erfolgte auf einer vierstufigen Skala: von 0 = „würde niemals einnicken“ bis 3 = „hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“, d. h., je höher der Befragte seine Einschlafneigung in bestimmten Situationen einschätzt, desto höher ist die Punktzahl dieser Skala. Bei der Auswertung werden die Item-Punkte summiert, dadurch kann ein Maximalwert von 24 Punkten erreicht werden. Werte über 10 gelten als klinisch auffällig und Werte über 15 deuten auf eine Hypersomnie hin (44). Die Skala verfügt über eine hohe Reliabilität und interne Konsistenz (45). Die deutschsprachige Validierung wurde von Bloch et al. vorgenommen (11).

3.5.4 Lebensqualität

Der Fragebogen „Functional Outcomes of Sleep Questionnaire“ (FOSQ), erstellt 1997 von Weaver et al. (115), diente zur Objektivierung der funktionellen Auswirkung der Tagesschläfrigkeit auf den Tagesablauf bzw. auf die Lebensqualität. Der Fragebogen basiert auf fünf Faktoren, die die Lebensqualität beschreiben: Aktivitätsniveau (9 Fragen), Vigilanz (7 Fragen), Intimität (4 Fragen), Allgemeine Leistungsfähigkeit (8 Fragen) und Soziales Leben (2 Fragen). Bei den insgesamt 30 Fragen sollten die Patienten angeben, inwieweit sie Schwierigkeiten bei der Ausführung verschiedener alltäglicher Aufgaben haben, weil sie „schläfrig“ oder „müde“ sind. Bei jeder Frage sollte zwischen vier Schweregraden differenziert werden: von 4 = keine bis 1 = extreme Schwierigkeiten. Der Begriff „Schläfrigkeit“ bzw. „Müdigkeit“ wurde als die Unfähigkeit, die Augen offen zu halten, das Schwerwerden des Kopfes und das Bedürfnis, ein Nickerchen zu machen, definiert, damit es von der Erschöpfung nach einer körperlichen Belastung unterschieden wird. Falls die Befragten manche der

aufgezählten Aktivitäten nicht betrieben, konnten sie die Option 0 = „ich tue dies aus anderen Gründen nicht“ auswählen, somit wurde die Frage aus der Gesamtwertung entfernt. Die Maximalpunktzahl liegt bei 120, je höher der erreichte Wert, desto besser wird die Lebensqualität eingeschätzt. Die Arbeitsgruppe von T. E. Weaver ermittelte einen Normwert von 17,9 Punkten in einer Kontrollgruppe von 20 gesunden Probanden (115). Die Normwerteinstellung für die deutsche Bevölkerung nahmen A. Büttner und Kollegen vor (14). Die jeweiligen Referenzwerte für die fünf Dimensionen als Gesamtpunktzahlen bei gesunden Probanden und Schlafapnoepatienten sind demnach in Tabelle 3-2 zusammengefasst. Des Weiteren sind die einzelnen durchschnittlichen Normwerte aufgelistet (33). Diese Darstellung erlaubt eine einfachere Einordnung der Beeinträchtigung der einzelnen Dimensionen entsprechend der o. g. Antwortmöglichkeiten 1 bis 4.

Tabelle 3-2: FOSQ-Normwerte laut Büttner et al. und Normwerte als MW aus Gentina et al.

	Gesunde (n = 210)	OSAS (n = 150)	Normwerte im Mittel
Aktivität	21,4 ± 2,9	15,8 ± 4,9	3,34
Vigilanz	20,5 ± 4,3	14,6 ± 6,4	3,16
Intimität	22,3 ± 3,9	17,3 ± 6,5	3,84
Soziale LQ	22,6 ± 3,3	18,9 ± 5,5	3,38
Allg. Leistung	22,3 ± 2,7	17,9 ± 5,2	3,57

3.6 Auswertung der PSG-Daten

Anhand der erhobenen Rohdaten aus der kardiorespiratorischen PSG wurden das Ausmaß und die Form der Atmungsstörung sowie die Schlafstruktur visuell bestimmt.

Schlafstruktur:

Die Schlafstruktur wurde nach den Standardkriterien laut dem AASM-Manual zum Scoring des Schlafs von 2007 bestimmt (43). Die Schlafstadien wurden in aufeinanderfolgenden 30-Sekunden-Epochen manuell ausgewertet und in Stadium Wach, NREM 1, 2, 3 + 4 und REM eingeteilt. Die Auswertung diente als Grundlage für die Software Somnologica® der Firma Flaga (Reykjavik, Island) bei dem Embla®-System bzw. Alice Sleepwear der Firma Philips Respironics (Murrysville, USA) bei dem Alice® 5-System zur Berechnung der Totalen Schlafzeit (TST), der Schlafeffizienz (SE), der Einschlafzeit (ESL), der Dauer und des prozentualen Anteils der einzelnen Schlafstadien. Die Arousals wurden visuell nach den an den

ASDA-Kriterien (1) angelehnten Auswertungsregeln im AASM-Scoring-Manual von 2007 erfasst. Dabei wurde ein Arousal in den Schlafstadien N-REM 1 – 3 oder REM durch einen schnellen Wechsel der EEG-Frequenz (jedoch keine Spindeln) für die Dauer von mindestens drei Sekunden, dem mindestens zehn Sekunden Schlaf vorausgingen oder durch eine mindestens eine Sekunde andauernde Muskeltonuserhöhung im EMG am Kinn im REM-Schlaf gekennzeichnet. Der Arousalindex gab die Arousal-Anzahl pro Stunde Schlaf wieder und entsprach somit dem Ausmaß der Schlaffragmentierung.

Atmung im Schlaf:

Die Diagnose der OSA wurde unter polysomnographischer Kontrolle nach den Kriterien der DGSM gestellt (43). Die Analyse der SBAS und die Berechnung des AHI basierten auf dem Nasen-/Nasen-Mund-Fluss, Thorax- und Abdomenexkursionen, der Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz. Den Standardkriterien (43) zufolge wurde ein respiratorisches Ereignis als Apnoe bezeichnet, wenn der Luftfluss um mehr als 90 % des Ausgangswerts der Atmungskurve für die Dauer von mindestens zehn Sekunden reduziert war. Eine Hypopnoe lag vor, falls das Signal der nasalen Staudruckmessung um 30 % von dem Ausgangswert der Atmungskurve für die Dauer von mindestens zehn Sekunden abgesunken war und eine Sauerstoffentsättigung von mehr als 4 % vorlag (A-Kriterien). Alternativ wurde ein respiratorisches Ereignis als Hypopnoe bei einer Flussreduktion um 50 % für die Dauer von mindestens zehn Sekunden und zusätzlich eine Sauerstoffentsättigung von 3 % oder Assoziation mit einem Arousal gewertet (B-Kriterien) (43). Zur Auswertung der respiratorischen Ereignisse wurden in unserer Arbeit die B-Kriterien verwendet. Zur Bestimmung des Schweregrades der SBAS wurde von der jeweiligen Software die absolute Anzahl der Atmungsereignisse in der Nacht ausgezählt, auf die gesamte im Schlaf verbrachte Zeit (TST) bezogen und somit der AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) berechnet.

Ein Apnoe wurde als zentral, obstruktiv oder gemischt entsprechend der An- oder Abwesenheit von Atemanstrengungen klassifiziert.

3.7 Statistische Berechnungen

Die statistische Analyse wurde mit Unterstützung des Institutes für Medizinische Biometrie der Universitätsmedizin Charité Berlin durchgeführt. Die Daten wurden mit der Predictive Analysis Software (PASW) Version 18 der Firma SPSS Inc. (München) ausgewertet. Aufgrund der nicht normalen Verteilung der Daten erfolgte eine Analyse mittels nichtparametrischer Testverfahren. Deskriptive Statistiken wurden zur Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichung,

Median, Minimum und Maximum verwendet. Bei den Gruppenvergleichen wurde der Kruskal-Wallis-H-Test (H-Test) für unverbundene Stichproben eingesetzt, bei signifikanten Ergebnissen wurde zur weiteren Differenzierung der überlegenen Gruppe der Mann-Whitney-U-Test (U-Test) durchgeführt. Zur Verlaufseinschätzung innerhalb der einzelnen Gruppe wurde der Wilcoxon-W-Test (W-Test) für verbundene Stichproben beim Vergleich zweier bzw. der Friedman-Test beim Vergleich mehrerer Messzeitpunkte eingesetzt. Das Compliance-Verteilungsmuster innerhalb jeder Gruppe wurde mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson bzw. exakten Fisher-Test beurteilt. Bivariate Korrelationen mit Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (zweiseitig) dienten zur explorativen Datenanalyse und Darstellung von Zusammenhängen zwischen der Therapietreue und den Studienmessparametern.

Für die Signifikanzklassifizierung wurden drei Niveaus angegeben: $p < 0,05$ (gekennzeichnet mit „*“), $p < 0,01$ („**“) und $p < 0,001$ („***“).

4 ERGEBNISSE

Entsprechend den in 3.1 definierten Ein- und Ausschluss- sowie Diagnosekriterien wurde die Studie mit 30 Patienten begonnen, von denen zwei vorzeitig die Therapie beendeten und nach 180 Tagen nicht erneut kontrolliert werden konnten. Ein Studienteilnehmer brach die Therapie im Untersuchungszeitraum wegen mangelnder Compliance ab, der andere ohne weitere Angabe genauer Gründe.

4.1 Probandenkollektiv und anthropometrische Daten

Tabelle 4-1 stellt eine Übersicht über die anthropometrischen Daten der Patienten dar. Von den 30 Studienteilnehmern waren zwei weiblich (6,7 %) und 28 männlich (93,3 %).

Tabelle 4-1: Anthropometrische Daten der Patienten vor Therapieeinleitung

Anthropometrische Daten	A-Flex (N = 11)	A-CPAP (N = 8)	CPAP (N = 11)	p (H-Test)
Alter	55,6 ± 14,3	53,8 ± 9,8	56,6 ± 13,2	0,910
BMI	29,1 ± 3,7	33,4 ± 8,9	33,9 ± 6,8	0,362
Halsumfang	41,3 ± 2,4	42,9 ± 3,5	44,5 ± 4,7	0,200

Das Durchschnittsalter betrug $55,4 \pm 12,5$ Jahre. Darunter wiesen 36,7 % aller Patienten ein mittleres Alter von 41 bis 60 Jahren auf, 20 % waren jünger, 43,3 % älter. Der älteste Studienteilnehmer war 77 Jahre, der jüngste 39 Jahre alt. Die A-CPAP-Gruppe war mit 53,8 Jahren geringfügig jünger als die A-Flex- mit 55,6 Jahren und die CPAP-Gruppe mit 56,6 Jahren.

Der aus Gewicht und Größe berechnete Body-Mass-Index aller Patienten lag mit einem Mittelwert von $32 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$ laut Definition der World Health Organization (WHO) im Bereich Adipositas Grad I ($30 - 35 \text{ kg/m}^2$), mit einem Minimum von $20,2 \text{ kg/m}^2$ und einem Maximum von $51,3 \text{ kg/m}^2$. Normgewichtig waren nur 6,7 % der Studienteilnehmer, 50 % waren übergewichtig ($25 - 30 \text{ kg/m}^2$) und die restlichen 43,3 % galten als adipös ($> 30 \text{ kg/m}^2$). Im A-Flex-Kollektiv betrug der BMI im Mittel $29,1 \pm 3,7 \text{ kg/m}^2$ und lag somit noch im übergewichtigen Bereich im Unterschied zu dem adipösen Ernährungszustand in der A-CPAP- mit $33,4 \pm 8,9 \text{ kg/m}^2$ und CPAP-Gruppe mit $33,9 \pm 6,8 \text{ kg/m}^2$.

Die Teilnehmer unter CPAP-Bedingungen wiesen mit den durchschnittlichen $44,5 \pm 4,7$ cm einen größeren Halsumfang auf als in den beiden anderen Gruppen ($41,3 \pm 2,4$ und $42,9 \pm 3,5$ cm). Die Differenzen erwiesen sich jedoch statistisch als nicht signifikant.

Von den 30 Studienteilnehmern litten 17 an einem arteriellen Hypertonus (57 %), 16 davon standen unter medikamentöser Behandlung. Zwei Patienten (7 %) wiesen einen Diabetes mellitus Typ II und sechs (20 %) Gicht auf, zehn (30 %) hatten eine Fettstoffwechselstörung, davon wurden sieben medikamentös therapiert, vier (13 %) waren an einer Herzrhythmusstörung erkrankt. Unter den Teilnehmern befanden sich zwei (7 %) Asthmatiker. Ein (3 %) Patient hatte bereits einen Schlaganfall und zwei (7 %) weitere einen Herzinfarkt erlitten. Hinsichtlich der kardiovaskulären Risikofaktoren zeigte sich eine statistische Signifikanz nur bezüglich der Unterschiede beim arteriellen Hypertonus. Darunter litten neun Patienten in der CPAP-Gruppe im Vergleich zu den vier in der A-CPAP- und drei in der A-Flex-Gruppe ($p = 0,041$). Korrelationen mit der Gesamtcompliance konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Es ergab sich bei den 30 Patienten ein positiv signifikanter Zusammenhang (Spearman) zwischen dem initialen BMI und der Gesamtcompliance ($r_s = 0,392$; $p = 0,032$). Für das Alter ($r_s = -0,144$; $p = 0,448$) und den Halsumfang ($r_s = 0,189$; $p = 0,336$) konnten keine signifikanten Korrelationen gefunden werden.

4.2 Die Ergebnisse der Polysomnographie

4.2.1 Therapieverlauf der Schlafstruktur

Tabelle 4-2: Schlafparameter der Patienten in der Diagnostiknacht

Schlafparameter	A-Flex (N = 11)	A-CPAP (N = 8)	CPAP (N = 11)	Gesamt (N = 30)	p (H-Test)
TiB [Minuten]	$433 \pm 37,7$	$438,8 \pm 51,9$	$446,1 \pm 47,1$	$439,4 \pm 44$	0,814
TST [Minuten]	$372,5 \pm 60,6$	$330,6 \pm 93,4$	$359,9 \pm 68,5$	$356,7 \pm 69,7$	0,452
NREM-1 [%]	10 ± 10	$16,2 \pm 11,2$	$15,1 \pm 13,1$	$13,5 \pm 11,5$	0,237
NREM-2 [%]	$65,2 \pm 14,3$	$63,1 \pm 6,1$	$62,9 \pm 8,6$	$63,8 \pm 10,3$	0,647
NREM-3 [%]	$6,2 \pm 9,7$	$5,0 \pm 5,7$	$4,2 \pm 3,9$	$5,1 \pm 6,8$	0,849
REM [%]	$18,9 \pm 6,1$	$15,8 \pm 9,6$	$17,9 \pm 6,5$	$17,7 \pm 7,2$	0,774
WASO [Minuten]	$55,8 \pm 54,6$	$93,4 \pm 53,7$	$70,6 \pm 57,4$	$71,3 \pm 55,6$	0,164
SE [%]	$86,2 \pm 12,5$	$74,7 \pm 13,3$	$80,7 \pm 12,8$	$81,1 \pm 13,2$	0,084
ArI [h]	$41,9 \pm 20,2$	$44,9 \pm 21,6$	$48,0 \pm 21,4$	$44,9 \pm 20,5$	0,648

Die für die objektive Beurteilung der Schlafqualität entscheidenden polysomnographischen Messparameter waren der Arousal-Index (ArI), die Schlafeffizienz (SE) und die Schlafstadienverteilung (NREM/REM).

Tabelle 4-2 zeigt das Ausgangsschlafprofil des untersuchten Patientenkollektivs und der einzelnen Therapiegruppen. Von der mittleren gesamten im Bett verbrachten Zeit (TiB = Time in Bed) in Höhe von 7,3 h machte die tatsächliche Schlafzeit (TST = Total sleep time) 5,9 h aus. Aus diesem Verhältnis errechnete sich eine mittlere Schlafeffizienz ($SE = TST / TiB$) von $81,1 \pm 13,2$ %. Die drei Studiengruppen wiesen diesbezüglich Unterschiede auf, die jedoch keine Signifikanz erreichten. Die niedrigste Schlafeffizienz bestand unter den A-CPAP-Teilnehmern mit 74,7 %, gefolgt vom CPAP- mit 80,7 % und vom A-Flex-Studienarm mit 86,2 %. Der gleiche Trend zeichnete sich bei der gesamten mittleren Zeit, verbracht im Wachen nach Schlafbeginn (WASO), variierend von einer in der A-Flex- bis anderthalb Stunden in der A-CPAP-Gruppe ab. Die weitere qualitative Analyse des Schlafes anhand des Arousal-Index bestätigte das Letztere. In allen Studienarmen fand sich ein mittlerer Arousal-Index von über 40/h.

Die Makrostruktur des Schlafes ergab eine Verringerung des Tief- (NREM-3) und Traumschlafanteils (REM). Dabei wurden in den beiden CPAP-Gruppen niedrigere Ausgangswerte mit NREM-3-Anteil von $4,2 \pm 3,9$ % (CPAP-Gruppe) bzw. $5,0 \pm 5,7$ % (A-CPAP-Gruppe) im Vergleich zu den $6,2 \pm 9,7$ % im A-Flex-Studienarm sichtbar. Bezüglich des REM-Schlafes wurde ein ähnlicher Trend mit prozentualen Anteilen von $17,9 \pm 6,5$ % bzw. $15,8 \pm 9,6$ % in dem CPAP- bzw. A-CPAP-Patientenkollektiv gegenüber den $18,9 \pm 6,1$ % in der A-Flex-Gruppe beobachtet.

Die o. g. Gruppenunterschiede der Ausgangsschlafparameter erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-3 fasst den Verlauf der PSG-Parameter unter apparativer Therapie in der 1. Studiennacht und nach 180 Tagen zusammen. Bei der Betrachtung der Schlafqualität zeichnete sich bei den A-CPAP-Nutzern eine grenzwertig signifikante Verbesserung ($p = 0,058$) der Schlafeffizienz von dem geringsten Ausgangswert von $74,7 \pm 13,3$ % auf einen mit den anderen Studienteilnehmern vergleichbaren Wert von $82,0 \pm 12,0$ % ab. Die Schlafeffizienz des Gesamtkollektivs stieg um 1,3 % auf $82,8 \pm 11,2$ % an. Im Einklang dazu stand die längste WASO-Dauer von $93,4 \pm 53,7$ min im A-CPAP-Studienarm jeweils gegenüber den $70,6 \pm 57,4$ min unter CPAP und den $55,8 \pm 54,6$ min unter A-Flex. Im Verlauf glichen sich die Werte unter

den drei Beatmungsmodi dem Mittelwert des Gesamtkollektivs von $62,3 \pm 54,4$ min in der Kontrollnacht an. Der ArI als Maß für die Schlafragamentierung wurde unter PAP-Therapie in allen drei Studienarmen halbiert. Der Unterschied zur Diagnostiknacht stellte sich mit einem P-Wert $< 0,01$ als hochsignifikant dar.

