

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik mit Schwerpunkt Kardiologie,
Pulmologie und Angiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Komplexe Apnoen unter einer CPAP Therapie bei
obstruktiver Schlafapnoe**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Doreen Lieselotte Gerda Ringel

aus Berlin - Staaken

Gutachter: 1. Prof. Dr. Th.Penzel
2. Prof. Dr. med. H. Teschler
3. Prof. Dr. med. J. Ficker

Datum der Promotion: 30.11.2012

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Der normale Schlafverlauf und das Schlafprofil.....	2
1.2	Die Regulation der Atmung	3
1.3	Schlafbezogene Atmungsstörungen.....	5
1.4	Die obstruktive Schlafapnoe.....	7
1.5	Die zentrale Schlafapnoe	9
1.5.1	Die primäre zentrale Schlafapnoe.....	10
1.6	Die Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen.....	11
1.7	Die komplexe Schlafapnoe.....	12
1.8	Fragestellung.....	17
2	Material und Methoden	19
2.1	Studiendesign.....	19
2.1.1	Einschlusskriterien:.....	19
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	19
2.1.3	Studienablauf.....	19
2.2	Datenerfassung	20
2.2.1	Diagnostik mittels Polysomnographie	20
2.2.2	Datenauswertung.....	23
2.3	Statistik.....	28
3	Ergebnisse	30
3.1	Darstellung Gesamtkollektiv	30
3.2	Die Häufigkeit der komplexen Schlafapnoe im Gesamtkollektiv.....	34
3.3	Vergleich der Patientengruppen mit und ohne KomSA	34
3.4	Vergleich der respiratorischen Parameter in der Diagnostiknacht.....	37
3.5	Vergleich der Parameter des Schlafes in der Diagnostiknacht.....	39
3.6	Vergleich der respiratorischen Daten in den Therapienächten.....	39

3.7	Vergleich der Parameter des Schlafes in den Therapienächten.....	44
3.8	Ergebnisse zu den einzelnen Fragestellungen.....	44
3.8.1	Effekt von BMI, Alter und Geschlecht auf das Entstehen komplexer Apnoen	44
3.8.2	Effekt des Titrationsdrucks auf das Entstehen komplexer Apnoen	45
3.8.3	Effekt der Körperposition auf das Auftreten komplexer Apnoen.....	45
3.8.4	Effekt der bereits bestehenden Medikation mit Betarezeptoren - Blockern auf das Entstehen von komplexen Apnoen.....	47
3.8.5	In welchem Schlafstadium treten gehäuft komplexe Apnoen auf?.....	48
3.8.6	Welche Auswirkung hat das Auftreten komplexer Apnoen auf die Gesamtschlafzeit im Vergleich zur Diagnostiknacht ?	49
4	Diskussion.....	50
4.1	Einführung in die Diskussion	50
4.2	Diskussion der Ergebnisse	51
4.2.1	Die Prävalenz.....	51
4.2.2	Diskussion der Atmungsparameter	51
4.2.3	Diskussion der anthropometrischen Daten	53
4.2.4	Diskussion des Titrationsdrucks.....	54
4.2.5	Diskussion der Körperposition	56
4.2.6	Diskussion der Betarezeptoren - Blocker - Medikation	56
4.2.7	Diskussion der Schlafstadienhäufigkeit.....	58
4.2.8	Diskussion der Schlaffeffizienz	59
4.2.9	Limitierende Faktoren der Studie	59
4.2.10	Abschließende Betrachtung.....	60
5	Zusammenfassung.....	62
6	Anhang.....	65
6.1	Abbildungsverzeichnis.....	65
6.2	Tabellenverzeichnis.....	66

6.3	Literaturverzeichnis	68
6.4	Abkürzungsverzeichnis.....	76
6.5	Curriculum Vitae.....	78
6.6	Publikationen.....	79
6.7	Danksagung	80
6.8	Ehrenwörtliche Erklärung	81

1 Einleitung

Der Schlaf hat eine zentrale Bedeutung im Leben des Menschen. Durchschnittlich 3000 Stunden pro Jahr bzw. rund 24 Jahre seines Lebens verbringt ein Mensch schlafend (80). Bereits 1899 hat De Manaceine den Nutzen des Schlafes auf das menschliche Gehirn beschrieben. Er schrieb: „eine nützliche Wirkung des Träumens liegt in der Beanspruchung von Hirnarealen, welche im Wachzustand ungenutzt bleiben“ (19). Eine Publikation zur Beschreibung des REM - (rapid eye movement) Schlafes mit schnellen Augenbewegungen und des Non - Rapid Eye Movement - Schlafes (NREM - Schlaf) mit langsam rollenden Augenbewegungen von Aserinsky und Kleitman im Jahre 1953 galt als weiterer Meilenstein in der Schlafforschung (80). Rechtschaffen und Kales konnten im Jahre 1968 fünf unterschiedliche Biosignalmuster einteilen, dabei verwendeten sie die kontinuierliche nächtliche Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG), eines Elektrokulogramms (EOG) und eines Elektromyogramms (EMG) mit Hilfe von Oberflächen Elektroden (70). Der komplexe Zusammenhang von Schlaf und Atmung und die damit verbundenen Folgen schlafbezogener Atmungsstörungen werden in der Literatur seit Jahrzehnten beschrieben. Eine der ersten Beobachtungen wurde durch Osler im Jahre 1918 veröffentlicht, er beschrieb das sogenannte Pickwick - Syndrom (65). Osler betitelte einen „Pickwicker“ als einen übergewichtigen und zum Einschlafen neigenden Menschen. Im Jahre 1956 wurde durch Burwell das Obesitas - Hypoventilationsyndrom mit den Symptomen Adipositas per magna, Hypersomnolenz, alveolärer Hypoventilation mit Cor pulmonale und Polyglobulie definiert (10). Gastaut berichtete im Jahr 1965 über Patienten mit Obesitas-Hypoventilationssyndrom. Bei diesen Patienten wurden nächtliche Obstruktionen der oberen Luftwege mit zeitgleichem Sistieren des inspiratorischen Atemflusses beobachtet (31). Im Jahre 1976 wurde durch Guilleminault der Begriff Schlafapnoe geprägt. Er stellte das pathologische Sistieren der Atmung in den Focus (34). In der Allgemeinbevölkerung treten schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) häufig auf. Die damit verbundenen Folgeerkrankungen machen diese zu einem relevanten Krankheitsbild. Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) mit einer Prävalenz von 2 - 4 % bei erwachsenen Männern und 1 - 2 % bei erwachsenen Frauen der Bevölkerung der westlichen Industrieländer und seinen Therapieformen, insbesondere der nächtlichen kontinuierlichen Überdruckbeatmung (CPAP), hat hierbei eine besondere Rolle (99). In letzter Zeit wurde in der Literatur zunehmend über das Phänomen des komplexen Schlafapnoe

(KomSA) diskutiert. Morgenthaler et al. definiert als komplexe Schlafapnoe das Auftreten von zentralen Apnoen mit einem zentralen Apnoeindex (CAI) von ≥ 5 pro Stunde oder einem Cheyne-Stokes Atemmuster (CSR) bei Patienten mit initialer OSA unter neu eingeleiteter CPAP-Therapie (34). Hier werden die physiologischen und pathophysiologischen Grundlagen des Schlafes und der Atmung erläutert. Ferner wird ein Überblick über die unterschiedlichen Formen und die Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen erstellt. Das Ziel dieser Arbeit ist eine systematische Untersuchung der Bedingungen des Auftretens komplexer Apnoen unter einer CPAP - Therapie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe.

1.1 Der normale Schlafverlauf und das Schlafprofil

Mittels eines Hypnogramms, des sogenannten Schlafprofils, wird die Abfolge der unterschiedlichen Schlafstadien dargestellt. Die Abbildung 1 zeigt die Darstellung eines Hypnogramms.

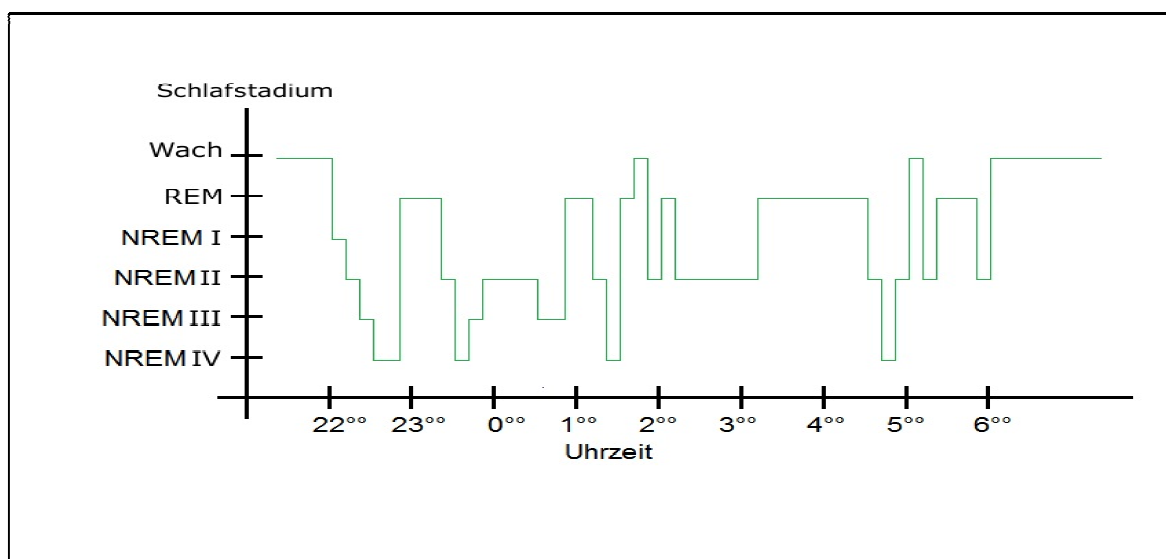


Abbildung 1: Hypnogramm

Schlaf ist ein komplexer Zustand, er folgt einem zyklischen Muster von verschiedenen Schlafphasen, die durch wechselnde Muster im EEG definiert werden. Bei einem gesunden Schläfer mit einer normalen nächtlichen Schlafperiode von 6 – 8 Stunden zeigen sich in einem Hypnogramm wiederkehrende Schlafzyklen von etwa 90 Minuten Dauer (80). Das Scoring des Schlafes und assoziierter Ereignisse erfolgt zunehmend nach den im Jahr 2007 herausgegebenen Regeln der American Academy of Sleep Medicine (AASM) (39). In dieser Arbeit erfolgte die Einteilung des

Schlafs hingegen nach den Standardkriterien von Rechtschaffen und Kales (70) in NREM und REM - Schlaf. Dieses Muster von NREM-Schlaf (Stadien I, II, III, IV,) und REM-Schlaf wiederholt sich etwa 3 - bis 5 - mal in einer Nacht (79). Im ersten Nachtdrittel dominieren die Tiefschlafphasen, hingegen treten im zweiten und dritten Nachtdrittel vermehrt REM-Schlafphasen auf (79). Während des Schlafs durchläuft man nicht nur die unterschiedlichen Schlafphasen. Es zeigt sich in den NREM – Stadien eine Absenkung der Herz-und Atemfrequenz, sowie des Blutdruckes. Hingegen kommt es während der REM – Schlafphasen wieder zu einem Anstieg der Herz – und Atemaktivität (79). In der Tabelle 2 wird ein Überblick über die prozentuale Verteilung der Schlafstadien pro Nachtperiode nach Rechtschaffen & Kales gegeben.

Schlafstadium	Prozentualer Anteil an der Gesamtschlafzeit
NREM 1	2-5 %
NREM 2	45 - 55 %
NREM 3 und 4	13 - 23 %
REM	20 - 25%

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen & Kales bei jungen, gesunden Erwachsenen (nach R. Cooper (18,70))

1.2 Die Regulation der Atmung

Die zentrale Regelung der Atmung erfolgt im Atemzentrum, welches in der Medulla oblongata lokalisiert ist. Die Generierung des Atemrhythmus erfolgt über ein auf externe Aktivierung angewiesenes neuronales Netzwerk. Dieses ist über verschiedene Neuronengruppen verteilt, die sich gegenseitig hemmen und fördern und deren Lokalisation sich in der Medulla Oblongata und dem Pons befindet (72). Die Aktivierung des Atmungsantriebes erfolgt über rückgekoppelte und nicht-rückgekoppelte Atemreize. Zu den rückgekoppelten Atemreizen zählt der Hering-Breuer-Reflex. Dehnungsrezeptoren im Lungenparenchym melden über den N. vagus den Dehnungszustand der Lunge zum Prä - Bötzinger - Komplex in der Formatio Reticularis. Dadurch wird bei zunehmender Dehnung der Lunge der

Inspirationsvorgang gehemmt. Das führt zu einer Ökonomisierung der Atemarbeit und vermeidet eine Überdehnung der Lunge. Als weiteres zählen die chemischen Atemreize zu den rückgekoppelten Atemreizen. Das Atemzentrum erhält periphere chemische Information aus den Chemorezeptoren, der Glomera Carotica, deren Signale zum medialen subnucleus des Nucleus tractus solitarii weitergeleitet werden. Diese sind gegenüber dem Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PaCO_2), dem Sauerstoffpartialdruck (SpO_2) und dem pH-Wert sensibel. Im Hirnstamm befinden sich zusätzlich chemosensible Strukturen. Diese Sensoren können auf Grund der guten Diffusionseigenschaften von Kohlenstoffdioxid (CO_2), Veränderungen des PaCO_2 und des pH-Wertes registrieren. Weitere Atemreize sind die nicht rückgekoppelten Atemreize, zu diesen zählen Fieber, geringe Hypothermie, Schmerz, Adrenalin, Progesteron, Blutdruckabfall, sowie Emotionen (71).

Die Atmung und Ihre Regulation während des Schlafs

Beim Übergang vom Wachzustand zum Schlaf übernimmt das autonome Atemzentrum allein die Steuerung. Die willentliche Generierung der Atemfrequenz ist inaktiviert. Gleichzeitig kommt es zu einer Abschwächung der chemischen Atemreize. Dies hat einen leichten Anstieg des arteriellen CO_2 -Partialdrucks zur Folge. Der PaCO_2 bleibt jedoch bis auf einige schlafphasenabhängige Abweichungen beständig. Insbesondere bei Störungen des CO_2 -empfindlichen Atmungsantriebs kann es im Schlaf zu einer schweren Hypoventilation mit ausgeprägter Hyperkapnie kommen und zuweilen auch zu wiederholten zentralen Apnoen (73, 74). Während des Schlafs kann ein Abfall des PaCO_2 zu einer vermehrten Atmung führen (58). Kommt es zu einem Abfall des PaCO_2 unter die schlafstadienabhängige Apnoe-Schwelle, setzt die Atmung auf Grund des fehlenden Impulses aus. Die hypokapnische Apnoeschwelle liegt im Vergleich zum eukapnischen PaCO_2 im Schlaf etwa 2 - 6 mmHg darunter und entspricht damit etwa dem arteriellen PaCO_2 im Wachzustand. Basierend auf der Tatsache, dass die Kohlendioxid Antwortkurven im Schlaf abflachen, kommt es im REM-Schlafstadium bei einem Anstieg des PaCO_2 zu geringsten Ventilationssteigerungen. Hingegen zeigt sich eine stärkere Antwort in den Schlafstadien I und II und eine größte Antwort in den Tiefschlafphasen (8,9). Im Schlaf verändert sich auch die Aktivität der Atemmuskulatur. Im NREM-Schlaf kommt es zu einer Aktivitätszunahme der Zwerchfell- und Interkostalmuskulatur. Im REM-Schlaf werden Hypoventilationen durch eine überwiegende Atemgewährleistung des Zwerchfells begünstigt. Ein weiterer auf die

Atmung wirkender Faktor ist die Veränderung der Körperposition vom Sitzen zum Liegen. So ist zu beobachten, dass im Liegen der Atemarbeitsanteil des Diaphragmas im Verhältnis zur Brustmuskulatur und der Atemhilfsmuskulatur signifikant zunimmt (82). Im Schlaf verändert sich auch die Kontrolle der pharyngealen Muskulatur. Im Wachzustand werden die oberen Atemwege durch die Dilatation der Pharyngealmuskulatur offen gehalten, wodurch dem bei Einatmung entstehenden Unterdruck entgegengewirkt wird. Ein Kollabieren der oberen Luftwege wird dadurch verhindert. Viele Faktoren beeinflussen diese Muskeln. Im Kehlkopf befindliche auf den Unterdruck reagierende Mechanorezeptoren passen ihre Aktivität den aktuellen Druckverhältnissen an. Ebenfalls beeinflussen Afferenzen aus dem Respirationszentrum und Neurone aus dem Schlaf - Wachzentrum den Muskeltonus (95).

1.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Definition

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind vorrangig im Schlaf auftretende Störungen der Respiration. Diese werden als Apnoen (Sistierung des Atemflusses), Hypopnoen (Reduktion des Atemflusses), oder andere pathologische im Schlaf auftretende Atemmuster beschrieben, welche sich hindernd auf den Schlaf und seine Qualität auswirken. Die Betroffenen leiden unter einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit und es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Auftreten von SBAS und einem in Folge erhöhten kardiovaskulären Risikos (54,75). In der Literatur wird angegeben, dass in der Allgemeinbevölkerung bei 4% der Frauen und 9% der Männer ein Apnoe/ Hypopnoe Index pro Stunde (AHI/h) von ≥ 15 nachgewiesen werden konnte (98).

Die Klassifikation schlafbezogener Atmungsstörungen

Im Jahr 2005 erfolgte von der America Academy of Sleep Medicine (AASM) eine Neuauflage zur Klassifikation von Schlafstörungen die ICSD - 2. Die Diagnostik von respiratorischen Schlafstörungen basiert auf der Anamnese, der Polysomnographie und weiterführenden Untersuchungen im internistischen, neurologischen, Hals - Nasen - Ohren - ärztlichen, Mund - Kiefer - Gesichts-chirurgischen, pädiatrischen, neuropsychologischen und neurophysiologischen Bereich. Im Folgenden wird ein Überblick über die 14 Krankheiten der respiratorischen Störungen während des Schlafs

gegeben, wobei der Focus auf der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen und der primären zentralen Schlafapnoe liegen wird (24). In der Tabelle 2 wird ein Überblick über die schlafbezogenen Atmungsstörungen gegeben.

<p>Zentrales Schlafapnoe-Syndrome</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Primäre zentrale Schlafapnoe 2. Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes Atmungsmuster 3. Zentrale Schlafapnoe bei Höhengaufenthalt 4. Zentrale Schlafapnoe bei internistischen/ neurologischen Erkrankungen (außer Cheyne-Stokes Atmung) 5. Zentrale Schlafapnoe bei Drogen- oder Medikamentengebrauch 6. Primäre Schlafapnoe in der frühen Kindheit <p>Obstruktives Schlafapnoe-Syndrome</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Obstruktive Schlafapnoe, Erwachsene 8. Obstruktive Schlafapnoe, Pädiatrie <p>Schlafbezogene Hypoventilation/ hypoxische Syndrome</p> <ol style="list-style-type: none"> 9. schlafbezogene nicht-obstruktive alveoläre Hypoventilation idiopathisch 10. kongenitales zentrales alveoläres Hypoventilations-Syndrom. <p>Schlafbezogene Hypoventilations/ Hypoxämie bei internistischen/ neurologischen Erkrankungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 11. schlafbezogene Hypoventilation/ Hypoxämie bei Lungenparenchym- oder Gefäß Erkrankungen 12. schlafbezogene Hypoventilation/ Hypoxämie bei obstruktiver Atemwegserkrankung 13. schlafbezogene Hypoventilation/ Hypoxämie bei neuromuskulären Erkrankungen oder Thoraxerkrankungen <p>Andere schlafbezogene Atmungsstörungen</p> <ol style="list-style-type: none"> 14. Schlafapnoe/ schlafbezogene Atmungsstörung, unklassifiziert
--

Tabelle 2: Übersicht der schlafbezogenen Atmungsstörungen nach (ICSD-2)

1.4 Die obstruktive Schlafapnoe

Epidemiologie

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine in der Bevölkerung weit verbreitete Erkrankung. Sie zählt, wie die Wisconsin Studie ergab, mit einer Prävalenz von 2 - 4% bei erwachsenen Männern und 1 - 2% bei erwachsenen Frauen der Bevölkerung der westlichen Industrieländer zu den häufigsten Gründen einer Vorstellung in den schlafmedizinischen Zentren (54,56). Die Prävalenz nimmt mit zunehmendem Alter, sowie bei Patienten mit Schlaganfall, Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz und chronischem Vorhofflimmern zu (81).

