

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und
Angiologie
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Milde Schlafapnoe als Risikofaktor für arterielle Hypertonie
und Herz-Kreislaufkrankungen
SHIP-Trend

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Carmen Irma Garcia

aus Bautzen

Datum der Promotion: 10.03.2017

Inhaltsverzeichnis

1 ZUSAMMENFASSUNG	4
2 ABSTRAKT	6
2.1 ABSTRAKT DEUTSCH	6
2.2 ABSTRAKT ENGLISCH	7
3 EINLEITUNG	8
3.1 DIE OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE	8
3.2 ARTERIELLE HYPERTONIE	14
3.3 ZUSAMMENHANG OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE UND HYPERTONIE	18
3.4 MILDE OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE UND DAS KARDIOVASKULÄRE RISIKO	21
3.5 SHIP-TREND	22
3.6 COMMUNITY MEDICINE RESEARCH NETWORK	22
3.7 ZIEL DER STUDIE	22
4 METHODEN	24
4.1 STUDIEN-TEILNEHMER	24
4.2 DATENERHEBUNG	24
4.3 SHIP-TREND-BASELINE-UNTERSUCHUNG	25
4.4 SICHERUNG DER DATENQUALITÄT	26
4.5 SCHLAFFRAGEBÖGEN	27
4.6 DIE ÜBERWACHTE POLYSOMNOGRAPHIE	29
4.7 DATENANALYSE	31
4.8 STATISTIK	32
5 ERGEBNISSE	34

5.1 DESKRIPTIVE STATISTIK	34
5.2 SCHLAFAPNOE UND DAS KARDIOVASKULÄRE RISIKO	39
5.3 DER SUBJEKTIVE SCHLAF	46
5.4 DER OBJEKTIVE SCHLAF / DIE ERGEBNISSE DER POLYSOMNOGRAPHIE	50
6 DISKUSSION	52
6.1 PRÄVALENZ DER SCHLAFAPNOE	52
6.2 MILDE OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE UND HERZKREISLAUFERKRANKUNGEN	53
6.3 OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE, KARDIOVASKULÄRES RISIKO UND CONFOUNDER	55
6.4 OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE	56
6.5 KONSEQUENZEN	57
6.6 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER STUDIE	58
6.7 FAZIT	59
7 LITERATURVERZEICHNIS	61
8. ANHANG	73
8.1 ERGÄNZENDE TABELLEN	73
8.2 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	80
8.3 TABELLENVERZEICHNIS	81
8.4 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	82
8.5 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG/ANTEILSERKLÄRUNG	83
8.6 LEBENSLAUF	84
8.7 PUBLIKATIONSLISTE	86
8.8 DANKSAGUNG	88

1 Zusammenfassung

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern und koronarer Herzerkrankung leiden deutlich häufiger unter obstruktiver Schlafapnoe (OSA) als die Allgemeinbevölkerung. Bis zu 50% der Patienten dieser Risikogruppen weisen eine therapiebedürftige Schlafapnoe auf. Die OSA stellt die häufigste Form einer schlafbezogenen Atmungsstörung dar, ist ein unabhängiger Risikofaktor für die arterielle Hypertonie und die häufigste sekundäre Ursache für diese. Bleibt sie unbehandelt, zeigt sich bei moderater bis schwerer Ausprägung der Schlafapnoe eine erhöhte Mortalität und ein hohes Herzkreislaufisiko. Daten der Todesursachenstatistik zeigen, dass die Mortalität für kardiovaskuläre Erkrankungen in Deutschland in den letzten Jahren gesunken ist. Jedoch gibt es innerhalb Deutschlands ein Nord-Süd-Gefälle mit einer höheren Mortalität im Norden des Landes. Ähnliche Ergebnisse zeigen sich für die arterielle Hypertonie, welche den entscheidenden Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität darstellt. Dabei wurde bei bisherigen Studien die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe nicht berücksichtigt. Im Rahmen der SHIP-Trend-Kohorte (SHIP = Study of Health in Pomerania) wurden das Vorkommen der obstruktiven Schlafapnoe in der Region Vorpommern sowie allgemeine Risikofaktoren und Komorbiditäten erhoben. Der Fokus dieser Arbeit liegt auf dem Zusammenhang zwischen Herzkreislaufisiko und einer milden Ausprägung der Schlafapnoe.

Eine repräsentative Stichprobe von 8.016 Personen zwischen 20 und 79 Jahren wurde anhand der Melderegister zufällig ausgewählt. 4.420 erklärten sich dazu bereit, an der Studie teilzunehmen. Davon stimmten 1.246 einer freiwilligen Zusatzuntersuchung, der nächtlichen Polysomnographie im Schlaflabor zu. Die Teilnehmer erhielten zusätzlich Fragebögen zur Insomnie, zum Restless Legs-Syndrom sowie zur Tagesschläfrigkeit.

1.209 Personen konnten letztendlich in die Berechnungen einbezogen werden. Jeder zweite Studienteilnehmer, der sich im Schlaflabor untersuchen ließ, weist eine schlafbezogene Atmungsstörung auf (n=604), d.h. mindestens fünf Atemaussetzer pro Stunde Schlaf. 26,2% (n=317) der Teilnehmer, also jeder Vierte, leidet unter einer milden Form der Schlafapnoe. Eine milde Schlafapnoe ist durch fünf bis 15 Atemaussetzer pro Stunde Schlaf definiert. Die Personen mit milder Schlafapnoe sind neun Jahre älter (47 vs. 56 Jahre, $p < 0,0001$), vornehmlich männlich (61% vs.

Frauen 39%, $p < 0,0001$) und haben einen höheren BMI (26,6 vs. 29,5 kg/m², $p < 0,0001$). Im Vergleich zur gesunden Gruppe leiden Personen mit einer milden Schlafapnoe häufiger unter arterieller Hypertonie (54% vs. 35,4%, $p = 0,001$). Im korrigierten Model für Alter, Geschlecht und BMI zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied. Auffällig ist, dass weitere kardiovaskuläre Erkrankungen in der Gruppe mit milder Schlafapnoe statistisch signifikant häufiger auftreten, wie Diabetes mellitus (12,7% vs. 5,6%, $p = 0,001$), Herzinsuffizienz (3,8% vs. 1,3%, $p = 0,035$), Angina pectoris (10,8% vs. 5,8%, $p = 0,026$) als Symptom der koronaren Herzerkrankung und Myokardinfarkt (3,5% vs. 1%, $p = 0,013$). Eine logistische Regressionsanalyse war hier aufgrund der dafür zu geringen Fallzahlen nicht sinnvoll.

Wir konnten erstmals nachweisen, dass die Schlafapnoe in Deutschland ähnlich prävalent ist, wie in den USA oder anderen Ländern, in denen populationsbasierte Studien durchgeführt wurden. Eine mögliche Limitation der Studie ist, dass gerade die Personen, die schnarchen und/oder müde sind, sich für die Schlaflabor-Zusatzuntersuchung in Greifswald gemeldet haben, und somit eine falsch hohe Prävalenz gemessen wurde. Unabhängig davon stellt sich bei weltweit steigenden Prävalenzzahlen die Frage, ob eine milde Schlafapnoe überhaupt eine klinische Relevanz hat. Vor allem, wenn man bedenkt, dass Patienten mit milder Schlafapnoe eine schlechte Compliance gegenüber einer Überdrucktherapie (CPAP) aufweisen. Erfolgsversprechende Therapiealternativen zur CPAP-Therapie gibt es kaum. Daher sollte man sich auch aus ökonomischer Sicht fragen, ob der Aufwand und die Kosten gerechtfertigt sind Patienten mit milder Schlafapnoe zu behandeln. Wir konnten zeigen, dass das kardiovaskuläre Risiko der milden Schlafapnoe erstaunlich hoch ist. Bisher scheiterten andere Studien für die milde Schlafapnoe eine Therapiebedürftigkeit nachzuweisen. Jedoch zeigt sich hier nicht nur für die arterielle Hypertonie, sondern auch für begleitende kardiovaskuläre Risikofaktoren eine signifikant erhöhte Prävalenz in der Gruppe mit milder Schlafapnoe. Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und BMI spielen eine Rolle. Es fehlen große randomisierte kontrollierte Studien um einen direkten Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und milder Schlafapnoe zu objektivieren. Bei Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil sollte dennoch frühzeitig an eine Schlafapnoe gedacht und diese niederschwellig therapiert werden.

2 Abstrakt

2.1 Abstrakt Deutsch

SHIP-Trend ist ein Studienprojekt in Mecklenburg-Vorpommern, bei dem im Zeitraum von 2008 bis 2012 Teilnehmer zwischen 20 und 79 Jahren eingeschlossen wurden. Bereits 1990 begann die erste populationsbasierte Study of Health in Pomerania (SHIP). Ziel dieser Studien ist es, die Inzidenz, Prävalenz sowie die Interaktion von kardiovaskulären Erkrankungen und ihren Risikofaktoren zu untersuchen. Die Mortalität im Norden Deutschlands ist signifikant erhöht, die Prävalenz der arteriellen Hypertonie ebenfalls. Prävalenzdaten zur Rolle der schlafbezogenen Atmungsstörung als unabhängigen Risikofaktor der arteriellen Hypertonie fehlen jedoch.

Im Rahmen der SHIP-Trend nahmen 1.249 Personen freiwillig an einer Zusatzuntersuchung, der kardiorespiratorischen Polysomnographie, teil. Neben einem ausführlichen computergestützten Interview wurden die Teilnehmer ausgedehnten internistischen Untersuchungen sowie einem Ganzkörper-MRT unterzogen. Die Studienteilnehmer im Schlaflabor erhielten noch zusätzlich Fragebögen zum Restless Legs Syndrom (RLS-DI), zur Insomnie (ISI, PSQI) sowie zur Tagesschläfrigkeit (ESS).

1.209 Personen erfüllten die Qualitätskriterien und konnten in die Analysen eingeschlossen werden, davon waren 650 Männer und 559 Frauen. Das mittlere Alter der Kohorte lag bei 53 Jahren, der mittlere BMI bei 28,5, die Prävalenz der Hypertonie lag bei 48,1%. Bei 604 Teilnehmern (50%) konnte eine Schlafapnoe nachgewiesen werden. Personen, die unter Schlafapnoe leiden, sind signifikant häufiger männlich, älter und haben einen höheren BMI. Personen mit einer milden Schlafapnoe leiden zudem statistisch signifikant häufiger unter Diabetes mellitus (12,7% vs. 5,6%, $p=0,001$), Herzinsuffizienz (3,8% vs. 1,3%, $p=0,035$), Angina pectoris (10,8% vs. 5,8%, $p=0,026$), Myokardinfarkt (3,5% vs. 1%, $p=0,013$) und arterieller Hypertonie (54% vs. 35,4%, $p=0,001$).

Das kardiovaskuläre Risiko der milden Schlafapnoe ist erstaunlich hoch, jedoch spielen andere Risikofaktoren ebenfalls eine entscheidende Rolle. Anhand der aktuell vorliegenden Daten sollte die milde Schlafapnoe bei Risikogruppen stärkere Beachtung finden und niederschwellig behandelt werden. Dazu sind eine

personalisierte Medizin und ein interdisziplinärer Ansatz erforderlich.

2.2 Abstrakt Englisch

A population based cohort study has been initiated in the 1990s project in the northeastern part of Germany (Study of Health in Pomerania - SHIP). The goal was to assess incidence, prevalence and interactions of cardiovascular disorders and their risk factors. Within this framework a new cohort, SHIP-Trend, started in September 2008.

4.420 people were recruited. This is the first study in Germany where all participants were invited for an in-lab cardiorespiratory polysomnography. 1.249 persons completed the sleep study and 1.209 fulfilled all quality criteria. We investigated the association of mild sleep disordered breathing and cardiovascular risk in Western Pomerania. Subject age is between 20 and 79 years. Subjects underwent polysomnography, whole body MRI, echocardiography, sonography of inner organs, and a long questionnaire including special sleep questionnaires: ESS, PSQI, RLS-DI and ISI.

650 are men and 559 women. Half of the people (n=604, 50%) had an AHI above 5/h. The group with mild sleep apnea had been male, older and more obese than the healthy group. Persons with mild sleep apnea suffered statistically significant more from diabetes mellitus (12,7% vs. 5,6%, p=0,001), heart failure (3,8% vs. 1,3%, p=0,035), angina pectoris (10,8% vs. 5,8%, p=0,026), myocardial infarction (3,5% vs. 1%, p=0,013) and arterial hypertension (54% vs. 35,4%, p=0,001). After adjusting sex, BMI and age people with mild sleep apnea had no higher prevalence of arterial hypertension.

The aim was to clarify if mild sleep apnea needs to be treated due to a higher cardiovascular risk. Most of the other studies until now failed to prove this. People with sleep apnea are at higher cardiovascular risk, but if the sleep apnea is the cause for higher mortality can not be clarified. But according to the results of this study we need to adapt therapy modalities and start treating people at higher risk more early with an interdisciplinary approach.

3 Einleitung

3.1 Die obstruktive Schlafapnoe

Definition

Die häufigste Form der schlafbezogenen Atmungsstörungen stellt die obstruktive Schlafapnoe (OSA) dar. Die obstruktive Schlafapnoe ist gekennzeichnet durch immer wiederkehrende Atemstillstände (Apnoen) oder Phasen einer inadäquaten flachen Atmung (Hypopnoe). Diese Atemereignisse sind bedingt durch einen Kollaps der Muskulatur im Rachenbereich, welcher durch eine nachlassende nervale Innervierung der Rachenmuskulatur im Schlaf hervorgerufen wird. Eine Apnoe ist gekennzeichnet durch eine Reduktion des Atemflusses um mehr als 90% für mindestens zehn Sekunden. Bei einer Hypopnoe ist der Atemfluss um mindestens 30% reduziert und die Sauerstoffsättigung fällt um mindestens 3% ab oder es sind zum Ende der Hypopnoe Arousal (=Weckreaktion) im EEG zu verzeichnen. Eine solche Weckreaktion wird vom Betroffenen selbst meist kaum bemerkt, führt jedoch zu einem fragmentierten Schlafprofil. Tief- und Traumschlafanteil sind meist deutlich reduziert (1, 2). Die obstruktive Schlafapnoe mit Tagesmüdigkeit oder Schläfrigkeit bzw. einem nicht-erholsamen Schlaf bezeichnet man als obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS).

Epidemiologie

Die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe ist weltweit hoch (siehe Abb. 1).

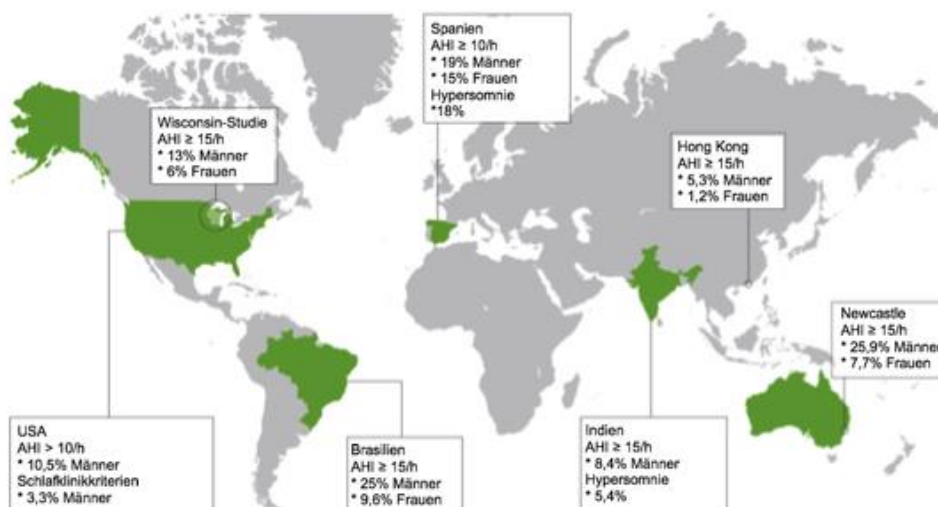


Abbildung 1: Die Prävalenz der Schlafapnoe weltweit, Adaptation von Levy (3)

Jedoch fehlen in Deutschland epidemiologische Daten zu schlafbezogenen Atmungsstörungen und ihren Komorbiditäten wie man Levy et al. 2015 entnehmen kann (3). Die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe wurde in Deutschland bisher nur geschätzt. In der ersten Meilenstein-Studie, der Wisconsin-Studie zu Beginn der 90er Jahre, konnte eine OSA ($AHI \geq 5/h$) bei 24% der Männer und 9% der Frauen nachgewiesen werden (4). Europäische Studien konnten bei 26% der Männer und 28% der Frauen einen $AHI \geq 5/h$ sowie bei 14% der Männer und 7% der Frauen einen $AHI \geq 15/h$ beobachten (3, 5, 6). Die Prävalenz der milden Schlafapnoe ist nicht bekannt. Ein weiterer Anstieg der schlafbezogenen Atmungsstörungen ist in den nächsten Jahren zu erwarten. Gründe für diese Entwicklung sind u.a. die gesteigerte Wahrnehmung schlafbezogener Atmungsstörungen, eine wachsende Anzahl an Menschen mit Übergewicht sowie eine insgesamt alternde Bevölkerung. Ein weiterer Punkt sind verbesserte und einfachere Screening- und Untersuchungsmethoden sowie die Ausbildung qualifizierter Untersucher (7). Vor allem bei Patienten mit kardiovaskulären Grunderkrankungen wird die Häufigkeit der schlafbezogenen Atmungsstörungen deutlich unterschätzt. So leiden 25% der Patienten mit Vorhofflimmern, 30%-60% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung, 45% der Patienten mit Bluthochdruck, 90% der Patienten mit schwer einstellbarem Bluthochdruck und 40-60% der Patienten mit Herzinsuffizienz unter einer schlafbezogenen Atmungsstörung (8-12).

Klassifikation

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen unterteilt man gemäß der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-3, International Classification of sleep disorders 3) in drei verschiedene Gruppen. Dazu gehören die obstruktive Schlafapnoe, die zentrale Schlafapnoe und das Hypoventilationssyndrom (5). Die Schlafapnoe wird anhand der Anzahl der Atemereignisse pro Stunde Schlaf (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI) in drei verschiedene Schweregrade eingeteilt. Unter fünf Atemaussetzer pro Stunde Schlaf gilt als normal. Fünf bis 14 Atemereignisse pro Stunde Schlaf werden als milde Schlafapnoe bezeichnet ($AHI 5 - 14/h$). 15 bis 29 Atemereignisse pro Stunde sind eine moderate Schlafapnoe ($AHI 15 - 29/h$). Eine schwere Schlafapnoe beginnt bei mindestens 30 Atemereignissen pro Stunde Schlaf ($AHI < 30/h$) (5, 13).

Pathophysiologie

Ziel der Atmungsregulation im Schlaf ist es, die Sauerstoffsättigung aufrecht zu erhalten, Kohlendioxid ausreichend abzuatmen und den Säure-Basen-Haushalt auszugleichen. Das Atemzentrum im Hirnstamm steuert die Atmung, welche unbewusst abläuft. Informationen gelangen über Chemorezeptoren (Sauerstoff- und Kohlendioxid abhängig), Dehnungsrezeptoren sowie Thermo- und Mechanorezeptoren in den Hirnstamm.

Prinzipiell funktioniert die chemosensorische Atemregulation im Schlaf und Wachzustand identisch. Jedoch verschieben sich im Schlaf die Sollwerte für den Kohlendioxidpartialdruck, so dass es physiologisch zum Auftreten von zentralen Atemereignissen beim Übergang vom Wachzustand in den Schlaf kommen kann. Entscheidend für die Entstehung von obstruktiven Atemereignissen ist jedoch die Abnahme der Muskelaktivität im Schlaf. Besonderheit beim Menschen ist, dass der Pharynx lediglich aus Muskulatur besteht und nicht durch Knorpel oder Knochen stabilisiert und offen gehalten wird. Dies erklärt die erhöhte Kollapsneigung in diesem Bereich der oberen Atemwege. Der Muskeltonus ist schlafstadienabhängig unterschiedlich ausgeprägt. Im REM-Schlaf ist er am niedrigsten. Hier fällt die Unterstützung der Atmung durch die Interkostalmuskulatur weg und die Atmung wird vorwiegend durch das Diaphragma aufrechterhalten. Des Weiteren steigt der Atemwegswiderstand im Schlaf im Vergleich zum Wachzustand deutlich an und der Positionswechsel vom Sitzen/Stehen zum Liegen führt zu einer veränderten Beanspruchung der Atemmuskeln (3, 14).

Die Ursachen für eine obstruktive Schlafapnoe sind multifaktoriell. Ein genetischer Einfluss spielt eine weitere Rolle in der OSA-Entstehung. Vor allem scheinen kraniofasziale Morphologien weitervererbt zu werden. Laut einer isländischen Studie haben Verwandte ersten Grades von OSA-Patienten ein zweifach höheres Risiko ein OSA zu entwickeln im Vergleich zu Verwandten ersten Grades von gesunden Personen. Dies ergab eine Untersuchung an 2350 Isländern mit OSA im Zeitraum von 1979 bis 1998 (15, 16).

Risikofaktoren

Als Risikofaktoren für eine Schlafapnoe gelten Übergewicht, anatomische Auffälligkeiten, Alter, männliches Geschlecht, Alkoholkonsum, Rauchen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

In der Sleep Heart Health Study wurden 5615 Frauen und Männer zwischen 40 und 98 Jahren mit einer häuslichen Polysomnographie auf das Vorhandensein einer Schlafapnoe untersucht. Hier korrelierte die Anzahl der Atemereignisse signifikant mit männlichem Geschlecht, BMI, Halsumfang und Schnarchen (17). So haben Männer ein zwei- bis dreifach höheres Risiko als Frauen an OSA zu erkranken (18). Das Risiko eine schlafbezogene Atmungsstörung zu entwickeln steigt ebenfalls mit zunehmendem Alter an. Nach den Ergebnissen der Sleep Heart Health Study wird ab dem 65. Lebensjahr ein Plateau erreicht (siehe Abb. 2). Personen ab 60 Jahren haben dennoch ein 1,7 Mal höheres Risiko gegenüber jüngeren Patienten (40-60 Jahre) (17).