Tabelle 4-3: Schlafparameter in der 1. Therapienacht (Th1) und in der Kontrollnacht (TK) nach 180 Tagen

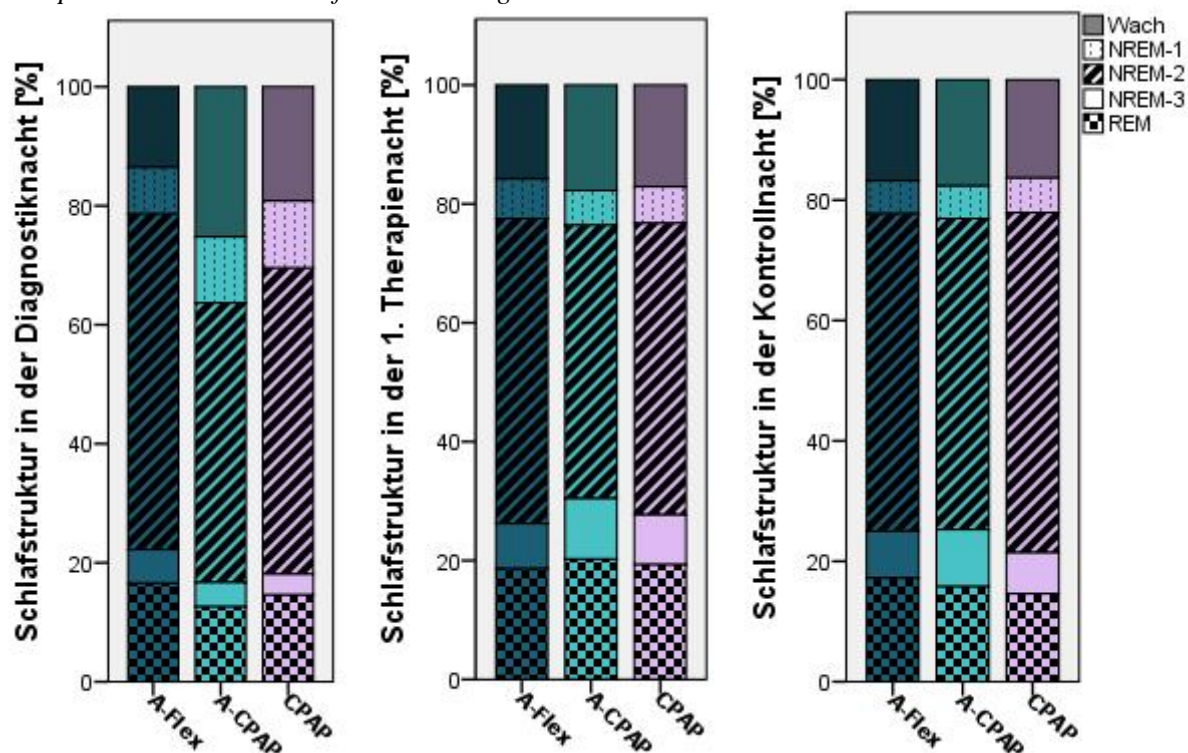
Schlafparameter		A-Flex (N = 11)	A-CPAP (N = 8)	CPAP (N = 11)	p (H-Test)
TiB [Min.]	Th1	429,2 ± 61,9	417,1 ± 75	434,6 ± 52,4	0,889
	TK	452 ± 48,3	453,7 ± 53,1	431,7 ± 58,6	0,631
p (W-Test: Dgn. vs. TK)		0,285	0,575	0,646	
TST [Min.]	Th1	356,7 ± 42,2	339,4 ± 53,8	354,5 ± 39,1	0,720
	TK	373 ± 66,7	369,4 ± 54,3	358 ± 52,2	0,959
p (W-Test: Dgn. vs. TK)		0,959	0,208	0,799	
NREM-1 [%]	Th1	8 ± 3,3	7,1 ± 2	8,1 ± 5,6	0,955
	TK	7,3 ± 5,7	6,6 ± 2,9	7,3 ± 4,9	0,994
p (W-Test: Dgn. vs. TK)		0,285	0,035*	0,044*	
NREM-2 [%]	Th1	61,5 ± 11,7	56,5 ± 11	60,5 ± 12,6	0,529
	TK	63,3 ± 11,9	62,9 ± 11,7	67,7 ± 9,3	0,729
p (W-Test: Dgn. vs. TK)		0,722	0,944	0,357	
NREM-3 [%]	Th1	8,7 ± 10,7	12,1 ± 9,3	9,4 ± 9,9	0,539
	TK	8,2 ± 4,7	10,7 ± 10,4	8,2 ± 6,9	0,764
p (W-Test: Dgn. vs. TK)		0,308	0,107	0,083	
REM [%]	Th1	22,1 ± 6,0	24,4 ± 3,5	22,6 ± 7,7	0,792
	TK	20,7 ± 6,0	19,3 ± 4,2	16,9 ± 6,6	0,753
p (W-Test: Dgn. vs. TK)		0,539	0,400	0,720	
WASO [Min.]	Th1	64,3 ± 47,7	62 ± 39,7	67,8 ± 58,2	0,988
	TK	63,8 ± 59,1	62,9 ± 61,7	60,2 ± 49	0,981
p (W-Test: Dgn. vs. TK)		0,575	0,123	0,415	
SE [%]	Th1	83,9 ± 8,9	82,1 ± 8,1	82,5 ± 11,5	0,912
	TK	82,8 ± 12,9	82,0 ± 12,0	83,4 ± 10,0	0,936
p (W-Test: Dgn. vs. TK)		0,373	0,058	0,483	
ArI [h]	Th1	19,5 ± 8,2	16,2 ± 7,8	20,3 ± 11,7	0,829
	TK	16,8 ± 6,9	20,5 ± 6,8	18,6 ± 8,0	0,443
p (W-Test: Dgn. vs. TK)		0,007**	0,017*	0,005**	

Abbildung 4-1 veranschaulicht ergänzend zur Tabelle 4-3 die Entwicklung der Schlafstruktur im Studienverlauf unter den verschiedenen Therapiemodi. Unter PAP-Therapie trat ein signifikanter Rückgang des S1-Schlafstadiums auf. Der NREM-2-Anteil, der in der Diagnostiknacht eher normwertig ausgefallen war, war nahezu identisch geblieben. Der Tiefschlafanteil, der ursprünglich deutlich verringert war, stieg im Verlauf deutlich an: unter A-Flex von $1,6 \pm 9,7$ % auf $8,2 \pm 4,7$ %, unter A-CPAP von $4,6 \pm 15,5$ % auf $10,7 \pm 10,4$ % und unter dem CPAP-Modus

von $6,6 \pm 18,4$ % auf $8,2 \pm 6,9$. Dementsprechend verhielt sich der Traumschlafanteil in dem jeweiligen Patientenkollektiv und betrug jeweils unter Behandlung $20,7 \pm 6,0$ %, $19,3 \pm 4,2$ % und $19,3 \pm 4,2$ %. Der Anstieg von $2,3 \pm 8,6$ % unter A-Flex bzw. von $3,4 \pm 9,3$ % unter A-CPAP bzw. von $0,6 \pm 9,4$ % unter CPAP blieb jedoch statistisch nicht signifikant.

Der Kruskal-Wallis-Test ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Studienarmen jeweils in der 1. Therapienacht und in der Kontrollnacht.

Abbildung 4-1: Makrostruktur des Schlafes in den drei Studienarmen in der Diagnostik-, in der ersten Therapienacht und im Verlauf nach 180 Tagen.



Zum Zeitpunkt der Diagnostik konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtcompliance und den Schlafparametern gefunden werden. Die Therapietreue korrelierte dagegen signifikant negativ mit dem Arousalindex (AI) in der ersten Nacht unter PAP-Beatmung ($r_s = -0,375$; $p = 0,041$) und mit der Differenz des AI zwischen Diagnostik- und Kontrollnacht ($r_s = -0,400$; $p = 0,035$). Somit fiel sie umso besser aus, je geringer der AI unter Behandlung war und je größer sich die AI-Reduktion zwischen Diagnostik- und Kontrollnacht zeigte.

4.2.2 Therapieverlauf der Atmung

Die polysomnographische Untersuchung sicherte bei den 30 Patienten die Diagnose eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms. Von den Studienteilnehmern wiesen 16 bzw. 53,3 % einen

moderaten (AHI 15 – 30/h) und 14 bzw. 46,7 % einen schwergradigen (AHI > 30/h) Apnoebefund auf. Der Schweregrad der Atmungsstörung anhand des AHI und der mittleren peripheren Sauerstoffsättigung der einzelnen Patienten ist in Abbildung 4-2 dargestellt. In der A-CPAP-Gruppe wurde zu 50,0 % ein schwergradiges OSAS bei einem mittleren AHI von $37,4 \pm 19,1/h$ festgestellt, während der CPAP-Studienarm mit einem mittleren AHI von $49,8 \pm 30,9/h$ zu 63,6 % einen schwergradigen Befund zeigte. Im Gegensatz dazu überwog in der A-Flex Gruppe mit 72,7 % die moderate Ausprägung der Atmungsstörung bei einem AHI-Mittelwert von $32,4 \pm 19,9/h$. Der respiratorische Arousal-Index (RERA-I) als Maß für die Schlaffragmentierung infolge der Atmungsstörung überstieg in allen drei Studienarmen den Normwert von 10/h.

Die mittlere Sauerstoffsättigung im Schlaf des Gesamtkollektivs betrug $93,1 \pm 2,9$ % und lag somit im Grenzbereich und die minimale Sauerstoffsättigung mit 75,6 % im stark pathologischen Bereich. Der Zeitanteil der Sauerstoffsättigung unter 90 % in der Gesamtheit lag bei $15,7 \pm 19,2$ %. Es wurden keine Unterschiede bezüglich der mittleren Sauerstoffsättigung in den drei Studienarmen nachgewiesen, bei den Patienten in der CPAP-Gruppe wurden jedoch tiefere, aber nicht statistisch signifikante Entsättigungen von bis zu $71,2 \pm 13,4$ % festgestellt.

In der Abbildung 4-2 bzw. Tabelle 4-4 ist der Atmungsparameterrend jeweils bei dem einzelnen Patienten bzw. gemittelt für jede Randomisierungsgruppe unter apparativer Therapie dargestellt. Bei allen Patienten ließ sich in der ersten Studiennacht (Th1) eine signifikante Reduktion der nächtlichen respiratorischen Ereignisse anhand des AHI um im Mittel $37,1 \pm 25/h$ auf $3,1 \pm 3,5/h$ ($p < 0,001$) nachvollziehen. Im Studienverlauf nach sechsmonatiger Behandlung kam es zu einer weiteren Absenkung des mittleren AHI um $2,5 \pm 4,7/h$ auf $2,5 \pm 4,7$ Atemaussetzer/h ($p = 0,05$), somit lag der Wert im Normbereich. Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung wurde unter Therapie von $93,1 \pm 2,9$ % auf $96,1 \pm 1,4$ % in der ersten Therapie- bzw. auf $95,8 \pm 1,5$ % in der Kontrollnacht bedeutend ($p < 0,001$) angehoben. Dementsprechend verhielten sich die Entsättigungen in der Gesamtheit, dabei stieg der tiefste Wert auf $90,0 \pm 4,6$ % bzw. $90,6 \pm 3,9$ % ($p < 0,001$) an.

Der Therapieverlauf der Atmung in jeder Behandlungsgruppe von Diagnostik- zu Kontrollnacht mittels Wilcoxon-Test zeigte eine signifikante Verbesserung aller Atmungsparameter unter PAP-Beatmung. Unterdessen wurde die größte AHI-Abnahme in der CPAP-Gruppe mit $48,5 \pm 30,0$ Atemaussetzer/h ($p < 0,001$), gefolgt von der A-CPAP- mit $36,8 \pm 19,3/h$ ($p < 0,05$) und von der A-Flex-Gruppe mit $36,8 \pm 19,6/h$ festgestellt.

Tabelle 4-4: Atmungsparameter in den drei Studienarmen in der Diagnostik- (Dgn), in der ersten Therapienacht (Th1) und im Verlauf nach 180 Tagen (TK)

Atmungsparameter		A-Flex (N = 11)	A-CPAP (N = 8)	CPAP (N = 11)	p (H-Test)
Dgn	AHI [/h]	32,4 ± 19,9	37,4 ± 19,1	49,8 ± 30,9	0,324
	RERA-I [/h]	23,3 ± 24,4	27,7 ± 19,2	32,5 ± 26,7	0,620
	Mittlere SpO2 [%]	93,8 ± 2,0	93,7 ± 2,2	92,1 ± 3,9	0,530
	Min.SpO2 [%]	78,8 ± 12,9	77,3 ± 9,9	71,2 ± 13,4	0,320
	Dauer SpO ₂ < 90% [%]	9,2 ± 16,2	11,9 ± 9,8	24,9 ± 24,2	0,149
Th1	AHI [/h]	4,0 ± 3,7	2,1 ± 3,3	2,9 ± 3,6	0,385
	RERA-I [/h]	3,2 ± 4,6	0,9 ± 1,6	1,2 ± 2,4	0,132
	Mittlere SpO2 [%]	95,7 ± 1,1	95,6 ± 1,0	96,8 ± 1,6	0,132
	Min. SpO2 [%]	87,36 ± 4,1	91,1 ± 2,9	91,9 ± 5,0	0,038*
	Dauer SpO ₂ < 90% [%]	3,6 ± 6,2	0,3 ± 0,6	1,5 ± 3,1	0,491
TK	AHI [/h]	2,4 ± 2,7	0,6 ± 0,8	4,3 ± 7,2	0,158
	RERA-I [/h]	0,7 ± 1,2	0,3 ± 0,4	2,0 ± 3,6	0,322
	Mittlere SpO2 [%]	95,7 ± 1,5	95,8 ± 0,9	95,8 ± 2,0	0,850
	Min. SpO2 [%]	90,9 ± 3,1	91,8 ± 3,9	89,5 ± 4,8	0,562
	Dauer SpO ₂ < 90% [%]	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,5 ± 0,7	0,040*
p (W-Test)	AHI [/h]	0,005**	0,012*	0,005**	
	RERA-I [/h]	0,012*	0,012*	0,005**	
	Mittlere SpO2 [%]	0,020*	0,051	0,017*	
	Min. SpO2 [%]	0,005**	0,018*	0,005**	
	Dauer SpO ₂ < 90% [%]	0,008**	0,018*	0,008**	

Bei der Auswertung der schlafbezogenen Atmungsstörung unter den drei Betriebsarten kam es ausschließlich bei der minimalen Sauerstoffsättigung während der ersten Behandlungsnacht zu einem statistisch signifikanten Unterschied. In der A-Flex-Gruppe lag sie mit $87,4 \pm 4,1$ % deutlich tiefer im Vergleich zu den $91,1 \pm 2,9$ % im A-CPAP- bzw. $91,9 \pm 5,0$ % im CPAP-Arm ($p < 0,05$). SpO₂ unter 90 % war in der Kontrollnacht unter CPAP immer noch geringfügig vorhanden, während es unter den anderen beiden Beatmungsmodi nicht mehr nachweisbar war ($p < 0,05$).

Es ergab sich bei den 30 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnostik ein negativ signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamttherapietreue und der mittleren Sauerstoffsättigung ($r_s = -0,394$; $p = 0,031$), somit lag die Compliance umso höher, je geringer die initiale SpO₂ ausgefallen war. Eine weitere signifikante Korrelation wurde zwischen dem unter 90 % SpO₂ verbrachten Zeitanteil in der Diagnostik- ($r_s = 0,442$; $p < 0,05$) bzw. Kontrollnacht ($r_s = 0,444$; $p < 0,05$) und der Gesamtcompliance gefunden.

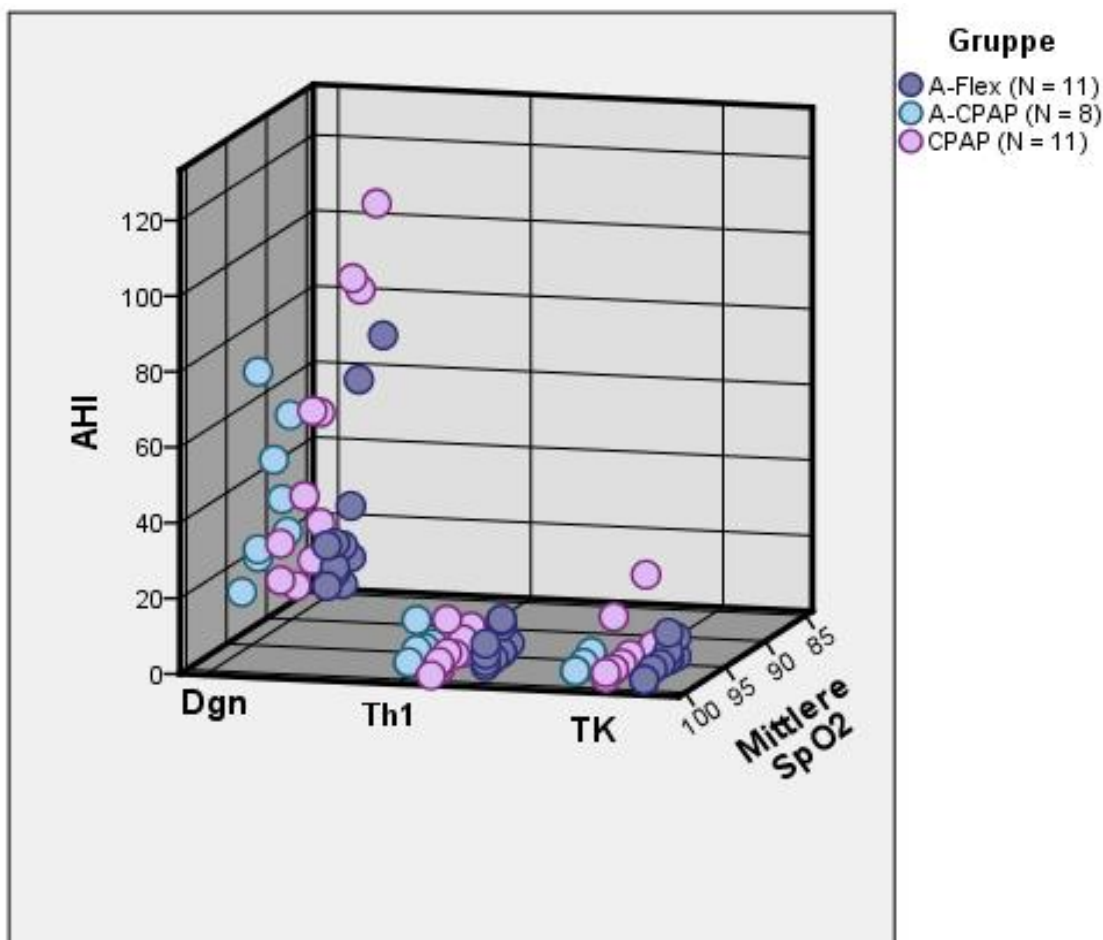


Abbildung 4-2: Atmungsparameter-trend der einzelnen Patienten im Verlauf nach 180 Tagen anhand des AHI und der mittleren Sauerstoffsättigung

4.3 Compliance

4.3.1 Compliancebestimmung

Die Intensität der nächtlichen Verwendung erwies sich bei den Teilnehmern als sehr unterschiedlich. So lag der Durchschnittswert mindestens bei 0,8 h/Nacht, maximal bei 8,2 h/Nacht.

Für die Compliance-Bestimmung wurden drei Schnittpunkte gewählt. Als non-compliant bzw. Therapieabbrecher wurden Patienten bezeichnet, die eine mittlere Therapietreue ≤ 2 h pro Nacht aufwiesen. Als compliant galten Studienteilnehmer mit einer mittleren Nutzungsdauer ≥ 4 h pro Nacht. Eine optimale Therapietreue wurde bei einer Verwendung von mehr als 6 h pro Nacht erreicht. Dieser Schnittpunkt spiegelte das 10. Perzentil (6,03 h) der im Bett verbrachten Zeit (TiB) der 30 Patienten in der Kontrollnacht und entsprach somit einer durchgehenden Nutzung des Geräts während der gesamten Nacht.

Tabelle 4-5: Therapietreueermittlung nach verschiedenen Compliancedefinitionen in den drei Studienarmen für den gesamten Zeitraum von sechs Monaten.

	Noncompliant (2 h/Nacht) % [N]	Compliant (4 h/Nacht) % [N]	Sehr compliant (6 h/Nacht) % [N]
A-Flex (N = 11)	18,2 [2]	54,5 [6]	18,2 [2]
A-CPAP (N = 8)	0	87,5 [7]	50,0 [4]
CPAP (N = 11)	18,2 [2]	72,7 [8]	45,5 [5]
Chi-Quadrat nach Pearson	0,285	0,293	0,382

In Tabelle 4-5 und Abbildung 4-3 ist die Häufigkeitsverteilung in den Compliancekategorien nach den o. g. Kriterien dargestellt. In dem A-CPAP-Studienarm trat bei keinem der Studienteilnehmer eine nächtliche Verwendung kürzer als 2 h auf, somit wurden keine Noncompliance-Fälle beobachtet. Als Therapieabbrecher galten jeweils 18,2 % der CPAP- und der A-Flex-Nutzer. Der höchste Prozentanteil an complianten Patienten fand sich mit 87,5 % in der A-CPAP-, gefolgt von der CPAP- mit 72,7 % und der A-Flex-Gruppe mit 54,5 %. Als sehr compliant erwies sich etwa die Hälfte des A-CPAP- (50,0 %) und des CPAP-Kollektives (45,5 %). Im Gegensatz dazu wurde das A-Flex-Gerät nur in 18,2 % der Fälle mehr als 6 h/n verwendet. Die Unterschiede blieben jedoch laut dem Chi-Quadrat-Test statistisch nicht signifikant.