Symptomatik

Für die obstruktive Schlafapnoe sind wiederkehrende Apnoen und Hypopnoen (inkomplette Obstruktionen) der oberen Atemwege während des Schlafs charakteristisch (99). Laut Definition muss ein Apnoe/Hypopnoe Index in der Stunde (AHI/h) von ≥ 5 Apnoen / Hypopnoen pro Stunde vorliegen und die Mindestdauer einer Apnoe/Hypopnoe mindestens 10 Sekunden betragen (24,81). Diese führen in den meisten Fällen zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut und werden durch eine kurze Weckreaktion (Arousal) beendet. Das Hauptsymptom ist das Schnarchen, als weitere Symptome werden in der Literatur starkes Schwitzen, Nykturie, gastroösophagealer Reflux und gesteigerte motorische Aktivität angegeben. Die Patienten klagen häufig über einer ausgeprägte Tagesmüdigkeit (20,33,44,81). Eine starke Assoziation der obstruktiven Schlafapnoe zu kardiovaskulären Erkrankungen besteht aufgrund eines gesteigerten Sympathotonus während der Nacht und am Tag sowie proarthrogener Effekte auf die Blutgefäße (50,98,99).

Diagnosekriterien

Folgende in der Tabelle 3 aufgeführte Diagnosekriterien (ICSD - 2) sind von der American Academy of Sleep (AASM) definiert worden (24).

<p>Diagnosekriterien: Obstruktive Schlafapnoe, Erwachsene Gefordert sind A+B+D oder C+D (ICSD-2)</p>
<p>A Anamnese (mindestens eines der folgenden Kriterien):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ungewollte Einschlafepisoden während Wachheit, Tagesmüdigkeit, nicht erholsamer Schlaf oder Insomnie 2. Nächtliches Erwachen mit Atemstillstand, Erstickungsanfälle, nach Luft schnappen 3. Durch Bettpartner beobachtetes lautes Schnarchen oder Atemstillstände im Schlaf
<p>B Polysomnographie: $\geq 5/h$ respiratorische Ereignisse Apnoen, Hypopnoen, RERAs/h mit Atemanstrengung bei jedem respiratorischen Ereignis Oder</p>
<p>C Polysomnographie: $\geq 15/h$ respiratorische Ereignisse Apnoen, Hypopnoen, RERAs/h bei jedem respiratorischem Ereignis</p>
<p>D Erkrankung nicht besser beschrieben durch andere Schlafstörung, eine internistische oder neurologische Erkrankung, Medikamenten-/Drogengebrauch</p>

Tabelle 3: Diagnosekriterien des Obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen laut (ICSD – 2)

Pathophysiologie

Die Entstehung obstruktiver Schlafapnoen ist bedingt durch verschiedene Störungen der normalen pharyngealen Funktion. Diese können in Kombination, aber auch einzeln auftreten. Bei den meisten Patienten werden relativ enge obere Luftwege beschrieben. Entscheidend ob Individuen eine obstruktive Schlafapnoe entwickeln, bzw. der Grad ihrer Ausprägung, ist vor allem von phänotypischen Merkmalen abhängig. Zu diesen Merkmalen gehören die anatomischen Verhältnisse des oberen Respirationstraktes (die

Verteilung des Körperfettes, kraniofaziale Strukturen) und die Fähigkeit der dilatierenden Muskelgruppen der oberen Luftwege während des Schlafs auf zunehmend negative intrapharyngeale Druckverhältnisse und steigende Kohlendioxidwerte zu reagieren. Als weitere phänotypische Merkmale gelten die patientenabhängige Arousal-Schwelle als Reaktion auf atmungsbedingte Stimuli, die Instabilität der Atmungskontrolle, sowie Schädigungen der Nerven und Muskeln des Pharynx (53).

1.5 Die zentrale Schlafapnoe

Die zentrale Schlafapnoe (CSA), zu denen die in der Tabelle 4 Krankheitsbilder zählen, ist eine Form der periodischen Atmung ohne Obstruktion der oberen Atemwege, die durch ein An- und Abschwollen der Respiration während des Schlafes gekennzeichnet ist. Sie tritt häufig bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf (100).

Zentrale Schlafapnoe-Syndrome (ICSD-2)
<ol style="list-style-type: none"> 1. Primäre zentrale Schlafapnoe 2. Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes Atemmuster 3. Zentrale Schlafapnoe bei Höhengenaufenthalt 4. Zentrale Schlafapnoe bei internistischen/neurologischen Erkrankungen (außer Cheyne-Stokes-Atmung) 5. Zentrale Schlafapnoe bei Drogen-oder Medikamentengebrauch 6. Primäre Schlafapnoe in der frühen Kindheit

Tabelle 4: Einteilung der zentralen Schlafapnoesyndrome laut (ICSD – 2)

Die Formen und die Ursachen der zentralen Schlafapnoe sind mannigfaltig. Sie unterscheiden sich in Ihrer Pathophysiologie und der Prävalenz (26). Allen unterschiedlichen Formen gemeinsam ist eine Instabilität der zentralen respiratorischen Regulation während des Schlafes. Dadurch kommt es zu einem vermehrten Abatmen von CO₂ unter die Apnoe - Schwelle, mit der Folge, dass eine zentrale Apnoe entsteht. In den meisten Fällen ist die Apnoe mit einer Weckreaktion (Arousal) gekoppelt. Diese Weckreaktion tritt entsprechend der Art des CSA an unterschiedlichen Stellen des Atmungszyklus auf (46,100). In der polysomnographischen Aufzeichnung finden sich neben einem nachweisbaren Verlust des nasalen Atemflusses eine ebenfalls fehlende Atemanstrengung, welche sich in ausbleibenden Signalen der Thorax - und

Abdomenatmung zeigt. Die durch das Aussetzen der Atmung entstehenden Arousals bedingen eine Fragmentierung des Schlafes, dies wiederum führt zu unerholsamen Schlaf (72).

1.5.1 Die primäre zentrale Schlafapnoe

Die Diagnose einer primären zentralen Schlafapnoe wird überwiegend bei Männern und vermehrt ab dem 40. Lebensjahr gestellt. Laut bereits publizierter Daten beträgt die Häufigkeit zentraler Apnoen in einem Kollektiv mit Verdacht auf schlafbezogene Atmungsstörungen 4,3 %. Bei älteren Patienten mit einem Durchschnittsalter von 72,4 steigt sie leicht auf 6 % an (2,21,72). Die primäre zentrale Schlafapnoe ist charakterisiert durch rezidivierende zentrale Apnoen idiopathischer Genese mit einer Dauer von mehr als 10 Sekunden und einem Apnoeindex (AI) ≥ 5 zentrale Apnoen in der Stunde (72, 24). Diese Atemaussetzer treten gehäuft in den NREM - Schlafstadien I und II als Abfolge von Apnoe und Hyperventilation auf. Dies führt zu einem leichten Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut und Arousals am Ende der Apnoephase (26). Es handelt sich zumeist um Patienten, die tagsüber einen PaCO_2 unter 40 mmHg und eine gesteigerte Atemantwort auf CO_2 aufweisen (77,78). Als verstärkende Faktoren werden sowohl die Insomnie, hervorgerufen durch vermehrte Schlaf-Wach - Übergänge und gesteigerter Instabilität der zentralen respiratorischen Kontrolle, als auch eine nasale Obstruktion diskutiert (72). Andere Symptome der primären zentralen Schlafapnoe sind Ronchopathie, Erwachen mit Tachypnoe oder Dyspnoe (16). In der Tabelle 5 werden die Diagnosekriterien der primären zentralen Schlafapnoe zusammengefasst.

Diagnosekriterien: Primäre zentrale Schlafapnoe (ICSD-2)
Anamnese (mindestens eines der folgenden Kriterien) <ul style="list-style-type: none"> - Exzessive Tagesmüdigkeit - Nächtliche Weckreaktionen/Erwachen oder Beschwerden einer Insomnie - Nächtliches Erwachen mit Atemnot
Polysomnographie: ≥ 5 zentrale Apnoen/h
Erkrankung nicht besser beschrieben durch andere Schlafstörung, eine internistische oder neurologische Erkrankung, Medikamenten-/Drogengebrauch

Tabelle 5: Diagnosekriterien: Primäre zentrale Schlafapnoe (ICSD-2)

1.6 Die Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen

Die unterschiedliche Ätiologie der Apnoen und Hypopnoen schlafbezogener Atmungsstörungen bedingen differente therapeutische Ansatzpunkte (28). Zu den konservativen Therapieansätzen zählen eine verbesserte Schlafhygiene, Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten, Nikotin- und Alkoholkarenz (17,84), Vermeidung von Schlafmitteleinnahme sowie der Einsatz von Protrusionsschienen, die durch mandibuläre Progenie ein zurückfallen der Zunge während des Schlafes verhindern sollen (11,38,45,92). Therapeutischer Goldstandard hingegen ist die im Jahre 1981 von Sullivan entwickelte Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) - Therapie (83). Diese ist eine äußerst effektive Therapie, die wie in vielen Studien belegt zu einer Besserung der Symptomatik führt. Hierbei wird dem Patienten kontinuierlich Umgebungsluft mit einem Überdruck mittels einer Nasenmaske zugeführt (49,51,76). Dies gewährleistet die Offenhaltung der oberen Luftwege und verhindert deren kollabieren. Der CPAP-Druck wird in den Schlaflaboren unter polysomnographischer Überwachung in den dafür vorgesehenen Titrationsnächten für jeden Patienten speziell ermittelt. Erfahrungsgemäß liegt der Therapiedruck im Bereich von 6 - 12 cm H₂O und ist unter anderem abhängig von der Körperlage und dem Schlafstadium, sowie vom Alter und dem Gewicht (61). Die CPAP-Therapie zählt bei Patienten mit OSA zum Goldstandard, jedoch sind keine gesicherten Therapieerfolge bei Patienten mit CSA existent (28). Eine weiterentwickelte Form der CPAP - Therapie ist das automatische CPAP (APAP). Bei diesem selbstadaptierenden CPAP - System wird genau der Druck appliziert, der zum gesetzten Zeitpunkt gerade nötig ist (28). Dadurch kann im Vergleich zur herkömmlichen CPAP - Therapie, bei gleicher Effektivität der mittlere Beatmungsdruck reduziert werden (30). Dieser Aspekt macht das APAP-System besonders für junge Patienten und Patienten, die die kontinuierliche Druckvorgabe dauerhaft nicht tolerieren interessant (30,69). Ebenfalls zeigte sich eine gute Compliance bei Patienten mit ausgeprägter lageabhängiger oder schlafstadienabhängiger Schlafapnoe (30,69). Eine weitere Methode der nasalen Überdruckbeatmung ist die nasale Bi-Level-Ventilation. Diese lässt eine unabhängige Vorgabe des In - bzw. Expirationsdruckes zu (28). Ebenfalls ist die adaptive Servoventilation zu nennen. Diese gilt derzeit als effektivste Behandlungsmethode zentraler Apnoen und Cheyne - Stokes Atmung (6). Dabei erhält der Patient entsprechend seiner Atmung eine Druckunterstützung, welche von einem

Servoventilator für jeden Atemzug erneut festgelegt wird (59,87,92). Ihre Effizienz bei schlafbezogenen Atmungsstörungen insbesondere der komplexen Schlafapnoe wird derzeit in Studien ermittelt und diskutiert (59). Ein anderer spezifischer Therapieansatz ist die zusätzliche Gabe von Sauerstoff bei Patienten mit idiopathischer zentraler Schlafapnoe und Cheyne - Stokes Atmung. Dies führt zu einer Verbesserung der Sauerstoffsättigung und einer Senkung der Anzahl zentraler Apnoen (3,57). In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Erhöhung des inspiratorischen CO₂ Wertes bei Patienten mit CSA therapeutisch effektiv ist (26). Dies ist erklärbar durch die Beseitigung der Hypokapnie und Erhöhung der CO₂-Reserve. Zu den operativen Maßnahmen der Behandlung des OSAS zählen u.a. die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) und eine maxilläre oder mandibuläre Vorverlagerung (MMA). Mit dieser Methode konnten in 75 % - 100 % der Therapiefälle Erfolge erzielt werden. Der Nachteil dieser Methode ist, dass sie mit einem hohen operativen Risiko einhergeht. Die UPPP ist das am meisten angewendete Operationsverfahren mit einem relativ geringen Therapieerfolg und hat damit keinen signifikanten Stellenwert in der Therapie SBAS, da es in nur 50% der Fälle zur Verbesserung kommt (6). Die Studienlage zur medikamentösen Therapie von SBAS zeigt, dass sich die Gabe von Theophyllin und Acetolamid als erfolgreich erwiesen hat (21,85). Jedoch gelten als limitierende unerwünschte Wirkungen proarrhythmogene und schlafstörende Effekte des Theophyllins und das Auftreten von Parästhesien und die subjektive Atemnötigkeit des Acetolamid. Es liegen ebenfalls Einzelfallbeschreibungen über eine therapeutische Applikation von Clomipramin bei Patienten mit zentralen Schlafapnoe- Syndrom vor (35).

1.7 Die komplexe Schlafapnoe

In den letzten Jahren wurde in der Literatur über das Phänomen der komplexen Schlafapnoe (KomSA) diskutiert. Es wurde beobachtet, dass es bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe unter CPAP zum vermehrten Auftreten von zentralen Apnoen oder einer Cheyne – Stokestmung kommt (47,60). Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe unter eingeleiteter CPAP- Therapie definiert man die komplexe Schlafapnoe als das Auftreten von zentralen Apnoen mit einem zentralen Apnoeindex (CAI) von ≥ 5 oder mehr pro Stunde oder einem Cheyne Stokes Atemmuster (60). Es zeigt sich, dass es bei einigen Patienten mit OSA unter CPAP -Therapie zu einer nahezu vollständigen Elimination der obstruktiven Apnoen kommt. Man beobachtet

hingegen auch bei optimal eingestellten Titrationsdrücken zentrale Apnoen, oder eine Cheyne - Stokesatmung. Der Schlaf wird durch die nun auftretenden zentralen Atemereignisse fragmentiert und weiterhin als nicht erholsam empfunden. Komplexe Apnoen werden überwiegend, jedoch nicht ausschließlich in den Leichtschlafphasen beobachtet (47,55,60,91). Als Risikofaktoren werden das männliche Geschlecht, eine von der Rückenlage abhängige Instabilität der oberen Luftwege, eine wiederkehrende Lungenstauung, die CPAP - Übertitration und ein gestörter Ventilationsantrieb infolge einer Dysfunktion des Atemregelkreises genannt (42,92). In den Abbildungen 2 und 3 werden Mittschnitte aus Polysomnographien gezeigt mit typischem Atemmuster einer komplexen Schlafapnoe.

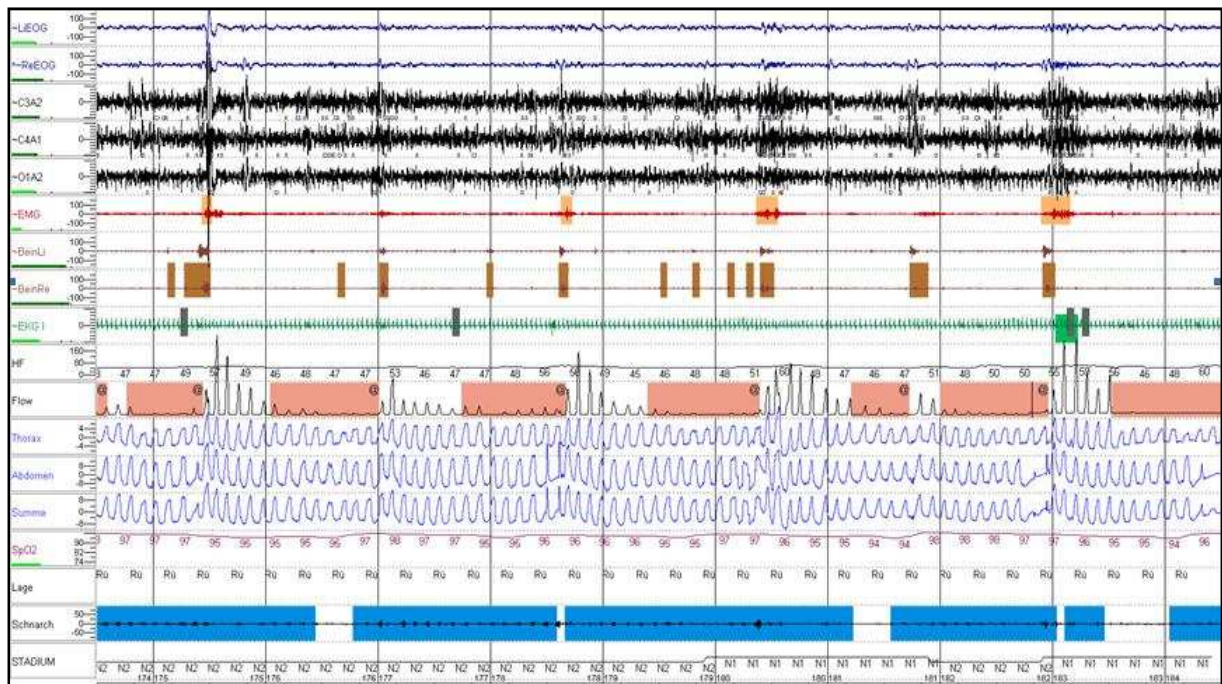


Abbildung 2: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie, Diagnostiknacht eines Patienten mit KomSA, Markierung entspricht obstruktiver Apnoe

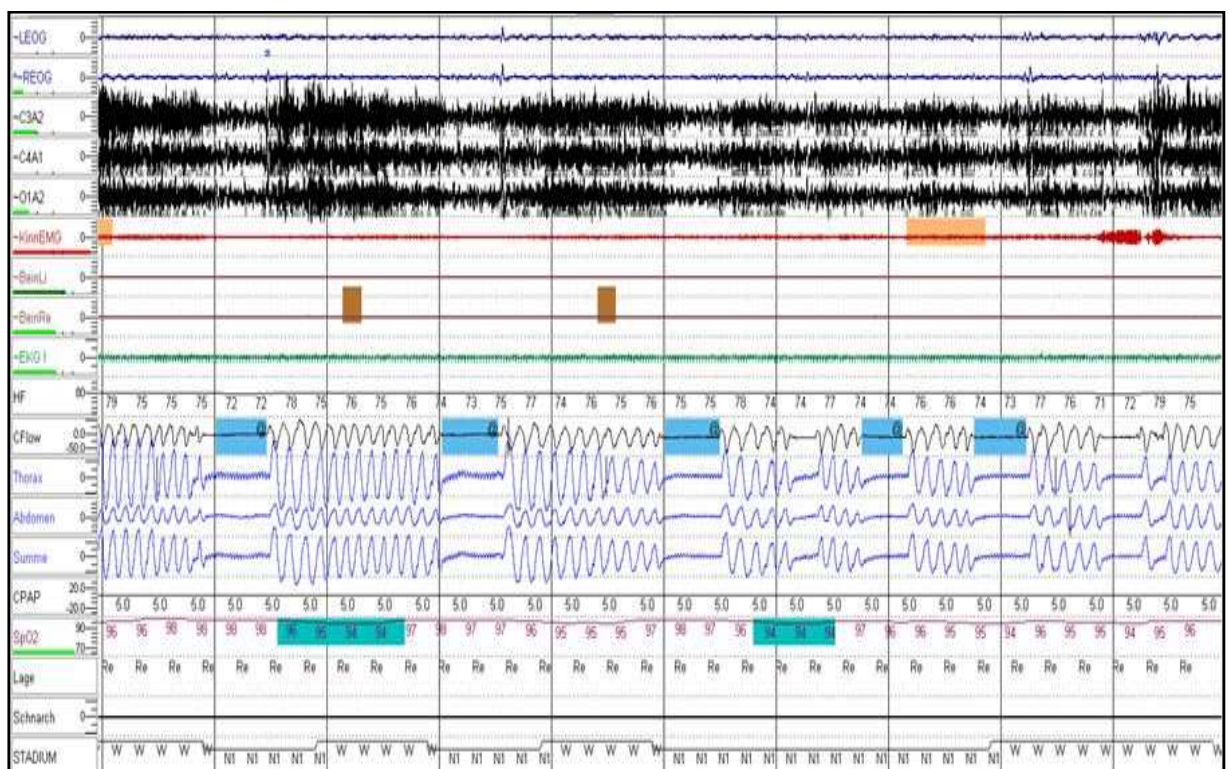


Abbildung 3: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie, Therapienacht eines Patienten mit KomSA, Markierung entspricht komplexer Apnoe

Epidemiologie

In einem von Morgenthaler et al. untersuchten Kollektiv von 223 Patienten, stellte sich für die komplexe Schlafapnoe eine Prävalenz von 15 % heraus (60). In einer jüngst veröffentlichten Studie aus dem Jahr 2009 in der 1286 Patienten untersucht wurden, zeigte sich, dass die Inzidenz von komplexen Apnoen über einen Monat gesehen von 3 - 10 % variierte. Die Prävalenz betrug 6,5 %. Hingegen wurde eine Prävalenz von 1,5 % festgestellt bei Patienten mit OSAS, die eine Langzeit- (Messzeitraum über ein Jahr) CPAP Therapie erhielten (42).

Ätiologie

Die Ätiologie der komplexen Schlafapnoe ist unklar. Es wird vermutet, dass sie mit einer Instabilität der Atmungskontrolle und einer Obstruktion der oberen Luftwege im Zusammenhang steht (91).