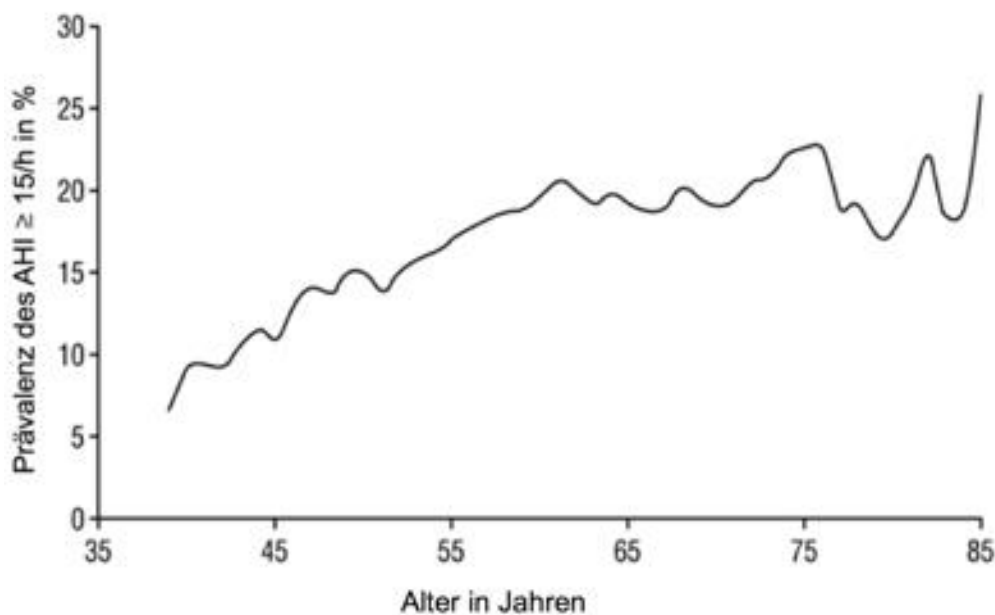


Abbildung 2: Prävalenz des Apnoe-Hypopnoe-Index >15/h nach Alter, Adaptation von Young et al 2002 (17)

Der Mechanismus für die steigende Prävalenz im Alter könnte zum einen eine Umverteilung des Körperfettes im Rachenraum sowie insgesamt Strukturveränderungen des weichen Gaumens und der umliegenden Gewebe sein (19).

Auch die Anatomie ist von Bedeutung. Typische Veränderungen bei Patienten mit Schlafapnoe im Vergleich zum Gesunden sind beispielsweise ein verlängerter weicher Gaumen und eine verlängerte Uvula, ein verengter Rachenraum, ein vergrößerter Abstand zwischen Zungenbein und Kiefer, eine Retrognathie bei insgesamt kleinem Unterkiefer und eine Makroglossie. Zusätzlich kann der Rachenraum durch eine Tonsillenhypertrophie eingeengt werden (3, 20-23). Diese anatomischen Veränderungen führen zu einer Erhöhung des negativen intrathorakalen Druckes und begünstigen dadurch die Apnoeentstehung (24).

Eine Studie von Chi et al 2014 untersuchte vier Gruppen mit jeweils 55 Personen polysomnographisch und mit 3D-MRT. Die erste Gruppe bestand aus Apnoe-Patienten (46.8 ± 33.5 Ereignisse/h), die zweite Gruppe waren Geschwister mit Schlafapnoe (AHI: 11.1 ± 15.9 Ereignisse/h), die dritte Gruppe stellte eine gesunde Kontrollgruppe dar (AHI: 2.2 ± 1.7 Ereignisse/h) und die vierte Gruppe war eine gesunde Geschwistergruppe (AHI: 4.1 ± 4.0 Ereignisse/h). Diese Studie konnte zeigen, dass kraniofaziale Strukturen, welche eine OSA begünstigen, vererbbar sind. Vor allem spielt hier die Größe des Ober- und Unterkiefers eine entscheidende Rolle. Je kleiner diese sind, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit eine Schlafapnoe zu entwickeln (23). Die passenden Gene zu diesen Strukturen herauszufinden stellt den nächsten Schritt dar.

Klinik

Die Symptome der OSA sind vielfältig und unspezifisch. So bemerken vor allem Partner lautes und unregelmäßiges Schnarchen und nächtliche Atempausen. Der Betroffene selbst klagt über einen unruhigen und nicht erholsamen Schlaf, Durchschlafstörungen und nächtliches Wasserlassen. Das führt am folgenden Tag zu Kopfschmerzen, Müdigkeit und einer erhöhten Einschlafneigung. Des Weiteren sind Gedächtnis- und Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmungen und Potenzstörungen keine Seltenheit. Diese Vielzahl an unterschiedlichen und unspezifischen Symptomen erschwert die Diagnosestellung (3). Schon 1993 konnten Young et al nachweisen, dass ca. 24% der Männer und 9% der Frauen ein OSA aufweisen. Jedoch berichteten nur 4% der Männer und 2% der betroffenen Frauen zusätzlich über Tagesschläfrigkeit (AHI $>5/h$, ESS >10) (4). Die Prävalenz des OSAS ist geringer als die der OSA. Die Ausprägung der Tagesmüdigkeit ist nicht abhängig

vom Schweregrad der Schlafapnoe. So können bereits Patienten mit einer milden Schlafapnoe unter ausgeprägten Beschwerden leiden (25-28).

Diagnostik

Besteht der Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung erfolgt die Diagnostik anhand eines Stufenschemas gemäß den Richtlinien der des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, der sogenannten BUB-Richtlinie (29).

Stufe 1 stellt die Anamnese dar, unter Einbeziehung eines speziellen Fragebogens zur Schläfrigkeit am Tage (ESS, Epworth Sleepiness Scale) und ggf. einer Fremdanamnese. Stufe 2 ist die klinische Untersuchung, gefolgt von einer Heimmessung mittels kardiorespiratorischer Polygraphie (Stufe 3). Dies ist ein mittlerweile weit verbreitetes Screeningverfahren und stellt eine vereinfachte Methode zur kontinuierlichen Messung der Atmung, Sauerstoffsättigung sowie der Herzfrequenz bei Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung dar.

Goldstandard zur Diagnostik von Schlafstörungen ist die Polysomnographie als und vierte und damit letzte Stufe im Schema. Hier erfolgt zusätzlich die Messung des Schlafes mittels Elektroenzephalogramms (EEG). Des Weiteren werden ein Elektrokardiogramm und Beinbewegungen aufgezeichnet (30).

Therapie

Die Therapie der ersten Wahl ist bei einer mindestens moderaten Schlafapnoe eine Überdrucktherapie (continuous positive airway pressure, CPAP). Bei der milden Schlafapnoe sind der Leidensdruck sowie die kardiovaskulären Vorerkrankungen entscheidend für die Indikation zur Therapieeinleitung (31, 32). Bei der milden bis moderaten Schlafapnoe kann alternativ eine Therapie mit Unterkieferprotrusionsschiene diskutiert werden (33). Jedoch ist die Compliance bei der milden Schlafapnoe gegenüber einer CPAP-Therapie oft deutlich eingeschränkt (34, 35). Gewichtsreduktion stellt ebenfalls eine Alternative zur Überdrucktherapie dar. Eine Reduktion des AHI um ca. 50% wird durch eine Gewichtsabnahme von 10-15% des Ausgangsgewichts erzielt (30).

Die Implantation eines Hypoglossusstimulators ist bisher nur als Reservetherapie anzusehen. Langzeiterfahrungen zu diesem Therapieverfahren fehlen. Zudem ist nicht jeder Patient für eine solche Therapie geeignet (36).

3.2 Arterielle Hypertonie

Der WHO-Gesundheitsreport von 2005 sieht die arterielle Hypertonie mit 25,9% als Hauptrisikofaktor für die Gesamtmortalität in der Bundesrepublik Deutschland (37).

Definition

Als Bluthochdruck werden chronisch erhöhte Blutdruckwerte von größer gleich 140mmHg systolisch und/oder größer gleich 90mmHg diastolisch definiert. Diese wird unterteilt in vier verschiedene Gruppen. Die arterielle Hypertonie Grad I liegt zwischen 140mmHg bis 159 und/oder diastolisch von 90 – 99mmHg. Hypertonie Grad II liegt zwischen 160 - 179 und/oder 100 -109mmHg, Hypertonie Grad III bedeutet systolische Werte ≥ 180 und/oder diastolische Werte > 110 mmHg. Bei der vierten Gruppe, der isolierten systolischen Hypertonie liegen die systolischen Blutdruckwerte über 140mmHg, die diastolischen Werte befinden sich jedoch im Normbereich mit unter < 90 mmHg (38).

Klassifikation

Man unterscheidet zwischen einer primären und einer sekundären Hypertonie. Bei der primären oder auch idiopathischen Hypertonie ist die Ursache nicht bekannt. Daher wird sie häufig auch als essenzielle Hypertonie bezeichnet. Sekundäre Ursachen müssen ausgeschlossen werden. Ca. 90% der Hypertoniker leiden unter einer primären Hypertonie.

Die restlichen 10% der Hypertoniker weisen eine sekundäre Hypertonie auf. Ursachen einer solchen können ein Schlafapnoesyndrom, eine renale Grunderkrankung wie Nephropathien, Glomerulonephritiden oder eine Nierenarterienstenose sein. Seltener sind endokrine Ursachen wie Hyperthyreose, Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom oder Cushing-Syndrom (38, 39).

Epidemiologie der Hypertonie

Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie liegt in Europa bei 44%, in den USA bei 28% und in Kanada bei nur 27%. In Deutschland ist die Hypertonieprävalenz bei 55% in der Altersgruppe zwischen 35 und 64 Jahren und weist damit im internationalen Vergleich eine deutlich erhöhte Prävalenz auf (40).

Auch innerhalb Deutschlands gibt es Unterschiede in der Prävalenz der arteriellen Hypertonie. So zeigte sich in der Region um Augsburg in der KORA-Studie (Kooperative Gesundheitsforschung, 1999-2001, n=4.224, 25-74 Jahre) eine Prävalenz der arteriellen Hypertonie von 41% für Männer und 29% für Frauen. In der SHIP-Studie (n= 3.744, 1997-2001, 25-79 Jahre) konnte eine deutlich höhere Prävalenz der Hypertonie mit 60% bei Männern und 39% bei Frauen sich in der Region Mecklenburg-Vorpommerns beobachtet werden. In der Heinz Nixdorf Recall Studie (n=4.443, 2000-2003, 45-75 Jahre), die im Ruhrgebiet durchgeführt wurde, lag die Prävalenz bei Männern bei 63% und bei Frauen bei 52% (41). Innerhalb Deutschlands zeigt sich also unabhängig von der medizinischen Versorgung in den entsprechenden Regionen neben einem Nord-Süd-Gefälle ebenfalls ein Ost-West-Gefälle.

Allgemein sind in den untersuchten Regionen in Deutschland eine deutliche höhere Prävalenz der Hypertonie bei Männern im Vergleich zu Frauen sowie ein Anstieg der Hypertonieprävalenz im Alter zu verzeichnen. Löwel et al verglichen die Teilnehmer der KORA- und SHIP-Studien im Alter von 25 bis 64 Jahren miteinander (SHIP-0 n=3.042, KORA-2000 n=3.464). Hier bestätigte sich eine signifikant höhere Prävalenz in Vorpommern (Vorpommern mit 57% vs. Augsburg mit 36%). Weniger gravierend war der Unterschied in diesen Regionen bei den Frauen mit 32% (SHIP-0) im Vergleich zu 23% (KORA-2000) (42).

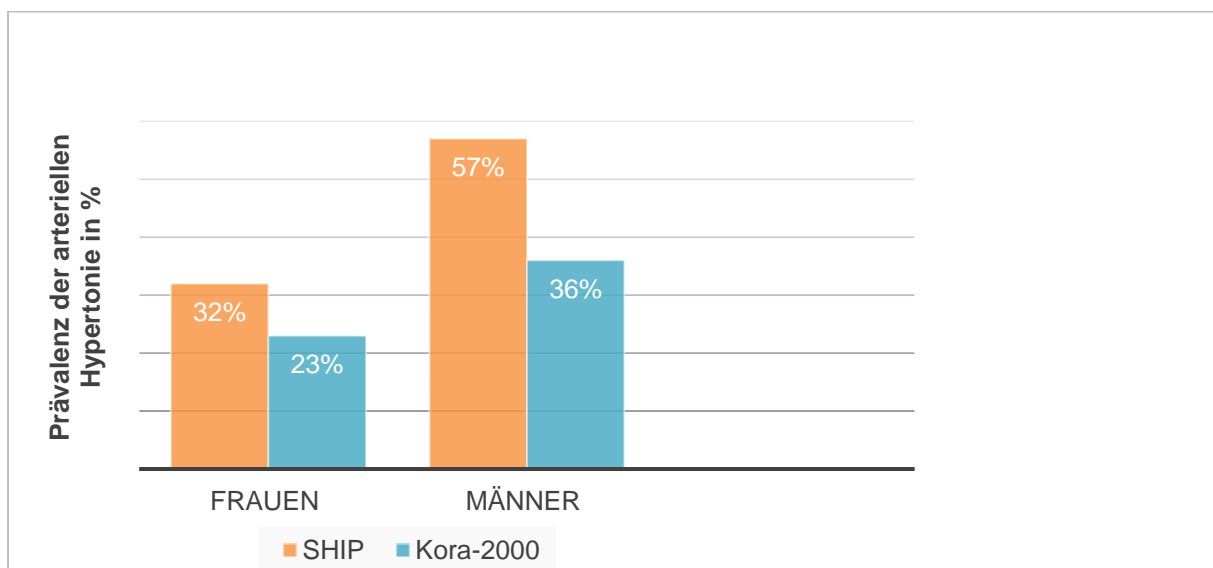


Abbildung 3: Prävalenz der arteriellen Hypertonie (Blutdruck $\geq 140/90$ mmHg oder antihypertensive Medikation) nach Geschlecht, SHIP-0 und Kora-2000-Studie, Alter 25-64 Jahre, adaptierte Abbildung (42)

Pathophysiologie

Der Blutdruck wird über den totalen peripheren Gefäßwiderstand und das Herzminutenvolumen reguliert. Der periphere Gefäßwiderstand ist abhängig von der Gefäßstruktur und -funktion. Das Herzminutenvolumen ist abhängig vom Schlagvolumen und der Herzfrequenz. Eine Erhöhung des Herzminutenvolumens oder/und des peripheren Gefäßwiderstandes führt zur Hypertonie (43).

Risikofaktoren/Ursachen

Insgesamt leiden Männer häufiger unter Bluthochdruck als Frauen. Die Anzahl der weiblichen Betroffenen nimmt jedoch nach den Wechseljahren deutlich zu. Weitere relevante Einflussfaktoren sind das Alter, Körpergewicht und der sozioökonomische Status. Die Ursache der Hypertonie ist multifaktoriell. Eine ungesunde Ernährung mit vermehrter Kochsalzaufnahme und ein erhöhter Alkoholkonsum spielen ebenso eine Rolle wie Rauchen, Stress und chronische Schmerzen (38, 44).

Folgen der arteriellen Hypertonie

Das kardiovaskuläre Risiko steigt mit steigenden systolischen Blutdruckwerten an. Die Arterielle Hypertonie gilt als wichtigster Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Folgen eines unbehandelten Bluthochdrucks sind arteriosklerotische Veränderungen der Gefäße. Laut den Ergebnissen der Global Burden of Disease Study sterben weltweit ca. 9,4 Millionen Menschen jährlich an den Folgen des Bluthochdrucks. Dabei soll die arterielle Hypertonie für ca. die Hälfte aller Schlaganfälle und koronarer Herzerkrankungen verantwortlich sein (Schlaganfall 54%, KHK 47%) (39, 45, 46).

Klinik

Die arterielle Hypertonie kann über Jahre asymptomatisch verlaufen und fällt oft erst durch Folgeerkrankungen oder bei Routineuntersuchungen auf. Ein erhöhter Blutdruck kann jedoch zu Kopfschmerzen, Schwindel, Gesichtsröte, Nasenbluten, Ohrensausen, Übelkeit und Erbrechen sowie Sehstörungen führen. Des Weiteren kann der Betroffene über Dyspnoe oder Brustschmerzen klagen.

Diagnostik

Bei der Diagnostik der Hypertonie sollte die Einteilung in den Schweregrad erfolgen

und sekundäre Ursachen der Hypertonie ausgeschlossen werden. An erster Stelle zur Einschätzung der Hypertonie steht eine ausführliche Anamnese über Beschwerden, Medikamente und Nebenerkrankungen, welche bei der betroffenen Person bereits bekannt sind. Wichtig ist zu klären, ob der Patient blutdrucksteigernde Medikamente einnimmt wie beispielsweise nichtsteroidale Antirheumatika.

Der Blutdruck sollte an beiden Armen gemessen werden und die Messung im Verlauf mehrfach wiederholt werden. Empfehlenswert ist eine 24h-Blutdruckmessung, um eine realistische Einschätzung der Hypertonie zu treffen sowie ein Non-Dipping beurteilen zu können.

Therapie

Die Zielblutdruckwerte liegen gemäß den Vorgaben der European Society of Hypertension (ESH) bei unter 140/90 mmHg (38). Bei einem neu diagnostizierten Bluthochdruck spielen Lifestyle-Faktoren eine wichtige Rolle. Dazu zählen nicht nur Ernährung und Sport, sondern auch das berufliche und soziale Umfeld. Wenn sekundäre Ursachen der Hypertonie ausgeschlossen wurden, kommen zuerst Allgemeinmaßnahmen zum Zug. Damit sind eine Gewichtsnormalisierung, gesunde, salzarme Ernährung, Verzicht auf alkoholhaltige Getränke, Koffein und Nikotin sowie regelmäßiger Sport gemeint. Des Weiteren sollte auf Medikamente, welche den Blutdruck negativ beeinflussen, wenn möglich verzichtet werden. Durch solche Veränderungen der Lebensweise können bis zu 25% der Hypertoniker gut behandelt werden (38, 44, 47). Sollte trotz dieser Maßnahmen weiterhin eine Hypertonie bestehen, wird ein medikamentöses Stufenschema beginnend mit einer Monotherapie initiiert und gegebenenfalls um weitere Antihypertensiva bei nicht ausreichendem Ansprechen erweitert. Bei weiteren Nebenerkrankungen kann eine Kombinationstherapie bereits von Anfang an erforderlich sein.

Anhand der großen deutschlandweiten Bevölkerungsstudien zeigte sich eine unzureichende Einstellung der arteriellen Hypertonie trotz guten Bekanntheits-, Behandlungs- und Kontrolliertheitsgrades. Mehr als 50% der Personen, die unter Bluthochdruck leiden sind nicht oder nur unzureichend therapiert. Mögliche Erklärungsansätze finden Löwel et al beispielsweise in einer mangelnden Compliance seitens des Patienten oder einer inadäquaten Dosierung der Medikamente oder genetische Ursachen als Grund für das medikamentöse

Versagen (42). Ungeklärt und unbeachtet blieb dabei leider bisher die Rolle der Schlafapnoe.

3.3 Zusammenhang obstruktive Schlafapnoe und Hypertonie

Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern und koronarer Herzerkrankung leiden deutlich häufiger unter OSA als die Allgemeinbevölkerung. Dabei spielt die obstruktive Schlafapnoe eine entscheidende Rolle in der Entwicklung dieser Erkrankungen. So stellt die obstruktive Schlafapnoe einen unabhängigen Risikofaktor für die arterielle Hypertonie dar, was mittlerweile aus zahlreichen Studien hervor geht (48-51).

Insgesamt ist die Mortalität bei kardiovaskulären Erkrankungen in den letzten Jahren gesunken. Das belegen Daten der Todesursachenstatistik. Jedoch zeigt sich innerhalb Deutschlands ein Nord-Süd-Gefälle mit einer höheren Mortalität im Norden des Landes. Die arterielle Hypertonie stellt den entscheidenden Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität dar. Hier zeigt sich eine weite Verbreitung der arteriellen Hypertonie und im innerdeutschen Vergleich ebenfalls eine höhere Prävalenz in den nördlichen Regionen. Da die arterielle Hypertonie einen entscheidenden Einfluss auf die Gesamtmortalität hat, ist es nicht verwunderlich, dass auch die Mortalität in den Regionen mit erhöhter Hypertonieprävalenz gesteigert ist (42, 52).

Dabei wurde bei bisherigen Studien leider nicht die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe als unabhängiger Risikofaktor für die arterielle Hypertonie berücksichtigt. Vor allem bei mittelschwerer bis schwerer Ausprägung findet sich eine erhöhte Mortalität sowie ein hohes Risiko für die Entwicklung eines Hypertonus, eines Diabetes mellitus, einer Herzrhythmusstörung, eines Apoplex oder einer Atherosklerose und weiterer Folgeerkrankungen. Unbekannt ist dahingegen das Mortalitätsrisiko bei milder Schlafapnoe (3, 48, 50, 53, 54).

Marin et al haben 1651 Männer untersucht. Sie wurden in fünf Gruppen unterteilt: 264 gesunde Männer, 377 Schnarcher, 403 Männer mit milder bis moderater Schlafapnoe, 235 mit schwerer Schlafapnoe ohne Therapie und 372 mit CPAP-Therapie (48). Nach Adjustierung für Alter und BMI zeigte sich für die Männer mit schwerer Schlafapnoe ein signifikant höheres Risiko sowohl für fatale als auch nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abb. 4). Für die Gruppe mit milder bis

moderater Schlafapnoe bildete sich lediglich ein Trend ab. Ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko wurde nicht nachgewiesen (48, 54).

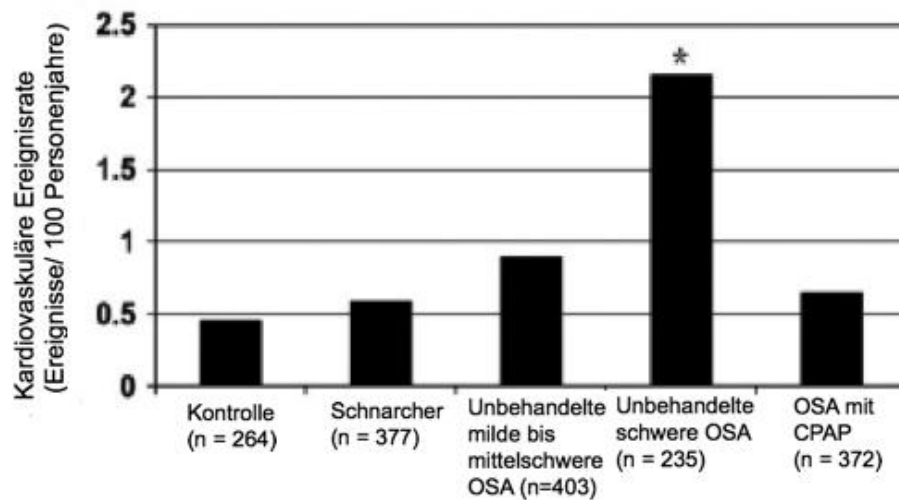


Abbildung 4: Kardiovaskuläre Ereignisrate bei gesunden Männern bis hin zur schweren unbehandelten Schlafapnoe, adaptierte Abbildung von Marin et al (48, 54)

Der Einfluss der intermittierenden Hypoxie konnte in einer Studie bereits an gesunden Personen gezeigt werden, welche über 14 Tage einer nächtlichen intermittierenden Hypoxie ausgesetzt wurden (55). In dieser Studie wurde bei zwölf gesunden, jungen Freiwilligen vor und nach der Hypoxie-Exposition eine 24h-Blutdruckmessung durchgeführt sowie die sympathische Muskelaktivität gemessen. Tamisier und seine Kollegen konnten bei diesen Freiwilligen bereits nach der ersten Hypoxie-Nacht einen Anstieg des mittleren und diastolischen Blutdrucks um 3mmHg, nach 14 Tagen einen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 8mmHg und des diastolischen um 5mmHg sowie insgesamt eine erhöhte sympathische Muskelaktivität verzeichnen. Die Überaktivität des sympathischen Systems scheint somit ein möglicher Mechanismus für die Entstehung der arteriellen Hypertonie bei OSA zu sein (56).