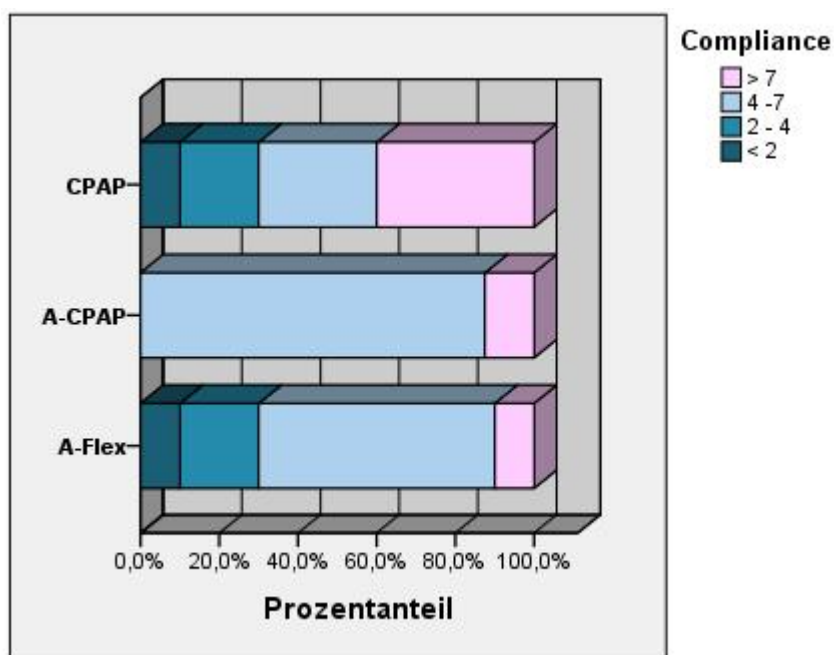


Abbildung 4-3: Nutzungsmuster in den drei Studienarmen über den gesamten untersuchten Zeitraum

Bei der Betrachtung der Verwendungsfrequenz nach Kribbs et al. (49), in der ein complianter Patient als ein Patient definiert wird, der das Gerät mindestens vier Stunden pro Nacht in 70 % der Nächte nutzt, ergab sich in der vorliegenden Studie innerhalb der drei Gruppen mittels des exakten Tests nach Fisher folgendes Bild (Tabelle 4-6):

Tabelle 4-6: Compliance nach Kribbs et al.

Gruppe	Nutzungsfrequenz	Nutzungsdauer % [N]		p Chi-Quadrat	p (H-Test)
		4 h	< 4 h		
A-Flex	70 % der Nächte	45,0 [5]	0	0,015*	Gruppen- vergleich bzgl. Nutzung 4 h in 70 % der Nächte (p = 0,423)
	< 70 % der Nächte	10,0 [1]	45,0 [5]		
A-CPAP	70 % der Nächte	75,0 [6]	0	0,250	
	< 70 % der Nächte	12,5 [1]	12,5 [1]		
CPAP	70 % der Nächte	63,6 [7]	0	0,024*	
	< 70 % der Nächte	9,1 [1]	27,3 [3]		

Die größte Therapietreue mit 75,0 % zeigten demzufolge wiederum die Patienten unter A-CPAP-gefolgt von denen unter CPAP- mit 63,6 % und unter A-Flex-Therapie mit 45,0 %. Als noncompliant haben sich dementsprechend jeweils 12,5 %, 27,3 % und 45,0 % herausgestellt. Die Unterschiede innerhalb der Gruppen erreichten für A-Flex und CPAP eine statistische Signifikanz mit einem P-Wert < 0,05.

Bei dem Vergleich der complianten (≥ 4 h Nutzung) und noncomplianten (< 4 h Nutzung) Patienten mittels Mann-Whitney-Test bezüglich anthropometrischer Daten, Schlafstruktur, Atmungsparameter, Beatmungsdruck, Tagesmüdigkeit und Lebensqualität konnten keine prognostischen Faktoren ermittelt werden. Die einzigen statistisch signifikanten Korrelationen ergaben sich für die Gesamtschlafzeit (TST) in der Kontrollnacht (p < 0,05) und den Arousalindex (ArI) in der ersten Therapienacht (p = 0,056), die klinische Bedeutung bleibt jedoch fraglich.

4.3.2 Compliance im Verlauf

Tabelle 4-7 und Abbildung 4-4 stellen die Compliance in den drei Studienarmen im Verlauf nach 14 Tagen und über den gesamten Studienzeitraum von 180 Tagen dar. Die längste Nutzungsdauer zeigte sich initial nach 14 Tagen in der CPAP- mit $6,2 \pm 1,4$ h, gefolgt von der A-CPAP- mit $5,6 \pm 1,2$ h und A-Flex-Gruppe mit $4,6 \pm 1,9$ h. Die maximale durchschnittliche

Verwendung pro Nacht wurde ebenfalls von den Patienten unter CPAP erreicht und betrug 8,3 h, während die geringste Nutzungsdauer unter A-Flex bestand und 1 h/n ausmachte.

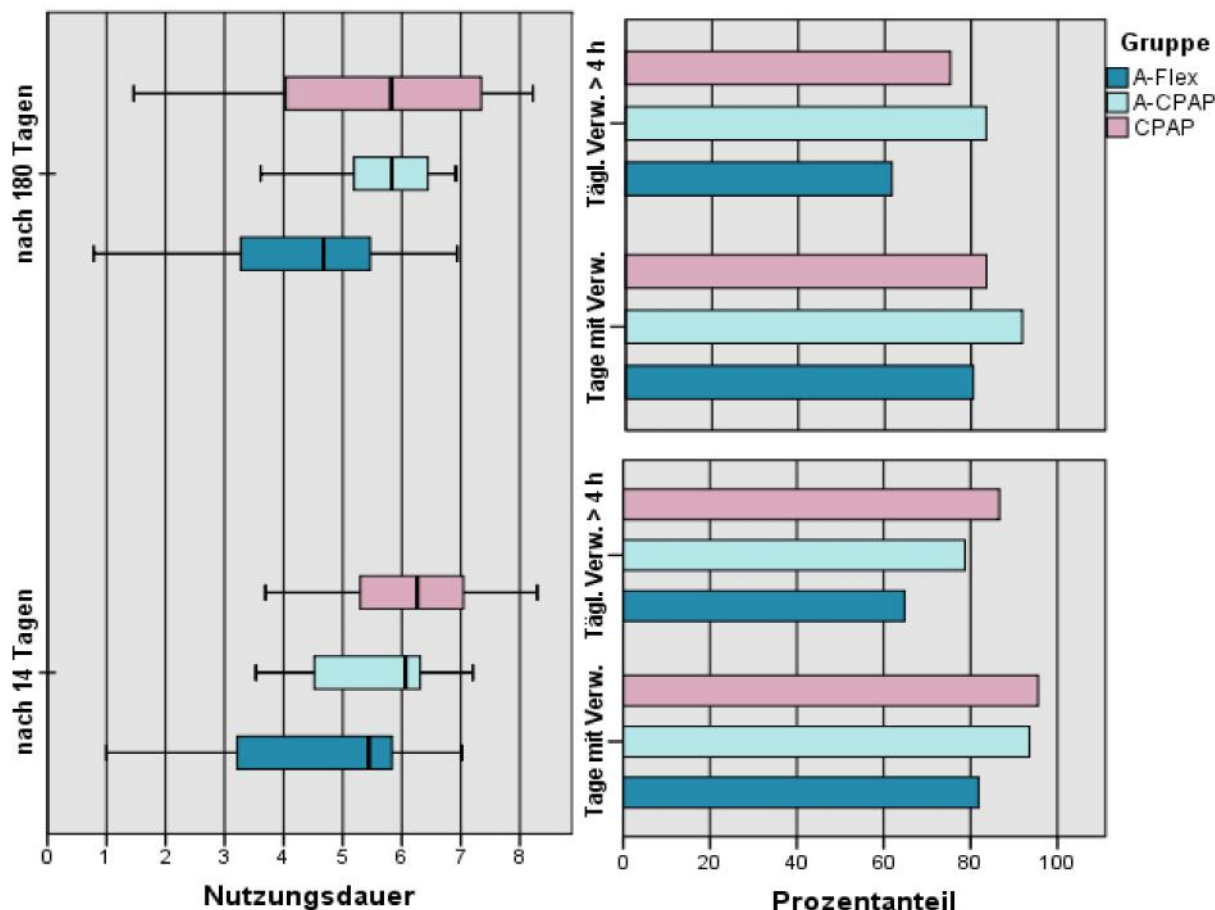


Abbildung 4-4: Nutzungsdauer unter den drei Beatmungsmodi nach 14 vs. 180 Tagen (links), Prozentanteil der Tage mit Verwendung bzw. der Tage mit Verwendung > 4 h jeweils nach 14 Tagen (unten) bzw. nach 180 Tagen (oben).

Bei der ersten Verlaufskontrolle nach 14 Tagen konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich den Complianceparametern unter den drei verschiedenen Beatmungsmodalitäten festgestellt werden. Es zeichnete sich eine Tendenz zur besseren Therapietreue unter CPAP mit $6,2 \pm 1,4$ h/n, gefolgt von APAP mit $5,6 \pm 1,2$ vs. A-Flex mit $4,6 \pm 1,9$ h/n ab. Diesem Trend entsprachen auch die anderen Complianceparameter wie mittlere Nutzungsdauer an Tagen mit Geräteverwendung, Prozentanteil der Tage mit Verwendung bzw. der Tage mit Verwendung länger als 4 h.

Die Umstellung von APAP auf festem Druck in der A-CPAP-Gruppe führte zu keiner Veränderung der Compliance über die ersten 14 Tage im Vergleich zu den nachfolgenden zwei

Wochen. Die Anwendungsdauer betrug zum Zeitpunkt der ersten Verlaufskontrolle $5,6 \pm 1,2$ h/n und zwei Wochen später $5,7 \pm 1,6$ h/n ($p = 0,866$).

Die mittlere Nutzungsdauer über den gesamten Studienzeitraum von sechs Monaten unter dem druckkonstanten Modus war mit $5,7 \pm 1,1$ h/n in der A-CPAP- bzw. $5,4 \pm 2,4$ h/n in der CPAP-Gruppe nahezu identisch. Demgegenüber wiesen die Patienten unter A-Flex eine geringere Nutzungsdauer von $4,2 \pm 2,0$ h/n auf, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,197$). Die weiteren Complianceparameter verhielten sich ähnlich.

Tabelle 4-7: Compliance-Parameter über den gesamten Studienzeitraum von sechs Monaten

Compliance-Parameter		A-Flex (N = 11)	A-CPAP (N = 8)	CPAP (N = 11)	p (H-Test)
Compliance (alle Tage) [h]	Nach 14 d	$4,6 \pm 1,9$	$5,6 \pm 1,2$	$6,2 \pm 1,4$	0,125
	Nach 180 d	$4,2 \pm 2,0$	$5,7 \pm 1,1$	$5,4 \pm 2,4$	0,197
	p (W-Test)	0,534	0,674	0,248	
Compliance (Tage mit Verw.) [h]	Nach 14 d	$5,4 \pm 1,3$	$6,0 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,1$	0,315
	Nach 180 d	$5,0 \pm 1,4$	$6,1 \pm 0,7$	$6,3 \pm 1,4$	0,103
	p (W-Test)	0,790	1,000	0,248	
Anteil der Tage mit Verw. [%]	Nach 14 d	$81,8 \pm 26,3$	$93,5 \pm 13,4$	$95,5 \pm 10,3$	0,109
	Nach 180 d	$80,4 \pm 25,5$	$91,9 \pm 9,3$	$83,5 \pm 27,7$	0,452
	p (W-Test)	0,646	0,237	0,128	
Anteil der Tage mit Verw. > 4 h [%]	Nach 14 d	$64,8 \pm 33,7$	$78,8 \pm 17,8$	$86,6 \pm 14,1$	0,284
	Nach 180 d	$61,6 \pm 30,5$	$83,5 \pm 14,5$	$75,2 \pm 29,7$	0,180
	p (W-Test)	0,534	0,484	0,114	

Die Gesamtcompliance korrelierte deutlich mit der durchschnittlichen ($r_s = 0,728$; $p < 0,01$), der Mindest- ($r_s = 0,388$; $p < 0,05$) und der maximalen ($r_s = 0,580$; $p = 0,001$) Nutzungsdauer sowie mit dem prozentualen Anteil der Tage mit Geräteverwendung ($r_s = 0,592$; $p = 0,001$) und mit dem prozentualen Anteil der Tage mit Verwendung länger als 4 h/n ($r_s = 0,655$; $p < 0,01$) in den ersten 14 Tagen. Somit stellte sich das Nutzungsmuster in den ersten zwei Wochen als ein guter prognostischer Faktor für die Gesamttherapietreue dar.

Der Mann-Whitney-Test ergab keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Gesamtcompliance im Vergleich zwischen den Patienten unter höheren über 10 cmH₂O ($p = 0,790$) bzw. 12 cmH₂O ($p = 0,746$) und denen unter niedrigeren Beatmungsdrücken.

4.4 Druckprofil

Tabelle 4-8: Druckprofil unter den drei Beatmungsmodalitäten.

Druck- profil [cmH ₂ O]	Tag 0	Tag 14			Tag 180	p (W-Test)
	Titration- druck	90.Druck- perzentil	Spitzen- druck	Mittel- druck	90.Druck- perzentil	
A-Flex	8,7 ± 1,0	10,3 ± 1,4	10,3 ± 2,3	7,9 ± 1,5	9,7 ± 1,5	0,023*
A-CPAP	9,1 ± 1,5	9,2 ± 1,8	8,4 ± 1,7	7,0 ± 1,4	9,2 ± 1,8	0,599
CPAP	9,9 ± 1,6	9,9 ± 1,6			9,9 ± 1,6	
p (H-Test)	0,198	0,316			0,464	

Tabelle 4-8 gibt das Druckprofil unter den drei Beatmungsmodalitäten wieder. Die Gruppenvergleiche für Titrationsdruck und 90. Druckperzentil bzw. CPAP-Druck jeweils nach 14 und 180 Tagen wurden mittels Kruskal-Wallis-Test, der Vergleich zwischen dem Titrationsdruck und 90. Druckperzentil mit dem jeweiligen Therapiemodus nach 14 Tagen mittels Wilcoxon-Test durchgeführt.

Bei der manuellen Titration wurde der höchste Druckbedarf in der CPAP-, gefolgt von der A-CPAP- und der A-Flex-Gruppe verzeichnet, die Unterschiede blieben jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,198$; n. s.). Es bestand kein Zusammenhang zwischen dem Titrationsdruck und dem BMI ($r_s = 0,121$; $p = 0,524$), dem AHI ($r_s = 0,059$; $p = 0,759$), dem prätherapeutischen ESS- ($r_s = 0,210$; $p = 0,265$) und FOSQ-Score ($r_s = -0,288$; $p = 0,122$) und der Gesamtcompliance ($r_s = 0,170$; $p = 0,368$).

Die A-CPAP-Gruppe wurde auf das automatisch ermittelte 90.-Druckperzentil über die vorausgegangenen 14 Tage und somit auf festen Druck umgestellt. Der manuelle und automatisch ermittelte optimale Therapiedruck war mit $9,1 \pm 1,5$ und $9,2 \pm 1,8$ cmH₂O identisch ($p = 0,599$). Nach 14 Tagen im A-Flex-Studienarm fand sich ein um $1,6 \pm 1,8$ cmH₂O bzw. $14,1 \pm 17,7$ % signifikant höheres 90.-Druckperzentil als der Titrationsdruck von $8,7 \pm 1,0$ cmH₂O ($p < 0,05$). Dieses Druckniveau entsprach in etwa dem Spitzendruck von $10,3 \pm 2,3$ cmH₂O und überstieg deutlich den Mitteldruck von $7,9 \pm 1,5$ cmH₂O.

Im weiteren Therapieverlauf nach 180 Tagen bestanden keine signifikanten Unterschiede in den drei Studienarmen bezüglich der Druckeinstellung ($p = 0,464$). Es fand sich auch keine Korrelation mit der Gesamtcompliance ($r_s = 0,089$; $p = 0,653$).

4.5 Epworth Sleepiness Scale

4.5.1 ESS-Gesamtergebnis im Verlauf

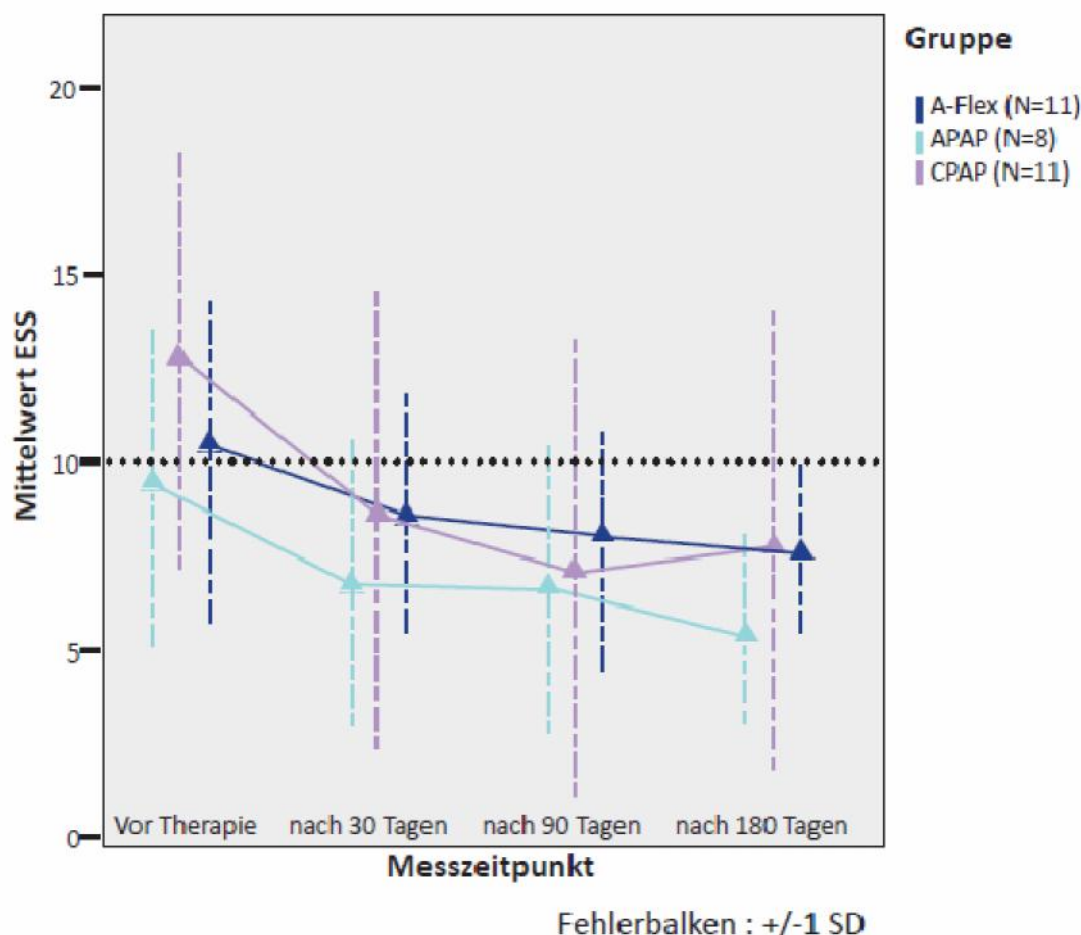


Abbildung 4-5: ESS-Gesamtwerte in den drei Studienarmen im Verlauf

Die subjektive Tagesschläfrigkeit wurde durch den standardisierten Fragebogen „Epworth Sleepiness Scale“ (ESS) erfasst. Die Bewertung erfolgte mit Punktzahlen von 0 Punkte = „würde niemals einnicken“ bis drei Punkte = „hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“. Vor Therapiebeginn lag ein mittlerer ESS-Summenscore der 30 Patienten von $11,1 \pm 4,7$ Punkten vor, der definitionsgemäß als pathologisch galt (> 10 Punkte). 43,3 % der Studienteilnehmer wiesen einen nicht pathologischen Befund auf, während bei 30 % auffällige Werte und bei 26,7 % eine Hypersomnie festgestellt wurden. Darunter sprachen die ESS-Werte in 62 % der Fälle im A-CPAP- und jeweils 36,4 % in den anderen beiden Studienarmen für eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant.