Pathophysiologie

Patienten mit KomSA weisen ähnliche klinische Merkmale wie Patienten mit OSA auf. Jedoch zeigt sich unter der CPAP-Therapie, dass diese Patienten Atemmuster entwickeln, die der einer zentralen Atemstörung gleichen (47,89). Der zugrunde liegenden pathologischen Mechanismen für die OSA und CSA sind teilweise bekannt und beschrieben (Siehe Kapitel 1.4.und 1.5.). Die Instabilität der Atmungskontrolle, Hypoventilation und die Weite der oberen Luftwege werden als zu Grunde liegender Mechanismus für das Entstehen von schlafbezogenen Atmungsstörungen benannt (48,97). Um einen Erklärungsansatz für den Entstehungsmechanismus komplexer Apnoen zu diskutieren, ist es wichtig die Faktoren zu analysieren, die eine OSA, bzw. eine CSA bedingen. Da das Phänomen womöglich aus den Faktoren beider Syndrome bzw. deren Beeinflussung zu einander entsteht, kann es zu einer Vielzahl von verschiedenen Atemmustern und Varianten kommen. In der Annahme, dass der zugrunde liegende Mechanismus eine Kombination aus Obstruktion und Chemoreflex ist, entstand der Term Komplexe Schlaf Apnoe (32,60,88). Wellmann stellte fest, dass bei einem beobachteten Patientenkollektiv eine Korrelation zwischen der Instabilität der Atmungskontrolle (gemessen an der durch Hyperventilation ausgelösten periodischen Atmung) und dem AHI zu messen ist. Damit wird belegt, dass bei der Genese einer OSA die Atmungsregulation ein entscheidender Faktor ist (93). Als weiteres steht fest, dass es beim Auftreten von zentralen Apnoen, am Fußpunkt des Atemzyklus, zu einem

Kollabieren der oberen Luftwege, bedingt durch einen verminderten oszillatorischen Muskeltonus, kommt (63). Es wurde weiterhin gezeigt, dass es bei einer auf Hypoxie basierenden periodischen Atmung zur Abnahme der Aktivität der pharyngealen Muskulatur kommt, bei gleichzeitigem Anstieg des Atemwegswiderstandes (36). Wellmann beschrieb anhand dieser Beobachtungen, dass der Fluss der Atmung der wiederum abhängig ist von der Atemregulation, reziprok auf den Atemwegswiderstand in den oberen Luftwegen einwirkt (93). Es wird nun angenommen, dass ein gleichzeitiges Bestehen einer instabilen Atmungskontrolle und einer Obstruktion der oberen Luftwege bei Patienten mit KomSA das Phänomen bestimmen (32,47). Ein weiterer Lösungsansatz ist, dass komplexe Ereignisse auftreten in Abhängigkeit von der Körperposition, dem Schlafstadium und dem Zeitpunkt (zu Beginn der Nacht, bzw. am Ende der Nacht (32). Eckert diskutiert die Möglichkeit der Entstehung folgendermaßen. Die durch die CPAP induzierte Reduzierung des Atemwegswiderstandes und die damit einhergehende zunehmende CO₂ Elimination führen zu einer Hypokapnie. Dadurch kommt es zum Überschreiten der Apnoe Schwelle mit der Folge, dass eine zentrale Apnoe entsteht (26). Allerdings bleibt der exakte zu Grunde liegende Mechanismus weiterhin ungeklärt.

Klinik

Die Patienten weisen ähnliche Symptome wie Patienten mit OSA auf, jedoch treten neben diesen Merkmalen auch Symptome der CSA auf (47). In den polysomnographischen Aufzeichnungen fällt auf, dass bei Patienten mit KomSA der AHI in den Diagnostiknächten überwiegend durch obstruktive Apnoen, die in allen Schlafstadien auftreten gekennzeichnet ist. Hingegen wird gezeigt, dass diese durch die CPAP - Therapie während der REM - Schlafphasen fast komplett reduziert werden können. Im NREM-Schlaf hingegen wird ein signifikanter Anstieg zentraler Apnoen festgestellt (60). Eine retrospektive Studie zeigt, dass in 81 % der beobachteten Fälle komplexe Apnoen eher beim männlichen Geschlecht auftreten (37,60). In einer weiteren Studie wurde ermittelt, dass Patienten mit KomSA einen niedrigeren BMI hatten als Patienten mit OSA (68). Weiterhin ist bekannt, dass Patienten mit komplexer Schlafapnoe über größere Probleme mit der CPAP-Therapie, als Patienten mit OSA berichten. Es werden Beschwerden wie Luftnot und Schwierigkeiten beim Tragecomfort der Maske angegeben (68). Es wurde in dieser Studie diskutiert, ob die Persistenz von zentralen Apnoen einer der Gründe sein kann für die mangelnde subjektive

Therapietoleranz (68). Weiterhin ist beschrieben, dass die nicht effektive CPAP - Therapie den Fortbestand der klinischen Symptome, wie Tagesmüdigkeit, Schläfrigkeit und depressiven Episoden bedingt (32).

Therapieansätze

Ein optimales Therapiekonzept zur Behandlung komplexer Apnoen ist nicht hinreichend geklärt. In einer Studie Kuzinars wurde gezeigt, dass CPAP eine effektive Methode für einige Patienten sein kann (bei der Hälfte des untersuchten Kollektivs normalisierte sich der AHI), jedoch blieben bei einem hohen Anteil von Patienten CPAP induzierte zentrale Apnoen weiterhin bestehen (47). Ob dieser Sachverhalt letztendlich klinisch signifikant ist, bleibt zu klären. In der Annahme, dass vergleichend zu Patienten mit OSA, eine persistierende Apnoeaktivität einen schädigenden Einfluss auf die Gesundheit hat, sollte das Therapieziel nicht nur die Reduzierung des AHI sein, sondern vielmehr die vollständige Eliminierung zentraler Apnoen (67,75). Ein weiterer Ansatz ergibt sich aus der Problematik, dass eine Hypokapnie prädisponierend für periodisches Atmen sein kann. Durch die Erhöhung des PaCO₂ mittels CO₂ angereicherter Luft, wurden in einigen experimentellen Studien gute Behandlungsergebnisse erzielt (89,90). In jüngsten Studien wurde bei einem Teil der Patienten mit komplexer Schlafapnoe erfolgreich die Adaptive Servo Ventilations Therapie angewendet (59).

1.8 Fragestellung

Schlafbezogene Atmungsstörungen treten in der Allgemeinbevölkerung mit einer hohen Prävalenz auf. Entsprechend der internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD 2) werden obstruktive und zentrale Schlafapnoe unterschieden (24). Sie erlangen nicht nur infolge der Beschwerdeproblematik an Bedeutung, sondern gelten auch als Risikofaktor für die Entstehung oder die Progredienz kardiovaskulärer Erkrankungen. Das Krankheitsbild der komplexen Schlafapnoe hat in den letzten Jahren an Interesse gewonnen. Hierbei konvertiert unter CPAP Beatmung, ein ursprünglich obstruktives Atemmuster in ein zentrales Muster, mit oder ohne Cheyne - Stokes - Atmung. Als Ursache wird vermutet, dass es mit einer Instabilität der Atmungskontrolle und einer Obstruktion der oberen Luftwege im Zusammenhang steht (91). In den letzten Jahren wurden in der Literatur einige Studien zur Prävalenz der KomSA bekannt. Es gibt

lediglich limitierte Informationen zu klinischen Merkmalen der Patienten aus denen man Risikofaktoren für das Auftreten ableiten kann.

Das Ziel dieser Arbeit ist, eine systematische Untersuchung der Bedingungen des Auftretens komplexer Apnoen unter einer CPAP - Therapie bei Patienten mit OSA. Es soll ermittelt werden wie viele Patienten in diesem beobachteten Kollektiv eine komplexe Schlafapnoe entwickeln und welche Faktoren Einfluss auf die Entstehung haben. Folgenden Fragen soll im Einzelnen nachgegangen werden:

- Bei wie vielen Patienten mit OSA treten in den beiden Therapienächten komplexe Apnoen auf?
- Effekt von Body Mass Index, Alter und Geschlecht auf das Entstehen komplexer Apnoen?
- Effekt des Titrationsdrucks auf das Entstehen komplexer Apnoen?
- Effekt der Körperposition auf das Auftreten komplexer Apnoen?
- Effekt der bereits bestehenden Medikation mit Betarezeptorenblockern auf das Entstehen von komplexen Apnoen?
- In welchem Schlafstadium treten gehäuft komplexe Apnoen auf?
- Welche Auswirkung hat das Auftreten komplexer Apnoen auf die Gesamtschlafzeit im Vergleich zur Diagnostiknacht?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv Patientendaten von 150 Patienten ausgewertet, die in der Zeit von Anfang Januar 2007 bis Ende März 2008 im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité - Universitätsmedizin Berlin erhoben wurden. Die Patienten stellten sich mit den Symptomen einer obstruktiven Schlafapnoe in der Sprechstunde vor. Es wurden eine Diagnostiknacht und zwei Therapienächte mit CPAP durchgeführt.

2.1.1 Einschlusskriterien:

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer polysomnographisch ermittelten obstruktiven Schlafapnoe ($AHI \geq 15/h$) und die daraus resultierende Indikation zur Durchführung einer CPAP - Therapie. Die Kollektivteilnehmer mussten ≥ 18 Jahre sein.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Nicht in die Auswertung einbezogen wurden Patienten mit anderen bereits diagnostizierten schlafmedizinischen Vorerkrankungen wie das Restless Legs Syndrom oder die zentrale Schlafapnoe. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit unzureichender Fähigkeit zur Selbsteinschätzung ihres eigenen Verhaltens.

2.1.3 Studienablauf

Zur Datenerhebung wurden Aufzeichnungen von Polysomnographien (PSG) des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité des Zeitraums von Anfang Januar 2007 bis Ende März 2008 von 150 Patienten, davon waren 117 Männer und 33 Frauen, genutzt. Die Patienten des beobachteten Kollektivs waren im Alter von 32 Jahren bis 82 Jahren. Es wurden von jedem Patienten eine Diagnostiknacht und zwei Therapienächte polysomnographisch aufgezeichnet. Die erste Therapienacht mit einer CPAP - Therapie wurde als reine Titrationsnacht zur Einstellung des Druckes durchgeführt. In der zweiten CPAP - Therapienacht vollzog man eine reaktive Druckeinstellung. Alle weiteren Patientendaten entstammen den vorliegenden Klinikakten. Diese Daten wurden anonym dokumentiert und ausgewertet. Der Fokus lag hierbei auf epidemiologischen, klinischen, insbesondere die Einnahme von Betarezeptorenblockern und anthropometrischen Patientenangaben. In der Abbildung 4 wird ein Überblick des Studienablaufs dargestellt.

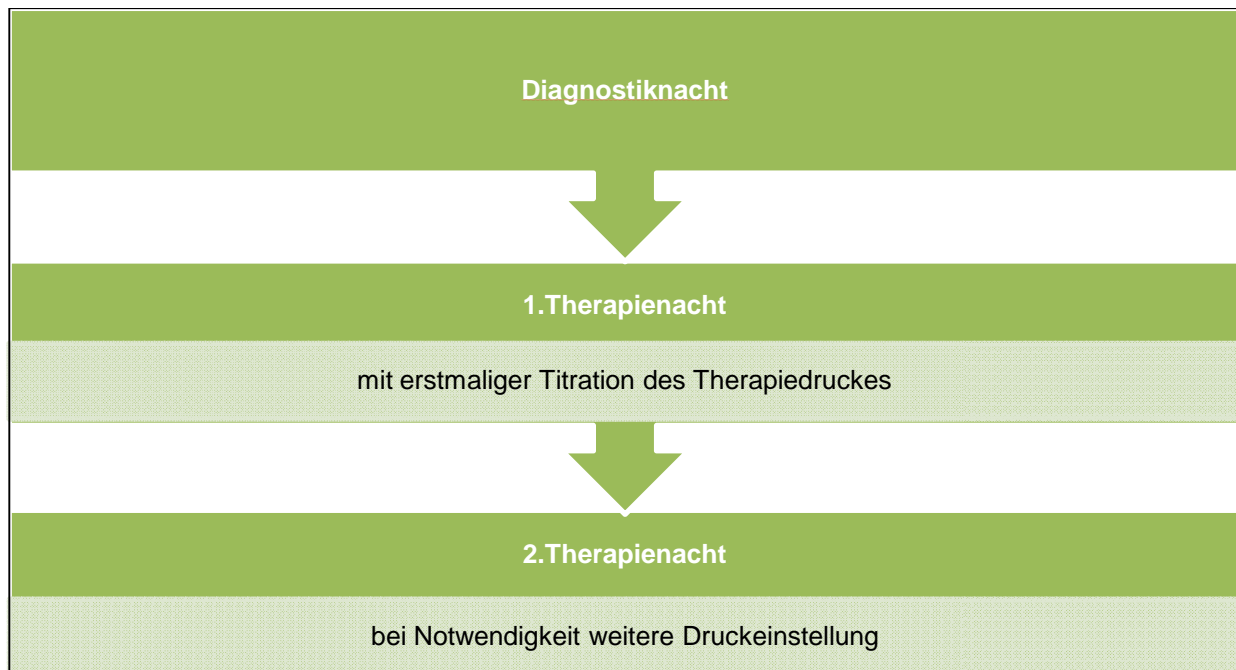


Abbildung 4: Überblick Studienablauf

2.2 Datenerfassung

Die Daten wurden im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité erhoben und von erfahrenen medizinisch technischen Angestellten ausgewertet. Die Auswertung erfolgte nach standardisierten Routineverfahren (66). Die Aufzeichnung und Speicherung der polysomnographischen Daten wurde mit folgenden Softwareprogrammen durchgeführt, zum einen mit dem „Embla® N7000 Versatile, der Firma Embla Global Headquarters 9351 Grant Street, Suite 600 Thornton, CO 80229, sowie dem Alice IV und V System der Firma Heinen und Löwenstein Medizinelektronik GmbH Arzbacher Straße 80, D 56130 Bad Ems.

2.2.1 Diagnostik mittels Polysomnographie

Die Polysomnographie ist die umfangreichste Untersuchung den Schlaf eines Menschen darzustellen. Sie gehört als Methode der Wahl in den Schlaflaboren zum Standard. Das Ziel dieser Untersuchung ist es, die Schlafstadien, Atemereignisse, rhythmische Beinbewegungen, sowie die Aktivität des Herzens zu erfassen. Es werden folgende Messungen durchgeführt. Im Rahmen der Messung mittels Elektroenzephalogramm (EEG) wurden Goldkopfelektroden zur Ableitung der Hirnströme direkt auf der Kopfhaut angebracht. Die Lokalisation der Elektroden erfolgte nach dem 10 - 20 System. Es wurden Zentralableitungen C3 und C4 und eine Occipitalableitung O1 gesetzt. Diese wurden gegen die Referenzelektroden am Mastoid A1 und A2 abgeleitet. Die Patientenerdungselektrode (PGND) lag auf der Mittellinie der

Stirn. Des Weiteren wurde das Elektrookulogramm (EOG) zur Bestimmung der Augenbewegungen angewendet, dies erforderte das versetzte Anbringen jeweils einer Elektrode etwa 1 cm lateral oberhalb der rechten und unterhalb der linken Augenkante. Diese Elektroden müssen ebenfalls gegen eine Referenz einer Mastoidelektrode abgeleitet werden. Als weiteres erhielten die Patienten zwei submentale EMG Ableitungen und je zwei EMG - Ableitungen der Muskuli Tibiales. Die Erfassung der respiratorischen Parameter insbesondere zur Diagnostik von schlafbezogenen Atemstörungen erfolgte folgendermaßen: Der nasale Luftfluss wurde mittels einer Nasenbrille erfasst. Jedem Patienten wurden ein Thoraxgurt und ein Abdomengurt angelegt, diese dienten zur Aufzeichnung und Quantifizierung der Atemexkursion. Zur Dokumentation von Schnarchgeräuschen erhielten die Patienten ein Larynxmikrofon. Ein Lagesensor zur Bestimmung der jeweiligen Körperposition während des Schlafes wurde am Thoraxgurt befestigt. Als weiteres wurden bei jedem Patienten eine Sauerstoffgehaltmessung des Blutes, sowie eine Pulsmessung mit einem Pulsoxymeter durchgeführt. Dieser wurde an einem Finger der Patienten positioniert. In der Untersuchung wurde bei jedem Patienten ein EKG registriert. Die Ableitung erfolgte zwischen zwei Elektroden (2. Intercostalraum parasternal, rechts gegen den 6. Intercostalraum, vordere Axillarlinie, links). Während der gesamten Nacht wurde eine Videoaufzeichnung mit einer Infrarotkamera angefertigt. Die Abbildungen 5 und 6 zeigen die Elektrodenpositionen am Körper und auf dem Kopf eines Patienten.

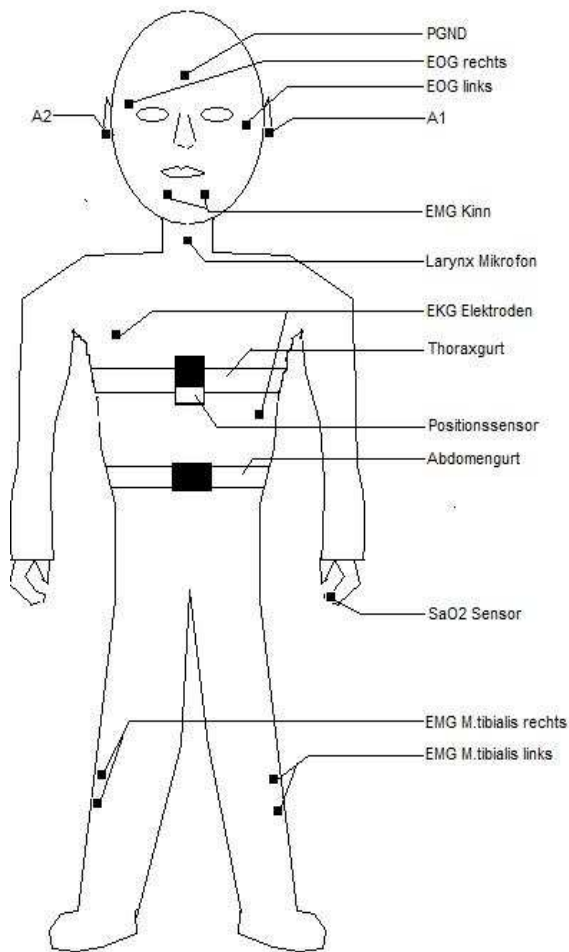


Abbildung 5: Elektrodenposition am Körper

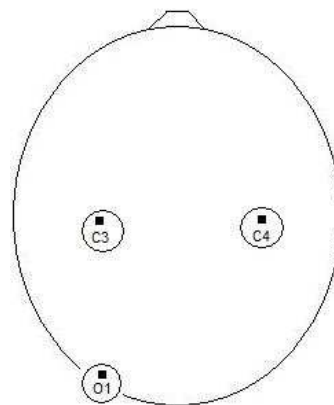


Abbildung 6: Elektrodenposition des EEG auf dem Kopf

2.2.2 Datenauswertung

Die Auswertung der digitalen Daten erfolgte visuell durch geschultes, erfahrenes Personal des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité in Berlin.

Die Auswertung des Schlafs

Die Auswertung des Schlafs sowie die Klassifizierung der Schlafstadien erfolgten nach den Standardkriterien nach Rechtschaffen und Kales (70). So wurden die Schlafstadien anhand des EEG, EOG und EMG in 30 - Sekunden Epochen festgelegt. Im nun Folgenden wird ein Überblick über die Schlafstadien und ihre typischen Merkmale gegeben. Zu Beginn ist eine individuelle Phase des Einschlafens, der sogenannten Einschlaf latenz, die etwa 5 % einer Schlafperiode ausmachen, zu erkennen. Das Wachstadium ist im EEG durch überwiegend Alpha- (8 – 13 Hz) und Betawellen (15 – 35 Hz) gekennzeichnet. Im EOG werden rasche Augenbewegungen und im EMG eine wechselnde Muskelspannung gemessen. Diesem Stadium folgt das instabile NREM - Schlafstadium I, dieses Stadium macht etwa 5 - 10 % einer Schlafperiode aus. Hierbei sieht man im EEG überwiegend Alpha -, Beta -, und Thetawellen (4 - 7 Hz). Die Augenbewegungen verlangsamen sich und es kommt zu einer sinkenden Muskelspannung.