In einer europäischen Querschnittstudie konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen eine bessere Korrelation mit dem Blutdruckrisiko aufweist als die Anzahl der Atemereignisse. Diese sind Ergebnisse der European Sleep Apnoea Database (ESADA). 11.911 Personen mit Schlafapnoe aus 24 Schlafzentren in Europa wurden in dieser Datenbank von März 2007 bis September 2013 erfasst (57).

Ein weiterer Mechanismus, der zur Entstehung eines erhöhten Blutdrucks beiträgt, ist eine Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems durch eine verstärkte sympathische Aktivierung der Nieren. Die Studienergebnisse dazu sind jedoch kontrovers (58-61).

Über den Mechanismus des chronischen Schlafdefizits und/oder einer reduzierten Schlafqualität, welche durch nächtliche Atemereignisse verursacht werden, wird das Blutdruckverhalten negativ beeinflusst (62). Dass durch Schlafragmentation das kardiovaskuläre Risiko verändert wird, konnten Carrera et al anhand einer Tierstudie zeigen. Männliche Mäuse wurden 20 Wochen einer kontrollierten Schlafragmentation unterzogen und ihr dabei der Blutdruck sowie die endotheliale Funktion überwacht. Es zeigte sich das eine Langzeitschlafragmentation zu einer milden Erhöhung des Blutdrucks führt sowie eine endotheliale Dysfunktion induziert und so zu morphologischen Veränderungen der Blutgefäße beiträgt (63).

Die nächtliche sekundäre Erhöhung des Sympathikotonus, die meist auch noch am Tage anhält, aufgrund von intermittierender Hypoxie, ständigen Weckreaktionen (Arousal) und damit einhergehender Schlafragmentation und Deprivation hat somit einen entscheidenden Einfluss auf die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und die kardiovaskulären Folgen der Schlafapnoe (3, 64).

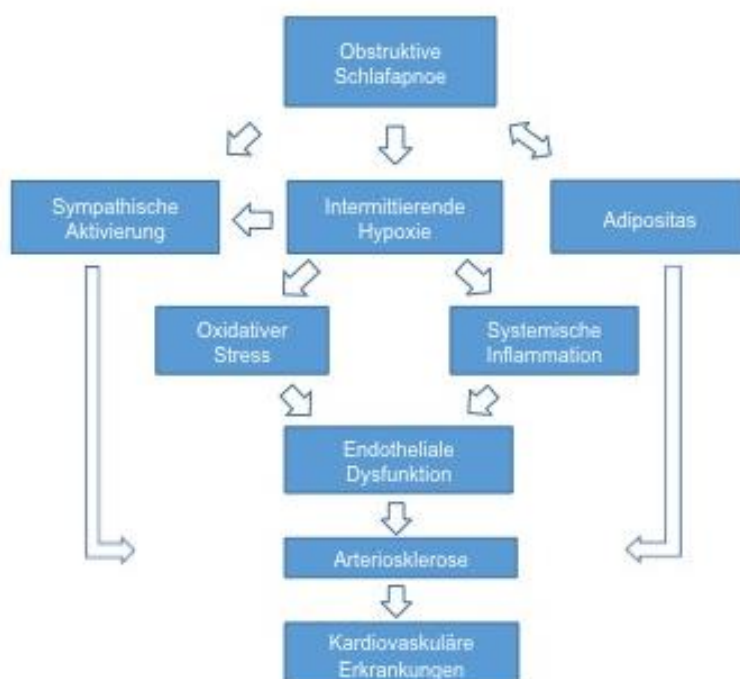


Abbildung 5: Folgen der OSA, Adaptation nach Oldenburg et al (50)

3.4 Milde obstruktive Schlafapnoe und das kardiovaskuläre Risiko

Bisher findet man in der Literatur vorwiegend Risikoeinschätzungen für die schwere obstruktive Schlafapnoe. Ausführliche Studien zum kardiovaskulären Risiko der milden Schlafapnoe fehlen.

So konnte beispielsweise in einer Studie von Marin et al mit 1889 Personen aus Zaragoza ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Hypertonus in der Gruppe mit schwerer Schlafapnoe nachgewiesen werden. Dies konnte für die milde Schlafapnoe leider nicht bestätigt werden (48).

In einem 20-Jahre-Follow-up der Wisconsin-Sleep-Study zeigte sich an der unten aufgeführten Abbildung (Abb. 6) zwar eine verminderte Überlebenswahrscheinlichkeit für die milde Schlafapnoe, dies ist jedoch nicht statistisch signifikant.

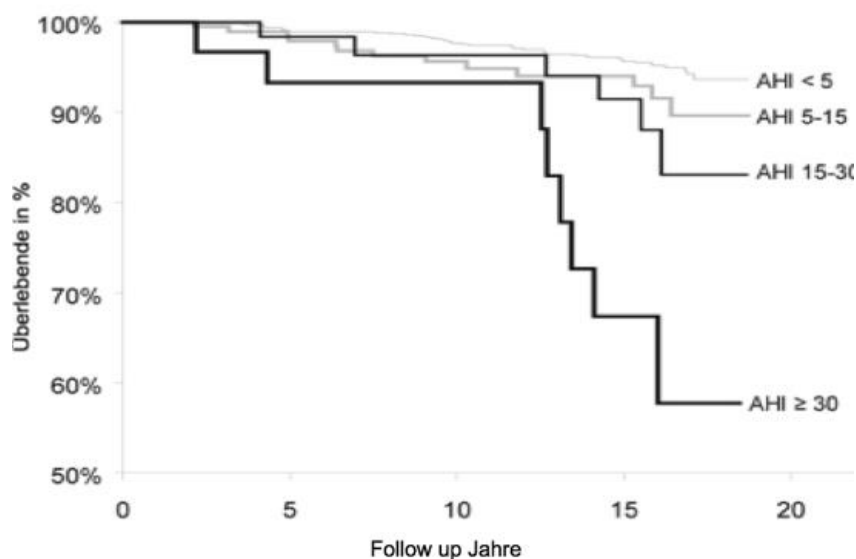


Abbildung 6: Kaplan Meier Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit für die unbehandelte Schlafapnoe (n = 1396), Adaptation von Anttalainen 2010 (65)

Quan et al untersuchten 239 Personen im Rahmen der APPLIES-Studie (Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study). Ziel der Studie war es, zu untersuchen, ob Patienten mit milder OSA (n=199) mehr Tagesschläfrigkeit, depressive Symptome oder eine reduzierte Lebensqualität aufweisen als schlafgesunde Kontrollen (n=40). In dieser Kohorte konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der o.g. Kriterien zwischen den Gruppen gesehen werden (66).

3.5 SHIP-Trend

SHIP-Trend ist eine populationsbasierte Studie in der Region Mecklenburg-Vorpommerns mit den Städten Greifswald, Stralsund, Anklam und einigen Gemeinden in dieser Umgebung. Eine repräsentative Stichprobe von 8016 Personen zwischen 20 und 79 Jahren wurde anhand der Melderegister zufällig ausgewählt und gefragt, ob sie an der Studie teilnehmen wollten. Letztendlich wurden 4.420 Personen eingeschlossen und untersucht. SHIP-Trend ist Teil eines großen Studienprojektes in Mecklenburg-Vorpommern, welches bereits 1996 mit der ersten SHIP-Population (SHIP-0, Study of Health in Pomerania) mit 4.308 Personen begann; von 2002 bis 2006 erfolgte ein 5-Jahres-Follow-up (SHIP-1) sowie bis 2012 ein 10-Jahres-Follow-up (SHIP-2). Parallel zur zweiten Follow-up-Untersuchung (SHIP-2) wurde die neue unabhängige Kohorte (SHIP-Trend) gestartet (52).

In den ersten populationsbasierten SHIP-Studien konnte nachgewiesen werden, dass die arterielle Hypertonie in Mecklenburg-Vorpommern eine deutlich höhere Prävalenz hat als in allen anderen Regionen Deutschlands. Die schlafbezogene Atmungsstörung als Einflussfaktor wurde in diesen Studien nicht berücksichtigt. Im Rahmen der neuen Studie SHIP-Trend werden das Vorkommen der obstruktiven Schlafapnoe in Mecklenburg-Vorpommern sowie allgemeine Risikofaktoren, Komorbiditäten und die komplexen Zusammenhänge zwischen diesen erhoben. Der Fokus der vorliegenden Untersuchung liegt auf dem Zusammenhang zwischen Herzkreislaufisiko und einer nur milden Ausprägung der OSA.

3.6 Community Medicine Research Network

Das hier präsentierte SHIP-Trend-Projekt wird vom Community Medicine Research Network unterstützt. Dieses Netzwerk wurde Anfang der 90er Jahre vom Ministerium für Bildung und Forschung, dem Kultusministerium und dem Sozialministerium des Landes Mecklenburg-Vorpommern an der Medizinischen Fakultät der Universität Greifswald gegründet. Aufgrund der hohen Mortalität in dieser Region sind sowohl kardiovaskuläre Erkrankungen als auch Schlafstörungen von großem Interesse für das Netzwerk.

3.7 Ziel der Studie

Ziel des SHIP-Projektes ist es, im Allgemeinen die Inzidenz und Prävalenz häufiger

kardiovaskulärer Erkrankungen und deren Risikofaktoren zu bestimmen. Damit soll den regionalen Besonderheiten in Krankheitshäufigkeit und Sterblichkeit auf den Grund gegangen werden.

Mithilfe der SHIP-Trend-Studie und der spezifischen Schlafuntersuchung ist es erstmals möglich den Schweregrad und die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe in einer großen deutschen Kohorte zu analysieren. Zusätzlich werden Daten zu kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, KHK, Schlaganfall, TIA, Diabetes mellitus und Atherosklerose erhoben. Insbesondere bei der milden OSA soll der Stellenwert komorbider Erkrankungen untersucht werden. Damit soll es ermöglicht werden, Prädiktoren für eine Therapieentscheidung beim milden OSA zu entwickeln. Zudem könnten basierend auf der Kohorte Referenzwerte (inkl. Alter, Geschlecht) für diagnostische und therapeutische Entscheidungen bezüglich eines Herzkreislauftrisikos formuliert werden.

Folgende Hypothesen werden analysiert:

1. Wir erwarten Zusammenhänge zwischen kardiorespiratorischen Risiken/Erkrankungen und der milden OSA mit und ohne Tagesmüdigkeit im Vergleich zu nicht-OSA Probanden. Die arterielle Hypertonie steht dabei im Vordergrund der Analysen.
2. Als Folge der hohen Prävalenz der Hypertonie in Mecklenburg-Vorpommern ergibt sich eine hohe Prävalenz der OSA (OSA>10%, OSAS >5%), insbesondere für die milde Form der obstruktiven Schlafapnoe (> 5%).

Die nationale Bedeutung der SHIP-Trend-Studie liegt darin, dass dies die einzige deutsche populationsbasierte Studie, die es ermöglicht, valide polysomnographisch gesicherte Prävalenzdaten der Schlafapnoe zu erheben sowie begleitend das Herz-Kreislauf-Risiko zu untersuchen.

4 Methoden

4.1 Studienteilnehmer

Eine Stichprobe von 8.826 Personen wurde aus dem Einwohnermelderegister der Region Greifswald in Mecklenburg-Vorpommern gezogen und zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Die Stratifizierung erfolgte durch Alter, Geschlecht und Herkunft. Von diesen nahmen insgesamt 4.420 Personen teil (Responserate 50,1%), davon waren 2.275 Frauen. Von September 2008 bis September 2012 wurden die Probanden im Alter zwischen 20 und 79 Jahren eingeschlossen. Vorwiegend waren die Probanden deutscher Abstammung. Das positive Ethikvotum für das SHIP TREND- Forschungsprogramm wurde im Juni 2008 erteilt (67).

4.2 Datenerhebung

Um eine hohe Responserate zu gewährleisten erhielten Teilnehmer dreimalig eine schriftliche Einladung, zusätzlich wurden sie angerufen und es erfolgten Hausbesuche (68, 69). Der Unterschied zu den vorangegangenen SHIP-Studien und zur parallellaufenden SHIP-2-Studie (10-Jahres-Follow-up der ersten SHIP-Kohorte) ist die Schlafuntersuchung. 1.249 von den 4.420 SHIP-Teilnehmern nahmen an der freiwilligen Zusatzuntersuchung teil, der nächtlichen Polysomnographie (PSG). Dafür wurde ein Schlaflabor aufgebaut, welches für die Untersuchung der Probanden nach den Qualitätskriterien der DGSM zur Verfügung stand (67). Die Diagnostik im Schlaflabor diente zur Objektivierung des Schlafes und möglicher Schlafstörungen.

Alle Teilnehmer erhielten nach der Schlaflabornacht ein Frühstück sowie eine geringe Aufwandsentschädigung in Höhe von 20 Euro und Fahrtkosten (52).

Die Teilnehmer der Schlaflaboruntersuchung erhielten

1. die SHIP-Trend-Baseline Untersuchung,
2. Schlafragebögen sowie
3. eine überwachte Polysomnographie.

4.3 SHIP-Trend-Baseline-Untersuchung

Anhand validierter Fragebögen und strukturierter Computer-Interviews wurden allumfassend Daten zu Lebensumständen und Erkrankungen der Teilnehmer erfasst. Die Datenerhebung wurde durch trainiertes und zertifiziertes Personal durchgeführt.

Erfragt wurden Herzkreislauferkrankungen, Allergien, Lungenerkrankungen, Krebserkrankungen, Diabetes, Infektionskrankheiten, Erkrankungen der inneren Organe, Schilddrüsenerkrankungen sowie psychische Erkrankungen. Eine bereits bestehende Medikamententherapie wurde ausführlich erhoben. Des Weiteren wurden Patienten mittels des Mini Mental-Tests auf Demenz untersucht. Frauen wurden zusätzlich zu Schwangerschaften, Fehlgeburten und Erkrankungen der weiblichen Geschlechtsorgane befragt. Zusätzlich zu Ernährung, Tabak- und Alkoholkonsum sowie Sportgewohnheiten wurden die Schlafgewohnheiten anhand von 5 Fragen erfasst (siehe Tab. 1).

Bitte schätzen Sie ab, wie viele Stunden Sie durchschnittlich an einem normalen Werktag schlafen!

Haben Sie in den letzten 7 Tagen mindestens einen Mittagsschlaf gemacht?

Wie oft in der Woche brauchen Sie länger als 30 Minuten um einzuschlafen?

Wie oft in der Woche haben Sie Probleme durchzuschlafen, d.h. Sie brauchen nach einem nächtlichen Wachwerden länger als 30 Minuten um wieder einzuschlafen?

Schnarchen Sie?

Tabelle 1: Fragen aus dem SHIP-TREND Interview zum Thema Schlaf, die Teilnehmer konnten hier selbständig antworten, Vorgaben gab es nicht

Neben dem ausführlichen, computerbasierten Interview erhielten die Teilnehmer einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung. Hier wurden die körperlichen und psychischen Beschwerden der letzten vier Wochen erfasst. Des Weiteren wurden die Teilnehmer bezüglich ihrer Nutzung des Gesundheitssystems befragt. Im Anhang findet sich eine Auflistung der Themen, welche im Interview abgefragt wurden (Tab. 8 im Anhang).

Es wurden darüber hinaus anthropometrische Daten erhoben, Blut abgenommen und zahlreiche diagnostische Untersuchungen durchgeführt (siehe Tab. 9 im Anhang). So

erhielten die Teilnehmer ein Ganzkörper-MRT sowie eine sonographische (Abdomen, Duplex Halsgefäße), kardiorespiratorische (Lungenfunktionsuntersuchung, Spiroergometrie, Echokardiographie, EKG), neurologische, dermatologische, zahnärztliche und augenärztliche Diagnostik.

4.4 Sicherung der Datenqualität

Die SHIP-Studien zeichnen einen hohen Qualitätsstandard aus. So wurden für SHIP-Trend standardisierte Dokumentationsbögen (Standard Operating Procedures, SOPs) festgelegt. Alle Interviewer, Untersucher und Auswerter (Rater) wurden speziell trainiert und zertifiziert, die Interviews wurden elektronisch erfasst und auf Befragerfehler untersucht, um eventuelle Bias zu verhindern. Im Laufe der SHIP-Studien wurde das computergestützte Datenmonitoring etabliert und weiterentwickelt, welches die Qualitätssicherung auf hohem Niveau gewährleistet. Die Erfassung von Ausreißern und Zeittrends bestimmter Parameter wird damit ermöglicht. So konnten zudem fehlende Werte oder untersucherabhängige Unterschiede erfasst und ggf. Personal erneut geschult werden.

Die Qualität der erhobenen Daten wurde quartalsweise geprüft und die Ergebnisse dem Data Safety and Monitoring Committee (DSMC) übermittelt. Dieses Komitee besteht aus externen erfahrenen Epidemiologen und medizinischen Spezialisten. Die Speicherung der Daten erfolgte auf einem sicheren Server mit täglichem Safety Back-up. In regelmäßigen Abständen wurde ein Bericht zum Rekrutierungsstand, dem Studienablauf sowie zur Datenqualität verfasst.

Sowohl Intra- als auch Interratervariabilitäten wurden vor Beginn der Datenerhebung gemessen und während der Studie quartalsweise überprüft. Unterschiede zwischen Ratern, vor allem bei der Auswertung von Schlafapnoepatienten, sind bereits aus zahlreichen Analysen von Schlafzentren bekannt, daher wurde hierauf besonderes Augenmerk gelegt (70). Durch entsprechende Qualitätsanalysen konnten bei der visuellen Auswertung der kardiorespiratorischen Polysomnographien erhöhte Intra- und Interratervariabilitäten beobachtet werden (Abb. 7). Diese Abweichungen wurden mit dem Zentrum und den entsprechenden Ratern besprochen, diese nachgeschult und betroffene Aufzeichnungen zum Teil erneut ausgewertet. Um einen hohen Qualitätsstandard zu gewährleisten war dieser Prozess, der einige Zeit beanspruchte, erforderlich. Durch die aufwendigen Verfahrensweisen wurde

sichergestellt, dass nur Daten zur Auswertung freigegeben wurden, die qualitativ zu wissenschaftlichen Analysezwecken geeignet sind.

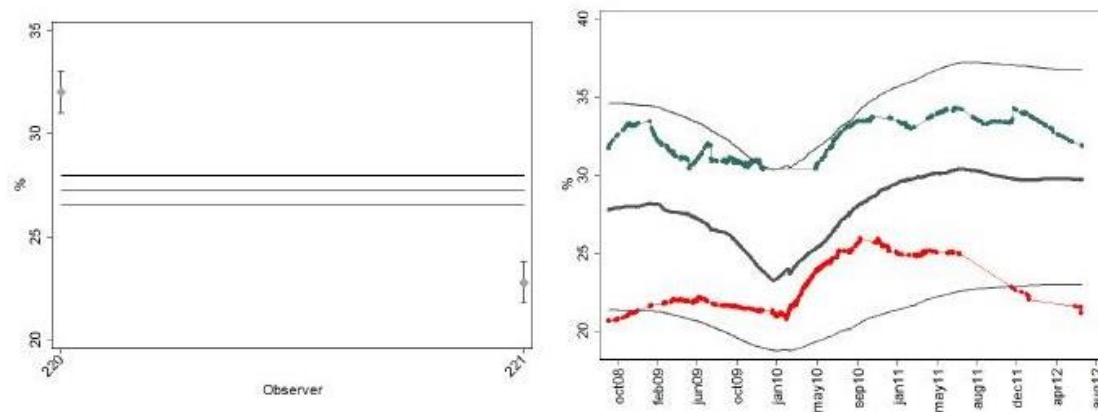


Abbildung 7: Inter- und Intra-Rater-Variabilität; Linke Abb. Interrater-Variabilität: Median, 25%- und 75%-Perzentil für Schlafstadium 1 (%-TST) adjustiert für Alter und Geschlecht für Rater 220 und Rater 221; rechte Abb. Intra-Rater-Variabilität von Oktober 2008 bis August 2012: Mittelwerte für Rater 220 und Rater 221 nach linearer Regression

4.5 Schlafragebögen

Die Teilnehmer der Schlafuntersuchung erhielten neben der kompletten kardiorespiratorischen Polysomnographie (PSG) auch Fragebögen zur Insomnie, zum Restless Legs-Syndrom und zur Tagesschläfrigkeit (67).

Folgende Fragebögen wurden verwendet:

- zur Tagesschläfrigkeit - Epworth Schläfrigkeitsfragebogen (Epworth Sleepiness Scale, ESS),
- zur Insomnie - Insomnie Schweregradindex (Insomnia Severity Scale, ISI),
- zum Restless Legs Syndrom - Restless Legs Diagnostic Related Index (RLS-DI).

Epworth Schläfrigkeitsfragebogen (ESS)

Zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit erhielten die Teilnehmer den Epworth Schläfrigkeitsfragebogen (Epworth Sleepiness Scale, ESS) (71). Anhand dieses Fragebogens gibt der Teilnehmer in Selbsteinschätzung an, wie hoch in den letzten Tagen die Einschlafwahrscheinlichkeit in den vorgegebenen Situationen war (siehe

Tab. 10 im Anhang). Dabei bedeutet ein Punktwert von 0, dass man niemals einnicken würde. Wohingegen ein Wert von 3 bedeutet, dass man mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit einschläft.

Die Punkte der jeweiligen Items ergeben die Gesamtsumme. Dabei entspricht ein Summenscore von 0-9 Punkten einem normalen Tagesbefinden ohne ausgeprägte Schläfrigkeit. Ein Score von mehr als 10 Punkten ist pathologisch und ein Hinweis für eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit. Er wird häufig als Screeningfragebogen im klinischen Alltag eingesetzt. Schlafgesunde und Insomnie-Patienten haben meist unauffällige Werte (71). Vor allem Patienten mit Schlafapnoe, Narkolepsie oder Hypersomnie weisen pathologische Summenscores auf.

Insomnie Schweregradindex

Der Insomnie Schweregradindex (Insomnia Severity Index = ISI) ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung der Ein- und Durchschlafstörungen der letzten zwei Wochen (siehe Tab. 11 im Anhang). Er umfasst sieben Items mit einer fünf-stufigen Skala. Die ersten Fragen beziehen sich auf den Schweregrad der Schlafstörung gefolgt von Auswirkungen auf die Lebensqualität und das alltägliche Leben.