Tabelle 4-9 und Abbildung 4-5 stellen die mittleren ESS-Werte in den drei Studienarmen im Verlauf dar. Ein kontinuierlicher signifikanter Abfall ($p < 0,05$) der ESS-Mittelwerte über die Zeit mit Erreichen von normwertigen Ergebnissen (< 10 Punkte) wurde unter allen Beatmungsmodi verzeichnet. Der höchste Ausgangswert von $12,8 \pm 5,4$ Punkten in der CPAP-Gruppe erfuhr die stärkste Reduktion von $5,5 \pm 6,5$. Das A-CPAP-Kollektiv wies initial den niedrigsten Wert von $9,5 \pm 4,3$ Punkten und eine Differenz von $4,1 \pm 2,4$ auf. Die A-Flex-Gruppe zeigte eine Reduktion von $2,9 \pm 4,0$ Punkten bei einem anfänglichen Mittelwert von $10,5 \pm 3,9$. Bei der Therapiekontrolle nach 180 Tagen wiesen die Patienten unter A-CPAP weiterhin den niedrigsten ESS-Wert von $5,4 \pm 2,8$ auf, gefolgt von denen unter A-Flex mit $7,6 \pm 2,4$ und unter CPAP mit $7,8 \pm 6,4$ Punkten. Der Gruppenvergleich ergab zu keinem Messzeitpunkt einen signifikanten Unterschied.

Tabelle 4-9: ESS-Mittelwerte und SD im Vergleich zwischen den drei Patientengruppen. ESS- Verlauf in jeder Gruppe einzeln.

ESS	A-Flex (N = 11)	A-CPAP (N = 8)	CPAP (N = 11)	p (H-Test)
Vor Therapiebeginn	$10,5 \pm 3,9$	$9,5 \pm 4,3$	$12,8 \pm 5,4$	0,388
Nach 30 Tagen	$8,6 \pm 3,4$	$6,8 \pm 3,9$	$8,6 \pm 6,0$	0,613
Nach 90 Tagen	$8,0 \pm 2,9$	$6,6 \pm 3,8$	$7,1 \pm 6,2$	0,521
Nach 180 Tagen	$7,6 \pm 2,4$	$5,4 \pm 2,8$	$7,8 \pm 6,4$	0,313
p (W-Test: Dgn vs. TK)	0,036*	0,011*	0,024*	

4.5.2 Analyse der ESS-Einzelfragen

Die Analyse der acht Einzelfragen der Epworth-Sleepiness-Scale vor und unter Langzeittherapie ist in Tabelle 4-10 dargestellt. Die Bewertung einer Frage mit einem Punkt entsprach einer geringfügigen, mit zwei Punkten einer mäßigen und mit drei Punkten einer hohen Einschlafwahrscheinlichkeit.

Das Gesamtkollektiv wies initial mit $1,7 \pm 1,0$ Punkten eine mäßige Wahrscheinlichkeit, im Sitzen lesend einzuschlafen (Frage 1), auf. Unter den A-CPAP-Patienten galt die Situation zu 50 % als geringfügig und zu 50 % als mäßig schlafauslösend, während dessen gab die CPAP-Gruppe in 27,3 % eine hohe und in 36,4 % der Fälle eine mäßige Einschlafwahrscheinlichkeit an. Unter Therapie wurde in beiden Studienarmen ein signifikanter Rückgang ($p = 0,1$ unter A-CPAP und $p = 0,2$ unter CPAP) der Einschlafneigung beim Lesen mit mittleren Punktzahlen

unter 1 festgestellt. Die Patienten in der A-Flex-Gruppe konnten in dieser Hinsicht nur unwesentlich beeinflusst werden. Eine Überlegenheit konnte mittels Mann-Whitney-Test jeweils für den A-CPAP- ($p < 0,05$) und CPAP-Modus ($p = 0,052$) gegenüber A-Flex nachgewiesen werden.

Tabelle 4-10: Analyse der acht Einzelfragen der Epworth-Sleepiness-Scale im Verlauf

ESS- Wert	A-Flex		A-CPAP		CPAP		p (H-Test)	
	Dgn	TK	Dgn	TK	Dgn	TK	Dgn	TK
Frage 1	1,73 (± 1,0)	1,2 (± 0,4)	1,5 (± 0,5)	0,4 (± 0,5)	1,8 (± 1,2)	0,6 (± 0,5)	0,702	0,008**
p	0,206		0,014*		0,024*			
Frage 2	1,6 (± 0,8)	1,2 (± 0,4)	1,6 (± 1,1)	1,0 (± 0,9)	2,1 (± 1,1)	1,0 (± 0,9)	0,337	0,687
p	0,317		0,129		0,039*			
Frage 3	1,3 (± 1,1)	1,0 (± 0,5)	1,4 (± 1,1)	0,5 (± 0,8)	1,1 (± 1,0)	0,3 (± 0,5)	0,827	0,026*
p	0,516		0,053		0,047*			
Frage 4	1,3 (± 0,9)	0,9 (± 0,7)	0,9 (± 1,1)	0,4 (± 0,5)	1,7 (± 1,0)	0,5 (± 0,9)	0,182	0,233
p	0,305		0,157		0,011*			
Frage 5	2,6 (± 0,7)	1,9 (± 1,0)	2,3 (± 1,2)	2,1 (± 0,8)	2,6 (± 0,5)	2,0 (± 1,2)	0,899	0,880
p	0,020*		0,564		0,167			
Frage 6	0,2 (± 0,4)	0,3 (± 0,5)	0,4 (± 0,5)	0,0	0,7 (± 0,9)	0,2 (± 0,4)	0,270	0,262
p	0,564		0,083		0,098			
Frage 7	1,2 (± 0,9)	1,0 (± 0,7)	1,5 (± 1,1)	1,0 (± 0,8)	1,7 (± 1,1)	0,7 (± 0,5)	0,422	0,513
p	0,527		0,045*		0,035*			
Frage 8	0,2 (± 0,4)	0,1 (± 0,3)	0,0	0,0	1,0 (± 1,1)	0,3 (± 0,5)	0,016*	0,185
p	0,564		1,00		0,066			

Im Gegensatz dazu konnte die Wahrscheinlichkeit, beim Fernsehen einzudösen (Frage 2), im Verlauf nur unter CPAP von im Mittel $2,1 \pm 1,1$ auf $1 \pm 0,9$ Punkte signifikant ($p < 0,05$) verringert werden, dabei bestand anfänglich in 54,5 % der Fälle eine hohe Einschlafneigung.

Frage 7 und 5 betrafen die Wahrscheinlichkeit, jeweils nach dem Mittagessen sitzend und am Nachmittag liegend ausruhend einzudösen. In der ersten Situation wurde prätherapeutisch die Einschlafneigung als gering bis mäßig angegeben, dabei wurde die Frage jeweils in dem A-CPAP- zu 50 % und in dem CPAP- Studienarm zu 36,4 % mit zwei Punkten bewertet. Die

Einschlafneigung ging unter Therapie signifikant (jeweils $p < 0,05$) zurück und war nach 180 Tagen nur noch geringfügig vorhanden. Die geringe initiale Einschlafneigung in dem A-Flex-Kollektiv unterlag keiner Veränderung.

Demgegenüber zeigten über 60 % aller Patienten hohe Einschlafwahrscheinlichkeiten in der zweiten Situation. Jedoch konnte die Einschlafneigung nur im A-Flex-Studienarm signifikant ($p = 0,02$) von $2,6 \pm 0,7$ auf $1,9 \pm 1,0$ Punkte gesenkt werden und erreichte somit einen nur noch mäßigen Schlafdruck. Die moderaten bis hohen Werte in den anderen beiden Studiengruppen blieben bestehen.

Die initiale Einschlafneigung während Veranstaltungen in der Öffentlichkeit (Frage 3) wurde im Gesamtkollektiv mit $1,2 \pm 1,0$ Punkten als gering eingeschätzt. Mit der apparativen Behandlung sanken die Werte in dem A-CPAP- und CPAP-Studienarm weiterhin mit einer grenzwertigen Signifikanz von $P = 0,053$ bzw. $P = 0,047$, somit war nahezu kein Schlafdruck in dieser Situation nachweisbar. Bei den A-Flex-Patienten blieb eine geringe Wahrscheinlichkeit bestehen. Eine Überlegenheit mittels Mann-Whitney-Test konnte für den CPAP-Modus ($p < 0,05$) gegenüber dem A-Flex nachgewiesen werden

Frage 6 betraf die Einschlafneigung in Gesprächen und wurde schon zum Diagnostikzeitpunkt in allen Studiengruppen als nicht wahrscheinlich eingestuft.

Frage 4 und 8 bezogen sich auf die Einschlafneigung im Straßenverkehr. Am Steuer beim verkehrsbedingten Halt von wenigen Minuten (Frage 8) bestand anfänglich bei 13,3 % des Gesamtkollektivs eine geringe und bei 73,3 % gar keine Wahrscheinlichkeit einzudösen. Bei der Therapiekontrolle wurde die Situation in 85,7 % der Fälle als unmöglich angegeben.

Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt (Frage 4) jedoch wurde initial eine geringe Einschlafneigung von $1,3 \pm 1,0$ Punkten nachgewiesen, die im Verlauf nur unter CPAP signifikant ($p = 0,01$) reduziert werden konnte, während sie in den anderen beiden Studienarmen geringfügig bestehen blieb.

In einer bivariaten Korrelation nach Spearman wurde der Zusammenhang zwischen den ESS-Werten und der Compliance untersucht. Für das ESS-Gesamtergebnis zu den verschiedenen Messzeitpunkten bestand keine Korrelation zur Therapietreue. Demgegenüber ergab sich ein signifikanter positiver Zusammenhang mit der prätherapeutischen Einschlafneigung bei einer Unterhaltung (Frage 6) mit einem Rangkorrelationskoeffizienten (r_s) von $r_s = 0,364$ ($p = 0,048$), der Einschlafneigung nach dem Mittagessen (Frage 7) mit $r_s = 0,447$ ($p = 0,013$) und am Steuer

(Frage 8) mit $r_s = 0,426$ ($p = 0,019$). Bei der Betrachtung der Differenz der Einzelergebnisse unter PAP-Beatmung von Diagnostik- zum Kontrollzeitpunkt nach 180 Tagen wurden weitere positive Korrelationen zur Therapietreue über den gesamten Studienzeitraum festgestellt. Die Compliance korrelierte positiv signifikant mit der Reduktion der Einschlafneigung im Sitzen lesend (Frage 1) mit $r_s = 0,399$ ($p = 0,035$), beim Fernsehen (Frage 2) mit $r_s = 0,420$ ($p = 0,026$), bei Veranstaltungen (Frage 3) mit $r_s = 0,389$ ($p = 0,041$), nach dem Mittagessen (Frage 7) mit $r_s = 0,440$ ($p = 0,019$) und am Steuer (Frage 8) mit $r_s = 0,499$ ($p = 0,007$).

4.6 Lebensqualität

4.6.1 FOSQ-Gesamtergebnis im Verlauf

Vor Therapiebeginn lag ein mittlerer Summenscore der 30 Patienten von $16,6 \pm 3,0$ Punkten vor, somit bestand eine herabgesetzte Lebensqualität im Vergleich zu dem Normwert von 17,9 Punkten (116). Das niedrigste Ergebnis betrug 7,4 und das höchste 19,9 Punkte. Die größte Beeinträchtigung ihrer Lebensqualität empfanden die Patienten in dem CPAP- mit $15,9 \pm 4,0$, gefolgt von der A-CPAP- mit $16,7 \pm 3,0$ und A-Flex-Studienarm mit $17,1 \pm 1,9$ Punkten, dementsprechend betrug der Mindestwert jeweils 7,4, 11,1 und 14,7 Punkte.

Tabelle 4-11 und Abbildung 4-6 stellen die mittleren FOSQ-Gesamtwerte in den drei Studienarmen im Verlauf dar.

Tabelle 4-11: FOSQ-Gesamtergebnis im Vergleich zwischen den drei Patientengruppen. FOSQ-Verlauf in jeder Gruppe einzeln.

FOSQ	A-Flex (N = 11)	A-CPAP (N = 8)	CPAP (N = 11)	p (H-Test)
Vor Therapiebeginn	$17,1 \pm 1,9$	$16,7 \pm 3,0$	$15,9 \pm 4,0$	0,896
Nach 30 Tagen	$16,9 \pm 2,3$	$16,4 \pm 3,3$	$18,3 \pm 2,3$	0,153
Nach 90 Tagen	$17,1 \pm 1,9$	$18,4 \pm 1,4$	$18,5 \pm 2,3$	0,081
Nach 180 Tagen	$17,9 \pm 1,4$	$17,5 \pm 2,2$	$18,0 \pm 2,2$	0,747
p (W-Test)	0,203	0,161	0,114	

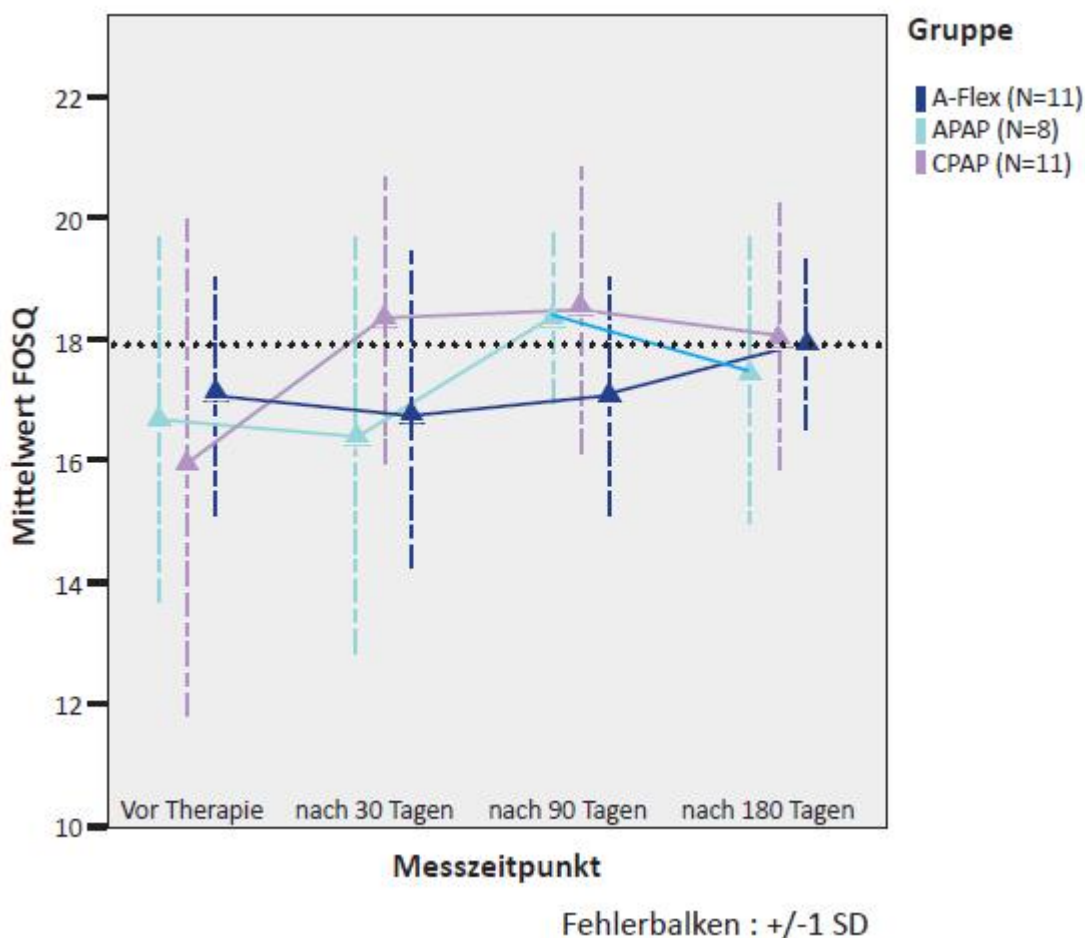


Abbildung 4-6: FOSQ-Gesamtergebnis im Verlauf

Das Gesamtpatientenkollektiv wies eine Steigerung der Lebensqualität unter Langzeittherapie von im Mittel $11,8 \pm 25,6$ % auf. Die stärkste Veränderung erfuhr die CPAP-Gruppe mit einer Zunahme des Gesamtwertes um $23,7 \pm 39,7$ % auf $18,0 \pm 2,2$ Punkte. Ein vergleichbares Endergebnis wurde auch in den anderen beiden Studienarmen erreicht mit jeweils $17,5 \pm 2,2$ Punkten und einem 5,9%igen Anstieg unter A-CPAP und $17,9 \pm 1,4$ Punkten mit einem 4,6%igen Anstieg unter A-Flex. Somit führte die PAP-Therapie zu einer Normalisierung der Lebensqualität. Dieser Effekt erreichte im Gesamtkollektiv im Verlauf eine statistische Signifikanz mit einem P-Wert $< 0,01$, blieb jedoch in den einzelnen Gruppen nicht signifikant. Im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

4.6.2 Analyse der FOSQ-Subskalen

Tabelle 4-12 zeigt den Vergleich der ausgewerteten FOSQ-Subskalen vom Diagnostik- zum Kontrollzeitpunkt nach 180 Tagen. Der Durchschnittswert von drei Punkten in einer Dimension entsprach einer geringfügigen, von zwei Punkten – einer mäßigen und von einem Punkt – einer hohen Beeinträchtigung durch die Tagesschläfrigkeit.

Das Aktivitätsniveau wurde zum Diagnostikzeitpunkt von 60 % des Gesamtkollektivs als gering und von 30 % als gering bis mäßig beeinträchtigt empfunden. Die Ausgangswerte in 62,5 % der A-CPAP-, 45 % der CPAP- und 72,7 % der A-Flex-Gruppe entsprachen den durch Büttner et al. ermittelten Ergebnissen für OSAS-Patienten. Unter Therapie konnte in allen drei Patientenkollektiven der Normwert von 3,34 erreicht werden, dabei erwies sich der Anstieg in den beiden CPAP-Gruppen als statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Tabelle 4-12: Die Einzelsubskalen der FOSQ im Verlauf (MW \pm SD). Die nach Büttner umgerechneten Ergebnisse sind in den Klammern dargestellt.