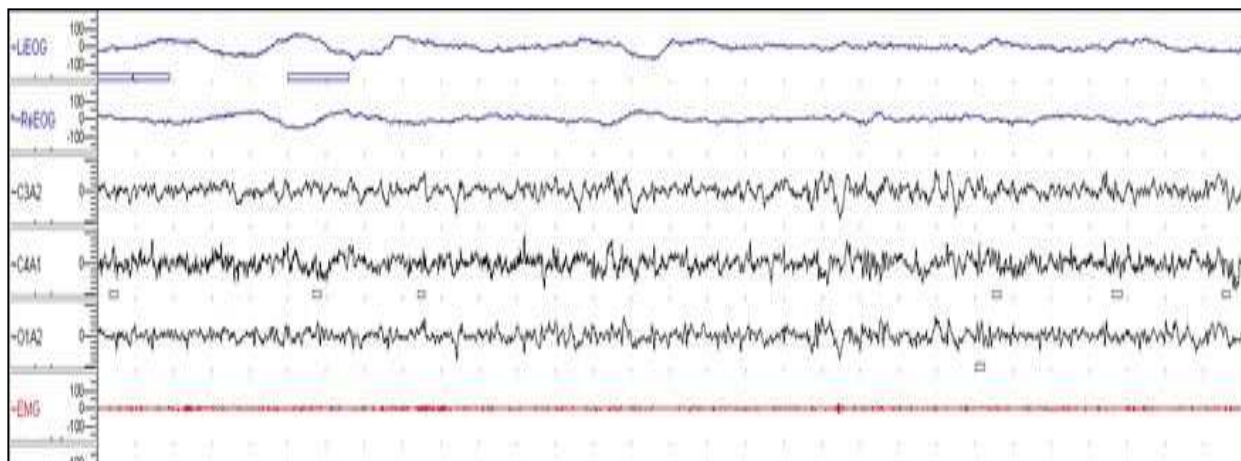


Abbildung 7: EEG des NREM – Schlafstadium I 30 Sekunden Ausschnitt aus einer Polysomnographie

Aus diesem instabilen Stadium folgt entweder ein Erwachen, oder der Übergang in das NREM - Schlafstadium II. Die NREM - Schlafphase II ist durch das Auftreten von Schlafspindeln (12 - 14 Hz), K-Komplexen und Thetawellen im EEG gekennzeichnet. Sie macht etwa 50 % einer Schlafperiode aus. Im EOG sind keine Augenbewegungen mehr zu erkennen und es zeigt sich weiterhin ein verminderter Muskeltonus.

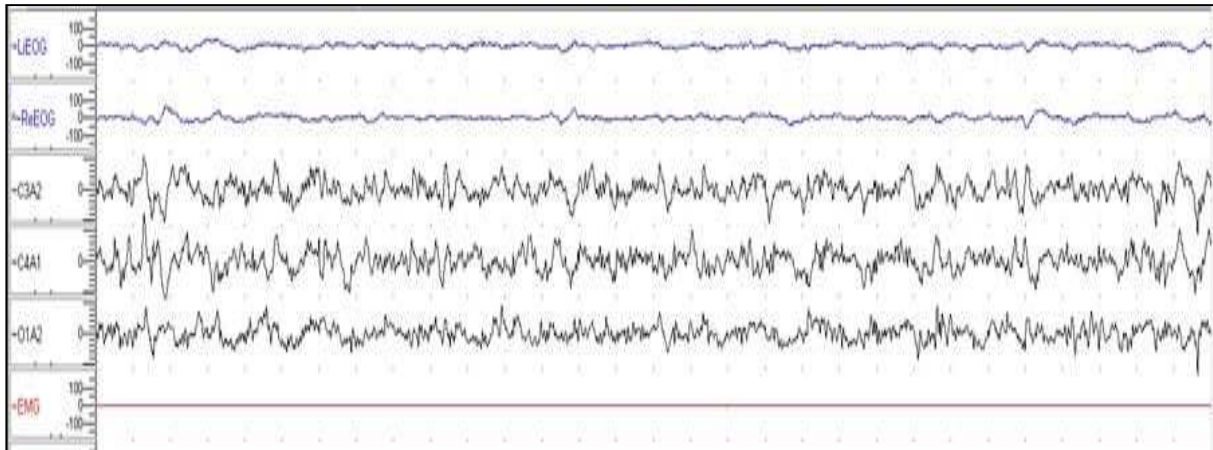


Abbildung 8: EEG des NREM - Schlafstadium II 30 Sekunden Ausschnitt aus einer Polysomnographie

Dem NREM - Schlafstadium II schließen sich die Tiefschlafphasen III und IV an. Sie machen etwa 20 % einer Schlafperiode aus. Im EEG wird eine Deltawellenaktivität (1- 4 Hz) verzeichnet. Man spricht vom NREM - Schlafstadium IV, wenn mehr als 50 % Deltawellen auftreten. In diesen Phasen sind keine Augenbewegungen und nur eine geringe Muskelspannung zu messen.

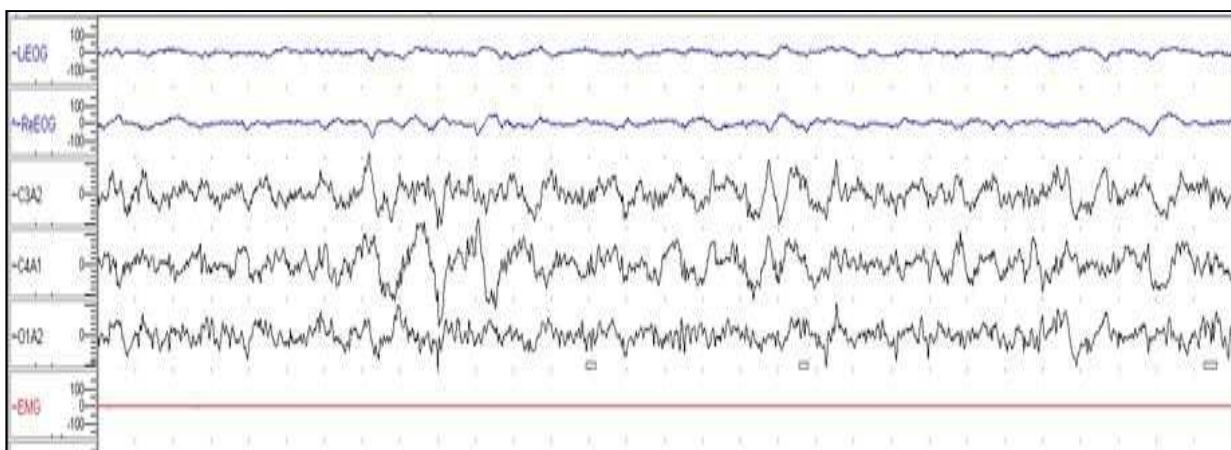


Abbildung 9: EEG des NREM - Schlafstadium III 30 Sekunden Ausschnitt aus einer Polysomnographie

Die erste REM - Schlaf Phase, die etwa 20 % der Schlafzeit ausmachen tritt nach etwa 70 bis 90 Minuten auf. Im EEG ist ein Betamuster mit Alpha und Thetawellen zu erkennen. Im REM - Schlaf zeigt sich eine vollkommene Muskelentspannung. Es können im EOG rasche Augenbewegungen, gemessen werden. In dieser Phase kommt es zu einer Zunahme des Blutdruckes, der Herz-, und Atemfrequenz (70).

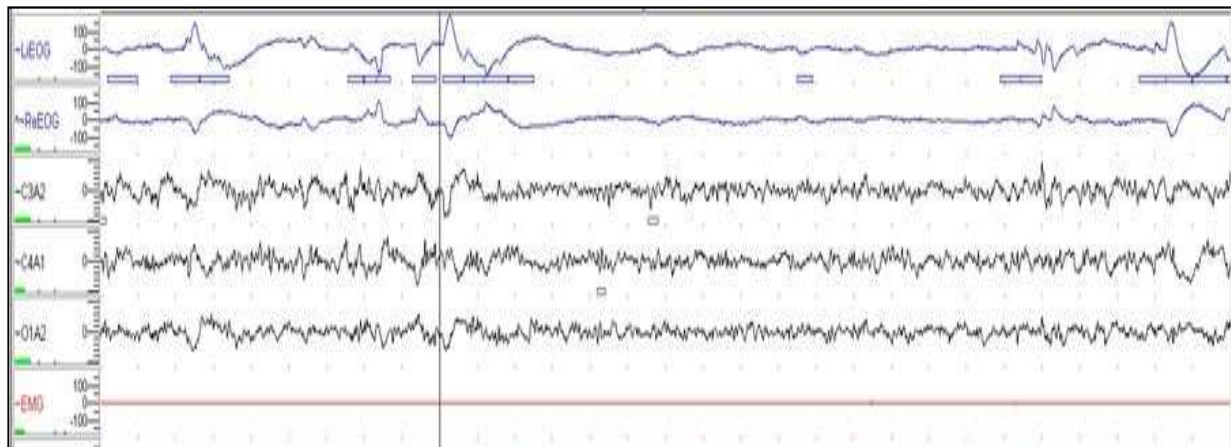


Abbildung 10: EEG des REM - Schlafstadium 30 Sekunden Ausschnitt aus einer Polysomnographie

Auswertung der Atmung

Die Klassifizierung der Atmung erfolgt nach der S3 – Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen in obstruktive oder zentrale Apnoen bzw. Hypopnoen (24). Die unterschiedlichen SBAS werden folgendermaßen auf Standardkriterien basierend definiert. Eine OSA wird diagnostiziert, wenn ein AHI/ h von ≥ 5 (Summe der obstruktiven Apnoen, Hypopnoen und respiratorischer Arousals (RERAs) mit Atemanstrengung bei jedem respiratorischen Ereignis und Nebensymptomen, wie ausgeprägter Tagesmüdigkeit, ungewollte Einschlafepisoden während des Wachzustands, nicht - erholsamer Schlaf oder Insomnie, nächtliches Erwachen mit Atemstillstand, Erstickungsanfälle und fremdanamnestisch beobachtetes Schnarchen oder Atemaussetzer bestehen. Jedoch gilt es auch als OSA, wenn polysomnographisch ein AHI/h ≥ 15 (Summe der obstruktiven Apnoen, Hypopnoen und respiratorischer Arousals RERAs) ermittelt wird ohne das weitere Begleitsymptome bestehen. Eine CSA wird diagnostiziert, wenn polysomnographisch gesichert ein Apnoeindex AI/h von ≥ 5 zentrale Apnoen mit einer Dauer von mehr 10 Sekunden besteht (24). Alle schlafbezogenen Atmungsstörungen beziehen sich auf die Total Sleep Time (TST). Eine komplexe Schlafapnoe wird diagnostiziert beim Auftreten von zentralen Apnoen mit einem zentralen Apnoeindex (CAI) von ≥ 5 , oder einer Cheyne - Stokes Atmung bei

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe unter eingeleiteter CPAP - Therapie (60). Um den nasalen Atemfluss zu messen wurde eine Nasensonde benutzt. Obstruktive und gemischte Apnoen wurden definiert als die Einstellung des nasalen Atemflusses für mindestens 10 Sekunden, zentrale Apnoen wurden gescored bei vollständigem Ausbleiben einer respiratorischen Atemanstrengung. Hypopnoen mussten einen 50 % - igen Abfall des Nasenflows, sowie mindestens 10 Sekunden und eine 4 % - ige Minderung der initialen Sauerstoffsättigung im Blut aufweisen. Arousals mussten auf respiratorische Ereignisse zurückzuführen und mit Apnoen, Hypopnoen, oder anderen Indikatoren, die einer Flusslimitation binnen drei Atemzüge dem Arousal vorausgingen assoziiert sein. Dies konnte ausgehend vom Flow -, Schnarch -, oder den Thorakoabdominalen - Kanälen sein. In den folgenden Abbildungen werden Ausschnitte aus Polysomnographien dargestellt, mit den typischen Atemmustern der unterschiedlichen Apnoeformen, sowie Hypopnoen.

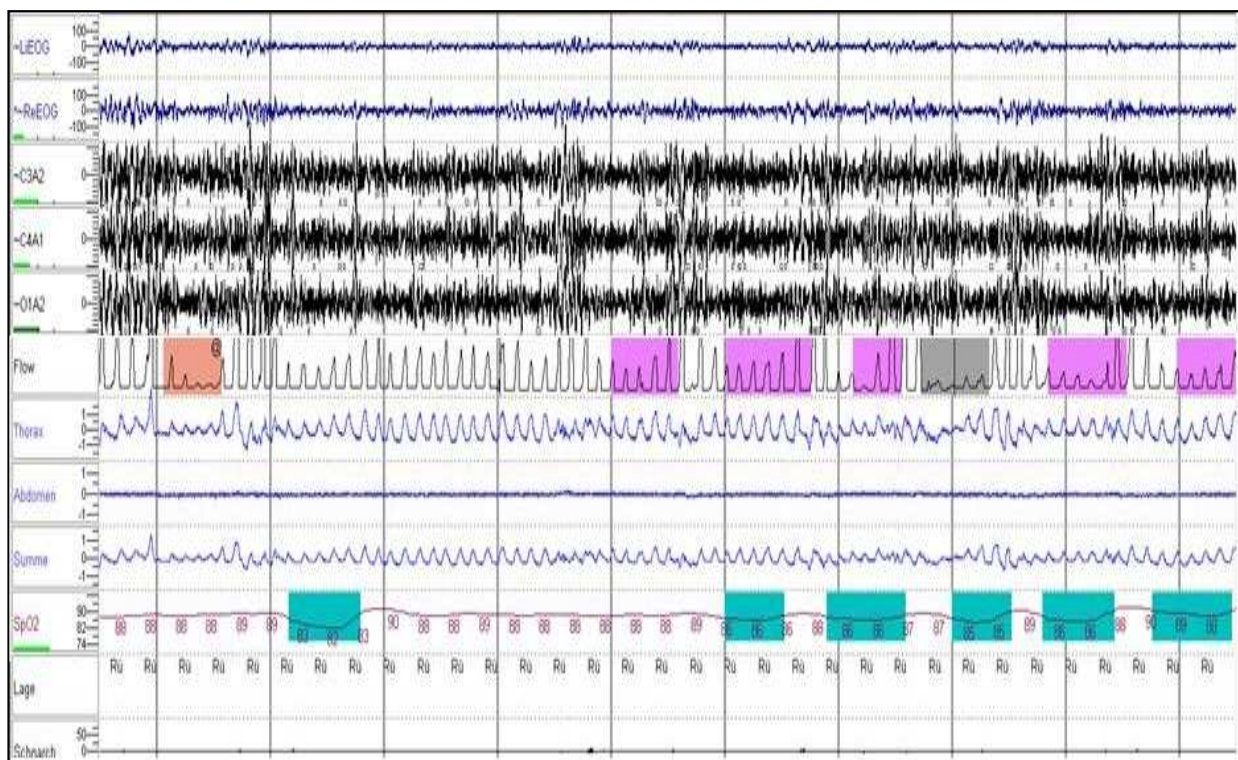


Abbildung 11: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie, Beispiel Hypopnoen im Flow-Kanal markiert

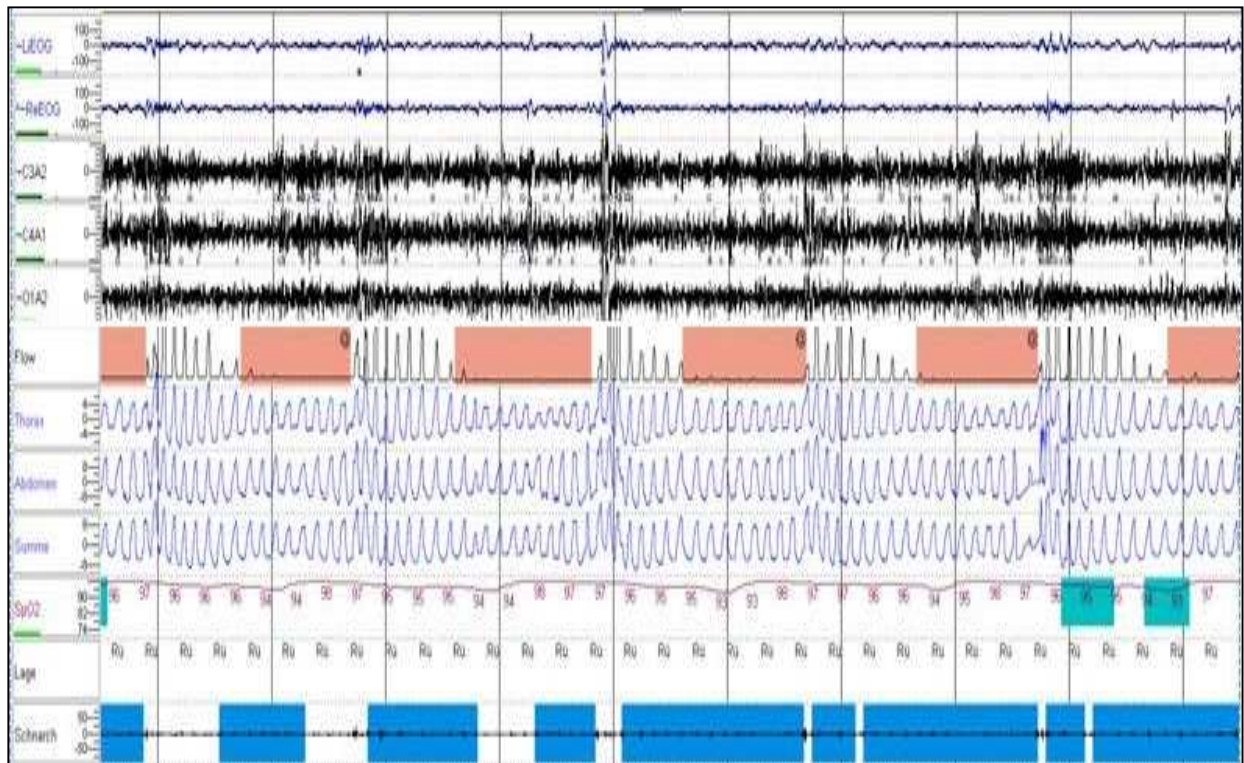


Abbildung 12: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie Beispiel: Obstruktive Apnoen im Flow-Kanal markiert

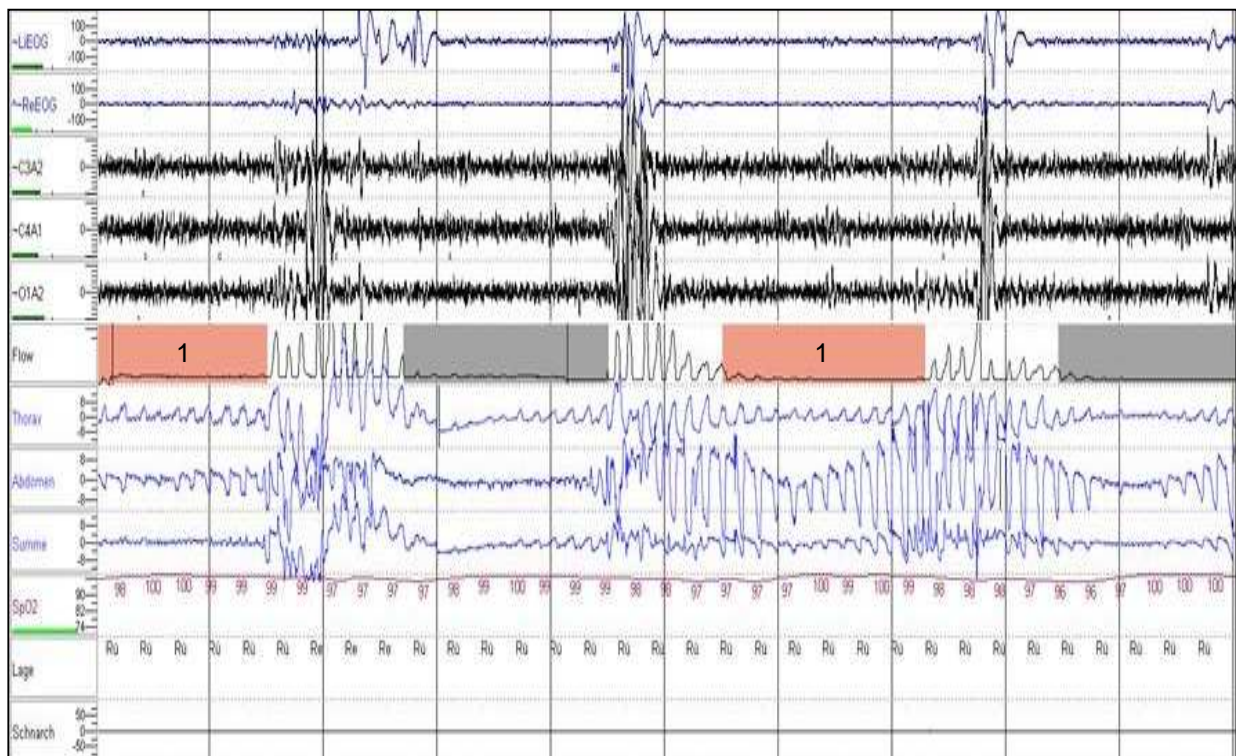


Abbildung 13: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie Beispiel: Obstruktive Apnoen und gemischte Apnoen im Flow-Kanal markiert, Obstruktive Apnoen mit 1 gekennzeichnet