Die Gesamtsumme der Items wird berechnet, ein maximaler Punktwert von 28 kann erreicht werden. Dabei ist ein Punktwert von 0 bis 7 als klinisch unauffällig zu werten, ein Wert von 8 bis 14 weist auf eine milde Insomnie hin, ein Wert zwischen 15 bis 21 bedeutet eine mittelgradige Insomnie. Ein Wert über 22 Punkten steht für eine schwere Insomnie (72). Die Validität des Fragebogens bestätigte sich über die Jahre (53, 72, 73).

Restless Legs Syndrom Diagnostischer Index

Die Diagnose des Restless Legs Syndroms (RLS) ist eine klinische Diagnose. Anhand von vier essentiellen Kriterien, wird die Diagnose gestellt. Diese Kriterien wurden in einer Konsensuskonferenz des National Health Institut 2003 überarbeitet (74). Der Restless Legs Syndrom Diagnostische Index (RLS-DI) besteht insgesamt aus zehn Items, wovon die ersten fünf die essentiellen Kriterien enthalten und in der SHIP-Trend-Studie integriert wurden. Zur Beantwortung eines jeden Items gibt es drei Antwortmöglichkeiten, die mit einer unterschiedlichen Punktzahl oder

Minuspunkten hinterlegt sind. Die Antwortmöglichkeiten betreffen die Häufigkeiten sowie das Vorhandensein bestimmter Beschwerden (siehe Tab. 12 im Anhang).

Es ergab sich eine Spannweite von minimal -7 bis maximal + 10 Punkten, wobei + 10 sehr stark auf ein RLS hindeutet und -7 ein RLS ausschließt. Wenn bereits bei der ersten Frage Feld 3 angekreuzt wurde, wurde der restliche Test nicht mehr ausgefüllt, da mit einer negativen Antwort ein RLS bereits für sehr unwahrscheinlich bewertet wurde.

4.6 Die überwachte Polysomnographie

Durchführung und Auswertung der Schlaflaboruntersuchung

Die Schlafmessung (Polysomnographie, PSG) erfolgte in einem speziell dafür und nach DGSM-Standard eingerichteten Schlaflabor in Greifswald. Durch ausgebildetes Personal des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Charité) wurde das SHIP-Trend-Studienpersonal zur Durchführung der PSG mittels eines vierwöchigen Praktikums an der Charité geschult. Des Weiteren fanden in Greifswald vor Ort Schulungen und Einweisungen durch DGSM-zertifizierte Somnologen der Charité statt. In der Studie wurde das PSG-System *Alice 5* (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) genutzt. Mit diesem System sind eine kontinuierliche Impedanzmessungen und damit eine kontinuierliche Qualitätskontrolle während der Aufzeichnung möglich.

Die Teilnehmer wurden nachts von dem geschulten Personal überwacht, so dass bei Bedarf durch die Teilnehmer oder bei Aufzeichnungsstörungen sofort reagiert werden konnte (siehe Abb. 8). Die Schulung der Nachtwachen erfolgte jährlich durch qualifiziertes Personal des Schlaflabors der Charité Berlin. Die Probanden schliefen in Einzelzimmern. Es waren 4 Messplätze vorhanden, so dass bis zu 4 Teilnehmer gleichzeitig in einer Nacht gemessen werden konnten (67).



Abbildung 8: Überwachungsraum Schlaflabor Greifswald

Kardiorespiratorische Polysomnographie

Mittels Elektroenzephalogramm (EEG), Elektroofokulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) am Kinn wird die Schlafstruktur gemessen. Die EEG-Elektroden (Goldnapfelektroden) wurden gemäß der AASM-Kriterien am Kopf befestigt (1, 2). Die Referenzelektrode wurde am Mastoid der gegenüberliegenden Seite befestigt (siehe Abb. 9 + (75, 76)). Für die Bestimmung der Schlafstadien wurde ein bipolares 6-Kanal-EEG (Ableitungen F4-M1, C4-M1, O2-M1, F3-M2, C3-M2, O1-M2) bei den Teilnehmern der SHIP-Trend-Studie abgeleitet. Zur Messung der Augenbewegungen erhielten die Teilnehmer zwei EOG-Ableitungen, welche zur Beurteilung der REM-Schlafstadien erforderlich sind (67).

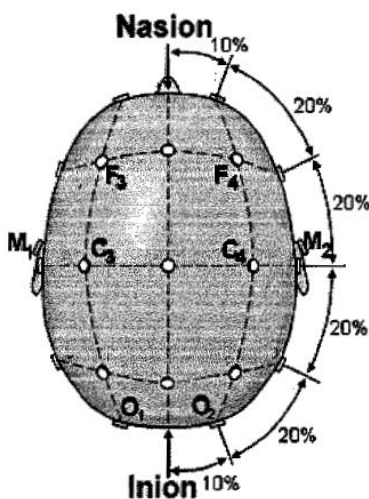


Abbildung 9: Empfehlungen zur Verkabelung gemäß AASM Scoring Manual 2007 (1)

Zudem wurden ein EMG des Kinns (zwei Elektroden) und der Beine (zwei x zwei Beinelektroden) angelegt. Anhand des EMGs lässt sich der Muskeltonus in den

verschiedenen Schlafstadien im Vergleich zum Wachzustand beurteilen. Dies spielt u.a. zur Bestimmung des REM-Schlafs, aber auch von Parasomnien und anderen Bewegungsstörungen, eine Rolle. Ein Elektrokardiogramm (EKG) wurde ebenfalls angeschlossen um den nächtlichen Herzrhythmus zu überwachen. Anhand des EKGs lassen sich sehr gut durch Apnoen bedingte Bradykardien mit reflektorischen Tachykardien beurteilen. Zudem wurden Abdomen- und Thoraxbewegungen mittels induktiver Plethysmographie gemessen. Zur Flowmessung wurden eine Staudruckmessung und ein Thermistor verwendet. Mittels eines Pulsoximeters wurde die Sauerstoffsättigung kontinuierlich bestimmt. Zur Schnarcherkennung wurde ein Mikrofon angebracht. Die Körperlage wurde anhand eines Lagesensors ermittelt. Die neurologischen Signale, die Staudruckmessung sowie das EKG wurden mit einer Abtastrate von 200 Hz aufgezeichnet.

Vor der Nachtmessung erfolgte eine Biokalibration bei der die Erfassung von EEG-Veränderungen (Alpha-Blockade), Augenbewegungen, Atmung, Schnarchen, Zähneknirschen und Beinbewegungen auf ihre Funktion und Qualität überprüft wurden.

4.7 Datenanalyse

Schlafauswertung

Die Auswertung erfolgte mithilfe der Software *Alice Sleepware* (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) visuell durch DGSM-qualifizierte Somnologen der Charité, welche langjährige Erfahrung in der Schlafauswertung im Rahmen der klinischen Routine und von Studien aufweisen. Die Auswertung der Schlafstadien erfolgte nach den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine von 2007 (1). Erhoben wurden Schlafdauer, Schlafqualität, Schlafstadien, Anzahl und Qualität der nächtlichen Atmungsstörungen (obstruktive, gemischte und zentrale Apnoen, Hypopnoen), nächtliche Sauerstoffsättigung, Puls sowie nächtlichen Beinbewegungen.

Schlafstadien

Der Schlaf wurde gemäß der AASM-Regeln von 2007 in 4 Stadien unterteilt: Leicht-Schlafstadien NREM 1 (N1) und NREM 2 (N2), Tiefschlafstadium NREM 3 (N3) und Traumschlafstadium REM (R). Zur Festlegung der Schlafstadien wird ein

Auswertefenster von 30 Sekunden (Epoche) eingestellt. Jeder Epoche wird dabei ein Schlafstadium zugeteilt (1).

Atemaussetzer

Die Atemereignisse werden in obstruktive, gemischte und zentrale Apnoen sowie in Hypopnoen unterteilt. Dabei muss ein solches Atemereignis eine Mindestdauer von zehn Sekunden haben. Als Apnoe zählt man eine Reduktion im Flowsignal um mindestens 90% über eine Dauer von zehn Sekunden (siehe Abb. 10). Um zu beurteilen, ob eine Apnoe obstruktiv oder zentral ist, verwendet man zusätzlich die Thorax- und Abdomenauslenkungen. Zeigt sich hier kein Signal, liegt eine zentrale Atmungsstörung vor.

Eine Hypopnoe wird gescort, wenn es zu einer Reduktion im Flowsignal um mindestens 30% kommt, die mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3% einhergeht oder / und gleichzeitig ein Arousal auftritt (siehe Abb. 10). Wie bei der Apnoe muss die Reduktion im Flow ebenfalls mindestens 10 Sekunden andauern (1).

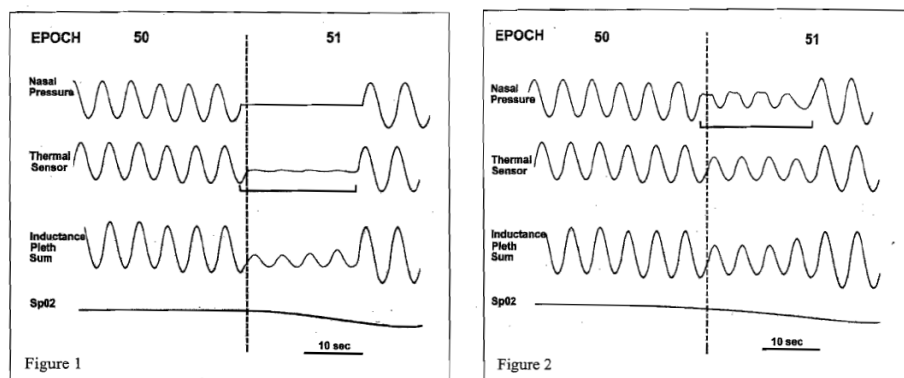


Abbildung 10: Apnoe/Hypopnoe; Links eine Apnoe, rechts eine Hypopnoe (1)

Die Atemereignisse werden dann automatisch im Report zum Apnoe-Hypopnoe-Index zusammengefasst. Die Einteilung des Schweregrades der Schlafapnoe anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index wurde bereits unter Klassifikation der obstruktiven Schlafapnoe im Abschnitt 1.1. erläutert.

4.8 Statistik

Mittels deskriptiver Statistik wurden Median, Mittelwerte und Häufigkeiten bestimmt. Statistische Berechnungen mit Chi-Quadrat-Test nach Pearson, Mann-Whitney-Test,

Test nach Tamhane und logistische Regressionen wurden durchgeführt und für Geschlecht, Alter, Gewicht, Größe und Tabakkonsum adjustiert. Für alle Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% angenommen, die einem Signifikanzniveau von $p < 0.05$ entspricht. Zur statistischen Analyse der Daten wurden sowohl Microsoft Excel (Version 2013) und Statistical Package for Social Sciences (SPSS, 22/23 für MacOS, Chicago, Illinois, USA) verwendet.

5 Ergebnisse

5.1 Deskriptive Statistik

Insgesamt erklärten sich 4.420 Personen für eine Teilnahme an der SHIP-Trend-Untersuchung bereit. Der Altersdurchschnitt der Gesamtpopulation liegt bei 52 Jahren ($SD \pm 15,5$), der mittlere BMI bei 28 kg/m² ($SD \pm 5$). 2.145 Teilnehmer sind Männer (48,5%) und 2.275 Frauen (51,5%).

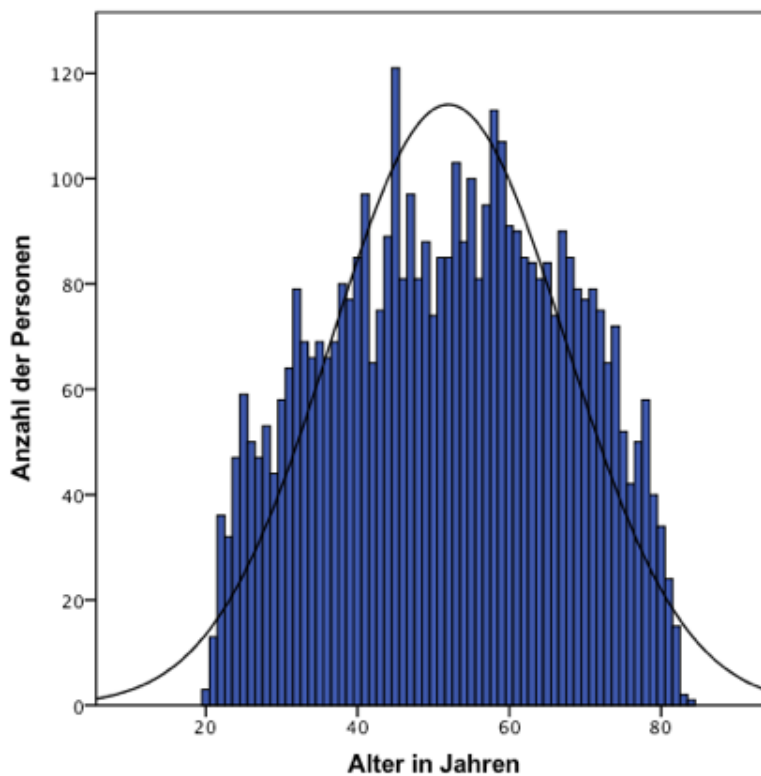


Abbildung 11: Altersverteilung der Gesamtkohorte (Mittleres Alter 52J, $SD \pm 15$, $n=4420$)

Anhand des Altersdiagramms kann man deutlich erkennen, dass die Mehrzahl der Teilnehmer zwischen 40 und 60 Jahren oder älter ist. Bemerkenswert ist ebenfalls, dass viele Teilnehmer übergewichtig sind.

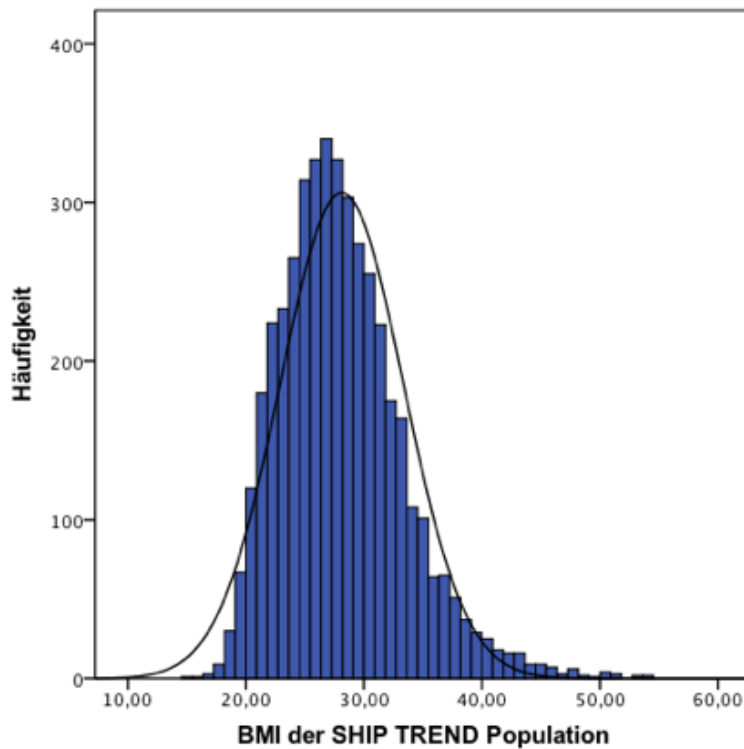


Abbildung 12: BMI-Verteilung der Gesamtkohorte (Mittelwert BMI 28 kg/m², SD ±5, n=4413)

Für eine Messung im Schlaflabor erklärten sich 1.246 Personen bereit. Letztendlich konnten die Schlafdaten von 1.209 Personen sinnvoll ausgewertet werden und gingen in die Berechnungen ein. Das Durchschnittsalter der Teilnehmer der Schlafkohorte liegt bei 53 Jahren (SD±14), der mittlere BMI bei 28,5 kg/m² (SD±5). Von den 1.209 Personen sind 650 Männer (54%) und 559 Frauen (46%). Damit unterscheidet sich die Schlaflaborsubkohorte nicht von der Gesamtkohorte in Bezug auf Alter und Gewicht. Die Subkohorte weist jedoch einen signifikant höheren Männeranteil auf ($p=0,009$, CHI-Quadrat).

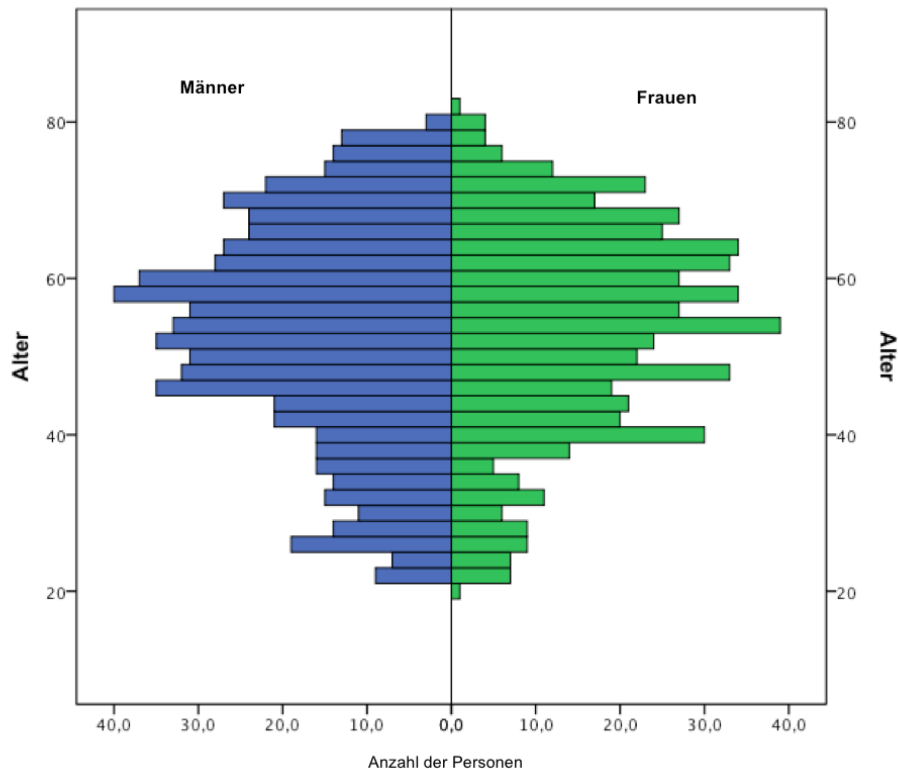


Abbildung 13: Alterskurve der Schlafkohorte aufgeteilt nach Geschlecht

Von den 1.209 Personen wurde bei 605 Personen ein AHI unter 5/h gemessen und damit eine Schlafapnoe ausgeschlossen werden. Diese Gruppe besteht aus 255 Männern (42,1%) und 350 Frauen (57,9%) mit einem Durchschnittsalter von 47 Jahren alt ($SD \pm 14$) und einem mittleren BMI von $26,6 \text{ kg/m}^2$ ($SD \pm 4$).

Der mittlere AHI der Schlafkohorte liegt bei $10,7/h$ ($SD \pm 14,4$). Wir konnten feststellen, dass bei 604 von 1209 (50%) der im Schlaflabor untersuchten Personen die Anzahl der Atemaussetzer pro Stunde Schlaf oberhalb der Normgrenze von 5/h liegt, davon sind 209 Frauen (37,4%) und 395 Männer (60,8%) betroffen. Damit weist jede dritte Frau (37,4%, $n=209$ von 559) und jeder zweite Mann (60,8%, $n=395$ von 650) eine mindestens milde Schlafapnoe auf.

317 der 1209 Teilnehmer (26%) weisen eine milde Schlafapnoe auf. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer mit milder Schlafapnoe liegt bei 56 Jahren ($SD \pm 11$). Der mittlere BMI der Teilnehmer mit milder Schlafapnoe liegt bei $29,5 \text{ kg/m}^2$ ($SD \pm 5$). Von den 317 Personen, die unter milder Schlafapnoe leiden, sind 193 Männer (60,9%) und 124 Frauen (39,1%) (siehe Tab. 2, Abb. 14).

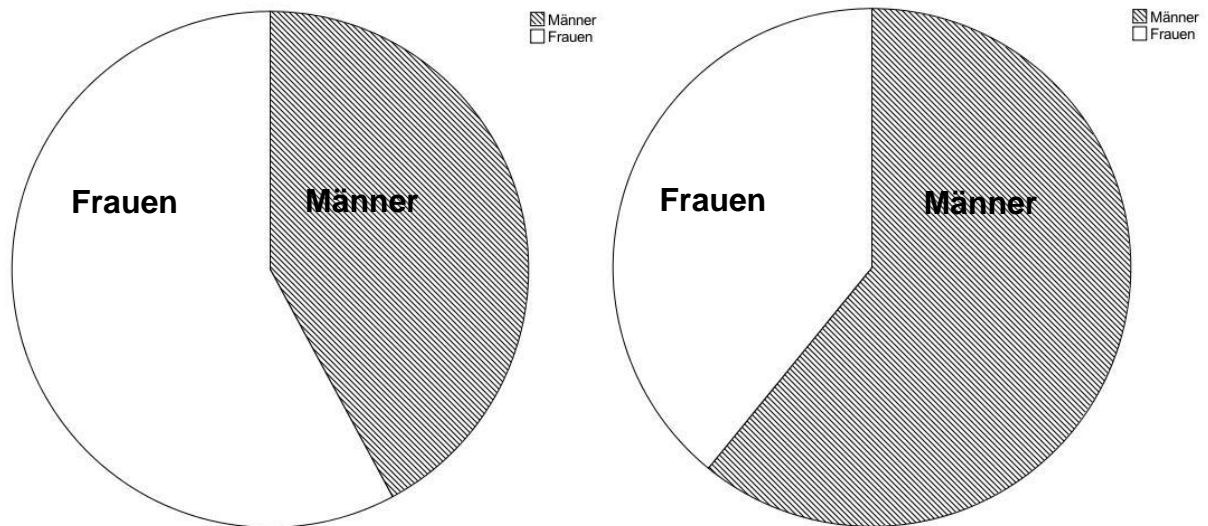


Abbildung 14: Geschlechterverteilung; links in der Gruppe ohne Schlafapnoe, rechts in der Gruppe mit milder Schlafapnoe (weiß Frauen, schraffiert Männer)

Jeder dritte Mann (29%, n= 193 von 650) und jede fünfte Frau (22,2%, n=124 von 559) leidet unter einer milden Schlafapnoe. Jeder siebte Teilnehmer ist ein Mann mit milder Schlafapnoe (16%) und jeder zehnte Teilnehmer eine Frau mit milder Schlafapnoe (10,3%).