FOSQ	A-Flex		A-CPAP		CPAP		p Dgn/TK
	Dgn	TK	Dgn	TK	Dgn	TK	
Aktivität	3,3 \pm 0,4 (19,9 \pm 2,3)	3,5 \pm 0,4 (20,8 \pm 2,3)	3,0 \pm 0,8 (18,2 \pm 4,6)	3,4 \pm 0,5 (20,5 \pm 2,7)	3,1 \pm 0,8 (18,4 \pm 5,1)	3,6 \pm 0,4 (21,6 \pm 2,3)	0,758 0,606
p	0,233		0,025*		0,028*		
Vigilanz	3,4 \pm 0,4 (20,1 \pm 2,4)	3,6 \pm 0,3 (21,5 \pm 1,6)	3,1 \pm 0,7 (18,5 \pm 4,2)	3,6 \pm 0,4 (21,8 \pm 2,3)	2,9 \pm 1,0 (17,5 \pm 5,7)	3,7 \pm 0,4 (22,2 \pm 2,2)	0,982 0,616
p	0,065		0,018*		0,025*		
Intimität	3,2 \pm 1,0 (19,2 \pm 5,9)	3,5 \pm 0,6 (21,0 \pm 3,8)	3,5 \pm 0,7 (21,0 \pm 4,1)	3,0 \pm 1,3 (18,1 \pm 7,6)	3,3 \pm 1,0 (20,1 \pm 6,1)	3,4 \pm 0,7 (20,2 \pm 4,2)	0,993 0,861
p	0,285		0,197		0,684		
Leistung	3,6 \pm 0,3 (21,7 \pm 1,9)	3,7 \pm 0,2 (21,7 \pm 1,9)	3,5 \pm 0,7 (21,1 \pm 4,1)	3,8 \pm 0,4 (21,1 \pm 4,1)	3,3 \pm 0,8 (20,0 \pm 4,7)	3,7 \pm 0,5 (20,0 \pm 4,7)	0,615 0,422
p	0,777		0,080		0,091		
Soziales Leben	3,7 \pm 0,5 (22,1 \pm 2,8)	3,7 \pm 0,5 (22,2 \pm 2,9)	3,6 \pm 0,5 (21,4 \pm 3,0)	3,6 \pm 0,5 (21,8 \pm 3,1)	3,2 \pm 0,9 (19,4 \pm 5,3)	3,7 \pm 0,5 (21,9 \pm 2,8)	0,531 0,932
p	0,785		0,655		0,056		

Die Vigilanz war zu 56,7 % gering und zu 23,3 % gering bis mäßig durch die Tagesschläfrigkeit herabgesetzt. 75 % der Fälle im A-CPAP- und jeweils 63,6 % im CPAP- und A-Flex-Studienarm lagen im pathologischen Bereich. Im Verlauf unter Therapie wiesen alle Patientenkollektive einen normwertigen Befund auf, der jedoch nur in den beiden CPAP-Gruppen eine statistische Signifikanz erreichte.

Die Beeinträchtigung der Intimsphäre wurde initial durch 42,9 % verneint, während 35,7 % geringe Einschränkungen angaben. In allen drei Studienarmen stimmten die Werte zu ca. 50 % mit dem Referenzbereich für OSAS-Patienten überein. Unter Therapie konnte keine signifikante Veränderung nachgewiesen werden, der Normwert von 3,84 Punkten konnte nicht erreicht werden.

Die Hälfte des Gesamtkollektivs fühlte sich in ihrer allgemeinen Leistungsfähigkeit beeinträchtigt. Die Werte überstiegen jeweils in 50 % und in 54,5 % der Fälle in der A-CPAP- und CPAP-Gruppe den pathologischen Referenzbereich, dagegen erwiesen sich 72,7 % der A-Flex-Ergebnisse als normwertig. Die Punktzahlen sind weiter im Verlauf ohne statistische Signifikanz angestiegen.

Die Ergebnisse im Bereich des sozialen Lebens entsprachen zu 100 % in der A-CPAP- und A-Flex-Gruppe und zu 72,7 % in der CPAP-Gruppe den OSAS-spezifischen Werten. Eine grenzwertig signifikante Verbesserung mit einem P-Wert von 0,056 konnte nur unter CPAP nachgewiesen werden.

Im Gruppenvergleich zu den verschiedenen Messzeitpunkten konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der Langzeitcompliance und den FOSQ-Gesamtergebnissen bzw. den Subskalen-Werten zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten konnte keine signifikante Korrelation nach Spearman nachgewiesen werden. Bei der Betrachtung der Subskalen-Differenzen von Diagnostik- zum Kontrollzeitpunkt bestand eine signifikante positive Korrelation zwischen der Therapietreue und der Verbesserung des Aktivitätsniveaus ($r_s = 0,481$; $p = 0,01$) bzw. der Vigilanz ($r_s = 0,518$; $p = 0,005$).

5 DISKUSSION

Ein OSAS mit klinischer Symptomatik bestand in der Wisconsin-Studie bei 2 % der Frauen und 4 % der Männer im Alter von 30 bis 60 Jahren (120). Nach der S3-Leitlinie zum nicht erholsamen Schlaf (2009) liegt die Prävalenz des behandlungsbedürftigen OSAS bei über 1 % der Gesamtbevölkerung (64). CPAP gilt als der Goldstandard in der Therapie der obstruktiven Schlafapnoe. Die therapeutische Effektivität setzt eine gute Therapietreue voraus. Die starken Variationen der Compliancezahlen von 29 – 83 % mit einer Nutzung weniger als 4 h/n (113) führten zu dem Einsatz verschiedener Therapieoptimierungsverfahren.

In der vorliegenden Studie wird der Effekt des innovativen Beatmungsmodus A-Flex als Alternativverfahren zum konventionellen CPAP auf die Schlaf- und Atmungsparameter, Therapietreue (Compliance) und die funktionellen Ergebnisse bei Patienten mit einem mittel- bis schwergradigen OSAS untersucht. Die Optimierung der Druckzufuhr als Kombination der gängigen Komfortfunktionen zielte auf einen höheren Therapiekomfort bei gleich guter therapeutischer Effektivität und dadurch bessere Therapietreue ab. Erstens nahmen wir an, dass sich A-Flex bezüglich AHI und PSG-Parameter in der ersten Therapienacht dem konventionellen CPAP gegenüber zwar als gleichwertig erweisen, im Langzeitverlauf aber eine Überlegenheit zeigen wird. Zweitens gingen wir davon aus, dass die Patienten unter A-Flex-Therapie die beste Langzeitcompliance aufweisen werden. Drittens nahmen wir an, dass es unter dem A-Flex-Modus zu einer effektiveren Linderung der subjektiven Tagesmüdigkeit und der Beeinträchtigung der Lebensqualität kommen wird.

Das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenkollektiv ist für das obstruktive Schlafapnoesyndrom repräsentativ. Die 30 neudiagnostizierten OSA-Patienten waren überwiegend männlich (28 von 30 Studienteilnehmern), mittleren Alters ($55,4 \pm 12,5$ Jahre) (64) und adipös ($BMI = 32 \pm 6,7 \text{ kg/m}^2$) (13; 120). In 57 % der Fälle bestand eine arterielle Hypertonie (8; 35) und in 13 % eine Herzrhythmusstörung (66; 103). Ein Patient (3 %) hatte bereits einen Schlaganfall und 2 (7%) einen Herzinfarkt (7; 81) erlitten.

5.1 Schlaf- und Atmungsparameter

Das erste Ziel dieser Studie war die Bestimmung der Wirksamkeit des neuen Beatmungsmodus A-Flex bei der Therapie von moderatem bis schwerem OSAS. Wir nahmen an, dass das innovative Verfahren dem konventionellen CPAP gegenüber in der ersten Therapienacht

bezüglich AHI und PSG-Parameter zwar gleichwertig sein wird, sich im Langzeitverlauf nach 180 Tagen aber aufgrund des optimierten Therapiealgorithmus als überlegen erweist.

Der therapeutische Effekt der PAP-Therapie auf die Schlafqualität durch die Beseitigung der Atmungsstörung wurde bereits in der Ursprungsstudie von Sullivan et al. beschrieben (104). Die Schlafarchitektur spiegelt sich in der absoluten und prozentualen Dauer der einzelnen Schlafstadien sowie in dem Zeitraster der Schlafstadienübergänge wider. Neben dem Arousal-Index (ArI) und der Schlafeffizienz (SE) werden diese Parameter zur Quantifizierung der Schlaffragmentierung herangezogen. Schlaf, der durch häufige Weckreaktionen unterbrochen wird und einen reduzierten Tiefschlafanteil (SWS) aufweist, gilt als nicht erholsam und resultiert in Tagesschläfrigkeit und Beeinträchtigung der funktionellen Ergebnisse (34). Die PAP-Therapieantwort wird in der Praxis durch den Grad der Verbesserung der Schlaffragmentierung, d. h. anhand der Reduktion des ArI und des prozentualen NREM-1-Anteils und der Zunahme des SWS, wiedergegeben (87).

Die Ausgangsschlafeffizienz lag unter Berücksichtigung des Alters der Untersuchten in der A-CPAP- und CPAP-Gruppe mit $74,7 \pm 13,3$ % bzw. $80,7 \pm 12,8$ % unterhalb des publizierten Referenzwertes von 84,3 % (Altersgruppe zwischen 50 und 59 Jahren) (37). Die Ergebnisse im A-Flex-Studienarm dagegen befanden sich im Normbereich. Im Zeitverlauf glichen sich die Werte in den drei Patientengruppen an, der Mittelwert von $82,8 \pm 11,2$ % in der Kontrollnacht lag allerdings weiterhin knapp unter dem Normwert.

Die stark erhöhten ArI-Werte von über 40/h im Sinne einer ausgeprägten Schlaffragmentierung mit deutlicher respiratorischer Beteiligung (RERA-Index) wurden in allen drei Studienarmen unter PAP-Therapie halbiert und erreichten in der A-Flex und CPAP-Gruppe den Normwert von $18,4 \pm 10$ /h unter den gleichaltrigen Gesunden (55 – 61 Jahre) (117). Dabei wurden mit dem innovativen Therapiealgorithmus keine zusätzlichen Arousals induziert.

Die Makrostruktur des Schlafes in dem gesamten Patientenkollektiv ergab eine Verringerung des Tief- (NREM-3) und Traumschlafanteils (REM) gegenüber den Referenzwerten von 13,9 bzw. 21,1 % im Altersbereich von 50 – 59 Jahren zugunsten einer Verlängerung der Leichtschlafstadien NREM-1 und NREM-2 im Vergleich zu den normwertigen 9,8 bzw. 55,2 % (37). Unter apparativer Therapie konnte eine Zunahme der SWS sowie REM erzielt werden. Die Normwerte in der entsprechenden Altersgruppe von 50 – 59 Jahren (37) wurden jedoch nur für NREM-1 und REM erreicht, während NREM-2 weiterhin zuungunsten des SWS leicht erhöht

blieb. Alle drei Beatmungsmodalitäten erwiesen sich als äquivalent bei der Normalisierung der Schlafragmentierung bzw. der Schlafstadienverteilung.

Laut Einschlusskriterien lag in unserem Patientenkollektiv ein moderates bis schwergradiges OSAS mit einem mittleren AHI von $40,1 \pm 24,8/h$ vor. Die mittlere Sauerstoffsättigung im Schlaf lag knapp unterhalb des Normwerts von 95,8 % und die minimale Sauerstoffsättigung war mit einem durchschnittlichen Wert von 75,6 % stark pathologisch im Vergleich zum Referenzwert von 89,2 % in der Altersgruppe über 40 Jahren (37). In der ersten Therapienacht wurde unter A-Flex ein signifikant tieferer SpO_2 -Nadir im Vergleich zu den anderen Beatmungsmodalitäten beobachtet. Der Unterschied in unserer Arbeit war nach 180 Tagen nicht mehr nachweisbar, so dass er als nicht klinisch relevant zu werten ist.

Zusammenfassend wies A-Flex eine gleichwertige Normalisierung der Schlafstadienverteilung und der Schlafragmentierung sowie Beseitigung der Atmungsstörung gegenüber CPAP und A-CPAP sowohl in der ersten Therapie- als auch in der Kontrollnacht auf. Somit wurde unsere erste Hypothese bewiesen und die zweite widerlegt. Die Studienlage liefert keinen eindeutigen Beleg für die Überlegenheit eines der Alternativverfahren bezüglich der Therapieeffektivität.

Bei Untersuchungen des flexiblen vs. konventionellen Modus wurde eine identische Einstellungsqualität mit signifikanter Verbesserung des nativen Ausgangsbefunds sowohl bezüglich Schlafstadien und Arousals als auch hinsichtlich respiratorischer Ereignisse nachgewiesen (5; 74; 118).

In zwei Studien an Patienten mit mildem (AHI von $14,7 \pm 8,0/h$) (75) bis moderatem (AHI von $32,2 \pm 18,1/h$) (85) OSAS wurde die Schlafarchitektur bei einem identischen Anstieg der Schlafeffizienz weder durch APAP noch durch CPAP beeinflusst. Im Gegensatz dazu berichteten andere Autoren über eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität, insbesondere eine Zunahme des Tief- und Traumschlafes, mit beiden Beatmungsverfahren (21; 60; 109) oder fanden bezüglich SWS und Arousal-Suppression eine Überlegenheit von APAP (47). Diese wurden jedoch an Patienten mit einem höheren Schweregrad mit einem AHI von im Mittel $35,5 \pm 9,6$ (47) bis $73,1 \pm 11/h$ (60) und folglich größerer Schlafbeeinträchtigung durch das OSAS als in unserem A-Flex-Studienarm (AHI von $32,4 \pm 19,9/h$) durchgeführt.

Gentina und Mitarbeiter (32) verglichen C-Flex und APAP in einem Patientenkollektiv mit einem $AHI > 55$. Unter C-Flex wurden signifikant bessere Ergebnisse bezüglich TST, SE und SWS bei einer vergleichbaren AHI-Reduktion erreicht. Die anderen Schlafparameter waren identisch. Eine Auto-Bi-Flex-Therapie (33) stellte sich bei der Behandlung des OSAS gegenüber

APAP anhand vergleichbaren AHI, SE, TST und Schlafstadienverteilung als gleichwertig heraus, ohne dabei zusätzliche Arousals zu induzieren.

5.2 Compliance

Studien über CPAP-Nutzung sind aufgrund von Unterschieden in der Stichprobengröße, Dauer der Nachbeobachtung und nicht einheitlichen Compliance-Definitionen widersprüchlich. Um den Vergleich mit anderen Arbeiten zu erleichtern, führten wir nicht nur eine Compliance-Analyse nach der durchschnittlichen Nutzungsdauer pro Nacht als absoluter Wert, sondern auch nach den in der Literatur gängigen Definitionen durch. Dabei nahmen wir an, dass durch den gesteigerten Comfort die A-Flex-Gruppe sowohl eine längere mittlere nächtliche Nutzungsdauer als auch einen höheren Anteil an therapietreuen Patienten aufweisen wird.

5.4.1 Complianceanalyse

Compliance-Definitionen basieren auf der durchschnittlichen Nutzungsdauer pro Nacht, z. B. > 2 h/n (65; 84) bzw. > 4 h/n (65; 67; 83; 100), auf der Nutzungsfrequenz im Sinne von Prozentanteil der Nächte mit Gerätenutzung oder auf beiden Kriterien gleichzeitig, z. B. mehr als 4 h/n in mehr als 70 % der Nächte nach Kribbs et al. (49), mehr als 4 h/n im Durchschnitt an fünf Tagen in der Woche (82), täglich mehr als 5 h/n (68).

In der vorliegenden Studie galt dementsprechend ein Patient mit einer durchschnittlichen Nutzung < 2 h/n als Therapieabbrecher, bei mehr als 4 h/n im Mittel als „compliant“ und ab 6 h/n als „sehr compliant“. Zusätzlich wurde eine Compliance-Analyse nach den häufig angewendeten Kribbs-Kriterien durchgeführt, um die Nutzungsfrequenz mit einzubeziehen.

Die Studienlage liefert keine Mindest-CPAP-Nutzungsdauer, unter der kein Therapieeffekt mehr auftritt. Dementsprechend ist die Wahl des 2-Stunden-Schwellenwerts als Therapieabbruchkriterium in der Literatur umstritten. McArdle et al. (65) kamen zur Schlussfolgerung, dass die Fortsetzung der Behandlung von Patienten mit einer Compliance < 2 h/n nach den ersten drei Monaten unwahrscheinlich ist. Krieger et al. (51) berichteten über eine durchschnittliche Nutzung von 2,4 h/n bei den späteren Therapieabrechern. Das Kriterium zur minimalen CPAP-Nutzung von Kribbs und Mitarbeitern (49) lag bei 4 h/n in 70 % der Nächten, daraus errechnete sich eine durchschnittliche Compliance von 2,8 h/n.

Weaver und Mitarbeitern behandelten die Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen der CPAP-Nutzungsdauer und den funktionellen Ergebnissen (116). Bei einer Therapietreue von 4 bis 5 h/n erreichten 73,3 % der Patienten normwertige ESS-Ergebnisse, eine weitere Verbesserung der

subjektiven Tagesschläfrigkeit ab dem Schwellenwert von 4 h/n war unwahrscheinlich. Ähnliche Rückschlüsse zogen Engleman et al. (25), die eine Verbesserung der Tagesschläfrigkeit, der klinischen Symptome, Stimmungslage und kognitiven Funktionen bei einer durchschnittlichen Nutzung von 3,7 h/n fanden. Des Weiteren wird eine Senkung des arteriellen Blutdrucks bei einer Therapietreue von mindestens 4 h/n erwartet (35).

In der o. g. Dosis-Wirkungs-Studie (116) wurde bei einer Compliance zwischen sechs und sieben Stunden eine Normalisierung des FOSQ-Wertes in 72,7 % der Fälle erzielt. Eine CPAP-Compliance von mehr als 6 h/n vs. 2 h/n steigerte die Wahrscheinlichkeit um das 7,9-Fache eine normale Gedächtnisleistung zu erzielen (123). Derselbe Schwellenwert von 6 h/n wurde mit einer besseren Überlebensrate gegenüber einer Therapietreue < 1 h/n in Verbindung gebracht (16). Des Weiteren entsprach in unserem Patientenkollektiv der Schnittpunkt von 6 h/n dem 10. Perzentil (6,03 h/n) der im Bett verbrachten Zeit (TiB) in der Kontrollnacht. Somit konnte eine Nutzung des Geräts während der gesamten Nacht gespiegelt werden.

Unsere Therapieabbruchraten von 18,2 % in der CPAP- und A-Flex-Gruppe entsprachen den von Popescu et al. (84) berichteten 18,7 % nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr. Im A-CPAP-Studienarm kam es nach den o. g. Kriterien in keinem der Fälle zu einem Therapieabbruch.

Innerhalb des Beobachtungszeitraumes von 180 Tagen wurde das Gerät für durchschnittlich 5,4 h/n im CPAP-, 5,7 h/n im A-CPAP- und 4,2 h/n im A-Flex-Studienarm genutzt. Dabei zeigte sich eine 4 h/n übersteigende Therapieanwendung, in der Mehrzahl der Nächte mit jeweils 83,5 % und 75,2 % in den CPAP-Gruppen und 61,6 % unter A-Flex. Die Ergebnisse im druckkonstanten Modus entsprachen den Daten aus früheren Studien, die über eine Langzeitcompliance von 74 % (83), 83,8 % (100) bzw. 86 % (67) berichteten.

Bei der Compliance-Analyse nach den Kribbs-Kriterien konnten 63,6 % der Patienten in dem CPAP- und 75 % in dem A-CPAP-Studienarm als regelmäßige Nutzer eingestuft werden, während die A-Flex-Gruppe mit 45 % deutlich unterhalb dem von Kribbs et al. ermittelten Wert von 66 % (49) lag.

Es ist bekannt, dass sich das Nutzungsmuster in der Anfangszeit nach Therapieeinstellung festlegt und prognostisch für die Langzeitcompliance ist (18; 26; 49; 84). Weder die Häufigkeit noch die Nutzungsdauer änderte sich wesentlich nach den ersten beiden Therapieeinstellungswochen in unseren drei Patientenkollektiven. Bereits zu diesem Zeitpunkt zeichnete sich eine längere Nutzungsdauer unter CPAP und A-CPAP im Vergleich zu A-Flex ab.

Popescu et al. (84) zeigten, dass jede weitere Stunde der Nutzung während einer initialen Ausleihperiode von 14 Tagen die Wahrscheinlichkeit zur Therapiefortführung nach einem Jahr um das 1,53-Fache und zur Therapietreue um das 1,49-Fache steigert.