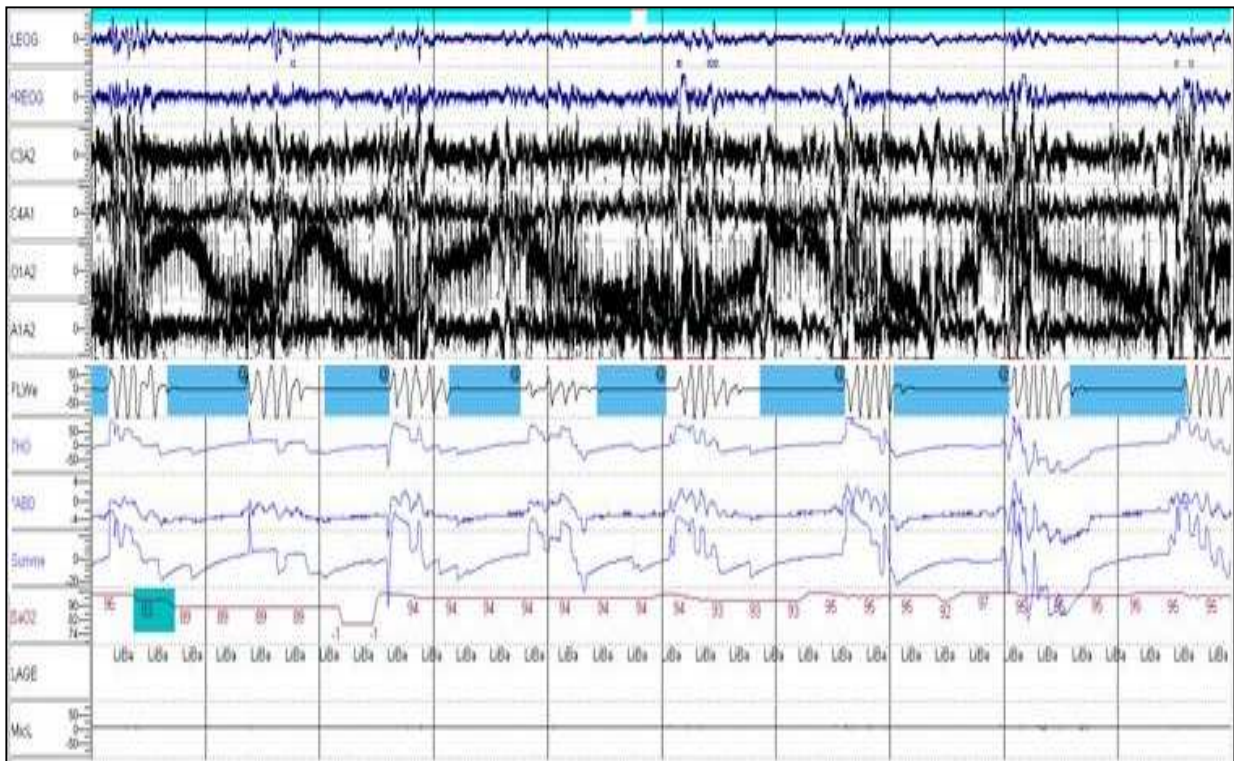


Abbildung 14: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie Beispiel: Zentrale Apnoen im Flow-Kanal markiert

Folgende Parameter zur Erfassung des Schlafes wurden in die Auswertung einbezogen. Die Totalsleepzeit (TST), Schlaffeffizienz (TST/SPT) und die Schlafstadien. Die Parameter, die die Atmung charakterisieren, waren der AHI/ h, der CAI/ h, Anzahl aller Apnoen, die Anzahl der obstruktiven Apnoen und gemischten Apnoen, die Anzahl zentrale Apnoen, die Anzahl der Hypopnoen und die mittlere Sauerstoffsättigung. Zur Beschreibung der komplexen Atemereignisse in den Therapienächten wurden der jeweilige Zeitpunkt des Auftretts, das Schlafstadium, der vorherrschende Druck und die Körperlage registriert. Als weiterer klinischer Faktor wurde die Einnahme von Betarezeptorenblockern registriert und in die Auswertung mit einbezogen.

2.3 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem SPSS Version 18. Die polysomnographisch erhobenen Daten der Diagnostiknacht und der beiden Therapienächte wurden miteinander verglichen. Die Patienten wurden nach der ersten Therapienacht in zwei Kollektive klassifiziert. Dies geschah folgendermaßen, die Patienten mit einem ermittelten CAI/h ≥ 5 /h kamen in das Patientenkollektiv (PKKomSA) und die Patienten mit einem CAI/h < 5 /h kamen in das Patientenkollektiv

(PKohneKomSA). Die Beschreibung der Kollektive erfolgte über die Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen. Bei einer Gesamtfallzahl von $n = 150$ wurden inferenzstatistische Vergleiche der Kollektive mit und ohne KomSA in der Diagnostiknacht sowie den beiden Therapienächten mit dem Mann-Whitney-U-Test und Kolmogorov – Smirnov -Test sowie dem Korrelationstest nach Pearson durchgeführt. Insbesondere beim Vergleich der Daten aus den Therapienächten unterschieden sich die Kollektivgrößen sehr. Hier war die KomSA Gruppe relativ klein, so dass zu diesem Zeitpunkt ein nichtparametrisches Testverfahren angewendet werden musste, vor allem dadurch bedingt, dass einige untersuchte Variablen wie z.B. der CAI in der Therapienacht zwei nicht normalverteilt war. Als weiteres kamen in der statistischen Auswertung univariate und multivariate Varianzanalysen zum Einsatz. Sie dienen zur Feststellung des von einer oder mehreren unabhängigen Variablen erklärten Anteils der Gesamtvarianz. Es gibt dafür zwei wesentliche Modellvoraussetzungen. Zum einen muss die abhängige Variable ein Intervallskalierungsniveau haben und zum anderen sollte die abhängige Variable in der Grundgesamtheit normalverteilt sein. Bei Varianzanalysen mit Messwiederholungen muss zudem ein Test auf Sphärizität dahingehend durchgeführt werden, ob gegebenenfalls die Annahme der Sphärizität verletzt ist. Durchgeführt wurde dieser Test mit dem unter SPSS installierten Mauchly - Test auf Sphärizität. Ein signifikantes Ergebnis spricht dabei für die Verletzung der Sphärizitätsannahme, d.h. die Varianzen der Differenzen zwischen Faktorstufen sind nicht homogen. Bei gegebenenfalls sinnvollen Test der Innersubjekteffekte, sollte die Wahrscheinlichkeit von p kleiner sein als das Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, damit ein Unterschied zwischen den Messungen als signifikant erkannt war. Alle Kriterien wurden entsprechend überprüft. Insgesamt lässt sich feststellen, dass wegen der teilweise sehr geringen Fallzahlen und der Verstöße gegen oben genannte Punkte inferenzstatistische Aussagen problematisch sind. Es wurden zur Beschreibung der Verteilung der Schlafstadien und der Körperposition Häufigkeitstest angewendet.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung Gesamtkollektiv

Aus der beobachteten Patientengruppe von 150 Patienten, die sich mit einer obstruktiven Schlafapnoe im interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité Berlin vorstellten, zeigte sich bei 27 Patienten eine komplexe Schlafapnoe, d.h. bei diesen Patienten konnte das Auftreten von ≥ 5 zentralen Apnoen in der Stunde unter CPAP-Therapie beobachtet werden. Die Abbildung 15 zeigt eine Übersicht über die Patienten und die Aufteilung der Nächte.

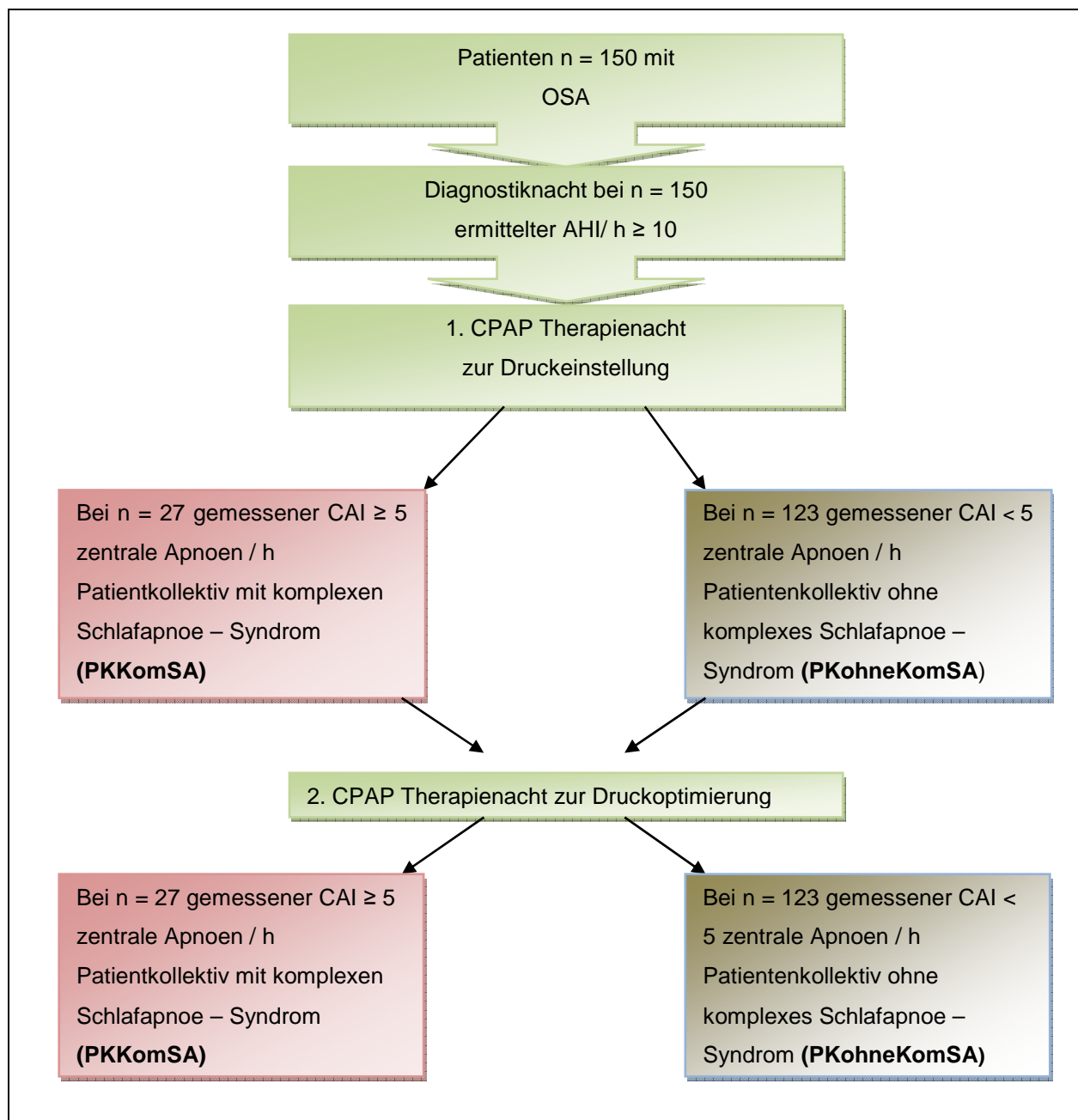


Abbildung 15 Studienablauf und eingeschlossene Patienten

Das Kollektiv der 150 Patienten setzte sich aus 117 Männern und 33 Frauen im Alter von 32 bis 82 Jahren zusammen. Das mittlere Alter der Patienten lag bei $58,6 \pm 10,9$ Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung). Der Body - Maß - Index (BMI) lag im Mittel bei $30,9 \pm 5,8$ kg/m². Als weiteres wurde ermittelt, dass von den 150 untersuchten Patienten bei 40 Patienten (26,7 %) eine Applikation mit Betarezeptorenblockern bestand. Alle Patienten erhielten eine Diagnostiknacht. In dieser Nacht wurde das Bestehen einer OSA aufgezeigt. Folglich unterzogen sich die Patienten einer CPAP - Therapie in zwei Therapienächten. Die daraus resultierenden polysomnographisch erhobenen Daten standen der hier zu Grunde liegenden Auswertung zur Verfügung. Der mittlere therapeutische Druck in der ersten Therapienacht, der zur erstmaligen Drucktitration genutzt wurde, war $8,6 \pm 2,4$ cmH₂O. In der zweiten Therapienacht fand daraufhin eine reaktive Druckeinstellung statt. Hier lag der mittlere therapeutische Druck bei $8,9 \pm 2,2$ cmH₂O. Die klinischen, anthropometrischen und die zusammengefassten polysomnographischen Daten des Gesamtkollektivs in den drei zu Grunde liegenden Nächten sind in den Tabellen 6 und 7 und in der Abbildung 16 und 17 abgebildet.

	Mittelwert und Standardabweichung
Alter in Jahren	$58,6 \pm 10,9$
BMI (kg/m²)	$30,9 \pm 5,8$

Tabelle 6: Anthropometrische Daten Gesamtkollektiv

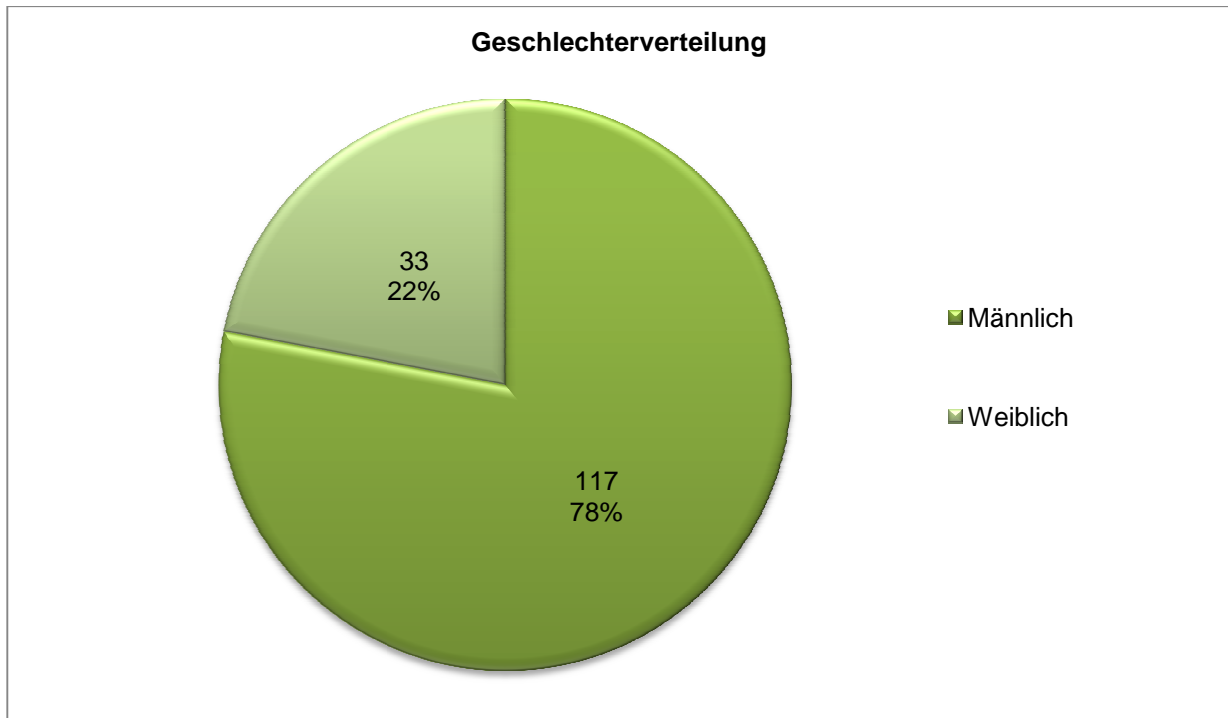


Abbildung 16 Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv n=150 Patienten

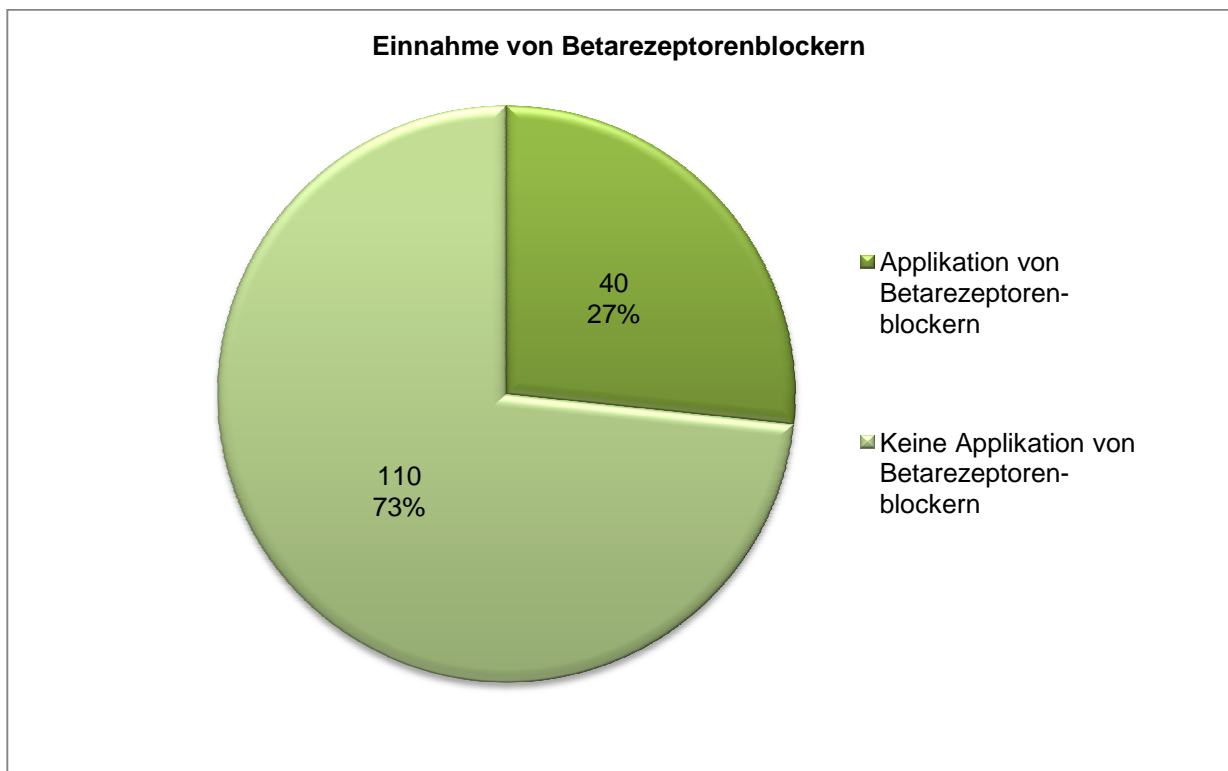


Abbildung 17 Einnahme von Betarezeptorenblockern im Gesamtkollektiv n = 150 Patienten

	Diagnostiknacht		1. CPAP Therapienacht		2. CPAP Therapienacht	
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD
TST [min]	353,6	73,7	324,2	77,9	332,6	74,0
Schlafeffizienz [%]	85,1	11,8	80,8	14,3	84,7	12,3
AHI [/h]	36,9	19,3	10,5	12,8	11,2	32,2
CAI [/h]	0,8	0,9	2,2	3,9	1,7	2,7
Anzahl aller Apnoen	120,3	24,0	26,1	80,6	21,8	50,9
Obstruktive Apnoen	100,4	90,2	12,3	30,8	10,3	25,9
Gemischte Apnoen	15,8	36,6	2,1	5,4	2,5	12,9
Zentrale Apnoen	4,1	4,7	11,7	21,5	9,1	15,1
Hypopnoen	83,8	54,6	29,7	37,0	23,0	30,4
Anzahl aller Ereignisse	206,8	112,6	55,9	67,7	44,9	54,4
Mittlere Sauerstoff- sättigung [%]	93,4	3,5	95,0	2,4	95,4	2,1
Therapeutischer Druck [cmH₂O]	-	-	8,6	2,4	8,9	2,2

Tabelle 7: Gesamtübersicht der polysomnographisch erhobenen Daten aller 150 Patienten in der Diagnostiknacht und der Therapienacht 1 und 2

3.2 Die Häufigkeit der komplexen Schlafapnoe im Gesamtkollektiv

Bei der Auswertung des Gesamtkollektivs (n = 150 Patienten) mit initial diagnostizierter OSA konnte bei 27 Patienten das Bestehen eines CAI von $\geq 5/h$ zentralen Apnoen pro Stunde in beiden Therapienächten ermittelt werden. Folglich lag in diesen Fällen laut Definition eine komplexe Schlafapnoe vor (60). Dieses Ergebnis entspricht einer Prävalenz von 18 %. Die Daten dieses Kollektivs und die der Gruppe ohne KomSA wurden individuell untersucht und in den folgenden Kapiteln beschrieben.

3.3 Vergleich der Patientengruppen mit und ohne KomSA

Die Geschlechterverteilung in der Gruppe mit KomSA (n = 27 Patienten) belief sich auf 25 Männern (92,6 %) und 2 Frauen (7,4 %). In der Vergleichsgruppe ohne KomSA waren insgesamt 123 Patienten, davon waren 92 männlich (74,8 %) und 31 weiblich (25,2 %). Somit ist das Verhältnis von Männern und Frauen in beiden Kollektiven mit und ohne KomSA überwiegend vom männlichen Geschlecht geprägt. Das mittlere Alter der Patienten mit KomSA lag bei $60,4 \pm 10,9$ Jahren im Vergleich zur Gruppe ohne KomSA, hier lag das mittlere Alter bei $58,2 \pm 10,9$ Jahren. Die Patienten mit KomSA waren demnach im Mittel um 2,3 Jahre älter. Dieser Altersunterschied war nicht signifikant. Ein signifikanter Unterschied wurde beim Vergleich des BMI ermittelt. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit KomSA einen niedrigeren BMI hatten als die Patienten ohne KomSA. In der Gruppe mit KomSA wurde ein mittlerer BMI von $28,5 \pm 5,7$ kg/m² und bei den Patienten ohne KomSA ein mittlerer BMI von $31,4 \pm 5,8$ kg/m² ermittelt. Bei der Betrachtung der Gruppen im Hinblick auf die Einnahme von Betarezeptorenblockern, konnte folgendes Ergebnis festgestellt werden. In der KomSA Gruppe nahmen 9 Patienten Betarezeptorenblocker (33 %) und in der Vergleichsgruppe 31 Patienten (25 %). In den Abbildungen 18 - 21 sind Geschlechterverteilung und die Einnahme von Betarezeptorenblockern graphisch dargestellt.