	Keine OSA AHI < 5/h	Milde OSA AHI 5-<15/h
Mittleres Alter in Jahren	47 (SD±14)	56 (SD±11)
Personen über 65J in %	11 (n=66)	22 (n=70)
Männer in %	42,1	60,9
Frauen in %	57,9	39,1
BMI kg/m ²	26,6 (SD±4)	29,5 (SD±5)
Taille in cm	86	96
Hüfte in cm	100	105
Taille/Hüft-Verhältnis	0,86	0,91
Anzahl der Personen	605	317

Tabelle 2: Charakteristika der Gruppe ohne Schlafapnoe und mit milder Schlafapnoe

Die Gruppe mit milder Schlafapnoe ist im Vergleich zur gesunden Gruppe im Schnitt neun Jahre älter (47 vs. 56 Jahre, $p < 0,0001$, Test nach Tamhane), männlich (61% vs. Frauen 39%, $p < 0,0001$, Test nach Tamhane) und weist zudem einen höheren BMI auf (26,6 vs. 29,5 kg/m^2 , $p < 0,0001$, Test nach Tamhane). Männer mit milder Schlafapnoe sind neun Jahre, Frauen mit milder Schlafapnoe sogar 13 Jahre älter im Vergleich zur Gruppe ohne Schlafapnoe.

	Frauen		Männer	
	AHI <5/h	AHI 5-15/h	AHI <5/h	AHI <5/h
	N=350	N=124	N=255	N=193
Alter	48 (SD \pm 13)	60 (SD \pm 9)	46 (SD \pm 15)	54 (SD \pm 12)
BMI	27 (SD \pm 5)	30 (SD \pm 5)	27 (SD \pm 4)	29 (SD \pm 4)
Schnarchen in %	11,2 (n=39)	23,6 (n=29)	25,1 (n=64)	37,5 (n=72)
Rauchen in %	19,7 (n=69)	8,9 (n=11)	25,5 (n=65)	24,5 (n=47)

Tabelle 3: Charakteristika der Gruppe ohne Schlafapnoe und mit milder Schlafapnoe aufgeteilt nach Geschlecht

Deutlich erkennbar ist anhand der unten aufgeführten Tabelle die Altersabhängigkeit der Prävalenz der Schlafapnoe. So zeichnet sich für Männer ein Gipfel zwischen 40-69 Jahren ab. Bei den Frauen sieht man erst einen deutlichen Anstieg ab 50 Jahren.

Geschlecht	Ohne OSA	Milde OSA	Gesamt
Alter in Jahren	N (%)		
Frauen			
20-29	36 (10,3)	0 (0)	36
30-39	51 (14,6)	1 (0,8)	52
40-49	105 (30)	14 (11,3)	119
50-59	82 (23,4)	42 (33,9)	124
60-69	58 (16,6)	48 (38,7)	106
>70	18 (5,1)	19 (15,3)	37
Alle	350 (100)	124 (100)	474
Männer			
20-29	48 (18,8)	5 (2,6)	53
30-39	46 (18)	19 (9,8)	65
40-49	57 (22,4)	38 (19,7)	95
50-59	51 (20)	69 (35,8)	120
60-69	35 (13,7)	41 (21,2)	76
>70	18 (7,1)	21 (10,9)	39
Alle	255 (100)	193 (100)	448

Tabelle 4: Schlafapnoe in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht

5.2 Schlafapnoe und das kardiovaskuläre Risiko

Hypertonie

Von den 4.420 Personen geben 1.995 bei Einschluss in die Kohorte an, bereits unter einem vom Arzt diagnostizierten Bluthochdruck zu leiden. Das sind 45,3% der Teilnehmer. 2.408 verneinten diese Frage (54,6%), bei fünf Personen fehlten die Angaben. Der mittlere systolische Blutdruck dieser Kohorte lag bei 131 mmHg (SD

±20). Der mittlere diastolische Blutdruck lag bei 79 mmHg (SD ±11).

Von den 1.209 Personen, deren Daten letztendlich für die Schlafauswertung verwendet werden konnten, geben 582 Personen (48,1%) an, unter einem vom Arzt diagnostizierten Bluthochdruck zu leiden. Der gemessene mittlere systolische Blutdruck liegt bei 131 mmHg (SD ± 18), der mittlere diastolische Blutdruck bei 79 mmHg (SD ± 10).

Wenn man sich die gemessenen Blutdruckwerte genauer anschaut, erfüllen 113 Personen die Kriterien für eine Hypertonie Grad I, 40 Personen für eine Hypertonie Grad II und 13 Personen fallen in die Gruppe Hypertonie Grad III. Die meisten Hypertoniker (n=234 Personen) weisen hier jedoch eine isolierte systolische Hypertonie auf (siehe Abb. 15).

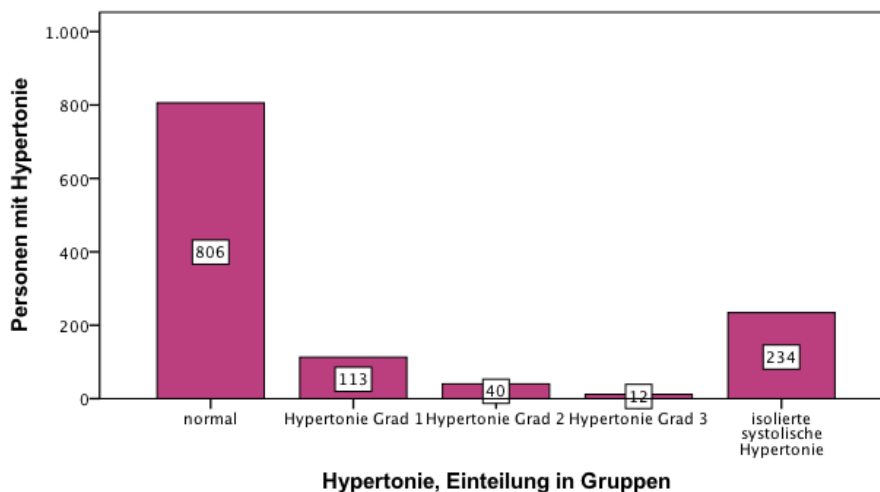


Abbildung 15: Einteilung der Hypertonie in Gruppe, gemäß der aktuellen Leitlinien der ESC/EHS 2013 (38)

In der Gruppe ohne Schlafapnoe leiden 214 Personen unter einer vom Arzt festgestellten arteriellen Hypertonie, das sind 35,4%. Bei 143 Personen der Gruppe ohne Schlafapnoe konnte zu Studienbeginn ein erhöhter Blutdruck gemessen werden (23,7%). Unter den Personen ohne OSA weisen 50 Personen eine Hypertonie Grad I auf, zehn eine Hypertonie Grad II und drei eine Hypertonie Grad III. 80 Personen fallen in die Gruppe der isolierten Hypertonie. Der mittlere systolische Blutdruck liegt in der gesunden Gruppe bei 126 mmHg (SD ±17). Schaut man sich die diastolischen Blutdruckwerte an, ergibt sich für die gesunde Gruppe ein mittlerer diastolischer Blutdruck von 77 mmHg (SD ± 9).

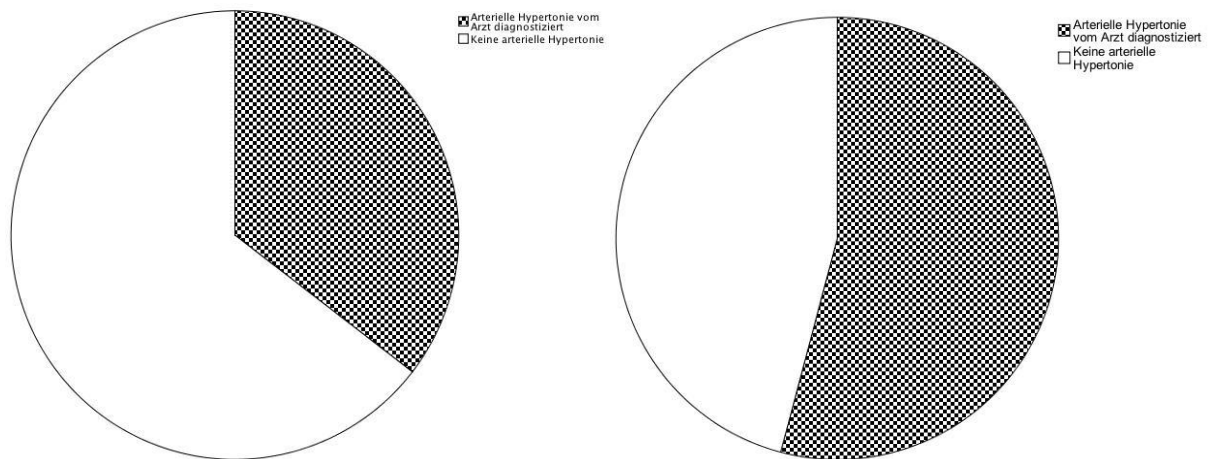


Abbildung 16: Prävalenz der vom Arzt diagnostizierten arteriellen Hypertonie; Links: Gruppe ohne Schlafapnoe; weiß ist der Anteil der Teilnehmer, welche bei Einschluss in die Studie noch keinen Hypertonus aufweisen, schraffiert ist der Anteil der Teilnehmer, der bereits bei Studienbeginn eine vom Arzt diagnostizierte, arterielle Hypertonie aufweist; rechts: Gruppe mit milder Schlafapnoe; weiß ist der Anteil der Teilnehmer, welche bei Einschluss in die Studie noch keinen Hypertonus aufwiesen, schraffiert ist der Anteil der Teilnehmer, der bereits bei Studienbeginn eine arterielle Hypertonie aufweist

Unter einem vom Arzt diagnostizierten Bluthochdruck leiden 171 Personen (54%). Der mittlere systolische Blutdruck liegt in der Gruppe mit milder Schlafapnoe bei 133 mmHg (SD±19), der mittlere diastolische Blutdruck bei 80 mmHg (SD±10). In der Gruppe mit milder Schlafapnoe wurde bei Studieneinschluss bei 124 Personen ein erhöhter Blutdruck gemessen (39%). Bei 33 Personen kann eine Hypertonie Grad I festgestellt werden, elf Personen fallen in die Hypertonie Grad II und sechs in die Hypertonie Grad III Gruppe. 74 Personen weisen eine isolierte systolische Hypertonie auf.

Der Unterschied zwischen den gemessenen Blutdruckwerten der gesunden Gruppe und der Gruppe mit milder Schlafapnoe ist statistisch signifikant ($p < 0,001$, Mann-Whitney-Test und Kruskal Wallis Test). Ebenfalls ist der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den vom Arzt diagnostizierten Bluthochdruck statistisch signifikant ($p < 0,001$, CHI-Quadrat Test ohne Adjustierung).

Gemäß des unadjustierten Modells haben Probanden einer milden Schlafapnoe eine 88% höhere Wahrscheinlichkeit eine Hypertonie zu entwickeln, als Probanden ohne Schlafapnoe. Im adjustierten Model für Geschlecht, Rauchstatus, Alter und BMI hebt

sich dieser Einfluss auf und kehrt sich sogar in die andere Richtung um (verminderte Wahrscheinlichkeit), diese ist aber nicht signifikant.

In der Gruppe ohne Schlafapnoe nehmen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses 139 der 214 Personen mit vordiagnostiziertem Bluthochdruck blutdrucksenkende Medikamente ein. Das heißt nur 65% der Teilnehmer mit Bluthochdruck werden behandelt. In der Gruppe mit milder Schlafapnoe nehmen 140 von 171 Personen eine Blutdruckmedikation. Damit sind in der Gruppe mit milder Schlafapnoe und diagnostiziertem Bluthochdruck 82% medikamentös behandelt. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p < 0,0001$, CHI-Quadrat Test).

In der Gruppe ohne Schlafapnoe weisen 59 von 390 Personen (15,1%) ohne bisher bekannten Bluthochdruck eine gemessene arterielle Hypertonie auf. Von 146 Personen in der Gruppe mit milder Schlafapnoe, bei denen bisher kein Bluthochdruck vom Arzt diagnostiziert wurde, weisen 34 Probanden erhöhte, gemessene Blutdruckwerte auf (23,4%).

	AHI < 5/h N=604	AHI 5<15/h N=317	Alle
Vom Arzt diagnostizierte Hypertonie	214	171	385
Antihypertensive Medikation	137	140	277
Bei Studienbeginn erhöhte Blutdruckwerte	143	124	267
Keine vordiagnostizierte Hypertonie aber erhöhte Blutdruckwerte	59	34	93
Diagnostizierte Hypertonie, Medikation + erhöhte Blutdruckwerte	49	68	117

Tabelle 5: Hypertonieprävalenz in der Gruppe ohne und mit milder Schlafapnoe

	Frauen		Männer	
	AHI <5/h	AHI 5<15/h	AHI <5/h	AHI 5<15/h
	N=350	N=124	N=255	N=193
Alter	48 (SD ±13)	60 (SD ±9)	46 (SD ±15)	54 (SD ±12)
BMI	27 (SD ±5)	30 (SD ±5)	27 (SD ±4)	29 (SD ±4)
Schnarchen in %	11,2 (n=39)	23,6 (n=29)	25,1 (n=64)	37,5 (n=72)
Rauchen in %	19,7 (n=69)	8,9 (n=11)	25,5 (n=65)	24,5 (n=47)
Systol. Blutdruck in mmHg	122 (SD ±16)	127 (SD ±19)	133 (SD ±16)	137 (SD ±18)
Diastol. Blutdruck in mmHg	75 (SD ±9)	77 (SD ±10)	79 (SD ±9)	82 (SD ±10)
Vom Arzt diagnostizierter Hypertonus in %	35,1 (n=123)	59,7 (n=74)	35,7 (n=91)	50,3 (n=97)
Antihypertensive Medikation %	25,4 (n=89)	53,2 (n=66)	19,2 (n=49)	38,3 (n=74)

Tabelle 6: Die Verteilung der arteriellen Hypertonie nach Geschlecht und Gruppe

Diabetes mellitus

Wenn man sich die Anzahl der unter einem Diabetes leidenden Personen in der Gruppe ohne Schlafapnoe anschaut, zeigt sich das 34 (5,6%) der 604 Personen einen Diabetes mellitus aufweisen. Davon leiden vier Personen unter einem Diabetes Typ I (0,7%), 24 Personen (4%) unter einem Altersdiabetes, drei Frauen (1%) geben einen Schwangerschaftsdiabetes an. Davon wird eine Person diätetisch behandelt (0,2%), 14 Personen mit Tabletten (2,3%), vier sind insulinpflichtig (0,7%) und fünf Personen benötigen sowohl Tabletten als auch Insulin (0,8%). Zahn Personen konnten die Frage nicht beantworten.

In der Gruppe mit milder Schlafapnoe sind 40 von 315 Personen und damit 12,7% von einem Diabetes betroffen. Insgesamt leiden vier Personen (1,3%) unter einem Diabetes Typ I, 32 Personen (10,1%) unter einem Altersdiabetes, eine Frau (0,3%) unter einem Schwangerschaftsdiabetes und eine Person unter einem Diabetes nach Bauchspeicheldrüsenerkrankung (0,3%), zwei Personen können keine genaue Angabe dazu machen. Von den Personen mit Diabetes wird eine Person diätetisch behandelt (0,3%), 23 Personen mit Tabletten (7,3%), vier sind insulinpflichtig (1,3%)

und zwei (0,6%) bekommen beides. Zehn von den 40 Betroffenen können die Frage nicht beantworten.

Insgesamt leiden somit statistisch signifikant mehr Personen in der Gruppe mit milder Schlafapnoe unter einem Diabetes mellitus im Vergleich zur gesunden Gruppe ($p < 0,001$, CHI-Quadrat Test).

Koronare Herzerkrankung

Von den 601 gesunden Teilnehmern berichten 5,8% ($n=35$) unter einer vom Arzt diagnostizierten Angina pectoris zu leiden. 206 Personen (34%) berichten, jemals Schmerzen oder Unbehagen im Brustraum verspürt zu haben. Bei 51 Personen tritt dies unter Belastung auf (8,4%). In der Gruppe mit den gesunden Teilnehmern berichtet 1% ($n=6$) der Teilnehmer, bereits einen Infarkt erlitten zu haben. 35 Personen hatten bereits eine Herzkatheteruntersuchung (5,8%) und sechs Personen wurden am Herzen operiert (1%).

In der Gruppe der Teilnehmer mit milder Schlafapnoe berichten 34 von 314 Personen, eine Angina pectoris diagnostiziert bekommen zu haben, das entspricht 10,8%. Somit berichten statistisch signifikant ($p=0,026$, CHI-Quadrat Test) mehr Personen über Angina pectoris in der Gruppe mit milder Schlafapnoe im Vergleich zur gesunden Gruppe. Insgesamt geben 118 Personen mit milder Schlafapnoe an, jemals Schmerzen im Brustraum verspürt zu haben (37,3%). Von diesen Personen berichten 40, dass die Schmerzen vor allem bei Belastung auftreten. 38 Personen hatten bereits eine Herzkatheteruntersuchung (12%), und 1,2% wurden schon am Herzen operiert ($n=5$). In der Gruppe mit milder Schlafapnoe erlitten bereits elf Personen einen Herzinfarkt, das sind 3,5%.

Statistisch signifikant haben in der Gruppe mit milder Schlafapnoe im Vergleich zur gesunden Gruppe einen Herzinfarkt erlitten ($p=0,013$, CHI-Quadrat Test).

Herzinsuffizienz

In der gesunden Gruppe berichten 1,3% ($n=8$) der Teilnehmer, bereits unter einer vom Arzt diagnostizierten Herzinsuffizienz zu leiden. Die Teilnehmer wurden ebenfalls nach den Symptomen einer Herzinsuffizienz befragt. Hier geben 66 Personen an, unter abendlichen geschwollenen Beinen zu leiden (10,9%). 187 Personen (30,9%) müssen mindestens ein Mal nachts zur Toilette, 54 Personen

mindestens zwei Mal pro Nacht. Luftnot bei Belastung geben 72 Personen an (11,9%), über Schwächegefühl berichten 35 Personen (5,8%) und über beide Symptome 29 Personen (4,8%). 118 Personen leiden erst bei stärkerer Belastung unter Luftnot oder Schwächegefühl (19,5%), 18 Personen bei mittlerer Belastung über Beschwerden (3%). 120 Personen schlafen mit erhöhtem Oberkörper (19,8%).

Von den Teilnehmern mit milder Schlafapnoe weisen zwölf Teilnehmer eine Herzinsuffizienz auf, dies sind 3,8%. 50 Personen geben an, unter geschwollenen Beinen zu leiden (15,8%). 145 Personen leiden unter Nykturie (45,7%). Davon müssen 74 Personen mindestens zwei Mal pro Nacht zur Toilette.

Unter Herzinsuffizienz leiden statistisch signifikant ($p=0,035$, CHI-Quadrat Test) mehr Personen mit milder OSA als Personen ohne OSA.

47 Personen geben bei körperlicher Belastung Luftnot an (14,8%), 31 Personen über ein Schwächegefühl (9,8%) und 29 Personen berichten über beide Symptome bei Belastung (9,1%). Von 107 Personen (33,7%) klagten 82 Teilnehmer (26,2%) vor allem bei schwerer Belastung über Beschwerden. 22 Teilnehmer (6,9%) geben schon bei mittlerer Belastungsstärke Symptome an und nur zwei Personen (0,6%) verspüren schon bei leichter Belastung Luftnot oder Schwächegefühl. 94 Teilnehmer schlafen mit erhöhtem Oberkörper (29,7%).

Vorhofflimmern

Im Interview geben 18 von 603 Personen aus der Gruppe ohne Schlafapnoe an unter Vorhofflimmern zu leiden, das sind 3%. Im EKG weisen 533 Personen einen Sinusrhythmus auf (88,1%). Bei 42 Teilnehmern zeigt sich eine Sinusarrhythmie (7%) und bei drei von insgesamt 601 Teilnehmern (0,5%) ein Vorhofflimmern im EKG.

Die Anzahl an Personen mit Vorhofflimmern beträgt in der Gruppe mit milder Schlafapnoe 16 von 315, dies macht bereits 5,1% aus. Dieser Unterschied ist im Vergleich zur Gruppe ohne Schlafapnoe nicht statistisch signifikant ($p=0,267$, CHI-Quadrat Test). In der Gruppe mit milder Schlafapnoe haben 291 Personen (92,8%) zu Beginn der Studie im EKG einen Sinusrhythmus, zehn Personen eine Sinusarrhythmie (3,2%) und vier Personen ein Vorhofflimmern (1,3%).

Schlaganfall

In der Gruppe der Teilnehmer, welche nicht unter Schlafapnoe leiden, berichten 1,2% (n=7), bereits einen Schlaganfall erlitten zu haben. In der Gruppe mit milder OSA erlitt eine Person einen Schlaganfall (0,3%). Dieser Unterschied erreicht keine statistische Signifikanz ($p=0,276$, CHI-Quadrat Test).

Nikotinabusus

Von den OSA-gesunden Personen geben 134 Personen einen Nikotinkonsum an (22,2%). Bei der Gruppe mit milder Schlafapnoe rauchen nur noch 18,4% (n=58).

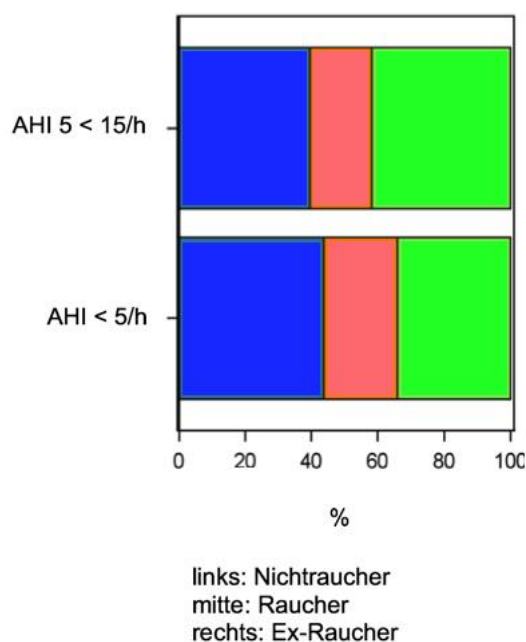


Abbildung 17: Prävalenz der Raucher; für die Gruppe mit milder Schlafapnoe (oben) und ohne Schlafapnoe (unten)

In der Gruppe ohne Schlafapnoe geben 35 von 603 Probanden an, dass bei ihnen eine chronische Lungenerkrankung vorliegt. Das sind 5,8%. In der Gruppe mit milder Schlafapnoe berichten 19 von 315, unter einer chronischen Lungenerkrankung zu leiden. Das sind somit 6%.