Der Einsatz des innovativen Beatmungsverfahrens A-Flex im Langzeitverlauf hat trotz des optimierten Therapiealgorithmus im Vergleich zum konventionellen CPAP weder zu einer Steigerung der durchschnittlichen nächtlichen Nutzungsdauer noch des Anteils von therapietreuen Patienten geführt. Somit wurden unsere dritte und vierte Hypothese widerlegt.

Die Alternativverfahren zielen durch die Therapiekomfortsteigerung auf die Beeinflussung der Patientenpräferenz und dadurch die Verbesserung der Therapietreue ab. Die Datenlage ist diesbezüglich jedoch nicht einheitlich.

Aufgrund eines subjektiv geringeren Therapiedrucks zog die Mehrheit der von Ficker et al. (28) untersuchten 52 Studienteilnehmer das Bi-level-PAP (52 %) dem konventionellen CPAP (38 %) als Langzeittherapie vor. Des Weiteren verspürten Patienten unter C-Flex einen höheren Maskenkomfort (22). Die subjektive Zufriedenheit der Nutzung war in zwei Arbeiten (56; 118) am Studienende mit 90 % bzw. 69 % deutlich höher mit expiratorischer Druckreduktion als mit CPAP. In einer weiteren Studie waren die C-Flex-Nutzer zuversichtlicher in ihrer Nutzungsfähigkeit (3). In Cross-over-Studien zeigte sich eine Tendenz zur Patientenpräferenz zugunsten von APAP (30; 79). Eine aktuelle Arbeit von Vennelle et al. (111) mit parallelen Gruppen an 181 Patienten konnte dagegen keine Präferenzvorteile vom APAP im Vergleich zum konventionellen CPAP nachweisen.

Entsprechend dem fraglichen Präferenzvorteil durch den Einsatz der Alternativverfahren liefert die Studienlage keine eindeutige Compliancesteigerung durch die Modifizierung des Druckzufuhrmusters.

Die Compliance unter Bi-level-PAP bei OSA-Patienten ist Gegenstand der wenigen Arbeiten. In der ersten randomisierten Vergleichsstudie zwischen Bi-level-PAP und konventionellem CPAP stellten Reeves-Hochè und Mitarbeiter (88) eine identische Langzeitnutzung nach einem Jahr von $5,0 \pm 0,2$ h/n unter CPAP vs. $4,9 \pm 0,2$ h/n unter Bi-level-PAP fest.

Die Nutzungsdauer unter C-Flex betrug zwischen 4,7 und 6,2 h/n (3; 5; 22; 56; 61; 74; 118). Darunter erzielten verschiedene Arbeitsgruppen entweder keine (5; 56; 74) oder eine nicht signifikante, klinisch nicht relevante geringfügige (22; 118) Compliancesteigerung mittels der expiratorischen Druckabsenkung. In einer randomisierten Doppelblindstudie von Gay et al. (31)

an 27 CPAP-naiven Patienten wurde mit der Bi-Flex-Einstellung eine sehr gute Therapietreue mit einer Nutzung in 91,8 % der Nächte für durchschnittlich 5,6 h/n und einem Prozentanteil der Tage mit Nutzungsdauer ab 4 h von 77,6 % erreicht. Dabei erwiesen sich keine Compliancevorteile gegenüber dem konventionellen CPAP.

Eine kleine drei Wochen umfassende randomisierte Studie mit parallelen Gruppen von jeweils acht Patienten (69) zeigte mit 6,5 h/n eine signifikant längere Nutzungsdauer unter dem automatischen als unter dem druckkonstanten CPAP mit 5,1 h/n. Diese Befunde wurden von Konermann et al. (47) mittels desselben Studiendesigns in einem größeren Patientenkollektiv von 50 Studienteilnehmern für einen Zeitraum von drei bis sechs Monaten revidiert. Die Anzahl der Nächte mit einer Gerätenutzung ≥ 4 h war unter APAP zwar höher ($6,5 \pm 0,4$ vs. $5,7 \pm 0,7$ Nächte pro Woche), die mittlere Nutzungsdauer erwies sich jedoch als vergleichbar ($5,7 \pm 0,7$ h/n unter CPAP vs. $6,5 \pm 0,4$ h/n unter APAP). In einem Patientenkollektiv mit einem Druckbedarf höher als 10 cmH₂O wurde unter APAP ein Compliancevorteil mit 5,1 h/n vs. 4,5 h/n unter CPAP erzielt (63). Andere Autoren fanden dagegen keine Verbesserung der Therapietreue (21; 85; 109).

5.4.2 Compliance und anthropometrische Daten

Die drei Studienarme erwiesen sich als vergleichbar bezüglich der anthropometrischen Daten. Der initiale BMI stellte sich als der einzige mit der Gesamtcompliance assoziierte Parameter heraus. Dabei zeichnete sich eine Tendenz zu geringeren BMI-Werten in der A-Flex- mit $29,1 \pm 3,7$ im Vergleich zu der A-CPAP- mit $33,4 \pm 8,9$ und der CPAP-Gruppe mit $33,9 \pm 6,8$ kg/m² ab. In der Literatur sind kontroverse Ergebnisse bezüglich der Korrelation zwischen Therapietreue und anthropometrischen Parametern zu finden. Unser Befund steht im Einklang mit Krieger und Mitarbeitern (51), die einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem höheren BMI und der Langzeitcompliance beschrieben.

Hudgel et al. (40) und Massie et al. (63) fanden in einer Cross-over-Studie eine Compliancesteigerung von $5,5 \pm 0,3$ h/n unter CPAP auf $6,0 \pm 0,3$ h/n unter APAP bzw. von $4,5 \pm 1,9$ h/n auf $5,0 \pm 1,9$ h/n. Als eine mögliche Erklärung für die o. g. Resultate wurde das geringere mittlere Alter der Studienteilnehmer von $46 \pm 11,5$ Jahren bzw. 49 ± 10 Jahren gesehen. In einer 2004 publizierten Metaanalyse von Ayas et al. (4) hat sich das mittlere Alter der Patienten als der einzige signifikante mit einem Complianceunterschied zwischen APAP und CPAP assoziierte Faktor erwiesen. Im Rahmen dessen wurde in den Studien mit einem niedrigeren mittleren Alter des Patientenkollektivs das automatische dem konventionellen CPAP

vorgezogen. Zum Einen lag das Durchschnittsalter von $55,6 \pm 14,3$ Jahren in unserem A-Flex-Patientenkollektiv deutlich höher als in den zitierten Arbeiten, zum anderen war es in den drei Patientenkollektiven nahezu identisch, so dass kein Zusammenhang mit der Langzeitcompliance nachgewiesen werden konnte.

Bei der Betrachtung des kardiovaskulären Risikoprofils zeigte sich ein signifikant häufigeres Vorkommen von arterieller Hypertonie in der CPAP-Gruppe im Vergleich zu A-CPAP und A-Flex (9 Hypertoniker vs. 4 bzw. 3 Hypertoniker). Eine Korrelation zwischen dem Bestehen von Begleiterkrankungen und der Gesamtcompliance wurde anderen Arbeiten (41; 113) entsprechend nicht gefunden.

5.4.3 Compliance und PSG-Parameter

Nach Pieters et al. (83) führt ein höherer initialer Schlafragmentierungsgrad zu einer besseren Therapietreue. In unserer Arbeit lag der stärkste prätherapeutische Fragmentierungsgrad im CPAP-, gefolgt vom A-CPAP- und vom A-Flex-Studienarm vor. Eine stärkere Therapietreue war mit einem geringeren ArI in der ersten Therapienacht und mit einem höheren Grad der ArI-Verbesserung von Diagnostik- zur Kontrollnacht assoziiert. Dabei bestand der niedrigste ArI-Wert in der ersten Therapienacht unter A-CPAP und die höchste ArI-Veränderung unter CPAP.

Drake et al. (23) beschrieben eine bessere Compliance bei Patienten mit einer größeren Veränderung der Schlafeffizienz von der Diagnostik- zur Titrationsnacht. Der Ausgangsbefund lag im A-Flex-Studienarm im Normbereich. Dementsprechend erfuhren die Patienten in den beiden CPAP-Gruppen eine stärker ausgeprägte Verbesserung der SE.

Meurice und Mitarbeiter (68) beobachteten eine längere Nutzungsdauer bei Patienten mit einem initial erhöhten Leichtschlaf- und erniedrigten Tiefschlafanteil. Während der NREM-2-Ausgangswert in allen Patientenkollektiven nahezu identisch ausgefallen war, wurde in der A-Flex-Gruppe für NREM-1 ein normwertiges Ergebnis von 10 ± 10 % im Unterschied zu den deutlich erhöhten Werten von $16,2 \pm 11,2$ % (A-CPAP) bzw. $15,1 \pm 13,1$ % (CPAP) in den anderen beiden Studiengruppen nachgewiesen. Ein ähnlicher Trend zeichnete sich in Bezug auf NREM-3 und REM ab, dabei fielen in den beiden CPAP-Gruppen niedrigere Ausgangswerte im Vergleich zu den A-Flex-Studienteilnehmern auf.

Marshall et al. (61) und Aloia et al. (3) fanden eine Tendenz zu einer um 1,7 h verlängerten Nutzungsdauer unter C-Flex im Vergleich zu CPAP nach vier Wochen bzw. drei Monaten. Eine statistische Signifikanz wurde jedoch in beiden Fällen nicht erreicht. In dem Patientenkollektiv

von Marshall bestand ein AHI von 77,7 und von Aloia von 43,2 Ereignisse/h. In der ersten randomisierten Vergleichsstudie zwischen Bi-level-PAP und konventionellem CPAP wurde von Reeves-Hochè und Mitarbeiter (88) eine Assoziation von den höheren Compliancezahlen mit einem AHI höher als 50/h und mit einem BMI > 45 kg/m² beobachtet. Im Gegensatz dazu lag in unserer A-Flex-Gruppe der BMI mit $29,1 \pm 3,7$ kg/m² bzw. der AHI mit $32,4 \pm 19,9$ Ereignisse/h deutlich niedriger als in den o. g. Arbeiten. Dabei belegten verschiedene Autoren die Assoziation zwischen Therapietreue und Schweregrad des OSAS im Sinne des AHI-Befunds (65).

Als prognostische Faktoren für eine bessere Therapietreue in unserer Studie erwiesen sich eine geringere initiale Sauerstoffsättigung und eine längere Zeit unter 90 % SpO₂ in der Diagnostik- bzw. Kontrollnacht. Dieser Zusammenhang wurde in der Literatur bereits von Pieters et al. (83) und Nosedà et al. (76) beschrieben. Unseren Befunden zufolge wurde in der CPAP-Gruppe eine Tendenz zu einer stärkeren initialen Beeinträchtigung der Atmungsparameter im Vergleich zu den anderen zwei Studienarmen beobachtet.

In unserer Arbeit zeichnete sich trotz URN-Randomisierung eine Tendenz zu einem milderem Ausprägungsgrad des OSAS im A-Flex-Studienarm im Sinne von höchsten initialen SE, Tief- und Traumschlafanteil und geringsten NREM-1-Anteil, AHI und RERA-Index sowie SpO₂ unter 90 % ab. Zum Einen kann diese entsprechend den o. g. Autoren, die prognostische Faktoren für eine bessere Therapietreue untersucht haben, zwar statistisch nicht signifikante Unausgeglichenheit in unseren Studiengruppen zu dem fehlenden Compliancevorteil unter A-Flex geführt haben. Zum anderen stand die Nutzungsdauervariabilität in einem umfangreichen Review von Engleman und Wild (27) nur zu 4 bis 25 % mit den anthropometrischen, klinischen und polysomnographischen Variablen in Verbindung.

5.4.4 Compliance und Druckprofil

Der Beatmungsmodus A-Flex stellt ein neuartiges Therapiekonzept zur Optimierung der Druckzufuhr als Kombination der gängigen Komfortfunktionen dar. Wir untersuchten den Beatmungsdruckverlauf unter A-Flex bezüglich Spitzendrücke, mittlerer Therapiedrücke und 90.-Druckperzentil vergleichend zu dem manuell ermittelten Titrationsdruck bzw. dem konstanten CPAP-Druck und deren Einfluss auf die Langzeitcompliance.

Die Therapiedruckanalyse in der A-Flex-Gruppe nach 14 Tagen ergab ein im Vergleich zum Titrationsdruck um $1,6 \pm 1,8$ cmH₂O signifikant höheres 90.-Druckperzentil von $10,3 \pm 1,4$ cmH₂O und einen niedrigeren Mitteldruck von $7,9 \pm 1,5$ cmH₂O, der Unterschied erreichte

jedoch keine statistische Signifikanz. Das 90.-Druckperzentil entsprach in etwa dem Spitzendruck von $10,3 \pm 2,3$ cmH₂O. Unser Befund steht im Einklang mit den Ergebnissen von Galetke und Mitarbeitern (30). Während sich die mittleren Drücke als vergleichbar erwiesen, bestand ein signifikant höheres 90.-Druckperzentil von $9,0 \pm 2,1$ unter APAP im Vergleich zum CPAP mit $7,4 \pm 1,1$ cmH₂O. Im Gegensatz dazu, wurde von anderen Autoren (21; 40; 47; 63; 85; 107) eine Abnahme des mittleren Druckes im automatischen vs. konventionellem Therapiemodus von minimal 0,9 cmH₂O (21) bis maximal 4,2 cmH₂O (40) beschrieben. Die klinische Bedeutung ist jedoch aufgrund der höheren Spitzendrücke unter APAP umstritten (93; 109).

Galetke et al. (30) scheiterten am Nachweis eines direkten Zusammenhangs zwischen der Compliance und dem Druckniveau im automatischen vs. druckkonstanten Therapiemodus. In unserer Arbeit konnte ebenfalls keine Assoziation der Gesamtcompliance mit dem Titrationsdruck bzw. 90.-Druckperzentil gefunden werden.

Die häufig beschriebenen höheren Druckniveaus (59; 107) sowie die Druckfluktuationen (58; 90) unter dem automatischen Modus führten jedoch in mehreren Untersuchungen uniform zu unseren Ergebnissen zu keinen zusätzlichen Schlafunterbrechungen.

In der vorliegenden Studie kam die höchste Druckabsenkung (A-Flex-Stufe 3) aufgrund der Annahme zum Einsatz, dass die am weitesten erleichterte Ausatmung zur höchsten Comfortempfindung und dadurch Compliancesteigerung führen wird. Das A-Flex-System erzeugt eine flowproportionale Druckabsenkung um ca. 1 – 3 cmH₂O nach dem Bi-Flex-Muster in Abhängigkeit von dem APAP-Niveau und der Atemfrequenz. Der A-Flex-Algorithmus verhält sich gleichzeitig wie ein Bi-level-PAP mit einer IPAP-EPAP-Differenz von 2 cmH₂O. Demzufolge erfährt der Patient eine expiratorische Druckreduktion von minimal 3 bis maximal 5 cmH₂O.

Sèriès et al. (98) beobachteten bei fünf von den neun untersuchten Patienten eine negative Korrelation zwischen dem maximalen inspiratorischen Fluss und der IPAP-EPAP-Differenz, sodass eine Steigerung der Differenz, z. B. durch Erniedrigung des EPAP, zu einer Verschlechterung der inspiratorischen Flusslimitationen führte. In der ersten randomisierten Vergleichsstudie zwischen Bi-level-PAP und konventionellem CPAP stellten Reeves-Hoché und Mitarbeiter (88) eine um ca. 1,5 h/n kürzere Nutzungsdauer in der Subgruppe mit einer IPAP/EPAP-Differenz ≤ 6 cmH₂O fest. Meurice et al. (70) bewerteten den Einfluss zweier Therapiestrategien, Einstellung auf P_{AHS} (Druck zur Beseitigung von Apnoen, Hypopnoen und

Schnarchen) als Standardvorgehensweise bzw. auf P_{FL} (Druck zur Beseitigung von Flusslimitationen), auf die polysomnographischen Parameter. Die Ermittlung eines P_{FL} führte zu keiner Effizienzsteigerung vom CPAP bezüglich Schlafqualität, AHI, Sauerstoffsättigung oder Arousalindex. Die Gruppe unter dem signifikant höheren P_{FL} wies jedoch eine deutlich verlängerte nächtliche Nutzungsdauer gegenüber der mit Standardeinstellung auf.

In Anbetracht der Tendenz zu einer kürzeren Nutzungsdauer unter A-Flex in der vorliegenden Studie sind das Ausmaß der expiratorischen Druckentlastung und der daraus resultierende EPAP in Abhängigkeit vom APAP-Niveau und der Atemfrequenz und das eventuelle Auftreten von inspiratorischen Flusslimitationen zukünftig genau zu klären.

5.5 Funktionelle Ergebnisse

Die Exzessive Tagesschläfrigkeit (EDS) bildet das Leitsymptom vieler Schlafstörungen, insbesondere auch des OSAS. In einer epidemiologischen Studie wurde die Prävalenz unter Schlafapnoepatienten auf bis zu 87 % geschätzt (97). Standardisierte Fragebögen, wie z. B. die Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS), haben sich als diagnostische Verfahren zur Einschätzung des Schweregrades der Tagesschläfrigkeit bewährt (44).

Die Wirksamkeit von CPAP bei der Verringerung der Tagesschläfrigkeit ist in der Literatur gut belegt. In der Metaanalyse von Patel et al. (80) wurde der ESS-Wert unter CPAP im Durchschnitt um 2,9 Punkte mehr reduziert im Vergleich zu Placebos. Es wurde gezeigt, dass der gewünschte Therapieeffekt anhand der Reduktion der ESS-Werte nachvollziehbar war, so dass sich die ESS als Verlaufsparemeter der EDS nach Beginn einer CPAP-Therapie eignete (36; 45).

Mehrere Autoren belegten die Lebensqualitätseinschränkung durch die Tagesschläfrigkeit und die Lebensqualitätssteigerung unter CPAP-Therapie (12; 15; 20; 110). Der Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) ist ein krankheitsbezogenes Instrument zur Ermittlung der funktionellen Auswirkungen von Erkrankungen mit exzessiver Tagesschläfrigkeit auf die Lebensqualität.

Weaver et al. untersuchten die subjektive und objektive Tagesschläfrigkeit sowie die Lebensqualität vor und nach CPAP-Therapie bei Patienten mit einem schwergradigen OSAS (116). Ein niedriges Complaincenniveau führte zu einer nicht adäquaten Verbesserung der funktionellen Ergebnisse unter PAP-Therapie angesichts des Schwellenwertes für subjektive Tagesmüdigkeit von 4 h Nutzung pro Nacht, objektive Tagesmüdigkeit und Lebensqualität von 6 h/n.

Unsere fünfte Hypothese lautete, dass es unter A-Flex zu einer effektiveren Linderung der subjektiven Tagesmüdigkeit und der Lebensqualitätsbeeinträchtigung als unter CPAP kommen wird.

Der hohe Prozentanteil an Patienten mit einer durchschnittlichen Nutzung 4 h in unserer Arbeit erklärt nach den o. g. Angaben die Normalisierung der ESS-Werte in den drei Studienarmen. Im Gegensatz dazu wurde nur bei 18,2 % der A-Flex- und bei ca. 50 % der CPAP-Nutzer eine Therapietreue 6 h erreicht. Trotzdem konnte eine Verbesserung der Lebensqualität mit einem normwertigen FOSQ-Endscore sowohl unter A-Flex- als auch in den CPAP-Gruppen erreicht werden. Keine der beiden Beatmungsmodalitäten in unserer Studie zeigte demzufolge eine Überlegenheit bezüglich der funktionellen Ergebnisse. Somit wurde unsere fünfte Hypothese widerlegt.

Die Literatur liefert keinen eindeutigen Nachweis für einen Therapievorteil eines der Alternativverfahren gegenüber konventionellem CPAP bezüglich der Tagesschläfrigkeit anhand von ESS und der Lebensqualitätssteigerung anhand von FOSQ. Mehrere Autoren berichteten über eine gleichwertige Reduktion der ESS- (3; 5; 22; 74; 118) und der FOSQ- Gesamtpunktzahl (3; 5) unter C-Flex gegenüber dem druckkonstanten Modus. Zu ähnlichen Rückschlüssen kam es bei den Untersuchungen von CPAP vs. APAP (30; 42; 60; 79; 90). Im Gruppenvergleich zwischen C-Flex und APAP kam es ebenfalls zu demselben Ergebnis (32). Nur vereinzelt fanden Autoren dagegen eine wirksamere Reduktion der Tagesschläfrigkeit bei identischer (77) oder verlängerter Nutzungsdauer (111) unter dem automatischen vs. dem druckkonstanten Modus.