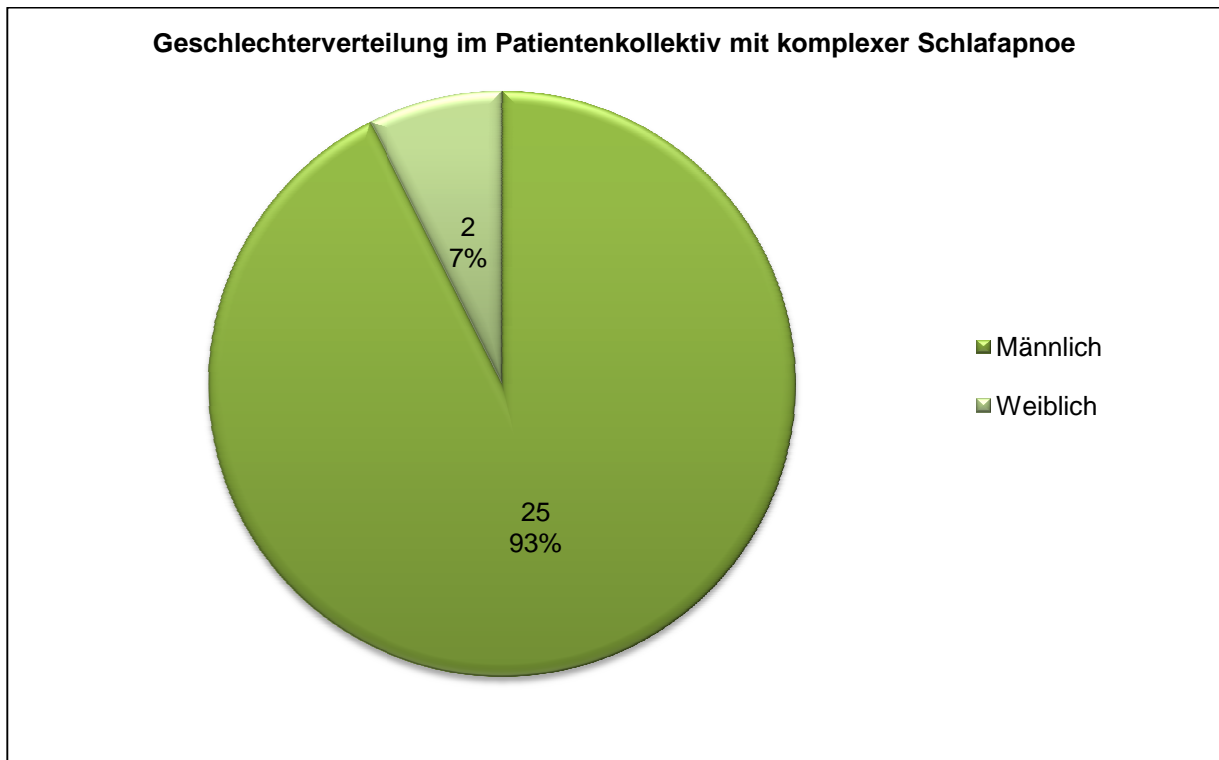


Abbildung 18: Geschlechterverteilung Patientenkollektiv mit komplexer Schlafapnoe

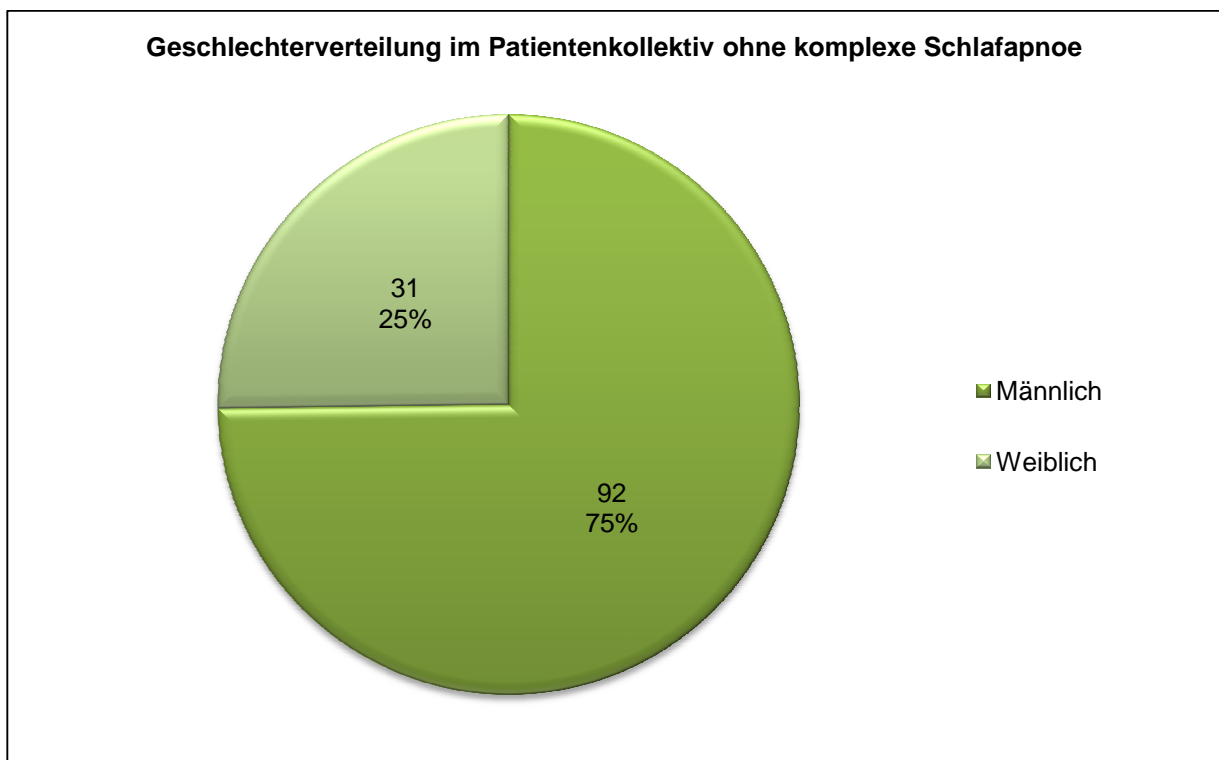


Abbildung 19: Geschlechterverteilung Patientenkollektiv ohne komplexe Schlafapnoe

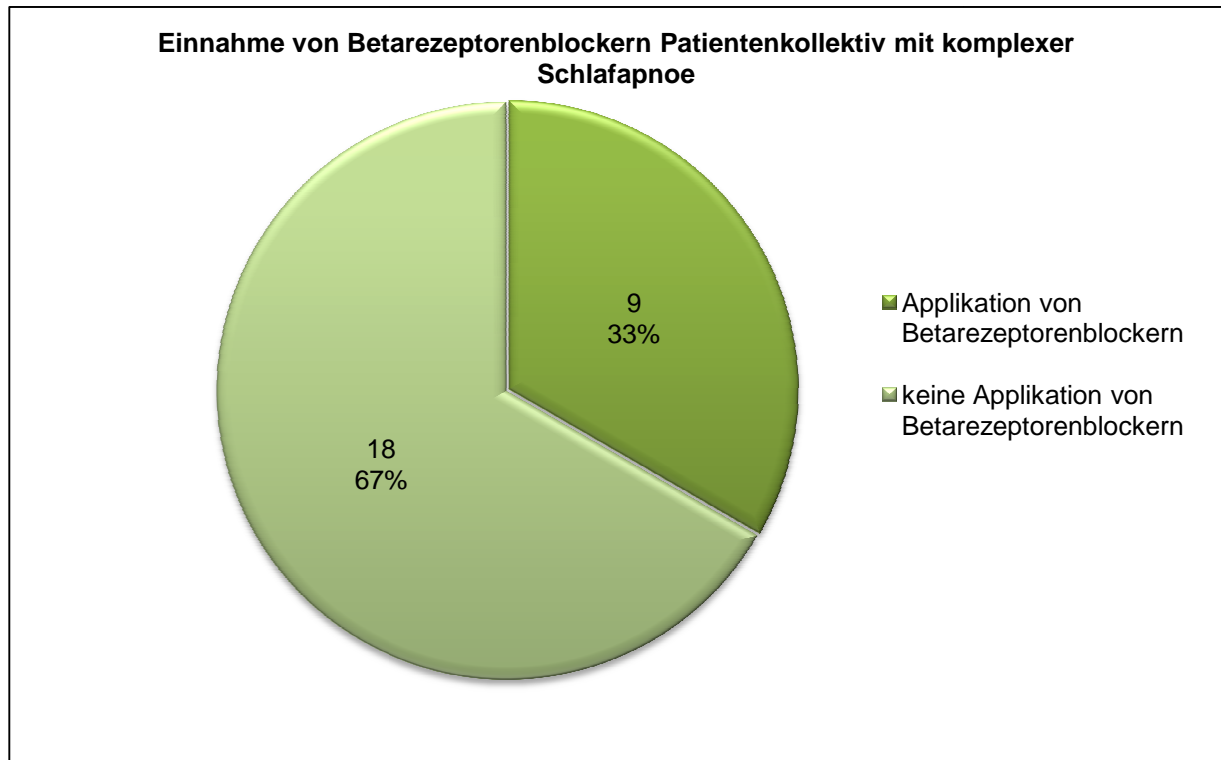


Abbildung 20: Darstellung der Applikation von Betarezeptorenblockern Patientenkollektiv mit komplexer Schlafapnoe

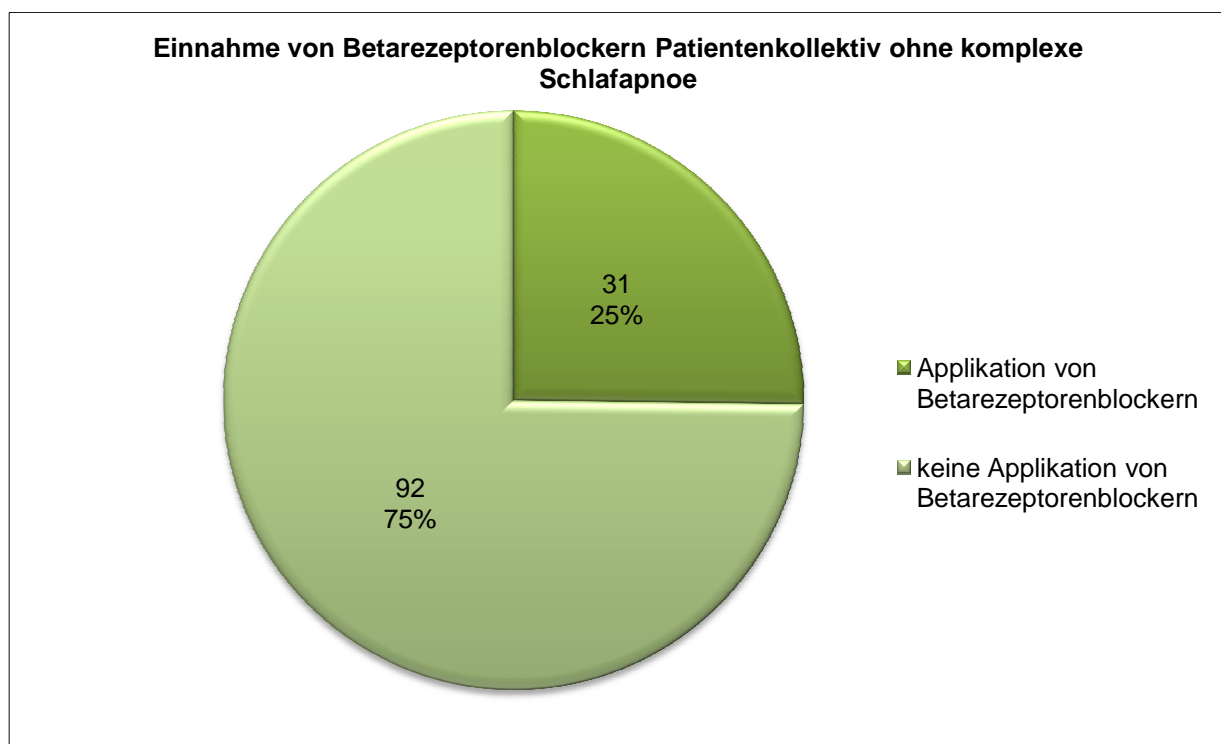


Abbildung 21: Darstellung der Applikation von Betarezeptorenblockern Patientenkollektiv ohne komplexe Schlafapnoe

3.4 Vergleich der respiratorischen Parameter in der Diagnostiknacht

Die Gruppe mit KomSA zeigte einen höheren AHI in der Diagnostiknacht. Es wurde in dieser Gruppe ein mittlerer AHI von $39,7 \pm 19,8$ /h ermittelt. In der Vergleichsgruppe ergab sich ein mittlerer AHI von $36,2 \pm 19,3$ /h. Dieser Unterschied ist nicht signifikant. Bei der Auswertung aller Apnoen wurde festgestellt, dass die Patienten mit KomSA durchschnittlich insgesamt 64,4 Apnoen pro Nacht mehr ausbildeten. Dieser Unterschied war signifikant und überwiegend durch obstruktive Atemereignisse und gemischte Apnoen, aber auch durch einige zentrale Apnoen bedingt. Die Patienten mit KomSA hatten im Durchschnitt $131,9 \pm 105,5$ obstruktive Apnoen, $35,4 \pm 61,6$ gemischte Apnoen und $7,7 \pm 5,2$ zentrale Apnoen. In der Vergleichsgruppe waren es $93,5 \pm 85,4$ obstruktive Apnoen, $11,5 \pm 27,1$ gemischte Apnoen und $3,7 \pm 4,5$ zentrale Apnoen. Der Unterschied der durchschnittlich höheren Anzahl gemischter und zentraler Apnoen im KomSA Kollektiv war signifikant. Ein weiterer signifikanter Unterschied konnte beim Vergleich der CAI Werte in der Diagnostiknacht ermittelt werden. Patienten mit KomSA hatten im Durchschnitt einen höheren CAI als die ohne KomSA. Der CAI lag im Mittel bei Patienten mit KomSA bei $1,0 \pm 0,9$ /h und bei den Patienten ohne KomSA bei $0,7 \pm 0,9$ /h. Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der Hypopnoe Ereignisse. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit KomSA mit im Durchschnitt $68,4 \pm 56,7$ Hypopnoen 18,9 Hypopnoen weniger als die Patienten ohne KomSA hatten. In diesem Kollektiv wurden im Mittel $87,2 \pm 53,7$ Hypopnoen gemessen. Der Vergleich der Kollektive im Hinblick auf die mittlere Sauerstoffsättigung ergab folgenden nicht signifikanten Unterschied. Die Gruppe mit KomSA hatte eine durchschnittliche SpO₂ von $92,7 \% \pm 5,7$ und die Gruppe ohne eine mittlere SpO₂ von $93,6 \% \pm 2,7$. In der Tabelle 8 wird eine zusammenfassende Aufstellung aller Werte gegeben. In der Abbildung 22 ist die Aufteilung der Apnoereignisse innerhalb der beiden Kollektive dargestellt.

	Patientenkollektiv mit komplexer Schlafapnoe	Patientenkollektiv ohne komplexe Schlafapnoe	p
Alter [in Jahren]	60,4	58,2	0,268
BMI [kg/m²]	28,5	31,4	0,005*
AHI [/h]	39,7	36,2	0,377
Anzahl aller Apnoen	173,1	108,7	0,021*
Anzahl OA	131,9	93,5	0,081
Anzahl GA	35,4	11,5	0,011*
Anzahl CA	5,7	3,7	0,042*
CAI [/h]	1,0	0,7	0,039*
Anzahl Hypopnoen	68,4	87,2	0,035*
Mittlere Sauerstoffsättigung [%]	92,7	93,6	0,876
TST[min]	374,6	348,9	0,396
Schlafeffizienz [%]	85,9	84,9	0,992

Tabelle 8: Gesamtübersicht aller Atmungsparameter in der Diagnostiknacht (Signifikante Ergebnisse $p < 0,05$ sind mit * gekennzeichnet)

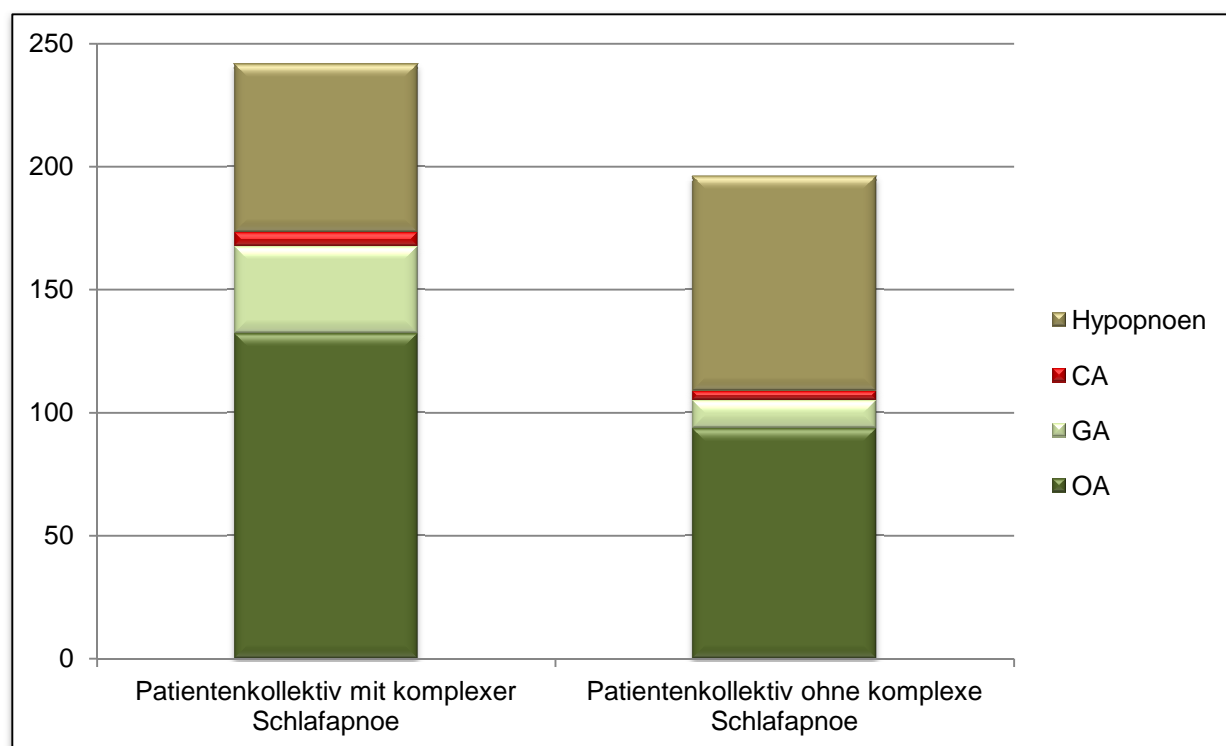


Abbildung 22: Aufteilung der I Apnoeereignisse (absolute Werte) in der Diagnostiknacht (CA=zentrale Apnoe, GA=gemischte Apnoe, OA=obstruktive Apnoe)

3.5 Vergleich der Parameter des Schlafes in der Diagnostiknacht

Der Vergleich der Patientengruppen mit dem Fokus auf den schlafspezifischen Parametern wie die mittlere Total Sleep Time (TST) und die mittlere Schlafeffizienz zeigte einen geringen, jedoch nicht signifikanten Unterschied. Das Kollektiv mit KomSA hatte im Durchschnitt eine TST von $374,6 \pm 86,6$ Minuten und eine Schlafeffizienz von $85,9 \pm 9,9$ %. Das Kollektiv ohne KomSA hatte im Unterschied dazu eine mittlere TST von $348,9 \pm 70,1$ Minuten und eine mittlere Schlafeffizienz von $84,9 \pm 12,2$ %.