5.3 Der subjektive Schlaf

Schlaf

Die Auswertung der Schlaffragen im SHIP-Interview erbrachte folgendes Bild: Die geschätzte mittlere Schlafzeit der SHIP-Trend-Kohorte, beträgt 7h ($SD\pm 1,3$). Die

kürzeste Schlafzeit wird dabei mit zwei Stunden angegeben, die längste mit 15h. 11,3% (n=112) schlafen weniger als fünf Stunden pro Nacht, 3% (n=136) schlafen mehr als neun Stunden pro Nacht. 2,9 Mal (SD±1,2) pro Woche benötigen die Teilnehmer mehr als 30 min zum Einschlafen und haben 3,6 Mal pro Woche Durchschlafstörungen (SD±1,4). 43,9% der Teilnehmer (n=1939) haben in den letzten sieben Tagen mindestens einmal Mittagschlaf gemacht. Von den 4.420 Befragten, gaben 1.188 Personen an niemals zu schnarchen (26,9%). 2.056 Personen berichten, gelegentlich zu schnarchen (46,5%) und 873 Teilnehmer schnarchen regelmäßig (19,8%).

Die 1.242 Personen, welche an der Schlaflaboruntersuchung teilnahmen, schlafen im Mittel 6,9h pro Nacht (SD±1,3). Die geringste Schlafzeit wird mit 2h angegeben, die maximale mit 14h. 17,6% (n=47) schlafen weniger als fünf Stunden pro Nacht, 2,4% (n=30) schlafen mehr als neun Stunden pro Nacht. Durchschnittlich benötigen die Teilnehmer 2,8 Mal (SD±1,2) pro Woche länger als 30 Minuten zum Einschlafen und haben 3,5 Mal pro Woche Durchschlafstörungen (SD±1,5). 533 Personen (42,9%) geben an, in den letzten sieben Tagen Mittagschlaf gemacht zu haben. 347 von 1.242 Teilnehmern (27,9%) berichten, regelmäßig zu schnarchen, 555 Personen schnarchen gelegentlich (44,7%) und 259 Personen (20,9%) verneinen schnarchen, 78 Personen machen dazu keine Angabe (6,3%).

Die Teilnehmer ohne Schlafapnoe schlafen durchschnittlich 6,9 Stunden pro Nacht (SD±1,2). Die Schlafzeiten variieren zwischen zwei und 14 Stunden. 17 Personen (2,8%) schlafen weniger als fünf Stunden pro Nacht und zwölf Personen (2,1%) geben an mehr als neun Stunden pro Nacht zu schlafen. Im Durchschnitt benötigen die Teilnehmer ohne Schlafapnoe 2,8 Mal (SD±1,2) pro Woche mindestens 30 Minuten zum Einschlafen und geben zudem 3,6 Mal (SD±1,4) pro Woche Durchschlafstörungen an. 103 Personen (17%) berichten über regelmäßiges Schnarchen, 266 Personen (44%) schnarchen gelegentlich und 195 Personen geben an, gar nicht zu schnarchen (32,2%).

Bei den Teilnehmern mit milder Schlafapnoe liegt die mittlere Schlafdauer pro Nacht bei 7h (SD±1,3). Die geringste Schlafzeit wurde mit 2h angegeben, die maximalste mit 12h. 3,7% (n=12) schlafen weniger als fünf Stunden pro Nacht, 2,2% (n=7) schlafen mehr als neun Stunden pro Nacht. Die Teilnehmer benötigen 2,7 Mal (SD±1,2) pro Woche länger als 30 Minuten zum Einschlafen und haben 3,4 Mal pro

Woche Durchschlafstörungen ($SD \pm 1,5$). 145 Personen (45,7%) geben an, in den letzten sieben Tagen Mittagschlaf gemacht zu haben. Von den 317 Teilnehmern mit milder Schlafapnoe berichten 101 Personen (31,9%), regelmäßig zu schnarchen, 152 Personen (47,9%) schnarchen gelegentlich und 40 Personen (12,6%) verneinen schnarchen.

Insomnie Schweregrad Index

1.217 Teilnehmer haben diesen Test ausgefüllt. Der Mittelwert liegt bei sieben ($SD \pm 5$). 130 Personen haben mindestens 15 Punkte im Test erreicht und leiden damit unter einer Insomnie. Das sind 10,8% der Teilnehmer. Neun von ihnen leiden unter einer schweren Insomnie, das sind 0,7%.

Der mittlere Punktwert bei den gesunden Teilnehmern liegt bei sieben ($SD \pm 5$). Unter einer manifesten Insomnie anhand des Fragebogens leiden 69 von 553 Personen. Das sind 12,5% der Teilnehmer ohne Schlafapnoe. Unter einer schweren Insomnie leiden hier 0,4% ($n=2$).

Bei milder Schlafapnoe liegt der Wert bei acht ($SD \pm 5$). Hier erzielen 52 Personen 15 oder mehr Punkte im Fragebogen und erfüllen damit die Kriterien für eine manifeste Insomnie. Das sind 15,5% der Teilnehmer mit milder Schlafapnoe. Von einer schweren Insomnie ist eine Person betroffen (0,3%).

Der Anteil der Insomnierer ist in der Gruppe mit milder Schlafapnoe im Vergleich zur gesunden Gruppe nicht statistisch signifikant erhöht ($p=0,663$, CHI-Quadrat-Test).

Restless-Legs-Fragebogen

Der Mittelwert des RLS-Fragebogens für die Schlafkohorte liegt bei -2,79 ($SD \pm 3,4$). 103 Personen haben hier mindestens fünf Punkte erzielt. Das sind 8% der Teilnehmer, bei denen ein Restless-Legs-Syndrom vermutet werden kann. Zehn von zehn Punkten haben 36 Teilnehmer in diesem Fragebogen erreicht, das sind 2,9%.

In der Gruppe ohne Schlafapnoe haben 564 Personen den Fragebogen ausgefüllt, davon haben 45 Teilnehmer mindestens fünf Punkte erreicht. D.h., bei 8% der Teilnehmer besteht der V.a. ein Restless-Legs-Syndrom. 16 Personen haben die volle Punktzahl erreicht, d.h. 2,8% leiden mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit unter einem Restless-Legs-Syndrom.

Der Mittelwert für die Gruppe mit milder Schlafapnoe lag bei -2,8 (SD \pm 3,3). 31 Personen haben mindestens fünf Punkte erreicht. D.h., 9% leiden möglicherweise unter einem Restless-Legs-Syndrom. Eindeutig mit zehn von zehn Punkten weisen sieben Personen ein RLS auf, das sind 2% der Teilnehmer mit milder OSA.

Epworth-Schläfrigkeitsskala

In der Schlafkohorte geben 188 von 1.168 Personen (16,1%) einen pathologisch erhöhten Epworth Sleepiness Scale Score von mehr als zehn Punkten an. Der mittlere ESS Score der gesamten Kohorte liegt bei sieben Punkten (SD \pm 3). Die Teilnehmer, bei denen keine Schlafapnoe festgestellt werden konnte, haben ebenfalls einen mittleren ESS von sieben (SD \pm 3). Hier geben 89 Personen (15%) einen pathologischen ESS größer zehn an. Die Gruppe mit milder Schlafapnoe weist ebenfalls einen mittleren ESS Score von sieben Punkten auf (SD \pm 3). 44 Personen berichten über eine pathologische Schläfrigkeit (14,5%).

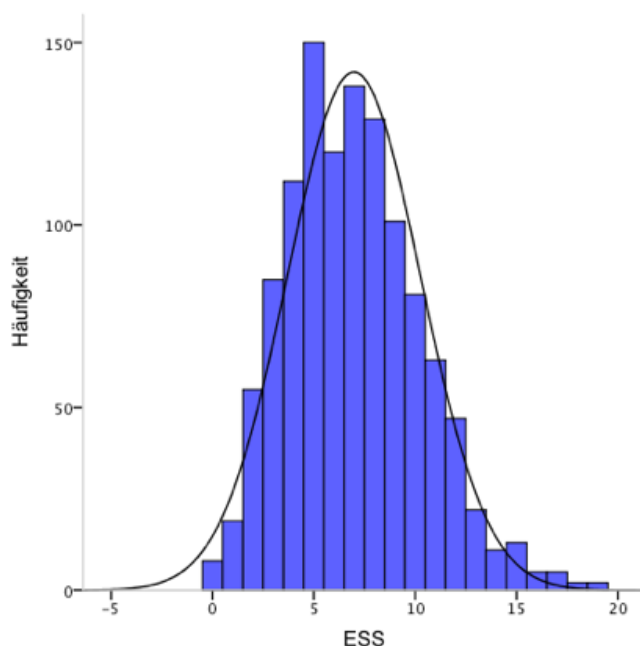
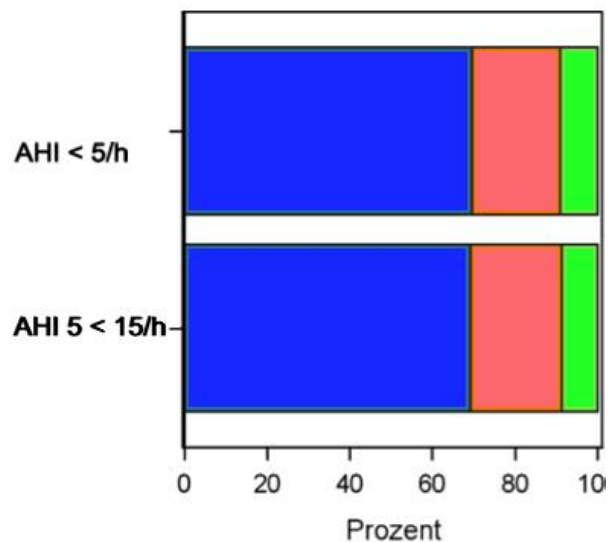


Abbildung 18: Verteilung der Schläfrigkeit anhand des ESS-Scores in der Schlafkohorte (mittlerer ESS 7, SD 3,3, n= 1.168)

Wie aus der Abb. 19 hervorgeht, gibt es keinen signifikanten Unterschied in der Tagesschläfrigkeit zwischen den beiden Gruppen ($p=0,607$, Mann-Whitney-Test).



links: keine eindeutige Tagesschläfrigkeit
 Mitte: leichte Tagesschläfrigkeit
 rechts: eindeutige, schwere Tagesschläfrigkeit

Abbildung 19: Tagesschläfrigkeit in der Gruppe mit milder Schlafapnoe und ohne Schlafapnoe (ESS <9 Punkte = keine eindeutige Tagesschläfrigkeit, 9 - 11 Punkte = leichte Tagesschläfrigkeit (Grenzbereich), 12 - 24 Punkte = eindeutige, schwere Tagesschläfrigkeit)

47 Männer im Alter zwischen 30 und 60 Jahren (entspricht der Altersgruppe der Wisconsin-Kohorte) weisen eine Schlafapnoe und einen pathologischen ESS > 10 auf. Damit leiden 11,8% der Männer dieser Altersgruppe unter einem Schlafapnoesyndrom. Bei den Frauen kann bei 13 Frauen eine Schlafapnoe sowie ein pathologischer ESS in der genannten Altersgruppe gesehen werden, das sind 3,9% der Frauen.

5.4 Der objektive Schlaf / Die Ergebnisse der Polysomnographie

Die mittlere Schlafzeit der Schlafkohorte liegt bei 374 min (SD±66). Die Schlaffeffizienz bei 86% (SD±11). Die Wachzeit nach dem ersten Einschlafen, die sogenannte WASO (Wake after sleep onset) beträgt 61 min (SD±46). Wenn man sich die Qualität des Schlafes anschaut, ergibt sich folgende Schlafstadienverteilung. Der Anteil an Schlafstadium 1 ist im Schnitt 28% (SD±15), an Schlafstadium 2 40% (SD±12), Schlafstadium 3 19% (SD±9) und der REM-Anteil beträgt 14% (SD±6). Die Schlaflatenz liegt im Schnitt bei 15 min (SD±17).

Betrachtet man diesen Sachverhalt für die Gruppe ohne Schlafapnoe und mit milder Schlafapnoe ergibt sich folgendes Bild: Die mittlere Schlafzeit (mittlere TST) der

gesunden Gruppe 382 min (SD±64), die Schlafeffizienz bei 87% (SD±10). Die WASO beträgt 54 min (SD±43), der Anteil an Schlafstadium 1 ist im Schnitt 23% (SD±11), an Schlafstadium 2 43% (SD±11), Schlafstadium 3 19% (SD±8) und der REM-Anteil beträgt 15% (SD±6). Die Schlaflatenz liegt im Schnitt bei 16 min (SD±17).

Die Teilnehmer mit milder Schlafapnoe schlafen im Mittel 373 min (SD±61). Die Schlafeffizienz liegt bei 86 % (SD±10). Die WASO beträgt 61 min (SD±43). Der Anteil an Schlafstadium 1 ist im Schnitt 29% (SD±13), Schlafstadium 2 38% (SD±11), Schlafstadium 3 19% (SD±8) und der REM-Anteil beträgt 14% (SD±6). Die Schlaflatenz liegt im Schnitt bei 15 min (SD±16).

Teilnehmer mit einer milden OSA schlafen im Schnitt neun Minuten kürzer als OSA-gesunde. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p=0,012$, Mann-Whitney-Test). Auch die WASO ist in der Gruppe mit milder Schlafapnoe statistisch signifikant verändert ($p=0,003$, Mann-Whitney-Test). Die Schlafeffizienz ist in beiden Gruppen nahezu gleich (gesunde Gruppe 87% vs. milde OSA 86%). Bezüglich Tief- und Traumschlaf ergibt sich zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (Tab. 7).

	Schlafkohorte N=1209		Gesunde N=605		Milde Schlafapnoe N=317	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
TST [min]	374	66	382	64	373	61
Schlaflatenz [min]	16	17	16	17	15	16
WASO [min]	61	46	54	43	62	45
REM [%]	14	6	15	6	14	6
Schlafstadium 1 [%]	28	15	23	11	29	13
Schlafstadium 2 [%]	40	12	43	11	38	11
Schlafstadium 3 [%]	19	9	19	8	19	8
Schlafeffizienz [%]	86	11	87	10	86	10

Tabelle 7: Objektive Schlafparameter der SHIP-Trend-Kohorte sowie für die Gruppen mit milder und ohne Schlafapnoe

6 Diskussion

6.1 Prävalenz der Schlafapnoe

Wie aus den Ergebnissen der SHIP-Kohorte zu erwarten war, zeigt sich auch für die SHIP-Trend-Kohorte eine hohe Prävalenz der arteriellen Hypertonie. Daraus haben wir auf eine hohe Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe rückgeschlossen. Nun zeigt sich, dass jeder zweite Studienteilnehmer, der sich im Schlaflabor untersuchen ließ, unter einer schlafbezogenen Atmungsstörung ($n=604$) leidet. 26,2% ($n=317$) der 1.209 Teilnehmer, also jeder vierte Proband, weist eine milde Form der Schlafapnoe auf. Wir können damit erstmals nachweisen, dass die Schlafapnoe in Deutschland ähnlich prävalent ist wie in den USA oder in anderen Ländern, in denen populationsbasierte Studien durchgeführt wurden. Zudem können wir ebenfalls einen deutlichen Anstieg der Prävalenz der Schlafapnoe bestätigen. Vergleicht man die Ergebnisse der SHIP-Trend mit denen einer älteren großen Kohortenstudie aus Wisconsin (USA) liegt die Prävalenz in der SHIP-Region deutlich höher. In der Wisconsinstudie konnte bei 24% der Männer und 9% der Frauen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren ein $AHI >5/h$ nachgewiesen werden (4). In der hier vorliegenden Studie wurden 398 Männer und 337 Frauen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren eingeschlossen. Bei den Männern leiden in der genannten Altersgruppe 59,8% ($n=238$ von 398) und bei den Frauen 28,2% ($n=95$ von 337) unter einer Schlafapnoe. Damit ist die Prävalenz bei Männern um mehr als das Doppelte und bei Frauen sogar um das Dreifache erhöht. Hier bestätigt sich die Aussage von Peppard et al. 2013, dass die Prävalenz der Schlafapnoe in den letzten 20 Jahren deutlich angestiegen ist (7, 77). Zu Bedenken ist bei diesen Zahlen, dass die freiwillige Teilnahme an einer Schlaflaboruntersuchung einen Bias darstellen könnte. Es ist möglich, dass gerade die Personen, die Schnarchen und/oder schläfrig sind, sich für die Untersuchung in Greifswald zur Verfügung gestellt haben.

Obwohl die obstruktive Schlafapnoe eine neuromuskuläre Erkrankung ist, die mit einem Defizit der Tonisierung der Rachenmuskulatur im Schlaf einhergeht, gibt es unterhaltende und provozierende Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, Übergewicht und anatomische Auffälligkeiten (3, 4). In der SHIP-Trend-Kohorte kann dies bestätigt werden. Die Patienten mit Schlafapnoe sind signifikant häufiger älter, männlich und übergewichtig bis adipös.

Gemäß den Empfehlungen der DGSM und der AASM sollte man eine milde Schlafapnoe bei Beschwerden und kardiovaskulärem Risikoprofil behandeln (32). Aufgrund der derzeitigen Datenlage und den Ergebnissen dieser Studie müssen wir uns dringend die Frage stellen, ob dieses Konzept beibehalten werden sollte und kann.

Huang et al. (2014) und Madbouly et al. (2014) haben gezeigt, dass Patienten mit milder Schlafapnoe eine schlechte Compliance gegenüber einer Überdrucktherapie aufweisen (78, 79). Daher stellt sich auch aus ökonomischer Sicht die Frage, ob der Aufwand und die Kosten gerechtfertigt sind, alle Patienten mit milder Schlafapnoe zu behandeln (80).

6.2 Milde obstruktive Schlafapnoe und Herz-Kreislaufkrankungen

Arterielle Hypertonie

In der Region Vorpommern ist eine deutlich höhere Prävalenz der arteriellen Hypertonie zu verzeichnen (42). Gleichzeitig stellt die obstruktive Schlafapnoe einen starken unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie dar.

In unseren Daten ist die Hypertonieprävalenz in der gesunden Gruppe mit 35,4% etwas höher im Vergleich zur Hypertonieprävalenz in der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), in der eine Prävalenz von 32% angegeben wird (39). In der Kora-Augsburg-Gruppe liegt die Prävalenz mit 37,5% sogar noch höher (42). In Vorpommern leiden in der Gruppe mit milder Schlafapnoe 54% unter arterieller Hypertonie. Diese Prävalenzzahlen sind sehr eindrücklich und geben erste Hinweise darauf, dass bereits eine milde Schlafapnoe Einfluss auf das Herz-Kreislauf-Risiko hat.

Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, BMI und Nikotinabusus zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zwischen der gesunden und der Gruppe mit milder OSA.

Interessanterweise raucht die Gruppe ohne OSA mehr als die Gruppe mit milder OSA. Diese Beobachtung war bei den Frauen deutlicher ausgeprägt als bei den Männern (Frauen: 19,7 vs. 8,9%, Männer: 25,5 vs. 24,5%).

Die gemessenen Blutdruckwerte bei Einschluss in die Kohorte zeigen, dass nahezu jeder vierte Proband ohne Schlafapnoe erhöhte Blutdruckwerte aufweist (23,6%). Davon werden jedoch nur zwei Drittel der Teilnehmer therapiert. Von den therapierten Personen wiederum ist jeder Dritte unzureichend behandelt. Bei 35,8% der therapierten Hypertoniker liegen bei Studieneinschluss erhöhte Blutdruckwerte vor. Bei der Gruppe mit milder Schlafapnoe weist bereits mehr als jeder Dritte (39,1%) zu hohe Blutdruckwerte bei Studieneinschluss auf. Von den Teilnehmern mit milder Schlafapnoe sind zwar vier von fünf Personen mit vordiagnostiziertem Bluthochdruck behandelt, also deutlich mehr als in der Gruppe ohne Schlafapnoe, aber nur jeder Zweite ausreichend. Bei fast 50% der therapierten Probanden konnten bei Studieneinschluss noch zu hohe Blutdruckwerte gemessen werden. Diese Daten bestätigen Ergebnisse aus anderen Studien. Löwel et al. (2006) weisen in ihrer Arbeit eindrücklich auf eine nur unzureichende antihypertensive Therapie in anderen epidemiologischen Studien in Deutschland hin (42).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sich zwischen milder Schlafapnoe und Hypertonus anhand der hier vorliegenden Daten kein signifikanter Zusammenhang darstellen lässt. Die Probanden mit milder OSA leiden nicht signifikant häufiger unter Bluthochdruck, wenn man die Risikofaktoren Alter, BMI und Geschlecht einbezieht. Die milde Schlafapnoe allein ist demnach nicht die Ursache für eine erhöhte Prävalenz der arteriellen Hypertonie.

Andere kardiovaskuläre Erkrankungen

Wie aus zahlreichen Studien bekannt ist, birgt eine Schlafapnoe nicht nur ein erhöhtes Hypertonierisiko, sondern auch ein insgesamt erhöhtes Risiko andere kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln (81). Auch bei Betroffenen mit einer milden OSA zeichnet sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ab. Bei diesen Patienten zeigt sich für Diabetes mellitus (gesunde Gruppe 5,6%, milde Schlafapnoe 12,7%), Vorhofflimmern (gesunde Gruppe 3%, milde Schlafapnoe 5,1%) und Herzinsuffizienz (gesunde Gruppe 1,3%, milde Schlafapnoe 3,8%) eine höhere Prävalenz. Das Herzkreislaufisiko ist bemerkenswert. Die Anzahl der Teilnehmer, die darunter leiden, ist jedoch sehr gering. Logistische Regressionsanalysen sind bei diesen Fallzahlen nicht sinnvoll.

Es gibt derzeit keine weiteren schlafmedizinisch-epidemiologischen Untersuchungen in Deutschland, so dass unklar ist, ob die Daten aus Mecklenburg-Vorpommern vergleichbar mit denen anderer Regionen wie Augsburg sind.

6.3 Obstruktive Schlafapnoe, kardiovaskuläres Risiko und Confounder

Die Pathophysiologie, die von einer Schlafapnoe zu einem erhöhten Herz-Kreislauf-Risiko führt, ist vielfältig. Ob das Schlafapnoesyndrom einen direkten Einfluss auf die Arteriosklerose hat oder über eine Blutdruckerhöhung zu einem hohen kardiovaskulären Risiko beiträgt, ist noch nicht endgültig geklärt.

Mögliche Ursache für das erhöhte Herz-Kreislauf-Risiko können beispielsweise ebenfalls häufig mit OSA einhergehende prädisponierende Faktoren wie Alter, männliches Geschlecht und Adipositas sein. Die Gruppe mit milder Schlafapnoe ist häufig älter, männlich und übergewichtig im Vergleich zur gesunden Gruppe. Diese Risikofaktoren allein können bereits eine Erklärung für das größere Risikoprofil darstellen. So sieht man anhand der SHIP-Trend-Population, dass bereits beim durchschnittlichen untersuchten Kollektiv ein erhöhter BMI von $28,5 \text{ kg/m}^2$ und damit ein Übergewicht vorliegt. Dabei liegt der BMI der Gruppe ohne OSA bei $26,6 \text{ kg/m}^2$, der bei milder Schlafapnoe bei $29,5 \text{ kg/m}^2$. Nun ist die Frage, ob das kardiovaskuläre Risiko durch die Atemereignisse per se oder durch die Adipositas beeinflusst wird. Hier geben die tierexperimentellen Arbeiten von Tkacova et al. (2014) Hinweise auf mögliche Zusammenhänge. So konnte an Mäusen gezeigt werden, dass durch künstliche nächtliche Hypoxien eine Arteriosklerose forciert werden kann. Jedoch ist auch hier das Vorhandensein eines erhöhten Cholesterinspiegels erforderlich - beides wird benötigt um das kardiovaskuläre Risiko signifikant zu steigern (57).