Unter einer Auto-Bi-Flex-Therapie (33) konnte die subjektive Tagesschläfrigkeit anhand ESS in einem unter APAP nicht complianten Patientenkollektiv von elf auf sechs Punkte nach zehn Wochen gesenkt werden. Die unter APAP bestehende Beeinträchtigung der Lebensqualität konnte ebenfalls verbessert werden. Der Ausgangs-FOSQ-Wert betrug 14,9 Punkte und lag somit wesentlich niedriger als in unserem A-Flex-Patientenkollektiv mit 17,1 Punkten.

Die aktuelle Studienlage liefert somit keinen Anhalt für die Überlegenheit eines der Alternativverfahren gegenüber konventionellem CPAP in Bezug auf den ESS- bzw. FOSQ-Summenscore. Aufgrund dessen nahmen wir eine Analyse der acht ESS-Einzelfragen bzw. der fünf FOSQ-Dimensionen vor, um genauere Aussagen über spezifische potenzielle Gruppendifferenzen treffen zu können.

Rühle et al. analysierten 2005 die acht verschiedenen Items der ESS. Sie verglichen die Höhe der ESS-Ergebnisse von OSA-Patienten mit denen der Normalbevölkerung. Die ESS-8 enthält

Fragen mit Situationen, die auch bei Personen mit generell geringer subjektiver Schläfrigkeit mit hoher Schlafneigung assoziiert sind. Aufgrund dessen konstruierten die Autoren eine so genannte ESS-4 aus vier der acht Fragen, die zur Charakterisierung des OSAS identifiziert wurden. Dabei wurde die größte Effektstärke von Schlafapnoe bei den Items „Lesen“, „Fernsehen“, „Passiv sitzen in der Öffentlichkeit“ und „Anhalten bei Autofahren“ nachgewiesen (94). In unserer Arbeit kam es unter PAP-Therapie in allen Studienarmen bei vergleichbaren Ausgangswerten zu einer Abnahme des ESS-Wertes der einzelnen Fragen, so dass die Effektivität der beiden Beatmungsmodalitäten bestätigt wurde. Allerdings war nicht in allen Situationen die gleiche Wirkung zu verzeichnen. Statistisch gesehen konnte ein signifikanter Unterschied in der Wahrscheinlichkeit, im Sitzen lesend, beim Fernsehen, nach dem Mittagessen und bei öffentlichen Veranstaltungen einzuschlafen, d. h. in den OSAS-spezifischen Situationen uniform zu den o. g. Befunden in den beiden CPAP-, aber nicht in der A-Flex-Gruppe nachgewiesen werden.

In der vorliegenden Studie wurde eine signifikante Verbesserung der FOSQ-Dimensionen „Aktivität“ und „Vigilanz“ bei den CPAP-Nutzern festgestellt. Die Ausgangspunktzahlen im Gruppenvergleich wiesen zwar keine statistisch signifikante Unterschiede auf, waren aber nur im A-Flex-Studienarm normwertig, so dass keine weitere Verbesserung erwartet werden konnte. Dieser Deckeneffekt wurde auch in allen drei Studienarmen für die Dimensionen „Leistung“ und „Soziales Leben“ beobachtet. Bei der Bewertung der Intimität wurde eine Einschränkung in allen drei Patientenkollektiven angegeben, zu einer signifikanten Verbesserung kam es jedoch nicht. Gentina et al. dagegen berichteten über eine signifikante Steigerung der allgemeinen Leistungsfähigkeit, Vigilanz, des Aktivitätsniveaus und der FOSQ-Gesamtpunktzahl unter Auto-Bi-Flex, dabei wurden jedoch nur für die allgemeine Leistungsfähigkeit Normwerte erreicht (33). Das Patientenkollektiv war bezüglich der Ausgangswerte der einzelnen FOSQ-Dimensionen unserer A-Flex-Gruppe sehr ähnlich und wies eine identische Compliance von 4,2 h/n im Durchschnitt und einer Nutzung länger als 4 h in 61,3 % der Nächte auf. Gentina et al. führten jedoch die Untersuchung an 33 Patienten und somit in einer größeren Studienpopulation durch. Im Gegensatz dazu fanden Aloia et al. (3) bei der Analyse der FOSQ-Subskalen unter C-Flex vs. CPAP keinen signifikanten Unterschied.

In unserer Arbeit wurde ein Zusammenhang zwischen der Reduktion der Einschlafneigung in den für OSAS spezifischen Situationen sowie der Steigerung des Aktivitätsniveaus bzw. der Vigilanz und der Gesamtcompliance festgestellt. Die Tendenz zur längeren Nutzungsdauer in den CPAP-Gruppen im Gegensatz zu der A-Flex-Gruppe könnte darauf zurückzuführen sein.

Dabei gilt die Tagesschläfrigkeit als ein wichtiger prognostischer Faktor für die Langzeitcompliance (65).

5.6 Methodendiskussion

Ein limitierender Faktor der vorliegenden Arbeit besteht darin, dass sie im Rahmen der randomisierten multizentrischen 164 Patienten umfassenden Studie nur ein Teilpatientenkollektiv von 30 Fällen bzw. Teilergebnisse repräsentiert. Bei der zentralen alle fünf Forschungszentren einschließenden computergestützten URN-Randomisierung wurde die Gruppenzuordnung nach potenziellen Störgrößen wie Geschlecht, Alter, Bildungsniveau, AHI und subjektiver Tagesmüdigkeit (ESS-Wert) abgeglichen. In unserer Arbeit entstanden aufgrund dessen ungleiche Fallzahlen in den drei Patientenkollektiven, trotzdem wiesen sie keine statistischen Unterschiede bezüglich der o. g. Faktoren auf.

Ein weiterer limitierender Faktor zeigt sich dadurch, dass trotz sich abzeichnender Tendenzen in den drei Studienarmen das Erreichen statistischer Signifikanz aufgrund der kleinen Fallzahlen erschwert wurde.

Unser Studiendesign mit einem dreitägigen Klinikaufenthalt zur Therapieeinstellung kann laut früheren Arbeiten (83) zu einem Compliancevorteil geführt haben. Darüber hinaus wurden die Studienteilnehmer im ersten Monat, einschließlich eines Telefoninterviews nach sieben Tagen und zwei Vorstellungstermine nach 14 und 30 Tagen, engmaschig kontrolliert. Laut Kribbs et al. (49) ist die intensive Betreuung im ersten Therapiemonat ein entscheidender Faktor für die Langzeitnutzung. Chervin et al. (18) beobachteten eine grenzwertig signifikante Verlängerung der Nutzungsdauer um 1,3 Stunden durch eine wöchentliche telefonische Betreuung. Massie und Mitarbeiter (62) erreichten eine bessere Therapietreue und Patientenzufriedenheit durch die Applikation von Warmluftbefeuchtern. In unserer Studie gehörte das Letztere nicht zum Standardprotokoll, kam aber bei Bedarf ebenfalls zum Einsatz.

Die meisten Studien, die Compliance bei CPAP-naiven Patienten erfassen, basieren auf dem Intention-to-treat-Prinzip. Solche Studien schließen auch Patienten mit ein, die anfangs die Therapie ablehnen. In der Literatur wird über 8 bis 28% der Therapieabbrüche nach der ersten Therapienacht berichtet (50; 86; 112).

Laut Einschlusskriterien wurden die Studienteilnehmer in der vorliegenden Arbeit erst nach einer erfolgreichen CPAP-Titration und nach Unterzeichnung einer Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und zur CPAP-Therapieeinstellung in die Studie aufgenommen. Somit wurde

ein Patientenkollektiv mit einer initialen CPAP-Akzeptanz vorselektiert, was zu den niedrigen Abbruchraten von insgesamt 13,3 % im Verlauf geführt haben kann. Dabei wurde in der vorliegenden Arbeit im Gegensatz zu anderen Autoren ein Therapieabbruch als eine im Durchschnitt zwei Stunden unterschreitende Nutzungsdauer definiert und nicht als gar keine Anwendung. In der Untersuchung der Patientenakzeptanz bei einem AHI > 15/h willigten von 50 bis 79% (51; 86; 112) der Studienteilnehmer in die CPAP-Behandlung als Therapie erster Wahl ein. Der Vergleich der Abbruchraten wird durch die unterschiedliche Studiendauer eingeschränkt. Nach 14 ± 10 Monaten haben 24 % der 96 Patienten in Waldhorns Arbeit die Behandlung abgebrochen, Reeves-Hoche et al. (89) berichteten über 19 % der Fälle nach 6 Monaten.

Eine weitere Einschränkung der vorliegenden Studie liegt in der Rekrutierung nicht ausgewählter CPAP-naiver OSA-Patienten und nicht vorselektierter Subgruppen mit einem in der Literatur nachgewiesenen potentiellen APAP- bzw. C-Flex-Vorteil.

Eine mögliche Zielgruppe wären Patienten mit einem hohen Druckbedarf. Während die C-Flex-Studien an einer Compliancesteigerung bei Patienten mit Therapiedrücken $9 \text{ cmH}_2\text{O}$ (74) und $12 \text{ cmH}_2\text{O}$ bzw. $14 \text{ cmH}_2\text{O}$ (5) scheiterten, bewährte sich das automatische CPAP durch eine Senkung der mittleren Therapiedrücke und Verringerung der druckassoziierten Nebenwirkungen in dieser Patientengruppe. Massie et al. (63) berichteten bei einem Druckniveau $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ über eine um 35 Minuten längere Nutzungsdauer und eine stärkere Verbesserungstendenz der Tagesschläfrigkeit unter APAP. Der Titrationsdruck in der A-Flex-Gruppe lag mit $8,7 \pm 1,0 \text{ cmH}_2\text{O}$ deutlich unter dem genannten Schwellenwert.

Eine zweite Zielgruppe wären die unter dem konventionellen CPAP nicht therapietreuen Patienten. Ballard et al. (6) zeigten bei 104 nicht complianten CPAP-Nutzern ($< 4 \text{ h/n}$) nach fehlgeschlagenen Standardtherapieoptimierungsmaßnahmen eine signifikante Verbesserung der Therapietreue nach 90 Tagen mit einer 4 h übersteigenden Nutzung von 49 % unter Bi-Flex vs. 28 % unter CPAP. Gentina et al. (33) stellten 35 nicht therapietreue Schlafapnoepatienten, definiert als Nutzungsdauer 4 h in 70% der Nächte, auf automatisches Bi-level-PAP mit expiratorischer Druckentlastung (Auto-Bi-Flex) um. Bei der Verlaufskontrolle nach zehn Wochen konnten alle Complianceparameter unter Auto-Bi-Flex verbessert werden.

Die dritte Zielgruppe umfasst Patienten mit CPAP-Intoleranz bzw. -nebenwirkungen. In einer Untersuchung an Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS (AHI = 60/h im Mittel) (60) wurde eine signifikant höhere Präferenz (14 von 18 Fällen) zugunsten von APAP bei

vergleichbarem CPAP-Druckniveau und automatischem Mittel- bzw. 95.-Druckperzentil nachgewiesen. Begründet wurde der Vorzug durch subjektive Komfortsteigerung oder Reduktion von Nebenwirkungen. In der Post-hoc-Analyse von Hukins und Mitarbeitern (42) ergab sich eine längere Nutzungsdauer mit dem automatischen Modus bei den unter Nebenwirkungen leidenden Patienten.

Die Datenlage spricht dafür, dass die Therapietreue einem multifaktorellen Einfluss unterliegt. Bereits im Jahr 2000 ging R. B. Berry auf das Thema „man more than machine“ („mehr Mensch als Maschine“) ein, indem er die zentrale Rolle der Interaktion zwischen dem Patienten und dem behandelnden Arzt bzw. dem klinischen Personal für die Therapietreue betonte (9). In jüngster Zeit wurde das Augenmerk auf psychologische Ansätze zur Compliancesteigerung gerichtet. Richards et al. erzielten eine Steigerung der Nutzungsdauer um 2,9 h bei der Einführung kognitiver verhaltenstherapeutischer Maßnahmen als Gruppentherapie vor Einstellung auf CPAP (92). In Anbetracht der widersprüchlichen Ergebnisse bezüglich des Compliancevorteils mit den Alternativverfahren stellt sich die Frage, ob nicht die Technik an ihre Grenzen stößt und ob nicht solche teure Therapieoptionen vielleicht nur speziellen Patientenkollektiven vorbehalten werden sollten.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Der positive kontinuierliche Atemwegsdruck (CPAP) ist derzeit Therapie der Wahl bei der Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS). Eine häufig mangelhafte Therapietreue führte zu dem Einsatz verschiedener Therapieoptimierungsmaßnahmen. Der neuartige Beatmungsmodus A-Flex basiert auf der Kombination der Komfortfunktionen APAP (automatisches CPAP) und Bi-Flex (Zwei-Niveau-Positivdruckbeatmung mit Druckentlastung). Das innovative Verfahren zielt auf eine Therapiekomfortsteigerung und folglich auf eine Verbesserung der Therapietreue (Compliance) ab. In der vorliegenden Studie wird der Effekt des innovativen Beatmungsmodus A-Flex auf die Wirksamkeit bei der Beseitigung des OSAS, Compliance und die funktionellen Ergebnisse als Alternativverfahren zum konventionellen CPAP mit einem automatisch (A-CPAP) bzw. manuell (CPAP) ermittelten Therapiedruck untersucht.

Unsere Arbeit wurde im Rahmen einer multizentrischen, kontrollierten, prospektiven, randomisierten Doppelblindstudie durchgeführt. Die dargestellten Daten wurden im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum an der Charité erfasst. Dreißig Patienten mit einem moderaten bis schwergradigen OSAS (AHI 40,1/h) wurden in einer der drei Gruppen CPAP (N = 11), A-CPAP (N = 8) oder A-Flex (N = 11) randomisiert und über einen sechsmonatigen Zeitraum untersucht.

Die Wirksamkeit wurde anhand der polysomnographischen Parameter verifiziert. Die Compliancebestimmung basierte auf der nächtlichen Gerätenutzung und richtete sich nach den in der Literatur gängigen Therapietreue-Definitionen. Die funktionellen Ergebnisse im Sinne von Auswirkung auf die Tagesschläfrigkeit und die Lebensqualität wurden mittels der Fragebögen Epworth Sleepiness Scale (ESS) und Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) objektiviert.

Die Studie wurde an Patienten mit einem moderaten bis schwergradigen OSAS (AHI 40,1/h) durchgeführt. Das Ausgangsschlafprofil des Studienkollektives erwies eine reduzierte Schlafeffizienz infolge einer stark ausgeprägten Schlaffragmentierung mit stark erhöhten Arousal-Index-Werten (44,9/h), wobei die respiratorische Komponente führend war. Die Makrostruktur des Schlafes war dementsprechend durch eine Verringerung des Tief- und Traumschlafanteils zugunsten einer Verlängerung des Leichtschlafanteils charakterisiert. Unter den Studienteilnehmern fand sich eine statistisch nicht signifikante Tendenz zur stärkeren

Beeinträchtigung der Schlafeffizienz (80,7 vs. 86,2 %, $p = 0,084$), Schlafarchitektur (N-REM-1 15,1 vs. 10 %, $p = 0,237$ bzw. N-REM-3 4,2 vs. 6,2 %, $p = 0,849$) und des AHI (49,8/h vs. 32,4/h, $p = 0,324$) in den CPAP-Gruppen im Vergleich zum A-Flex-Studienarm.

Beide Beatmungsmodalitäten führten zu einer gleichwertigen Verbesserung der Atmungsstörung (AHI 4,3/h unter CPAP vs. 2,4/h unter A-Flex, $p = 0,158$), der Schlaffragmentierung (Arousal Index 18,6/h vs. 16,8/h, $p = 0,443$) und Normalisierung der Schlafstruktur (N-REM-1 7,3 %, $p = 0,994$ bzw. N-REM-3 8,2 %, $p = 0,764$).

Die Komfortsteigerung unter A-Flex erbrachte keine signifikante Verlängerung der Nutzungsdauer im Vergleich zum konventionellen CPAP (4,2 vs. 5,4 h/Nacht, $p = 0,197$).

Initial höhere ESS- und niedrigere FOSQ-Werte und somit eine stärkere subjektive Einschlafneigung am Tage und dadurch stärkere Beeinträchtigung der Lebensqualität wurden in den beiden CPAP-Gruppen im Gegensatz zum A-Flex-Studienarm festgestellt. Trotzdem wurden mit beiden Beatmungsmodalitäten Normwerte für ESS (7,8 vs. 7,6 Punkte, $p = 0,313$) sowie für FOSQ (18 vs. 17,9 Punkte, $p = 0,747$) erreicht. Die Analyse der acht Einzelfragen der ESS sowie der FOSQ-Subskalen ergab eine partielle Überlegenheit von CPAP gegenüber A-Flex. In Anbetracht der Tendenz zu initial höheren ESS- und niedrigeren FOSQ-Werten in den CPAP-Gruppen im Gegensatz zum A-Flex-Studienarm sind diese Befunde von fraglicher klinischer Bedeutung.

Der fehlende Compliancevorteil unter A-Flex könnte auf die Tendenz zu einer initial stärker ausgeprägten Beeinträchtigung der Schlafqualität und der Tagesbefindlichkeit in den CPAP-Gruppen zurückzuführen sein.

Bei der Untersuchung des gesamten Patientenkollektivs ($N = 168$) der multizentrischen Studie (52) stellte sich A-Flex uniform zu unseren Ergebnissen als gleichwertig, aber nicht überlegen bezüglich der Effektivität, Therapietreue und funktionellen Ergebnisse im Vergleich zum konventionellen CPAP dar. Zukünftige Arbeiten sind notwendig, um Patientengruppen zu identifizieren, die von dem Einsatz des innovativen Druckzufuhrmusters besonders profitieren.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- (1) EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992 April; 15(2): 173 – 84.
- (2) Aloia MS, Di DL, Ilniczky N, Perlis ML, Greenblatt DW, Giles DE. Improving compliance with nasal CPAP and vigilance in older adults with OAHs. *Sleep Breath* 2001; 5(1): 13 – 21.
- (3) Aloia MS, Stanchina M, Arnedt JT, Malhotra A, Millman RP. Treatment adherence and outcomes in flexible vs standard continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2005 June; 127(6): 2085 – 93.
- (4) Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, Schulzer M, Malhotra M, Jung D et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep* 2004 March 15; 27(2): 249 – 53.
- (5) Bakker J, Campbell A, Neill A. Randomized controlled trial comparing flexible and continuous positive airway pressure delivery: effects on compliance, objective and subjective sleepiness and vigilance. *Sleep* 2010 April 1; 33(4): 523 – 9.
- (6) Ballard RD, Gay PC, Strollo PJ. Interventions to improve compliance in sleep apnea patients previously non-compliant with continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med* 2007 December 15; 3(7): 706 – 12.
- (7) Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006 April; 37(4): 967 – 72.
- (8) Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007 August; 50(2): 417 – 23.
- (9) Berry RB. Improving CPAP compliance - man more than machine. *Sleep Med* 2000 July 1; 1(3): 175 – 8.
- (10) Berthon-Jones M. Feasibility of a self-setting CPAP machine. *Sleep* 1993 December; 16(8 Suppl): 120 – 121.
- (11) Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 1999; 66(5): 440 – 7.
- (12) Bolitschek J, Schmeiser-Rieder A, Schobersberger R, Rosenberger A, Kunze M, Aigner K. Impact of nasal continuous positive airway pressure treatment on quality of life in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1998 April; 11(4): 890 – 4.