3.6 Vergleich der respiratorischen Daten in den Therapienächten

In beiden Therapienächten zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied beim Vergleich der AHI Werte. Es konnte ermittelt werden, dass die Gruppe mit KomSA in beiden Nächten unter CPAP - Therapie im Durchschnitt weitaus höhere AHI Werte aufwiesen, als die Gruppe ohne KomSA. Es wurde in der KomSA - Gruppe in der ersten Therapienacht (THN 1) ein mittlerer AHI von $26,9 \pm 15,2$ / h und in der zweiten Therapienacht (THN 2) ein mittlerer AHI von $15,1 \pm 10,8$ / h ermittelt. In der Vergleichsgruppe ergab sich in der ersten Therapienacht ein mittlerer AHI von $6,9 \pm 8,9$ / h und in der zweiten Therapienacht ein Durchschnitts AHI von $10,3 \pm 35,2$ / h. Die Ursache dieser hohen AHI Werte im KomSA Kollektiv sind durch den großen Anteil an

zentralen Apnoen bedingt. Die Auswertung der durchschnittlichen Anzahl aller Apnoen in den Gruppen zeigte einen signifikanten Unterschied. Die Patienten in der KomSA Gruppe hatten im Mittel in der ersten Therapienacht 73,4 Apnoen und in der zweiten Therapienacht 40,3 Apnoen mehr, als die Patienten ohne KomSA. In dieser Gruppe wurden in der ersten Therapienacht im Durchschnitt $49,4 \pm 27,7$ zentrale Apnoen, $7,1 \pm 11,2$ gemischte Apnoen und $29,5 \pm 42,2$ obstruktive Apnoen festgestellt. In der zweiten Therapienacht wurden in dieser Gruppe durchschnittlich $35,1 \pm 17,6$ zentrale Apnoen, $9,9 \pm 29,5$ gemischte Apnoen und $9,9 \pm 20,5$ obstruktive Apnoen gemessen. Im Patientenkollektiv ohne KomSA konnten im Vergleich dazu nur durchschnittlich $3,4 \pm 3,9$ zentrale Apnoen, $0,9 \pm 1,5$ gemischte Apnoen und $8,6 \pm 26,4$ obstruktive Apnoen festgestellt werden. In der zweiten Therapienacht wurden in der Vergleichsgruppe $3,4 \pm 5,6$ zentrale Apnoen, $0,8 \pm 2,2$ gemischte Apnoen und $10,4 \pm 27,0$ obstruktive Apnoen gemessen. Zusammenfassend kann bei der Betrachtung der Ergebnisse der ersten und zweiten Therapienacht im Hinblick auf die Anzahl aller Apnoen festgestellt werden, dass der Unterschied in den Vergleichsgruppen hochsignifikant war, das gilt ebenfalls für die mittlere Anzahl von zentralen und gemischten Apnoen. Der Unterschied der mittleren Anzahl der obstruktiven Apnoen war nur in der ersten Nacht signifikant. Weiterhin zeigte sich in der ersten Therapienacht ein signifikanter Unterschied bei der Betrachtung der Hypopnoe Ereignisse. Hierbei konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit KomSA mit im Durchschnitt $54,5 \pm 48,9$ Hypopnoen, 30,3 Ereignisse mehr als die Patienten ohne KomSA aufwiesen. In der zweiten Therapienacht hingegen waren die Mittelwerte nahezu identisch. Im KomSA Kollektiv wurden $22,9 \pm 32,9$ und im Kollektiv ohne KomSA $23,1 \pm 29,9$ Hypopnoen gemessen. Der Unterschied der CAI Werte in den Therapienächten war ebenfalls hochsignifikant. Patienten mit KomSA hatten im Durchschnitt einen höheren CAI als die ohne KomSA. Der CAI lag im Mittel bei Patienten mit KomSA in der Therapienacht 1 bei $9,1 \pm 4,9$ /h und in der Therapienacht 2 bei $6,7 \pm 2,7$ /h und bei den Patienten ohne KomSA in der Therapienacht 1 bei $0,7 \pm 0,8$ /h und in der Therapienacht 2 bei $0,6 \pm 0,9$ /h. Der Vergleich der Kollektive im Hinblick auf die mittlere Sauerstoffsättigung ergab folgenden nicht signifikanten Unterschied. Die Gruppe mit KomSA hatte in der THN 1 eine durchschnittliche SpO₂ von $95,4 \pm 1,5$ % und in der THN 2 eine durchschnittliche SpO₂ von $95,6 \pm 1,4$ %. Die Gruppe ohne KomSA wies in der THN 1 eine mittlere SpO₂ von $94,9 \pm 2,6$ % und in der THN 2 eine mittlere SpO₂ von $95,4 \pm 2,3$ % auf. Bei der Auswertung der mittleren therapeutischen Drücke konnte festgestellt werden, dass in beiden Therapienächten im

Gruppenvergleich ein nahezu ähnlicher Durchschnittsdruck zur Behandlung der OSA benötigt wurde. Im Kollektiv mit KomSA betrug der mittlere therapeutische Druck in der ersten Therapienacht $8,6 \pm 2,1$ cmH₂O und in der zweiten Therapienacht $8,9 \pm 1,6$ cmH₂O. Im Kollektiv ohne KomSA wurde ein mittlerer therapeutischer Druck in der THN 1 von $8,6 \pm 2,5$ cmH₂O und in der THN 2 von $8,9 \pm 2,3$ cmH₂O ermittelt. In den Tabellen 9 und 10 ist der Vergleich der Atmungsparameter in der THN 1 und THN 2 graphisch dargestellt.

	Patientenkollektiv mit komplexer Schlafapnoe	Patientenkollektiv ohne komplexe Schlafapnoe	p
AHI [/h]	26,9	6,9	$\leq 0,001^*$
Anzahl aller Apnoen	86,3	12,9	$\leq 0,001^*$
Anzahl OA	29,5	8,6	0,001*
Anzahl GA	7,1	0,9	$\leq 0,001^*$
Anzahl CA	49,4	3,4	$\leq 0,001^*$
CAI [/h]	9,1	0,7	$\leq 0,001^*$
Anzahl Hypopnoen	54,5	24,2	0,003*
Mittlere Sauerstoffsättigung [%]	95,4	94,9	0,585
TST [min]	327,7	323,4	0,955
Schlafeffizienz [%]	83,1	80,3	0,466
Druck [cmH₂O]	8,6	8,6	0,852

Tabelle 9: Gesamtübersicht aller Atmungsparameter in der Therapienacht 1 (Signifikante Ergebnisse $p < 0,05$ sind mit * gekennzeichnet)

	Patientenkollektiv mit komplexer Schlafapnoe	Patientenkollektiv ohne komplexe Schlafapnoe	p
AHI [/h]	15,1	10,3	≤ 0,001*
Anzahl aller Apnoen	54,9	14,6	≤ 0,001*
Anzahl OA	9,9	10,4	0,871
Anzahl GA	9,9	0,8	0,001*
Anzahl CA	35,0	3,4	≤ 0,001*
CAI [/h]	6,7	0,6	≤ 0,001*
Anzahl Hypopnoen	22,9	23,1	0,385
Mittlere Sauerstoffsättigung [%]	95,6	95,4	0,776
TST [min]	321,2	335,1	0,653
Schlafeffizienz [%]	84,0	84,9	0,623
Druck [cmH2O]	8,9	8,9	0,610

Tabelle 10: Gesamtübersicht aller Atmungsparameter in der Therapienacht 2 (Signifikante Ergebnisse $p < 0,05$ sind mit * gekennzeichnet)

In den Abbildungen 23 und 24 wird eine Übersicht über die Verteilung der Apnoeereignisse in den Therapienächten graphisch dargestellt.

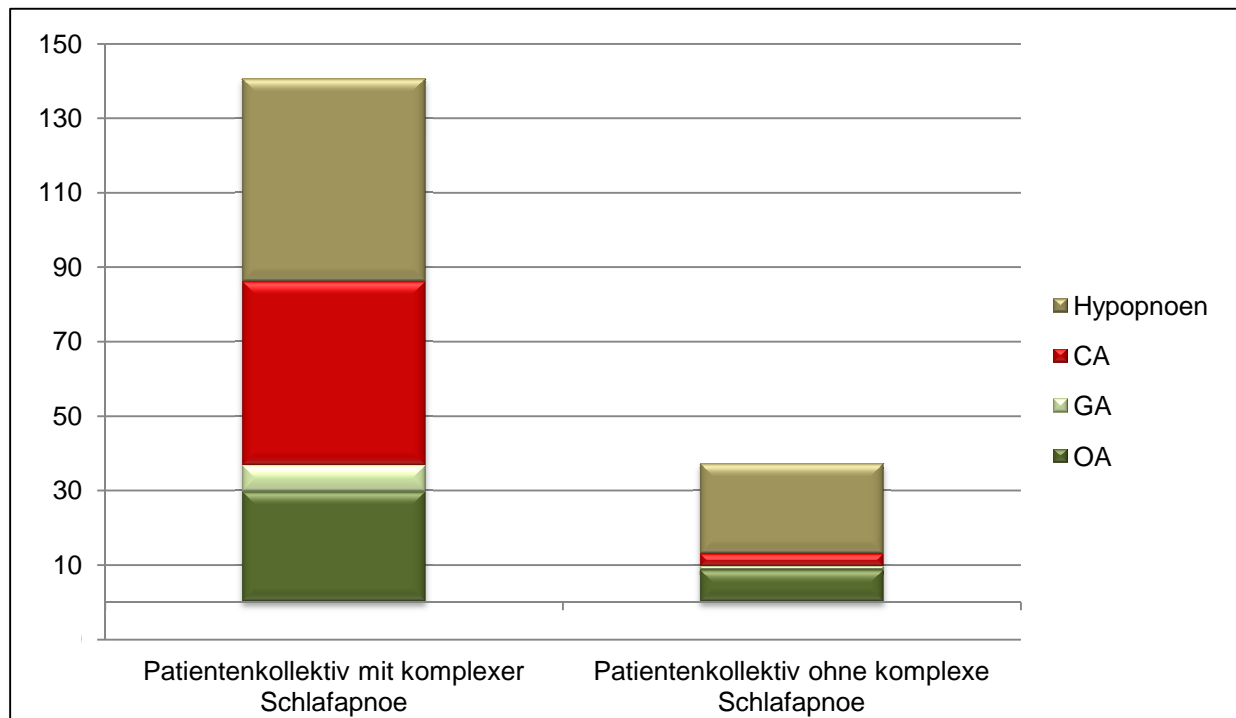


Abbildung 23: Aufteilung der Apnoeereignisse (absolute Werte) in der Therapienacht 1 (CA=zentrale Apnoe, GA=gemischte Apnoe, OA=obstruktive Apnoe)

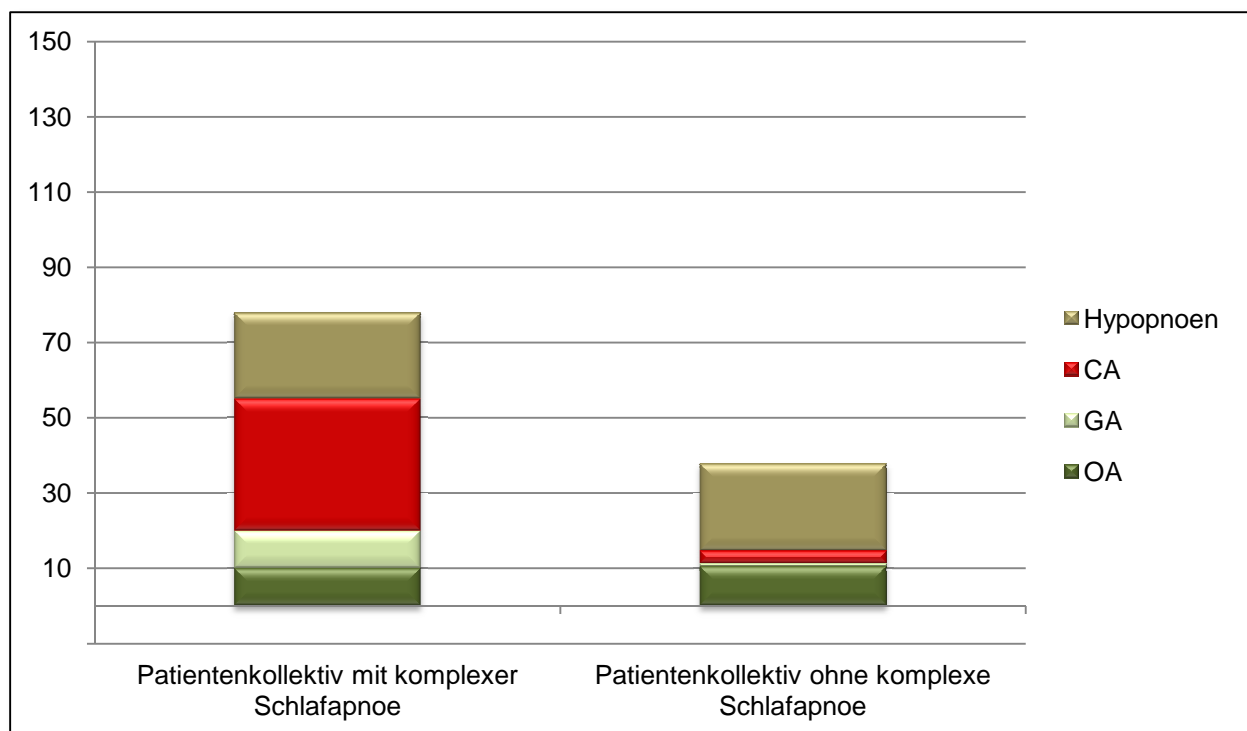


Abbildung 24: Aufteilung der Apnoeereignisse (absolute Werte) in der Therapienacht 2 (CA=zentrale Apnoe, GA=gemischte Apnoe, OA=obstruktive Apnoe)

3.7 Vergleich der Parameter des Schlafes in den Therapienächten

Der Vergleich der Patientengruppen im Hinblick auf die schlafspezifischen Parameter wie die mittlere Total Sleep Time (TST) in den beiden Therapienächten ergab einen geringen, nicht signifikanten Unterschied. Das Kollektiv mit KomSA hatte im Durchschnitt in der THN 1 eine TST von $327,7 \pm 73,4$ Minuten und in der THN 2 von $321,2 \pm 89,6$ Minuten. Im Vergleich dazu wurden im Kollektiv ohne KomSA in der THN 1 eine mittlere TST von $323,5 \pm 79,1$ Minuten und in der THN 2 eine mittlere TST von $335,1 \pm 70,3$ Minuten ermittelt. Bei der Betrachtung der Schlafeffizienz zeigte sich beim Vergleich der Gruppen in der THN 1 ein geringer nicht signifikanter Unterschied. Das Kollektiv mit KomSA hatte im Durchschnitt eine Schlafeffizienz von $80,3 \pm 14,7$ %. In der THN 2 war die Schlafeffizienz in beiden Gruppen nahezu identisch. Das Kollektiv mit KomSA hatte eine mittlere Schlafeffizienz von $84,0 \pm 12,0$ % und die Gruppe ohne KomSA eine mittlere Schlafeffizienz von $84,9 \pm 12,3$ %.

3.8 Ergebnisse zu den einzelnen Fragestellungen

3.8.1 Effekt von BMI, Alter und Geschlecht auf das Entstehen komplexer Apnoen

Die Auswertung des PKKomSA ergab, dass der BMI, das Alter und das Geschlecht eine geringe, jedoch nicht signifikante Wirkung auf den CAI und somit auf das Entstehen von komplexen Apnoen haben. Die Untersuchung der Daten erfolgte mittels einer univariaten Varianzanalyse. Es konnte ermittelt werden, dass in der ersten Nacht für den BMI ein partielles Eta Quadrat errechnet wurde von 0,3 % bei einem Signifikanzwert von 0,811. Für das Alter ergab sich ein partielles Eta Quadrat von 4,2 % bei einem Signifikanzwert von 0,324. Beim Geschlecht wurde ein partielles Eta Quadrat von 1,5 % bei einem Signifikanzwert von 0,556 ermittelt. In der zweiten Nacht errechnete sich für den BMI ein partielles Eta Quadrat von 1,6 % bei einem Signifikanzwert von 0,545. Für das Alter ergab sich ein partielles Eta Quadrat von 3,5 % bei einem Signifikanzwert von 0,368. Beim Geschlecht wurde ein partielles Eta Quadrat von 0,3 % bei einem Signifikanzwert von 0,785 festgestellt. Mittels Korrelationstests nach Pearson konnte in beiden Therapienächten festgestellt werden, dass zwischen dem CAI und BMI eine lineare Abhängigkeit besteht.

3.8.2 Effekt des Titrationsdrucks auf das Entstehen komplexer Apnoen

Zur Beurteilung dieser Fragestellung wurden die einzelnen CPAP Drücke des Kollektivs mit KomSA zu Beginn jeder einzelnen komplexen Apnoe während der beiden Therapienächte erfasst und ausgewertet. Es konnte festgestellt werden, dass komplexe Apnoen in einem Druckspektrum von 4,0 cmH₂O bis 15 cmH₂O aufgetreten sind. Bei der Betrachtung der CPAP Drücke wurde bei den Patienten mit KomSA ein mittlerer CPAP-Druck in der ersten Therapienacht von $8,6 \pm 2,2$ cmH₂O gemessen. In der zweiten Therapienacht konnte ein mittlerer Druck von $8,9 \pm 1,5$ cmH₂O im Kollektiv der Patienten mit KomSA festgestellt werden. Bei der Betrachtung des Patientenkollektivs mit KomSA mit dem Fokus auf der Druckverteilung konnte mittels einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen in der ersten Therapienacht gezeigt werden, dass sich beim Test auf Sphärizität ein F - Wert = 1,245 und ein partielles Eta Quadrat von 12,2 % errechnet, bei einem Signifikanzwert von 0,132. In der zweiten Therapienacht wurde beim Test auf Sphärizität ein F - Wert = 1,243 und ein partielles Eta Quadrat von 11,1 % ermittelt bei einem Signifikanzwert von 0,174. Die lineare Auswertung ergab für die erste Therapienacht ein partielles Eta Quadrat von 20,9 % mit einer Signifikanz von 0,157 und in der zweiten Therapienacht ein partielles Eta Quadrat von 23,7 % bei einer Signifikanz von 0,108. Somit konnte gezeigt werden, dass der Druck einen relativ hohen Einfluss auf den CAI und somit auf die Entstehung von komplexen Apnoen hat, jedoch ist dieser nicht signifikant.

3.8.3 Effekt der Körperposition auf das Auftreten komplexer Apnoen

Häufigkeitsanalyse Körperposition

Zur Klärung dieser Fragestellung wurde eine Häufigkeitsanalyse der Körperpositionen in den beiden Therapienächten im Patientenkollektiv mit KomSA durchgeführt. In diese Auswertung ging die Körperposition ein, die beim Auftreten von komplexen Apnoen in der Polysomnographie ermittelt wurde. Es konnte festgestellt werden, dass komplexe Ereignisse in beiden Therapienächten überwiegend in Rückenlage auftraten. Die genaue Verteilung der Körperpositionen in der ersten Therapienacht gestaltete sich folgendermaßen: von insgesamt 1335 gemessenen Positionsmerkmalen wurde die Rückenlage mit einer Häufigkeit von 950, die Seitenlage mit 368, wovon 288 die rechte und 80 die linke Körperseite, sowie die Bauchlage mit einer 17 - maligen vorherrschenden Häufigkeit ermittelt. In der zweiten Therapienacht zeigte sich ein ähnliches Ergebnis. Es wurden insgesamt 864 Positionsmerkmale analysiert. Die

Verteilung der Häufigkeiten der Körperpositionen ergab folgendes Ergebnis, 636 - mal wurde die Rückenlage und 228 - mal die Seitenlage, wovon 180 - mal die rechte Seite und 48 - mal die linke Seite gemessen. In den Abbildungen 25 und 26 wurde die Verteilung der Körperpositionen bei KomSA Patienten graphisch dargestellt.