Prädisponierend für die Entstehung der OSA sind ebenfalls anatomische Strukturen, wie in einer Studie von Chi et al. bestätigt werden konnte (23). Hier stellt sich nun die Frage, ob in der Region Vorpommern gewisse anatomische Besonderheiten gehäuft vorkommen. Dazu werden die Analysen der MRT-Untersuchungen Aufschluss bringen.

Die Prämedikation ist ein weiterer erheblicher Einflussfaktor in der Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Schweregrad der Schlafapnoe und des kardiovaskulären Risikos. Bereits die unterschiedliche Therapie der Hypertonie gibt Hinweise darauf.

6.4 Obstruktive Schlafapnoe

Schlaf

Eine ausgeprägte Schlafapnoe sorgt für Schlaffragmentation und nicht erholsamen Schlaf und führt somit auch zu einer subjektiven Beeinträchtigung der Betroffenen (63). Fraglich ist, ob dies bereits bei der milden Schlafapnoe im Vergleich zur gesunden Gruppe erkennbar ist.

Sowohl für die subjektive Schlafzeit (ohne Schlafapnoe 6,9 h vs. milde Schlafapnoe 7 h) als auch für die objektive, im Schlaflabor gemessene Schlafzeit (ohne Schlafapnoe 382 min vs. milde Schlafapnoe 373 min), zeigt sich nur eine geringe Differenz. Die Gruppe mit milder Schlafapnoe schläft also objektiv gesehen 9 min kürzer ($p=0,045$, LSD). Obwohl dies statistisch signifikant ist, scheint hier die klinische Relevanz fraglich. Wenn man sich nun aber die Wachzeit nach dem ersten Einschlafen anschaut, so beträgt diese in der gesunden Gruppe 54 min, in der Gruppe mit milder Schlafapnoe bereits 61 min. D.h., die Gruppe mit milder Schlafapnoe ist in der Nacht 7 min länger wach, was möglicherweise auf mehr Schlaffragmentation durch die Atemaussetzer zurückzuführen ist. Hier sind spezielle Analysen notwendig, um beispielsweise die Anzahl der Arousal zu bestimmen, welche nicht zu einer Standardschlafanalyse in Deutschland gehören. Aus Analysen der IRSI sleep cohort geht hervor, dass bei Personen mit Schlafapnoe und Kurzschlaf (Schlaf < 6h) ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie besteht. Dies zeigte sich jedoch in der IRSI Kohorte erst bei der schweren Schlafapnoe (82).

Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Die Teilnehmer mit milder Schlafapnoe schlafen im Vergleich zur gesunden Gruppe kürzer und sind in der Nacht länger wach. Demnach würde man in dieser Gruppe auch eine erhöhte Tagesmüdigkeit erwarten. Die Schläfrigkeit als führende klinische Beschwerde im Rahmen einer OSA beklagt im Schnitt jedoch nur einer von fünf Betroffenen und maximal jeder zweite in ausgewählten Kohorten. Dass das Schlafapnoesyndrom eine geringere Prävalenz als die Schlafapnoe aufweist, konnte erstmals in der Wisconsin-Studie (4) und später in weiteren Studien bestätigt werden (12). In der SHIP-Population zeigt sich ein ähnliches Ergebnis. 11,8% der Männer zwischen 30 und 60 Jahren weisen ein Schlafapnoesyndrom auf, das ist ca. jeder

fünfte Mann mit Schlafapnoe. Bei den Frauen sind das 3,9% und damit jede siebte Frau. Das ist wohl auch einer der wesentlichen Gründe dafür, warum selbst in den Ländern mit einer guten schlafmedizinischen Infrastruktur noch ca. 80-85% aller potentiell betroffenen Schlafapnoe-Patienten unerkannt sind. Es ist zu vermuten, dass ein bei fehlendem oder geringem Leidensdruck einen Patienten weniger motiviert ist, sich in ärztliche Behandlung zu begeben. Nun ist die Tagesschläfrigkeit nicht nur bei einem kleineren Prozentsatz ausgebildet, sie ist zudem auch unspezifisch.

Wenn man die Gruppe ohne Schlafapnoe mit der mit milder Schlafapnoe vergleicht, ist der prozentuale Anteil an Personen, die über eine pathologische Tagesschläfrigkeit (ESS >10) berichten in beiden Gruppen nahezu gleich ist (15% vs. 14,5%). D.h., eine stärkere Schlafragmentation lässt sich hier nicht anhand der Tagesschläfrigkeit ableiten. Und aufgrund der Tagesschläfrigkeit allein kann man nicht auf ein zugrundeliegendes Schlafapnoesyndrom rückschließen.

6.5 Konsequenzen

Für die Diagnostik

Es gibt bisher kein ausreichendes klinisches Vorhersagemodell für eine obstruktive Schlafapnoe. Unspezifische Symptome wie Tagesmüdigkeit und anthropometrische Daten wie Übergewicht und männliches Geschlecht weisen zwar eine hohe Sensitivität auf, aber die Spezifität schwankt je nach Studie zwischen 13 und 54%. Daher kann man diese im besten Falle verwenden, um eine Schlafapnoe auszuschließen. Die Polygraphie bleibt weiterhin erforderlich, um bei Verdacht der Diagnose, dieser weiter auf den Grund zu gehen. Daher sind sowohl spezielle Zentren als auch geschulte Internisten, Allgemein-, HNO- und Zahnärzte erforderlich um Patienten mit Schlafapnoe zu diagnostizieren. Die obstruktive Schlafapnoe ist eine Volkskrankheit. Um diese zu diagnostizieren und zu behandeln benötigen wir Achtsamkeit, einen interdisziplinären Ansatz und ein einheitliches Vorgehen, was das Management und die Therapieentscheidungen betrifft.

Für die Therapie

Wie sich bereits hier abzeichnet, ist die Anzahl der von einer mindestens milden Schlafapnoe betroffenen Personen deutlich hoch, so dass man aus ökonomischen

Gründen dringend die Frage klären muss, ob eine Behandlung einer milden Schlafapnoe wirklich notwendig ist.

Aus Studien ist bekannt, dass die Compliance bei Patienten mit einer milden Schlafapnoe deutlich eingeschränkt ist. Viele brechen eine CPAP-Therapie im Verlauf ab (78). Ein systematisches Review von McDaid zeigte jedoch, dass vor allem Patienten mit mittlerer bis ausgeprägter Tagesmüdigkeit von einer CPAP-Therapie im Vergleich zur Protrusionsschiene profitieren, dies gilt auch für Patienten mit milder Schlafapnoe (83). Bei eingeschränkter Compliance gegenüber einer CPAP-Therapie sollte dringend nach Alternativen und langfristigen Methoden gesucht werden. Da wir auch in dieser Kohorte einen Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und Adipositas sehen, ist eine Gewichtsreduktion zur Senkung der Anzahl der Atemaussetzer in dieser Gruppe der Patienten ein wichtiges therapeutisches Ziel (84).

In unserer Untersuchung konnten wir erstmals Zahlen zur Prävalenz der milden Schlafapnoe in Deutschland ermitteln, gleichzeitig aber nachweisen, dass sich die Betroffenen in ihrer Schlafqualität und Befindlichkeit nicht signifikant von den Personen ohne OSA unterscheiden. Das kardiovaskuläre Risikoprofil der Teilnehmer mit milder Schlafapnoe ist im Vergleich zur gesunden Gruppe signifikant erhöht. In Zusammenschau dieser Ergebnisse, ergibt sich keine Pauschalindikation für die Behandlung eines milden Schlafapnoesyndroms, sondern es zeigt sich die Notwendigkeit der personalisierten Medizin. Die Summe der erhobenen Einzelbefunde und die Expertise des Spezialisten sollten über die Notwendigkeit der Therapie entscheiden. Vor allem bei Patienten mit gesichertem kardiovaskulärem Risikoprofil sollte früher an eine Schlafapnoe gedacht und diese niederschwellig therapiert werden.

6.6 Stärken und Limitationen der Studie

Die Stärke dieser Studie liegt in der großen Anzahl an kardiorespiratorischen Polysomnographien, welche mit hohem Qualitätsstandard bei einer gut charakterisierten Personengruppe durchgeführt wurde (67). Eine solche Studie ist in Deutschland einzigartig.

Den wesentlichen Confounder stellt jedoch die Freiwilligkeit der schlafmedizinischen Untersuchung dar. So ist zu vermuten, dass sich insbesondere Patienten mit

entsprechendem Leidensdruck für diese Untersuchung zur Verfügung gestellt haben. Dagegen sprechen jedoch die Ergebnisse der Fragebögen zur Tages schläfrigkeit. Nur eine geringe Anzahl der Teilnehmer mit Schlafapnoe weist hier eine auffällige Tagesmüdigkeit auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied besteht zwischen der Gruppe mit milder Schlafapnoe und ohne Schlafapnoe ebenfalls nicht. Dies entspricht auch den Erfahrungen aus anderen Populationsstudien. Daher ist anzunehmen, dass die Teilnehmer eine repräsentative Kohorte bilden (3, 67).

Des Weiteren wurde der Ort des Schlaflabors während der Studie zwei Mal gewechselt. Aufgrund von eingeschränkten Ressourcen konnten nicht zwei aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor durchgeführt werden, was optimaler Weise so gemacht worden wäre um einen First-Night-Effekt auszuschließen (67, 85).

6.7 Fazit

Die obstruktive Schlafapnoe stellt einen unabhängigen Risikofaktor u.a. für die arterielle Hypertonie dar. Eine unbehandelte OSA erhöht die Inzidenz der Erkrankung im Langzeitverlauf. Bereits in früheren Studien ist in Mecklenburg-Vorpommern im Vergleich zu anderen Regionen Deutschlands eine erhöhte Prävalenz der arteriellen Hypertonie sowie insgesamt eine erhöhte Mortalität aufgefallen (42). Der Einflussfaktor schlafbezogener Atmungsstörung wurde hierbei jedoch bisher nicht berücksichtigt. Die SHIP-Trend-Studie zeigte zwar ein erhöhtes kardiovaskuläres Risikoprofil für die Gruppe mit milder Schlafapnoe auf, ob dies jedoch auf die Schlafapnoe oder allgemeine Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht und Gewicht zurückzuführen ist, kann hier nicht abschließend geklärt werden. Die angestrebte Auswertung der 10-Jahres Follow-up-Daten wird hierzu hoffentlich ein dezidiertes Ergebnis liefern können.

Die Hypothese, dass sich in der untersuchten Region bei hoher Hypertonieprävalenz auch eine hohe Prävalenz für die obstruktive Schlafapnoe, als ein bekannter, unabhängiger Risikofaktor für die arterielle Hypertonie, findet, konnte bestätigt werden. Jeder zweite untersuchte Teilnehmer der SHIP-Trend-Studie leidet unter einer mindestens milden Schlafapnoe.

Allgemein kann man sagen, dass Teilnehmer mit Schlafapnoe häufiger männlich, übergewichtig bis adipös und älter sind. Speziell bei dieser Kombination aus

Risikofaktoren sollte man sowohl für eine arterielle Hypertonie als auch für eine schlafbezogene Atmungsstörung vigilant sein. Zudem sollte man bei Schlafapnoepatienten und vor allem auch bereits bei milder Schlafapnoe andere kardiovaskulären Erkrankungen evaluieren. Im Umkehrschluss sollte man Patienten mit ausgeprägtem kardiovaskulärem Risikoprofil auf eine Schlafapnoe untersuchen.

Die Prävalenzzahlen sind erschreckend hoch. Bereits aus gesundheitsökonomischer Sicht stellt sich hier die Frage, ob wir all diese Patienten versorgen können und müssen. Im Vergleich zu früheren Studien wie der Wisconsin-Study sollte berücksichtigt werden, dass sich sowohl die technischen Voraussetzungen in den letzten Jahren deutlich weiter entwickelt haben als auch Veränderungen an den Scoringregeln vorgenommen wurden, die eine Zunahme der Atemereignisse bewirken (86).

Der Anstieg der Prävalenz ist aber nicht nur auf eine bessere Messmethode und adaptierte Scoringregeln zurückzuführen. Die Zahl der Menschen, die unter Schlafapnoe leiden steigt an. Daher müssen wir uns nun dringend der Frage widmen, wen wir behandeln. Die Empfehlung bleibt vorerst, Patienten mit milder Schlafapnoe, Leidensdruck und Risikofaktoren zu behandeln. Ob jedoch alle Patienten behandelt werden sollten, um das kardiovaskuläre Risiko und damit die Mortalität zu senken, werden die Ergebnisse des 10-Jahres-Follow-ups zeigen.

7 Literaturverzeichnis

1. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, Kapen S, Keenan SA, Kryger MH, Penzel T, Pressman MR, Iber C. The visual scoring of sleep in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3(2):121-31.
2. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM, American Academy of Sleep M. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(5):597-619.
3. Levy P, Kohler, M., McNicholas W., Barbé, F., McEvoy, D., Somers, K., Lavie L., Pépin, JL. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Jun 25;1:15015. doi: 10.1038/nrdp.2015.15.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *The New England journal of medicine*. 1993;328(17):1230-5.
5. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
6. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
7. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(8):1311-22.
8. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2003;348(13):1233-41.

9. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671-8.
10. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(3):251-7.
11. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(4):353-61.
12. Glantz H, Thunstrom E, Herlitz J, Cederin B, Nasic S, Ejdeback J, Peker Y. Occurrence and predictors of obstructive sleep apnea in a revascularized coronary artery disease cohort. *Annals of the American Thoracic Society*. 2013;10(4):350-6.
13. Berry RB, Gamaldo CE, Harding SM, Brooks R, Lloyd RM, Vaughn BV, Marcus CL. AASM Scoring Manual Version 2.2 Updates: New Chapters for Scoring Infant Sleep Staging and Home Sleep Apnea Testing. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(11):1253-4.
14. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1995;8(7):1161-78.
15. Gislason T, Johannsson JH, Haraldsson A, Olafsdottir BR, Jonsdottir H, Kong A, Frigge ML, Jonsdottir GM, Hakonarson H, Gulcher J, Stefansson K. Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(6):833-8.
16. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16(6):536-42.
17. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM, Sleep Heart Health Study Research G. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900.

18. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(2 Pt 1):279-89.
19. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136-43.
20. Guilleminault C, Riley R, Powell N. Obstructive sleep apnea and abnormal cephalometric measurements. Implications for treatment. *Chest*. 1984;86(5):793-4.
21. Lowe AA, Santamaria JD, Fleetham JA, Price C. Facial morphology and obstructive sleep apnea. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 1986;90(6):484-91.
22. Miles PG, Vig PS, Weyant RJ, Forrest TD, Rockette HE, Jr. Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome--a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. *American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics : official publication of the American Association of Orthodontists, its constituent societies, and the American Board of Orthodontics*. 1996;109(2):163-72.
23. Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, Schwab RJ. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1689-98.
24. Peter H, Penzel, T., Peter, HJ. *Enzyklopädie der Schlafmedizin* Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007.
25. Olson LG, Cole MF, Ambrogetti A. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. *J Sleep Res*. 1998;7(4):248-53.
26. Chervin RD, Aldrich MS. The Epworth Sleepiness Scale may not reflect objective measures of sleepiness or sleep apnea. *Neurology*. 1999;52(1):125-31.
27. Fong SY, Ho CK, Wing YK. Comparing MSLT and ESS in the measurement of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea syndrome. *Journal of psychosomatic research*. 2005;58(1):55-60.

28. Guilleminault C, Do Kim Y, Chowdhuri S, Horita M, Ohayon M, Kushida C. Sleep and daytime sleepiness in upper airway resistance syndrome compared to obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2001;17(5):838-47.
29. Bundesausschuss G. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung (Methoden vertragsärztliche Versorgung). *Deutsches Ärzteblatt.* 2005.
30. Mayer G, I. F, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, Sitter H, Teschler H. S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie.* 2009;Suppl. 1:4-160.
31. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6(5):273-85.
32. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr., Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD, Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep M. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2009;5(3):263-76.
33. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(3):CD001106.
34. Monasterio C, Vidal S, Duran J, Ferrer M, Carmona C, Barbe F, Mayos M, Gonzalez-Mangado N, Juncadella M, Navarro A, Barreira R, Capote F, Mayoralas LR, Peces-Barba G, Alonso J, Montserrat JM. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2001;164(6):939-43.
35. Redline S, Adams N, Strauss ME, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 1998;157(3 Pt 1):858-65.

36. Certal VF, Zaghi S, Riaz M, Vieira AS, Pinheiro CT, Kushida C, Capasso R, Camacho M. Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2015;125(5):1254-64.
37. Horacek M, Mohlenkamp S, Mahabadi AA, Churzidse S, Moebus S, Jockel KH, Erbel R. [Prevalence of arterial hypertension in the population of Western Germany: Heinz Nixdorf Recall Study]. *Herz*. 2012;37(7):721-7.
38. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Ryden L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34(28):2159-219.
39. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U. [Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2013;56(5-6):795-801.
40. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M,

Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *Jama*. 2003;289(18):2363-9.

41. Meisinger C, Heier M, Volzke H, Lowel H, Mitusch R, Hense HW, Ludemann J. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *Journal of hypertension*. 2006;24(2):293-9.

42. Lowel H, Meisinger C, Heier M, Hymer H, Alte D, Volzke H. [Epidemiology of hypertension in Germany. Selected results of population-representative cross-sectional studies]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2006;131(46):2586-91.

43. Fauci B, Kasper, Hauser, Logo, Jameson, Loscalzo. *Harrisons Innere Medizin* 17, Bd. 2 ed. ABW Wissenschaftsverlag GmbH 2009.

44. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, Roccella EJ, Stout R, Vallbona C, Winston MC, Karimbakas J, National High Blood Pressure Education Program Coordinating C. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. *Jama*. 2002;288(15):1882-8.

45. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, International Society of H. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.

46. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, Amann M, Anderson HR, Andrews KG, Aryee M, Atkinson C, Bacchus LJ, Bahalim AN, Balakrishnan K, Balmes J, Barker-Collo S, Baxter A, Bell ML, Blore JD, Blyth F, Bonner C, Borges G, Bourne R, Boussinesq M, Brauer M, Brooks P, Bruce NG, Brunekreef B, Bryan-Hancock C, Bucello C, Buchbinder R, Bull F, Burnett RT, Byers TE, Calabria B, Carapetis J, Carnahan E, Chafe Z, Charlson F, Chen H, Chen JS, Cheng AT, Child JC, Cohen A, Colson KE, Cowie BC, Darby S, Darling S, Davis A, Degenhardt L, Dentener F, Des Jarlais DC, Devries K, Dherani M, Ding EL, Dorsey ER, Driscoll T, Edmond K, Ali SE, Engell RE, Erwin PJ, Fahimi S, Falder G, Farzadfar F, Ferrari A, Finucane MM, Flaxman S, Fowkes FG, Freedman G, Freeman MK, Gakidou E, Ghosh S, Giovannucci E, Gmel G, Graham K, Grainger R, Grant B, Gunnell D, Gutierrez HR, Hall W, Hoek HW, Hogan A, Hosgood HD, 3rd, Hoy D, Hu H, Hubbell BJ, Hutchings SJ, Ibeanusi SE, Jacklyn GL, Jasrasaria R,

Jonas JB, Kan H, Kanis JA, Kassebaum N, Kawakami N, Khang YH, Khatibzadeh S, Khoo JP, Kok C, Laden F, Lalloo R, Lan Q, Lathlean T, Leasher JL, Leigh J, Li Y, Lin JK, Lipshultz SE, London S, Lozano R, Lu Y, Mak J, Malekzadeh R, Mallinger L, Marcenes W, March L, Marks R, Martin R, McGale P, McGrath J, Mehta S, Mensah GA, Merriman TR, Micha R, Michaud C, Mishra V, Mohd Hanafiah K, Mokdad AA, Morawska L, Mozaffarian D, Murphy T, Naghavi M, Neal B, Nelson PK, Nolla JM, Norman R, Olives C, Omer SB, Orchard J, Osborne R, Ostro B, Page A, Pandey KD, Parry CD, Passmore E, Patra J, Pearce N, Pelizzari PM, Petzold M, Phillips MR, Pope D, Pope CA, 3rd, Powles J, Rao M, Razavi H, Rehfuess EA, Rehm JT, Ritz B, Rivara FP, Roberts T, Robinson C, Rodriguez-Portales JA, Romieu I, Room R, Rosenfeld LC, Roy A, Rushton L, Salomon JA, Sampson U, Sanchez-Riera L, Sanman E, Sapkota A, Seedat S, Shi P, Shield K, Shivakoti R, Singh GM, Sleet DA, Smith E, Smith KR, Stapelberg NJ, Steenland K, Stockl H, Stovner LJ, Straif K, Straney L, Thurston GD, Tran JH, Van Dingenen R, van Donkelaar A, Veerman JL, Vijayakumar L, Weintraub R, Weissman MM, White RA, Whiteford H, Wiersma ST, Wilkinson JD, Williams HC, Williams W, Wilson N, Woolf AD, Yip P, Zielinski JM, Lopez AD, Murray CJ, Ezzati M, AlMazroa MA, Memish ZA. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2224-60.

47. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Daviglius ML, Garside D, Dyer AR, Liu K, Greenland P. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *Jama*. 1999;282(21):2012-8.

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

49. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.

50. Oldenburg O, Bitter T, Fox H, Horstkotte D. Schlafbezogene Atmungsstörungen und kardiovaskuläre (Folge-)Erkrankungen. *Herz*. 2014;39(1):37-44.
51. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *Jama*. 2000;283(14):1829-36.
52. Volzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N, Aumann N, Lau K, Piontek M, Born G, Havemann C, Ittermann T, Schipf S, Haring R, Baumeister SE, Wallaschofski H, Nauck M, Frick S, Arnold A, Junger M, Mayerle J, Kraft M, Lerch MM, Dorr M, Reffelmann T, Empen K, Felix SB, Obst A, Koch B, Glaser S, Ewert R, Fietze I, Penzel T, Doren M, Rathmann W, Haerting J, Hannemann M, Ropcke J, Schminke U, Jurgens C, Tost F, Rettig R, Kors JA, Ungerer S, Hegenscheid K, Kuhn JP, Kuhn J, Hosten N, Puls R, Henke J, Gloger O, Teumer A, Homuth G, Volker U, Schwahn C, Holtfreter B, Polzer I, Kohlmann T, Grabe HJ, Roszkopf D, Kroemer HK, Kocher T, Biffar R, John U, Hoffmann W. Cohort profile: the study of health in Pomerania. *Int J Epidemiol*. 2011;40(2):294-307.
53. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, Quan SF, Sleep Heart Health Study Research G. Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154(1):50-9.
54. Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51(5):434-51.
55. Tamisier R, Gilmartin GS, Launois SH, Pepin JL, Nespoulet H, Thomas R, Levy P, Weiss JW. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(1):17-24.
56. Tamisier R, Pepin JL, Remy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Levy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37(1):119-28.
57. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, Grote L, Hedner J, European Sleep Apnoea Database study c. Nocturnal intermittent

hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J.* 2014;44(4):931-41.

58. Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2010;12(3):189-95.

59. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest.* 2007;131(2):453-9.

60. Dudenbostel T, Calhoun DA. Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *J Hum Hypertens.* 2012;26(5):281-7.

61. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT, members ECAB. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J.* 2013;41(3):523-38.

62. Levy P, Tamisier R, Arnaud C, Monneret D, Baguet JP, Stanke-Labesque F, Dematteis M, Godin-Ribuot D, Ribuot C, Pepin JL. Sleep deprivation, sleep apnea and cardiovascular diseases. *Frontiers in bioscience.* 2012;4:2007-21.

63. Carreras A, Zhang SX, Peris E, Qiao Z, Gileles-Hillel A, Li RC, Wang Y, Gozal D. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice. *Sleep.* 2014;37(11):1817-24.

64. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest.* 2015;147(1):266-74.

65. Anttalainen U, Polo O, Saaresranta T. Is 'MILD' sleep-disordered breathing in women really mild? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(5):605-11.

66. Quan SF, Budhiraja R, Batool-Anwar S, Gottlieb DJ, Eichling P, Patel S, Shen W, Walsh JK, Kushida CA. Lack of Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea on Sleepiness, Mood and Quality of Life. *Southwest J Pulm Crit Care.* 2014;9(1):44-56.

67. Stubbe B, Penzel T, Fietze I, Obst A, Garcia C, Zimmermann S, Diecker B, Glos M, Schmidt C, Lau K, Piontek M, Hegenscheid K, Dober J, Berger K, Szentkiralyi A, Felix S, Schäper C, Gläser S, Völzke H, Ewert R. Polysomnography in

a Large Population Based Study - the Study of Health in Pomerania Protocol. *Sleep Disord Manag.* 2016;2(1).

68. Ludemann J, Piek M, Wood WG, Meyer S, Greiner B, John U, Hense HW. [Methods for quality assurance of medical examination in epidemiological field studies: the "Study of Health in Pomerania" (SHIP)]. *Gesundheitswesen.* 2000;62(4):234-43.

69. John U, Greiner B, Hensel E, Ludemann J, Piek M, Sauer S, Adam C, Born G, Alte D, Greiser E, Haertel U, Hense HW, Haerting J, Willich S, Kessler C. Study of Health In Pomerania (SHIP): a health examination survey in an east German region: objectives and design. *Soz Praventivmed.* 2001;46(3):186-94.

70. Penzel T, Zhang X, Fietze I. Inter-scorer reliability between sleep centers can teach us what to improve in the scoring rules. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine.* 2013;9(1):89-91.

71. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.

72. Morin CM, Belleville G, Belanger L, Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep.* 2011;34(5):601-8.

73. Bastien CH, Vallieres A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297-307.

74. Allen RP, Picchiatti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, Restless Legs Syndrome D, Epidemiology workshop at the National Institutes of H, International Restless Legs Syndrome Study G. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003;4(2):101-19.

75. Klem GH, Luders HO, Jasper HH, Elger C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:3-6.

76. Jasper HH. The Ten-Twenty Electrode System of the International Federation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1958:371-5.
77. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
78. Huang YC, Lin CY, Lan CC, Wu YK, Lim CS, Huang CY, Huang HL, Yeh KH, Liu YC, Yang MC. Comparison of cardiovascular co-morbidities and CPAP use in patients with positional and non-positional mild obstructive sleep apnea. *BMC Pulm Med*. 2014;14:153.
79. Madbouly EM, Nadeem R, Nida M, Molnar J, Aggarwal S, Loomba R. The role of severity of obstructive sleep apnea measured by apnea-hypopnea index in predicting compliance with pressure therapy, a meta-analysis. *Am J Ther*. 2014;21(4):260-4.
80. Fietze I, Penzel T. [Sleep medicine services in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2011;54(12):1344-9.
81. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
82. Priou P, Le Vaillant M, Meslier N, Paris A, Pigeanne T, Nguyen XL, Alizon C, Bizieux-Thaminy A, Leclair-Visonneau L, Humeau MP, Gagnadoux F, group Isc. Cumulative association of obstructive sleep apnea severity and short sleep duration with the risk for hypertension. *PLoS One*. 2014;9(12):e115666.
83. McDaid C, Griffin S, Weatherly H, Duree K, van der Burgt M, van Hout S, Akers J, Davies RJ, Sculpher M, Westwood M. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2009;13(4):iii-iv, xi-xiv, 1-119, 43-274.

84. Tuomilehto HP, Seppa JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M, Kuopio Sleep Apnea G. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179(4):320-7.
85. Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263-6.
86. Grigg-Damberger MM. The AASM Scoring Manual four years later. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(3):323-32.

8. Anhang

8.1 Ergänzende Tabellen

SHIP-Trend Übersicht Interview

	SHIP 0	SHIP-1	SHIP-2	SHIP-Trend
Soziodemographische Daten	X	X	X	X
Nutzung von medizinischen und zahnärztlichen Einrichtungen	X	X	X	X
Kardiovaskuläre Erkrankungen	X	X	X	X
Claudicatio	X	X	X	X
Diabetes	X	X	X	X
Chronische Pankreatitis (Symptome und Lebensqualität)	-	-	X	X
Reizdarmsyndrom	-	-	-	X
Lungenerkrankungen	-	X	X	X
Allergien/Asthma	X	X	X	X
Sinusitis	-	-	X	X
Chronische Erkrankungen	X	X	X	X
Krebs	-	X	X	X
Schilddrüsenfunktionsstörung	-	X	X	X
Infektiöse Erkrankungen	X	-	-	X
Impfstatus	X	-	-	X
Familienanamnese	X	-	-	X
Schmerzen	-	X	X	X

Rheumatologische Erkrankungen	-	-	-	X
Erkrankungen der Frau	X	X	X	X
Medikamente	X	X	X	X
Geistige Gesundheit	-	X	X	X
Soziale Aktivitäten/Freizeit	X	-	X	-
Ernährung	X	X	X	X
Alkoholkonsum	X	X	X	X
Tabakkonsum	X	X	X	X
Körperliche Betätigung	X	X	X	X
Arbeitsbelastung	X	X	X	X
Schlaf	X	-	X	X
Politische Verfolgung vor der Wiedervereinigung	-	X	-	-

Tabelle 8: Übersicht über abgefragten Themen in den SHIP-Studien, frei Adaptation von Völzke et al (52)

SHIP-Trend Übersicht Diagnostik

	SHIP 0	SHIP-1	SHIP-2	SHIP-Trend
Allgemeinen Daten Größe, Alter, Gewicht	x	x	x	x
Blutdruck	x	x	x	x
EKG	x	x	x	x
Oraler Glucosetoleranztest	-	-	-	x
Echokardiographie (≥45 Jahre)	x	x	x	x
Echokardiographie (<45 Jahre)	-	x	x	x
Bestimmung der diastolischen Dysfunktion	-	x	x	x
Ultraschall der Carotiden (≥45 Jahre)	x	x	x	x
Ultraschall der Carotiden (<45 Jahre)	-	x	x	x
Endotheliale Funktion	-	x	x	x
Bodyplethysmographie	-	x	x	x
Polysomnographie	-	-	-	x
Ganzkörper-MRT	-	-	x	x
Ultraschall der Schilddrüse	x	x	x	x
Ultraschall der Leber und der Gallenblase	x	-	x	x
Zahnstatus	x	x	x	x
Spiroergometrie	-	x	x	x
Dermatologische Untersuchung	-	x	x	x
Knochendichte	-	-	x	x

Leberelastographie	-	-	X	X
Ultraschall des Pankreas und der Niere	-	-	X	X
Atemgasanalyse	-	-	-	X
Neurologische Untersuchung	X	X	X	X

Tabelle 9: Übersicht über die Diagnostik in den SHIP-Studien, Adaptation von Völzke et al (52)

Epworth Schläfrigkeitsfragebogen

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

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

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

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

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

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

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	0 1 2 3
Beim Fernsehen	0 1 2 3
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	0 1 2 3
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	0 1 2 3
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	0 1 2 3
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	0 1 2 3
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	0 1 2 3
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	0 1 2 3
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

Tabelle 10: Epworth-Schläfrigkeitsfragebogen (www.dgsm.de)

Insomnie-Schweregradfragebogen

Index des Schweregrads der Insomnie

(Ein- und Durchschlafstörungen)

© Morin, C.M. (1993)

1	Bitte beschreiben Sie, wie SCHWER die folgenden Schlafprobleme in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute) für Sie waren.	(0) Keine	(1) Leicht	(2) Mäßig	(3) Schwer	(4) Sehr schwer		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
		a	Einschlafschwierigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		b	Durchschlafschwierigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c	Zu frühes Aufwachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
2	Wie ZUFRIEDEN /unzufrieden sind Sie mit Ihrem Schlafverlauf in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute)?	(0) Sehr zufrieden	(1) Zufrieden	(2) Neutral	(3) Unzufrieden	(4) Sehr unzufrieden		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
3	Wie sehr haben Ihre Schlafprobleme Sie im Alltag BEEINTRÄCHTIGT (z.B. Müdigkeit tagsüber, die Fähigkeit, Ihre Arbeit/täglichen Pflichten zu erledigen, Konzentration, Gedächtnis, Stimmung, usw.)?	(0) Überhaupt nicht	(1) Ein wenig	(2) Mäßig	(3) Ziemlich	(4) Sehr		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
4	Wie ERKENNBAR war die Beeinträchtigung Ihrer Lebensqualität durch Ihre Schlafprobleme Ihrer Meinung nach für andere Menschen?	(0) Überhaupt nicht	(1) kaum	(2) Mäßig	(3) Ziemlich	(4) Sehr		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
5	Wie viel SORGE haben Ihnen Ihre Schlafprobleme in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute) bereitet?	(0) Überhaupt nicht	(1) Ein wenig	(2) Mäßig	(3) Ziemlich	(4) Sehr		
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

Tabelle 11: Insomnie Schweregradindex, Adaptation von Morin 1993

Restless Legs Syndrom Diagnostischer Index

- ☞ Bitte lesen Sie die Fragen 1 - 5 vor und kreuzen Sie die jeweils zutreffende Antwort an!
- ☞ Die Zeitperiode für die Beurteilung der Items sind die vergangenen 7 Tage.
- ☞ Die Texte in Klammern bitte mit vorlesen.

	regelmäßig vorhanden (an \geq 5 von 7 Tagen)	gelegentlich vorhanden (an 1 bis 4 von 7 Tagen)	nein / nicht vorhanden
1. Verspüren Sie einen Bewegungsdrang der Beine oder Arme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wenn Nein , dann kann das Interview beendet werden.			
2. Verspüren Sie, wenn Sie den Bewegungsdrang haben, Missempfindungen der Beine oder Arme wie Kribbeln, Stechen, Ziehen, Schmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Beginnen oder verschlechtern sich Bewegungsdrang / Missempfindungen, wenn Sie sich in Ruhe befinden (Liegen, Sitzen) oder sich nicht bewegen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Werden Bewegungsdrang / Missempfindungen teilweise oder vollständig durch Bewegung (z.B. Herumlaufen oder Stretching) gelindert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Nehmen Bewegungsdrang / Missempfindungen am Abend oder nachts im Vergleich zu tagsüber zu? (Das heißt, sie sind abends schlimmer als tagsüber oder treten nur abends oder nachts auf. Bei schwerem RLS sollte diese Bedingung früher erfüllt gewesen sein.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tabelle 12: Restless Legs Syndrom Diagnostischer Index, Auszug aus der SOP Schlafapnoe in SHIP-Trend

8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Prävalenz der Schlafapnoe weltweit.....	8
Abbildung 2: Prävalenz des Apnoe-Hypopnoe-Index >15/h nach Alter	11
Abbildung 3: Prävalenz der arteriellen Hypertonie.....	15
Abbildung 4: Kardiovaskuläre Ereignisrate	19
Abbildung 5: Folgen der OSA.....	20
Abbildung 6: Kaplan Meier Kurve für die Überlebenswahrscheinlichkeit für die unbehandelte Schlafapnoe	21
Abbildung 7: Inter- und Intra-Rater-Variabilität.....	27
Abbildung 8: Überwachungsraum Schlaflabor Greifswald.....	30
Abbildung 9: Empfehlungen zur Verkabelung gemäß AASM Scoring Manual 2007	30
Abbildung 10: Apnoe/Hypopnoe	32
Abbildung 11: Altersverteilung der Gesamtkohorte.....	34
Abbildung 12: BMI-Verteilung der Gesamtkohorte.....	35
Abbildung 13: Alterskurve der Schlafkohorte aufgeteilt nach Geschlecht	36
Abbildung 14: Geschlechterverteilung	37
Abbildung 15: Einteilung der Hypertonie	40
Abbildung 16: Prävalenz der vom Arzt diagnostizierten arteriellen Hypertonie 41	
Abbildung 17: Prävalenz der Raucher	46
Abbildung 18: Verteilung der Schläfrigkeit	49
Abbildung 19: Tagesschläfrigkeit in der Gruppe mit milder Schlafapnoe und ohne Schlafapnoe.....	50

8.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fragen aus dem SHIP-TREND Interview zum Thema Schlaf	25
Tabelle 2: Charakteristika der Gruppe ohne Schlafapnoe und mit milder Schlafapnoe	37
Tabelle 3: Charakteristika der Gruppe ohne Schlafapnoe und mit milder Schlafapnoe aufgeteilt nach Geschlecht.....	38
Tabelle 4: Schlafapnoe in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht.....	39
Tabelle 5: Hypertonieprävalenz in der Gruppe ohne und mit milder Schlafapnoe	42
Tabelle 6: Die Verteilung der arteriellen Hypertonie nach Geschlecht und Gruppe.....	43
Tabelle 7: Objektive Schlafparameter der SHIP-Trend-Kohorte sowie für die Gruppen mit milder und ohne Schlafapnoe	51
Tabelle 8: Übersicht über abgefragten Themen in den SHIP-Studien.....	74
Tabelle 9: Übersicht über die Diagnostik in den SHIP-Studien	76
Tabelle 10: Epworth-Schläfrigkeitsfragebogen.....	77
Tabelle 11: Insomnie Schweregradindex.....	78
Tabelle 12: Restless Legs Syndrom Diagnostischer Index	79

8.4 Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index = Anzahl der Atemaussetzer pro Stunde Schlaf
BMI	Body Mass Index = Körpermasseindex
CPAP	Continuous positive airway pressure = kontinuierliche Überdrucktherapie
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESC	European Society of Cardiology = Europäische Gesellschaft für Kardiologie
ESS	Epworth Sleepiness Scale = Epworth Schläfrigkeitsskala
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition = Internationale Klassifikation der Schlafstörungen, 3. Ausgabe
ISI	Insomnia Severity Index
ODI	Oxygen-Desaturation-Index = Sauerstoffentsättigungsindex
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement
SHIP	Study of Health in Pomerania
TST	Total Sleep Time = Gesamtschlafzeit

8.5 Eidesstattliche Versicherung/Anteilserklärung

„Ich, Carmen Irma Garcia, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Milde Schlafapnoe als Risikofaktor für arterielle Hypertonie und Herz-Kreislaufkrankungen – SHIP-Trend“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Carmen Irma Garcia hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Stubbe B, Penzel T, Fietze I, Obst A, Garcia C, Zimmermann S, Diecker B, Martin Glos M, Schmidt CO, Lau K, Piontek M, Hegenscheid K, Dober J, Berger K, Szentkiralyi A, Felix SB, Schäper C, Gläser S, Völzke H, Ewert R., Polysomnography in a Large Population Based Study - the Study of Health in Pomerania Protocol, Sleep Disorders and Management, 2016

Beitrag im Einzelnen: 10% Konzept, 20% Datenerfassung, 10% statistische Auswertung, 10 Verfassern des Artikels

Unterschrift der Doktorandin

8.6 Lebenslauf

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

8.7 Publikationsliste

Publikationen

Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch R, Riedl M, Krämer J, Wessel N, Garcia C, Glos M, Fietze I, Schöbel C. Modulations of Heart Rate, ECG, and Cardio-Respiratory Coupling Observed in Polysomnography. *Front Physiol.*: 204403. In publication.

Stubbe B, Penzel T, Fietze I, Obst A, Garcia C, Zimmermann S, Diecker B, Glos M, Schmidt CO, Lau K, Piontek M, Hegenscheid K, Dober J, Berger K, Szentkiralyi A, Felix SB, Schäper C, Gläser S, Völzke H, Ewert R. Polysomnography in a Large Population Based Study - the Study of Health in Pomerania Protocol. *Sleep Disord Manag.* 2016, 2:010, Volume 2/Issue 1.

Zhang X, Dong X, Kantelhardt JW, Li J, Zhao L, Garcia C, Glos M, Penzel T, Han F. Process and outcome for international reliability in sleep scoring. *Sleep Breath.* 2015 Mar;19(1):191-5. doi: 10.1007/s11325-014-0990-0. Epub 2014 May 7.

O'Hare E, Flanagan D, Penzel T, Garcia C, Froberg D, Heneghan C. A comparison of radio-frequency biomotion sensors and actigraphy versus polysomnography for the assessment of sleep in normal subjects. *Sleep Breath.* 2015 Mar;19(1):91-8. doi: 10.1007/s11325-014-0967-z. Epub 2014 Mar 11.

Penzel T, Blau A, Garcia C, Schöbel C, Sebert M, Baumann G, Fietze I. Diagnosis of sleep disordered breathing using portable methods. *Pneumologie.* 2013 Feb;67(2):112-7. doi: 10.1055/s-0032-1325943. Epub 2012 Dec 17. German.

Penzel T, Glos M, Garcia C, Schoebel C, Fietze I. The SIESTA database and the SIESTA sleep analyzer. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2011;2011:8323-6.

Glos M, Klaus W, Buck D, Garcia C, Fietze I, Baumann G and Penzel T. Occurrence of autonomic arousals during sleep in patients with obstructive sleep apnoea and in healthy volunteers. *J Sleep Res.* 2010;19(Suppl. 2):1-378,P682

Poster

Garcia C, Schoebel C, Diecker B, Biró C, Glos M, Stubbe B, Völzke H, Obst A, Ewert R, Fietze I, Penzel T. SHIP-TREND - Milde Schlafapnoe und das kardiovaskuläre Risiko. DGK Herztage Berlin (2016).

Kantermann T, Meisel A, Fitzthum K, Garcia C, Ulm L, Glos M, Penzel T, Ingo Fietze I. Veränderung des Chronotyps nach Schlaganfall. 23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (2015).

Schöbel C, Fernandes R, Garcia C, Claus B, Fietze I, Penzel T, Stangl K, Baumann G. Zusammenhang von schlafbezogenen Atemstörungen und postoperativem Delir nach kardiochirurgischem Eingriff. 23. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (2015).

Garcia C, Nadi N, Weise R, von Mengden I, Glos M, Penzel T. Influence of slow oscillating transcranial direct current stimulation (so-tDCS) on sleep EEG with focus on spindle density and cognitive performance on healthy subjects. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (2014).

Weise R, von Mengden I, Glos M, Garcia C, Penzel T. Influence of transcranial slow oscillation stimulation (tSOS) on EEG, sleepiness and alertness. 5th International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation (2013).

Nadi N, Weise R, Garcia C, Penzel T. Influence of slow oscillating transcranial direct current stimulation on EEG in general and sleep related parameters in healthy subjects. HIVE workshop Berlin (2012).

Garcia C, Nadi N, Weise R, Schoebel C, von Mengden I, Blau A, Glos M, Fietze I, Penzel T. Influence of slow oscillating transcranial direct current stimulation (so-tDCS) on night sleep. 26th Annual Meeting of the Associated Professional Sleep Societies, LLC (2012).

Nadi N, Weise R, Garcia C, Glos M, von Mengden I, Penzel T. Einfluss transkranieller Elektrostimulation auf die Schlafstruktur und kognitive Leistungsparameter. 20. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (2012).

Garcia C, Penzel T, Baumann G, Schoebel C, Zimmermann S, Diecker B, Biró C, Glos M, von Mengden I, Lau K, Völzke H, Obst A, Ewert R, Fietze I. Sleep Apnea And Cardiovascular Risk Factors – A Population Based Study (SHIP-TREND). Sleep and Breathing. Barcelona (2011)

8.8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Penzel und Prof. Fietze für ihre stete Unterstützung. Ich bin stolz Teil eines solch außergewöhnlichen Teams zu sein und ich danke beiden von Herzen für die ständige Motivation, die anregenden Diskussionen und die zahlreichen fachkundigen Ratschläge.

Der Deutschen Stiftung für Herzforschung möchte ich ebenfalls meinen Dank aussprechen, da sie es mir durch ihre Unterstützung ermöglicht haben Teil eines solch einzigartigen Projektes zu werden.

Die Voraussetzung für das Gelingen dieses Vorhabens war die enge Zusammenarbeit der verschiedenen Disziplinen mit breiter klinischer und epidemiologischer Kompetenz. Daher danke ich ebenfalls Frau Anne Obst für ihr Engagement, ihre professionelle Hilfe bei der methodischen Aufarbeitung und für die Hilfe bei den statistischen Berechnungen. Ich danke dem gesamten Team Greifswald. Herrn Prof. Völzke, Herrn Prof. Ewert und Frau PD Stubbe möchte ich gleichermaßen, für die Möglichkeit danken, Teil dieses außergewöhnlichen Projektes sein zu dürfen.

Vielen Dank auch an meine lieben Kollegen Martin Glos, Christoph Schöbel, Kathrin Prochotta, Beate Diecker und Claudia Biro für ihre Hilfe in jeglicher Form.

Einen letzten Dank möchte ich meiner Familie und meinen Freunde widmen, ohne die es mir nicht möglich gewesen wäre, diese Arbeit umzusetzen. Danke an den besten Papa der Welt Inocente Garcia und meinen Freund Marko Herdlitschke für die stetige Aufbauarbeit, die sie während der gesamten Zeit für mich geleistet haben. Danke meine Freunde Annette Frisch, Robert Hättasch, Sebastian Metzloff, Hejer Denguir, Ruta Jasaityte, Daniela Linke und Maria Platzack für die außerordentliche Inspiration und Motivation. Einen lieben Dank auch an meine Tante Esther Garcia.