- (13) Borys JM, Boute D. Obstructive sleep apnea syndrome: a frequent complication of obesity. *Biomed Pharmacother* 1994; 48(3-4): 137 – 41.
- (14) Buttner A, Feier C, Galetke W, Ruhle K. Ein Fragebogen zur Erfassung der funktionellen Auswirkungen der Tagesschläfrigkeit auf die Lebensqualität beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. *Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ)*. *Pneumologie* 2008 September; 62(9): 548 – 52.
- (15) Buttner A, Ruhle KH. Lebensqualität vor und unter nCPAP. *Pneumologie* 2004 September; 58(9): 651 – 9.
- (16) Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De IC-M, I, Perez-Ronchel J, De I, V et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005 August; 128(2): 624 – 33.
- (17) Chan AS, Lee RW, Cistulli PA. Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. *Proc Am Thorac Soc* 2008 February 15; 5(2): 179 – 84.
- (18) Chervin RD, Theut S, Bassetti C, Aldrich MS. Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep* 1997 April; 20(4): 284 – 9.
- (19) Collop NA, Block AJ, Hellard D. The effect of nightly nasal CPAP treatment on underlying obstructive sleep apnea and pharyngeal size. *Chest* 1991 April; 99(4): 855 – 60.
- (20) D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure--a prospective study. *Chest* 1999 January; 115(1): 123 – 9.
- (21) d'Ortho MP, Grillier-Lanoir V, Levy P, Goldenberg F, Corriger E, Harf A et al. Constant vs. automatic continuous positive airway pressure therapy: home evaluation. *Chest* 2000 October; 118(4): 1010 – 7.
- (22) Dolan DC, Okonkwo R, Gfullner F, Hansbrough JR, Strobel RJ, Rosenthal L. Longitudinal comparison study of pressure relief (C-Flex) vs. CPAP in OSA patients. *Sleep Breath* 2009 March; 13(1): 73 – 7.
- (23) Drake CL, Day R, Hudgel D, Stefadu Y, Parks M, Syron ML et al. Sleep during titration predicts continuous positive airway pressure compliance. *Sleep* 2003 May 1; 26(3): 308 – 11.
- (24) Duchna HW. Schlafbezogene Atmungsstörung - Neuauflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine (AASM). *Pneumologie* 2006; 60(9): 568 – 75.
- (25) Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994 March 5; 343(8897): 572 – 5.

- (26) Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1994 March; 49(3): 263 – 6.
- (27) Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003 February; 7(1): 81 – 99.
- (28) Ficker JH, Muller D, Wiest G, Lehnert G, Dertinger SH, Katalinic A et al. Nasale CPAP-Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mit expiratorischer Druckreduktion: Eine prospektive randomisierte Untersuchung zur Akzeptanz der Behandlung während der Therapieeinleitung. *Pneumologie* 1997 June; 51(6): 586 – 91.
- (29) Fletcher EC, Lockett RA. The effect of positive reinforcement on hourly compliance in nasal continuous positive airway pressure users with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991 May; 143(5 Pt 1): 936 – 41.
- (30) Galetke W, Anduleit N, Richter K, Stieglitz S, Randerath WJ. Comparison of automatic and continuous positive airway pressure in a night-by-night analysis: a randomized, crossover study. *Respiration* 2008; 75(2): 163 – 9.
- (31) Gay PC, Herold DL, Olson EJ. A randomized, double-blind clinical trial comparing continuous positive airway pressure with a novel bilevel pressure system for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2003 November 1; 26(7): 864 – 9.
- (32) Gentina T, Bout JC, Douay B, Fortin F, Herengt F. Comparison between automatic and a novel fixed positive airway pressure therapy studying quality of life and sleep architecture in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine* 2005; (6S2): 137.
- (33) Gentina T, Fortin F, Douay B, Dernis JM, Herengt F, Bout JC et al. Auto bi-level with pressure relief during exhalation as a rescue therapy for optimally treated obstructive sleep apnoea patients with poor compliance to continuous positive airways pressure therapy--a pilot study. *Sleep Breath* 2011 January; 15(1): 21 – 7.
- (34) Guilleminaut C, Bassiri A. Clinical Features and Evaluation of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome and the Upper Airway Resistance Syndrome. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Elsevier Saunders; 2005; Section 12; Chapter 87; 1043 – 1052.
- (35) Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; (167 (8)): 757 – 64.
- (36) Hardinge FM, Pitson DJ, Stradling JR. Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airways pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 1995 October; 89(9): 617 – 20.
- (37) Hein H, Magnussen H. Literaturdaten schlafmedizinischer Untersuchungen von Kontrollpatienten. *Somnologie* 2003; (7): 28 – 34.

- (38) Hers V, Liistro G, Dury M, Collard P, Aubert G, Rodenstein DO. Residual effect of nCPAP applied for part of the night in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1997 May; 10(5): 973 – 6.
- (39) Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 1999 April; 159(4 Pt 1): 1096 – 100.
- (40) Hudgel DW, Fung C. A long-term randomized, cross-over comparison of auto-titrating and standard nasal continuous airway pressure. *Sleep* 2000 August 1; 23(5): 645 – 8.
- (41) Hui DS, Choy DK, Li TS, Ko FW, Wong KK, Chan JK et al. Determinants of continuous positive airway pressure compliance in a group of Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2001 July; 120(1): 170 – 6.
- (42) Hukins C. Comparative study of autotitrating and fixed-pressure CPAP in the home: a randomized, single-blind crossover trial. *Sleep* 2004 December 15; 27(8): 1512 – 7.
- (43) Iber C, Anconi-Israel S., Chesson A., Quan S.F., American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. 2nd ed. Westchester, Illinois: 2007.
- (44) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991 December; 14(6): 540 – 5.
- (45) Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992 August; 15(4): 376 – 81.
- (46) Juhasz J, Becker H, Cassel W, Rostig S, Peter JH. Proportional positive airway pressure: a new concept to treat obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2001 March; 17(3): 467 – 73.
- (47) Konermann M, Sanner BM, Vyleta M, Laschewski F, Groetz J, Sturm A et al. Use of conventional and self-adjusting nasal continuous positive airway pressure for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome: a comparative study. *Chest* 1998 March; 113(3): 714 – 8.
- (48) Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Getsy JE, Schuett JS, Henry JN et al. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993 May; 147(5): 1162 – 8.
- (49) Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993 April; 147(4): 887 – 95.
- (50) Krieger J. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea patients and nonapneic snorers. *Sleep* 1992 December; 15(6 Suppl): 42 – 46.

- (51) Krieger J, Kurtz D, Petiau C, Sforza E, Trautmann D. Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep* 1996 November; 19(9 Suppl): 136 – 143.
- (52) Kushida CA, Berry RB, Blau A, Crabtree T, Fietze I, Kryger MH et al. Positive airway pressure initiation: a randomized controlled trial to assess the impact of therapy mode and titration process on efficacy, adherence, and outcomes. *Sleep* 2011 August; 34(8): 1083 – 92.
- (53) Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2008 April 15; 4(2): 157 – 71.
- (54) Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006 March 1; 29(3): 375 – 80.
- (55) Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr. et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005 April 1; 28(4): 499 – 521.
- (56) Leidag M, Hader C, Keller T, Meyer Y, Rasche K. Mask leakage in continuous positive airway pressure and C-Flex. *J Physiol Pharmacol* 2008 December; 59 Suppl 6: 401 – 6.
- (57) Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Ebdon P. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2004 February 1; 27(1): 134 – 8.
- (58) Lloberes P, Ballester E, Montserrat JM, Botifoll E, Ramirez A, Reolid A et al. Comparison of manual and automatic CPAP titration in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 December; 154(6 Pt 1): 1755 – 8.
- (59) Marrone O, Insalaco G, Bonsignore MR, Romano S, Salvaggio A, Bonsignore G. Sleep structure correlates of continuous positive airway pressure variations during application of an autotitrating continuous positive airway pressure machine in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002 March; 121(3): 759 – 67.
- (60) Marrone O, Resta O, Salvaggio A, Giliberti T, Stefano A, Insalaco G. Preference for fixed or automatic CPAP in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2004 May; 5(3): 247 – 51.
- (61) Marshall NS, Neill AM, Campbell AJ. Randomised trial of compliance with flexible (C-Flex) and standard continuous positive airway pressure for severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008 November; 12(4): 393 – 6.
- (62) Massie CA, Hart RW, Peralez K, Richards GN. Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea patients using continuous positive airway pressure. *Chest* 1999 August; 116(2): 403 – 8.

- (63) Massie CA, McArdle N, Hart RW, Schmidt-Nowara WW, Lankford A, Hudgel DW et al. Comparison between automatic and fixed positive airway pressure therapy in the home. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 January 1; 167(1): 20 – 3.
- (64) Mayer G, Fietze I, Fischer J, Penzel T, Riemann F, Rodenbeck A et al. S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2009; 13(1): 4 – 160.
- (65) McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 April; 159(4 Pt 1): 1108 – 14.
- (66) Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 April 15; 173(8): 910 – 6.
- (67) Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, Rolland N, Henderick C, Saily JC et al. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J* 1998 July; 12(1): 185 – 92.
- (68) Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ et al. Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 1994 February; 105(2): 429 – 33.
- (69) Meurice JC, Marc I, Series F. Efficacy of auto-CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 February; 153(2): 794 – 8.
- (70) Meurice JC, Paquereau J, Denjean A, Patte F, Series F. Influence of correction of flow limitation on continuous positive airway pressure efficiency in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998 May; 11(5): 1121 – 7.
- (71) Meurice JC, Paquereau J, Neau JP, Caron F, Dore P, Ingrand P et al. Long-term evolution of daytime somnolence in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome treated by continuous positive airway pressure. *Sleep* 1997 December; 20(12): 1162 – 6.
- (72) Mills PJ, Kennedy BP, Loreda JS, Dimsdale JE, Ziegler MG. Effects of nasal continuous positive airway pressure and oxygen supplementation on norepinephrine kinetics and cardiovascular responses in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2006 January; 100(1): 343 – 8.
- (73) Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2008 January 1; 31(1): 141 – 7.
- (74) Nilius G, Happel A, Domanski U, Ruhle KH. Pressure-relief continuous positive airway pressure vs constant continuous positive airway pressure: a comparison of efficacy and compliance. *Chest* 2006 October; 130(4): 1018 – 24.

- (75) Nolan GM, Doherty LS, Mc Nicholas WT. Auto-adjusting versus fixed positive pressure therapy in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Sleep* 2007 February 1; 30(2): 189 – 94.
- (76) Nosedá A, Jann E, Hoffmann G, Linkowski P, Kerkhofs M. Compliance with nasal continuous positive airway pressure assessed with a pressure monitor: pattern of use and influence of sleep habits. *Respir Med* 2000 January; 94(1): 76 – 81.
- (77) Nosedá A, Kempnaers C, Kerkhofs M, Braun S, Linkowski P, Jann E. Constant vs auto-continuous positive airway pressure in patients with sleep apnea hypopnea syndrome and a high variability in pressure requirement. *Chest* 2004 July; 126(1): 31 – 7.
- (78) Nosedá A, Kempnaers C, Kerkhofs M, Houben JJ, Linkowski P. Sleep apnea after 1 year domiciliary nasal-continuous positive airway pressure and attempted weight reduction. Potential for weaning from continuous positive airway pressure. *Chest* 1996 January; 109(1): 138 – 43.
- (79) Nussbaumer Y, Bloch KE, Genser T, Thurnheer R. Equivalence of autoadjusted and constant continuous positive airway pressure in home treatment of sleep apnea. *Chest* 2006 March; 129(3): 638 – 43.
- (80) Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003 March 10; 163(5): 565 – 71.
- (81) Pearce DC, Cadilhac DA, Pierce RJ, Thrift AG, David S, Donnan GA. Estimating the prevalence of sleep-disordered breathing in community-based, long-term stroke survivors using a validated predictive model. *Cerebrovasc Dis* 2008; 26(4): 441 – 6.
- (82) Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999 October; 160(4): 1124 – 9.
- (83) Pieters T, Collard P, Aubert G, Dury M, Delguste P, Rodenstein DO. Acceptance and long-term compliance with nCPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1996 May; 9(5): 939 – 44.
- (84) Popescu G, Latham M, Allgar V, Elliott MW. Continuous positive airway pressure for sleep apnoea/hypopnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use. *Thorax* 2001 September; 56(9): 727 – 33.
- (85) Randerath WJ, Schraeder O, Galetke W, Feldmeyer F, Ruhle KH. Autoadjusting CPAP therapy based on impedance efficacy, compliance and acceptance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 March; 163(3 Pt 1): 652 – 7.
- (86) Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H. Acceptance of CPAP therapy for sleep apnea. *Chest* 1991 October; 100(4): 1019 – 23.

- (87) Redline S, Kirchner HL, Quan SF, Gottlieb DJ, Kapur V, Newman A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med* 2004 February 23; 164(4): 406 – 18.
- (88) Reeves-Hoche MK, Hudgel DW, Meck R, Witteman R, Ross A, Zwillich CW. Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995 February; 151(2 Pt 1): 443 – 9.
- (89) Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 January; 149(1): 149 – 54.
- (90) Resta O, Carratu P, Depalo A, Giliberti T, Ardito M, Marrone O et al. Effects of fixed compared to automatic CPAP on sleep in Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004 July; 61(3): 153 – 6.
- (91) Richard J.Schwab, Samuel T.Kuna, John E.Remmers. Anatomy and Physiology of Upper Airway Obstruction. In: Meir H.Kryger, Thomas Roth, William C.Dement, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 4 ed. Elsevier Saunders; 2005; Section 12; Chapter 82; 983 – 1000.
- (92) Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. *Sleep* 2007 May 1; 30(5): 635 – 40.
- (93) Rodenstein DO. Automatically controlled continuous positive airway pressure. A bright past, a dubious future. *Eur Respir J* 2000 June; 15(6): 985 – 7.
- (94) Rühle KH, Feier C, Galetke W, Büttner A, Nilius G. Analyse der 8 Fragen (Items) der Epworth-Sleepiness-Scale. *Somnologie* 2005; 9(3): 154 – 8.
- (95) Sanders MH, Kern N. Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest* 1990 August; 98(2): 317 – 24.
- (96) Sanders MH, Montserrat JM, Farre R, Givelber RJ. Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc* 2008 February 15; 5(2): 161 – 72.
- (97) Seneviratne U, Puvanendran K. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: prevalence, severity, and predictors. *Sleep Med* 2004 July; 5(4): 339 – 43.
- (98) Series F, Marc I. Effects of inspiratory and expiratory positive pressure difference on airflow dynamics during sleep. *J Appl Physiol* 1998 November; 85(5): 1855 – 62.
- (99) Sforza E, Lugaresi E. Daytime sleepiness and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients: effects of chronic treatment and 1-night therapy withdrawal. *Sleep* 1995 April; 18(3): 195 – 201.

- (100) Sin DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest* 2002 February; 121(2): 430 – 5.
- (101) Smith I, Lasserson TJ. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD003531.
- (102) Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement. *Circulation* 2008 September 2; 118(10): 1080 – 111.
- (103) Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008 July; 29(13): 1662 – 9.
- (104) Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981 April 18; 1(8225): 862 – 5.
- (105) Teofilo Lee-Chiong Jr. Basic Science of Sleep. In: Oxford University Press I, editor. *Sleep Medicine: Essentials and Review*. New York: 2008; Chapter 1; 1 – 34.
- (106) Teofilo Lee-Chiong Jr. Sleep-Related Breathing Disorders. In: Oxford University Press I, editor. *Sleep Medicine: Essentials and Review*. New York: 2008; Chapter 5; 173 – 241.
- (107) Teschler H, Berthon-Jones M, Thompson AB, Henkel A, Henry J, Konietzko N. Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996 September; 154(3 Pt 1): 734 – 40.
- (108) Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servoventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001 August 15; 164(4): 614 – 9.
- (109) Teschler H, Wessendorf TE, Farhat AA, Konietzko N, Berthon-Jones M. Two months auto-adjusting versus conventional nCPAP for obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000 June; 15(6): 990 – 5.
- (110) Trumm A, Sanner B, Klewer J. Der Einfluss einer Langzeit-nCPAP-Therapie auf die Lebensqualität von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. *Somnologie* 1998; (2 (Suppl. 1)): 16.
- (111) Vennelle M, White S, Riha RL, Mackay TW, Engleman HM, Douglas NJ. Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep* 2010 February 1; 33(2): 267 – 71.

- (112) Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Sodero J, Potolicchio SJ. Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 1990 January; 97(1): 33 – 8.
- (113) Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008 February 15; 5(2): 173 – 8.
- (114) Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep* 1997 April; 20(4): 278 – 83.
- (115) Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, Maislin G, Chugh DK, Lyon K et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 1997 October; 20(10): 835 – 43.
- (116) Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007 June 1; 30(6): 711 – 9.
- (117) Weeß H.-G. Die schlafmedizinische Untersuchung im Schlaflabor. *PiD- Psychotherapie im Dialog* 2009; (2): 150 - 6.
- (118) Wenzel M, Kerl J, Dellweg D, Barchfeld T, Wenzel G, Kohler D. Exspiratorische Druckabsenkung (C-Flex) versus konstantem CPAP in der Therapie schlafbezogener obstruktiver Atemstörungen. *Pneumologie* 2007 November; 61(11): 692 – 5.
- (119) Won CH, Li KK, Guilleminault C. Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillomandibular surgery. *Proc Am Thorac Soc* 2008 February 15; 5(2): 193 – 9.
- (120) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993 April 29; 328(17): 1230 – 5.
- (121) Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 May 1; 165(9): 1217 – 39.
- (122) Zahn A. Schlafforschung: Geschichte und Aktualitäten. *Reflexe- Zeitschrift für physikalische Therapie* 2008; 135: 5 – 6.
- (123) Zimmerman ME, Arnedt JT, Stanchina M, Millman RP, Aloia MS. Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 2006 December; 130(6): 1772 – 8.

Internetadressen:

- (124) <http://www.healthcare.philips.com/main/homehealth/sleep/flexfamily/aflex.wpd>

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Polina Dimitrova, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **Vergleich der Langzeiteffektivität und Compliance einer CPAP-, APAP- und Pressure-relief-APAP-Therapie bei OSAS** 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 Betreuer 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

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Polina Dimitrova hatte folgenden Anteil an folgender Publikation:

Penzel T., Dimitrova P., Berry R. B., Blau A., Crabtree T., Fietze I., Kushida C. A., Kryger M. H., Kuna S. T., Pegram G. V. Comparison of Efficacy, Adherence and Functional Outcomes with Automatically-adjusted Positive Airway Pressure with A-Flex. Sleep Medicine 12, Suppl. 1, 2011, S. 44.

Beitrag im Einzelnen:

Der Arbeitsbeitrag bei der Verfassung und statistischen Analyse betrug fünfzig Prozent bzw. achtzig Prozent bei der Erstellung und Datenerhebung. Erstellung des Posters für das 4th International Congress of WASM, 2011.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Penzel T., Dimitrova P., Berry R. B., Blau A., Crabtree T., Fietze I., Kushida C. A., Kryger M. H., Kuna S. T., Pegram G. V. Comparison of Efficacy, Adherence and Functional Outcomes with Automatically-adjusted Positive Airway Pressure with A-Flex. *Sleep Medicine* 12, Suppl. 1, 2011, S. 44.

Danksagung

Mein Dank gilt allen voran Herrn Prof. T. Penzel, meinem Doktorvater, sowie Herrn Prof. I. Fietze, dem Leiter des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité. Beide haben diese Arbeit durch wertvolle Hinweise und Gespräche in allen Phasen mit motivierendem Sachverstand unterstützt.

Frau Dipl.-Psych. S. Zimmermann und Herrn Dr. med. A. Blau sei für die hervorragende Betreuung und die ständige Diskussions- und Hilfsbereitschaft bei der Veröffentlichung der Ergebnisse herzlich gedankt. Besonderen Dank an Frau Dipl.-Psych. S. Zimmermann für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Ebenfalls möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, viele wertvolle Anregungen und stete Hilfsbereitschaft bedanken, ohne die die Durchführung des Forschungsvorhabens nicht möglich gewesen wäre. Ganz besonders danke ich Frau B. Diecker und Dipl.-Ing. M. Glos.

Ein sehr herzlicher Dank gilt Frau T. Eichenauer und meiner Familie, die alle auf ihre Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.