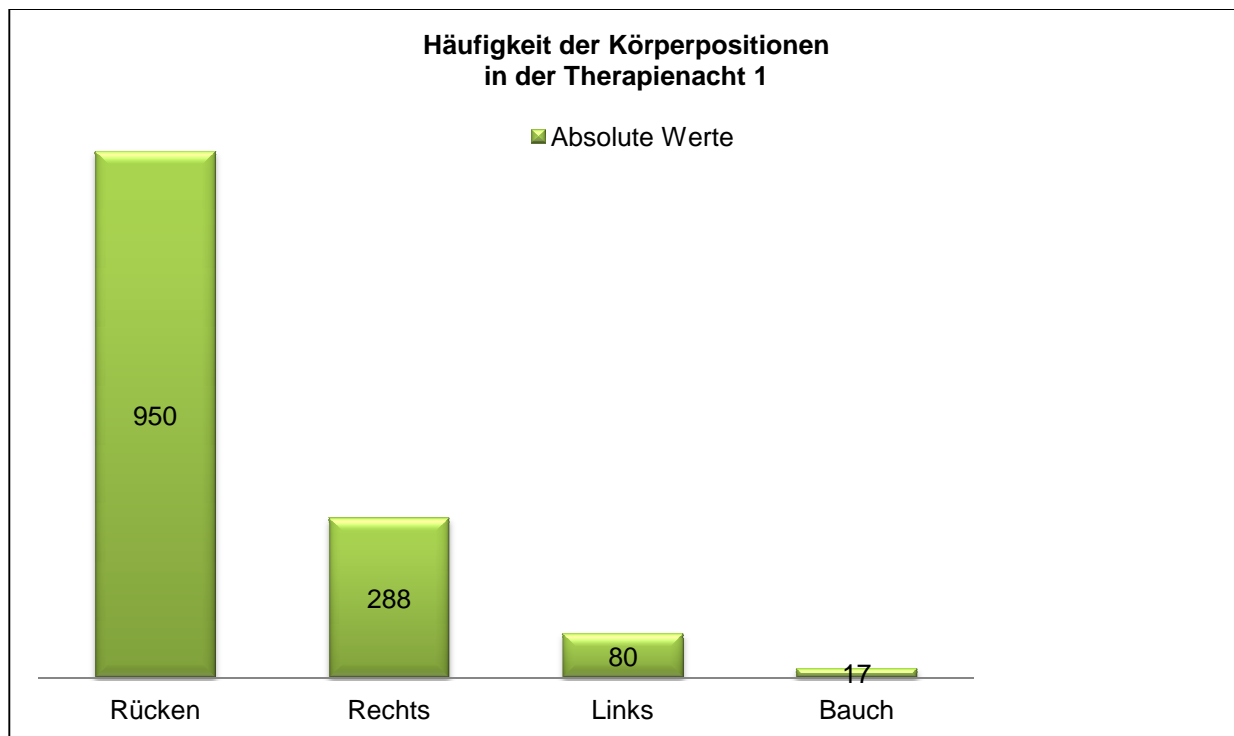


Abbildung 25: Überblick über die Häufigkeit der Verteilung der Körperpositionen in der Therapienacht 1

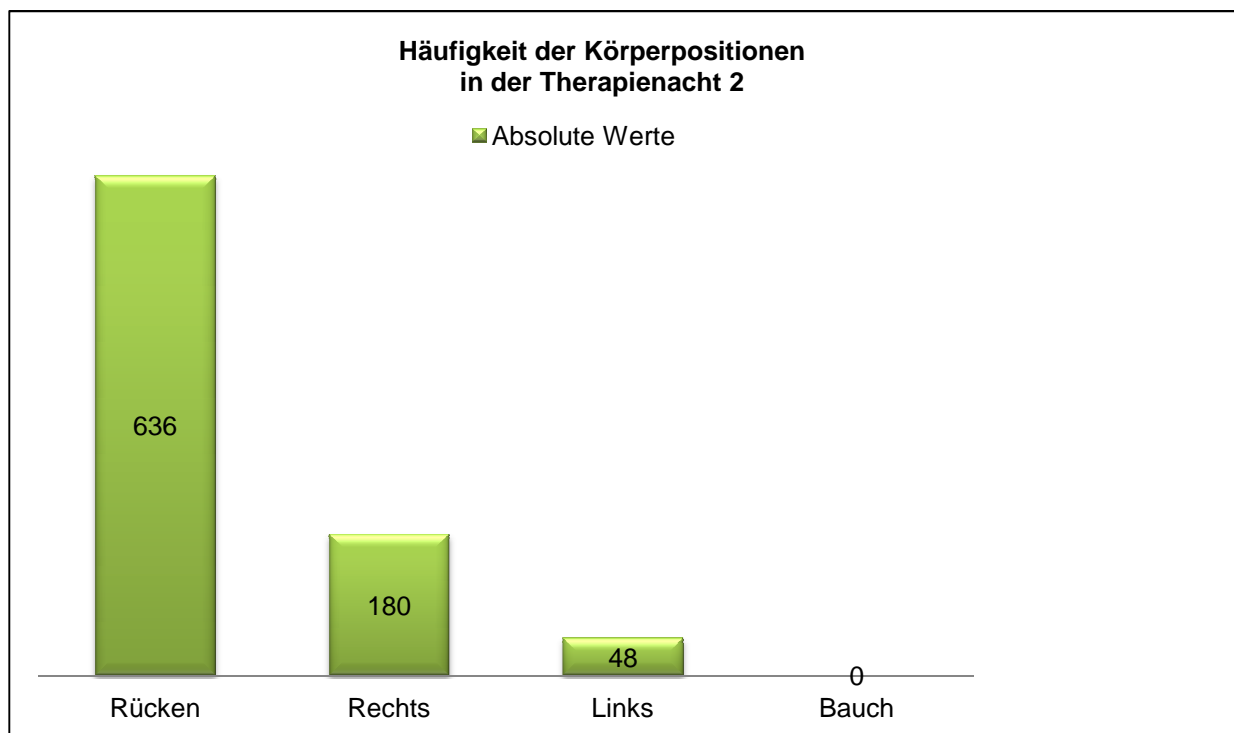


Abbildung 26: Überblick über die Häufigkeit der Verteilung der Körperpositionen in der Therapienacht 2

Einfluss der Rückenlage

Um den Einfluss der Rückenlage auf das Entstehen von komplexen Apnoen zu im Patientenkollektiv mit KomSA zu untersuchen, wurde zuerst eine Varianzanalyse mit Messwiederholungen durchgeführt. Das Ergebnis fiel Folgendermaßen aus. In der ersten Therapienacht beim Test auf Sphärizität wurde ein F - Wert = 1,317 und ein partielles Eta Quadrat von 4,6 % errechnet bei einem Signifikanzwert von 0,391. In der zweiten Therapienacht wurde beim Test auf Sphärizität ein F - Wert = 0,449 und ein partielles Eta Quadrat von 5,3% bei einem Signifikanzwert von 0,997 errechnet. Es konnte somit gezeigt werden, dass die Körperposition sich über die Messstationen nicht signifikant verändert hatte. Mit dem Mann – Whitney - U - Test und Kolmogorov – Smirnov – Test konnte ermittelt werden, dass in beiden Therapienächten, bei der genauen Betrachtung des Patientenkollektivs mit KomSA, die Rückenlage keinen signifikanten Einfluss auf den CAI hat. Hingegen war bei der Betrachtung aller 150 Patienten ein signifikanter Einfluss auf den CAI festzustellen.

3.8.4 Effekt der bereits bestehenden Medikation mit Betarezeptoren - Blockern auf das Entstehen von komplexen Apnoen

Bei der Auswertung des Patientenkollektivs mit KomSA zu dieser Fragestellung stellte sich heraus, dass die Einnahme von Betarezeptorenblockern keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von komplexen Apnoen hat. Im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigten sich ebenfalls keine Auswirkungen auf den CAI bei der Betarezeptorenblocker Applikation. Die Datenauswertung im Kollektiv mit komplexer Schlafapnoe wurde mittels einer univariaten Varianzanalyse durchgeführt. Es konnte in der ersten Therapienacht ein partielles Eta Quadrat von 0,5 % bei einem Signifikanzwert von 0,725 und in der zweiten Therapienacht ein partielles Eta Quadrat von 0 % bei einem Signifikanzwert von 0,978 ermittelt werden. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, zeigten sich ebenfalls keine Auswirkungen auf den CAI. Es errechneten sich in der ersten Therapienacht ein partielles Eta Quadrat von 0,5 % bei einem Signifikanzwert von 0,443. In der zweiten Therapienacht wurde ein partielles Eta Quadrat von 0,7 % bei einem Signifikanzwert von 0,375 ermittelt.

3.8.5 In welchem Schlafstadium treten gehäuft komplexe Apnoen auf?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde eine Häufigkeitsanalyse der Schlafstadienverteilung in den beiden Therapienächten in der Patientengruppe mit KomSA durchgeführt. In die Auswertung ging das Schlafstadium ein, welches bei Auftritt eines komplexen Ereignisses gescored wurde. Es konnte gezeigt werden, dass in der ersten und zweiten Therapienacht komplexe Apnoen überwiegend in den Leichtschlafphasen auftreten. In der ersten Therapienacht bildeten sich komplexe Apnoen zu 44,4 % im NREM - Schlafstadium 1, zu 29,6 % im NREM - Schlafstadium 2, zu 18,5 % im NREM - Schlafstadium 3, zu 3,7 % im NREM - Schlafstadium 4 und zu 3,7 % im REM - Schlafstadium aus. Auch in der zweiten Therapienacht konnte ermittelt werden, dass komplexe Apnoen vermehrt in den Leichtschlafphasen auftreten. Im Einzelnen wurde hier beobachtet, dass komplexe Apnoen mit einer Häufigkeit von 59,3 % im NREM - Schlafstadium 1, zu 14,8 % im NREM - Schlafstadium 2, zu 11,1 % im NREM - Schlafstadium 3, zu 7,4 % im NREM -Schlafstadium 4 und zu 11,1 % im REM - Schlaf auftraten. In den Abbildungen 27 und 28 wurde die Verteilung der Schlafstadien bei KomSA Patienten graphisch dargestellt.

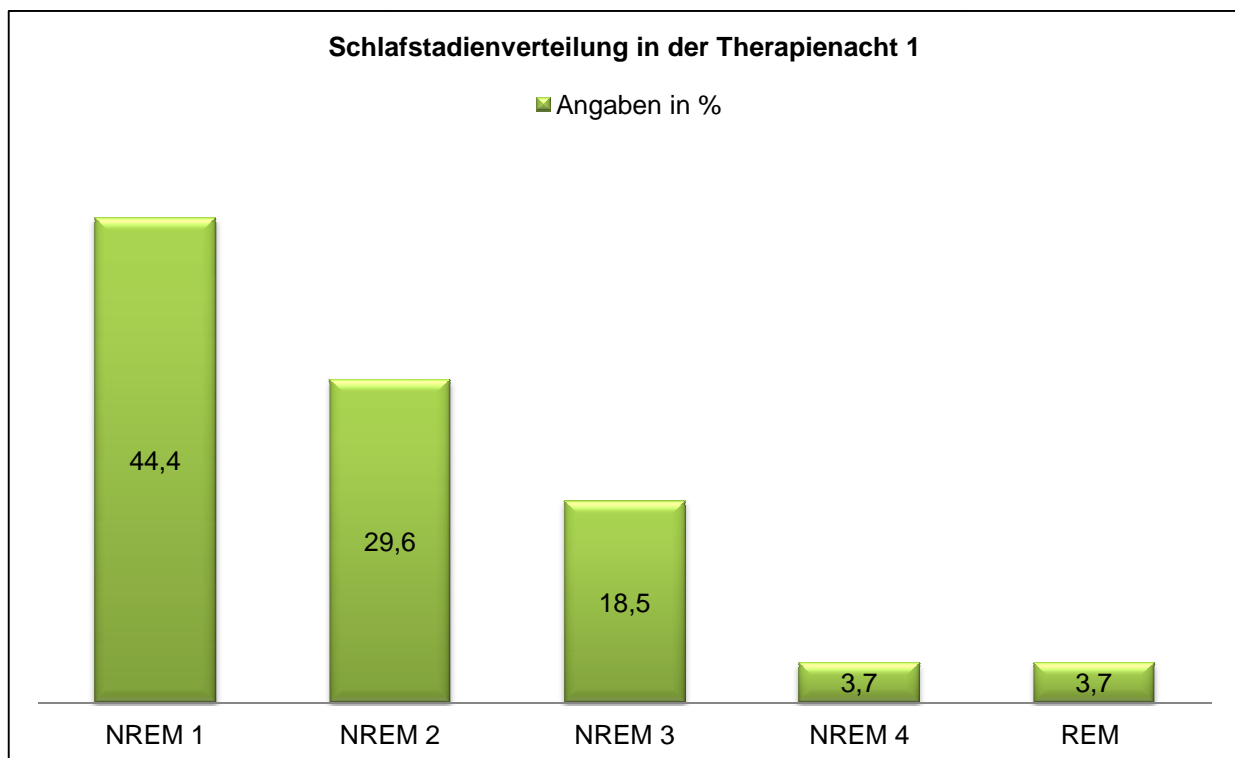


Abbildung 27: Übersicht über die Schlafstadienverteilung in der Therapienacht 1

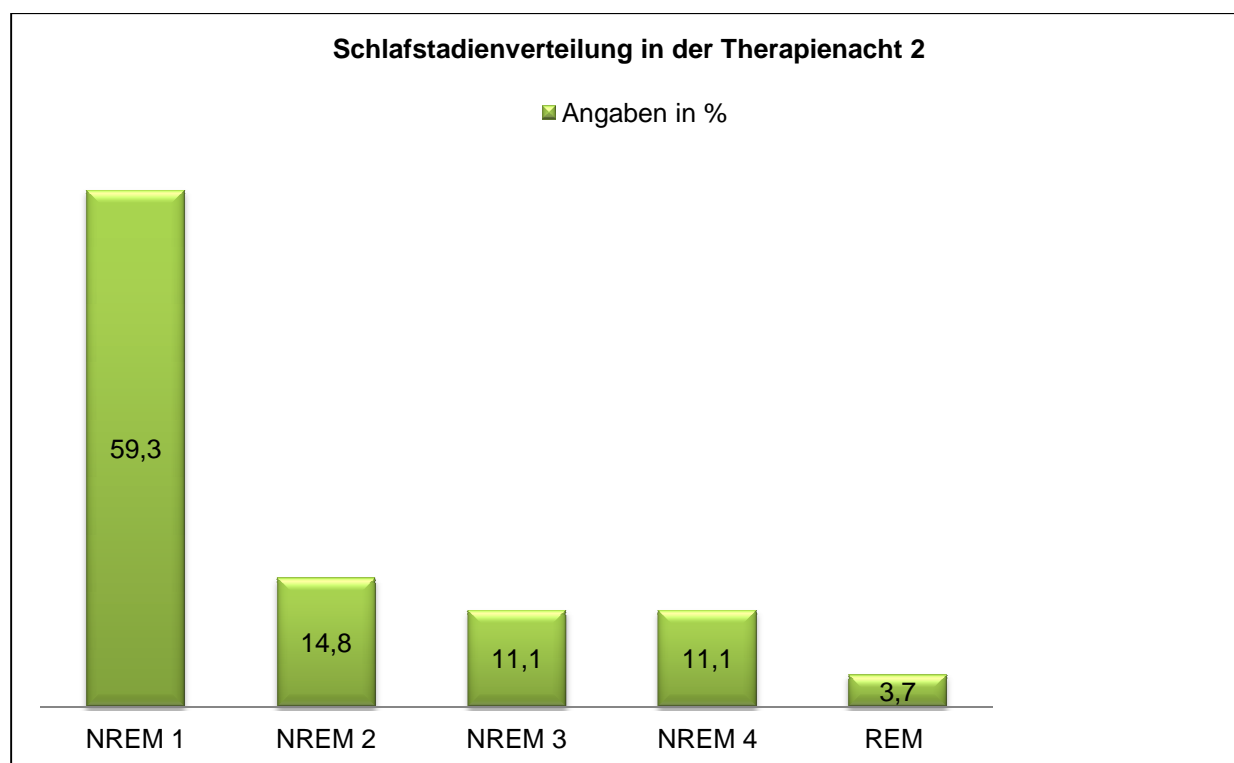


Abbildung 28: Übersicht über die Schlafstadienverteilung in der Therapienacht 2

3.8.6 Welche Auswirkung hat das Auftreten komplexer Apnoen auf die Gesamtschlafzeit im Vergleich zur Diagnostiknacht ?

Zur Beantwortung dieser Fragestellung wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. In diesem Fall konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von komplexen Apnoen keinen Einfluss auf die TST in der ersten Therapienacht, jedoch einen geringen nicht signifikanten in der zweiten Therapienacht nahm. Die Untersuchungsergebnisse fielen folgendermaßen aus. Bei der Betrachtung des Kollektivs mit komplexen Apnoen konnte in der ersten Therapienacht ein partielles Eta Quadrat von 0,9 % bei einem Signifikanzwert von 0,064 ermittelt werden. In der zweiten Therapienacht zeigte ein partielles Eta Quadrat von 5,9 % bei einem Signifikanz Wert von 0,224. Im Vergleich konnte bei den Patienten ohne komplexe Schlafapnoen gezeigt werden, dass der CAI, dessen Wert in diesen Fällen bei ≤ 5 zentrale Apnoen in der Stunde lag, in der ersten Nacht einen geringen, jedoch leicht signifikanten Einfluss auf die TST hatte. Dieses Ergebnis konnte aber in der zweiten Therapienacht nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse der ersten Therapienacht umfassten ein partielles Eta Quadrat von 2,6 % mit einem Signifikanzwert von 0,074 und in der zweiten Therapienacht wurde bei einem partiellen Eta Quadrat von 2,1 % ein Signifikanzwert von 0,109 ermittelt.

4 Diskussion

4.1 Einführung in die Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, Aussagen über eine systematische Untersuchung der Bedingungen des Auftretens komplexer Apnoen unter einer CPAP- Therapie bei Patienten mit OSA zu treffen. Es sollte ermittelt werden wie viele Patienten in einem beobachteten Kollektiv eine komplexe Schlafapnoe entwickeln und welche Faktoren Einfluss auf die Entstehung haben. Es wurde eine retrospektive Studie durchgeführt, bei der der Zeitraum eines Jahres beurteilt wurde. Hierbei wurden die Daten von 150 Patienten mit OSA und anschließender CPAP - Therapie ausgewertet. Alle Patienten erhielten eine Diagnostiknacht sowie zwei Therapienächte mit CPAP. Die erste Therapienacht diente als Titrationsnacht und die zweite Therapienacht als Druckoptimierungsnacht. Die Datenerfassung erfolgte nach den Vorgaben der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (66). Die Aufzeichnung der Daten und deren Speicherung erfolgte mit Hilfe drei verschiedener Aufzeichnungssysteme. Die Auswertung der Polysomnographien wurde computerunterstützt durch autorisiertes Personal des Schlafmedizinischen Instituts des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité durchgeführt. Es muss davon ausgegangen werden, dass es durch die teilweise differenten Aufzeichnungssysteme und Verfahren zur Datenauswertung zu einer nicht systematischen Varianz kam. In Anbetracht des relativ großen Patientenkollektivs konnten jedoch potentielle unsystematische Fehler überwiegend ausgeglichen werden. Bei einer Gesamtfallzahl von $n = 150$ wurden inferenzstatistische Vergleiche der Kollektive mit und ohne KomSA in der Diagnostiknacht sowie den beiden Therapienächten mit dem Mann-Whitney-U-Test und Kolmogorov – Smirnov - Test durchgeführt, weil sich die Kollektivgrößen sehr unterschieden insbesondere beim Vergleich der Daten aus den Therapienächten. Hier war die KomSA Gruppe $n = 27$ Patienten relativ klein, so dass zu diesem Zeitpunkt ein nichtparametrisches Testverfahren angewendet werden musste, vor allem dadurch bedingt, dass einige untersuchte Variablen wie z.B. der CAI in der Therapienacht 2 nicht normalverteilt war. Es wurden zur Beschreibung der Verteilung der Schlafstadien und der Körperposition Häufigkeitstest angewendet.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Die Prävalenz

In dieser Studie wurde eine Prävalenz des KomSA von 18 % festgestellt. Dieses Ergebnis ähnelt dem Wert der Studie Morgenthaler. Hier wurde eine Prävalenz des KomSA mit 15 % angegeben (60). Aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Stichproben und Messmethoden, lässt sich die Differenz der Ergebnisse erklären. Auf der Tatsache basierend, dass in diesen Arbeiten die Ergebnisse aus Split - Night Studien ermittelt wurden (47,60,68) wird die direkte Vergleichbarkeit eingeschränkt. Es kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Auftreten von Atmungsstörungen in jeder Hälfte der Nacht gleich ist, da die Verteilung der Schlafphasen pro Nachthälfte variiert. Dies bedingt einen Unterschied in der Häufigkeit der zu erwartenden respiratorischen Ereignisse. Die Betrachtung der Daten einer jüngst veröffentlichten Studie zur Prävalenz von Javaheri et al. 2009 zeigt einen erheblichen Unterschied zu den Prävalenzergebnissen dieser Arbeit. Es stellte sich in dieser retrospektiven Studie heraus, dass 84 Patienten nach der ersten CPAP- Therapienacht komplexe Apnoen entwickelten, dies entspricht einer Prävalenz von 6,5 %. Allerdings wurde im Langzeittest nur noch eine Prävalenz von 1,5 % nachgewiesen. Dieser große Unterschied kann durch die sehr differente Anzahl der gemessenen Patienten bedingt sein (42). Die in dieser Arbeit ermittelte Prävalenz von 18 % ist klinisch als relevant anzusehen. Es wurde, wie in vorangegangenen Studien gezeigt, dass bei mehr als 10 % der zu untersuchenden Patienten eine CPAP - Therapie nicht effektiv war. Für den klinischen Alltag bedeutet dies, eine individuelle Beobachtung des Einzelnen bei der Therapieeinstellung. Es ist daher erforderlich, jede CPAP - Therapieeinstellung unter polysomnographischen Bedingungen durchzuführen.

4.2.2 Diskussion der Atmungsparameter

In dieser Arbeit wurde in der Diagnostiknacht bei Patienten mit KomSA bereits ein höherer AHI/h und ein signifikant höherer CAI/ h, als bei Patienten ohne KomSA ermittelt. Dieser Unterschied im Vergleich der AHI Werte ist bedingt durch eine hohe Anzahl von obstruktiven und gemischten Apnoen bei Patienten mit KomSA im Gegensatz zu denen ohne KomSA, dieser Sachverhalt konnte auch in bisher durchgeführten Studien gezeigt werden (42,47,60,68). Als weiteres wurden ähnliche Ergebnisse bezüglich des in der Diagnostiknacht gemessenen CAI Werte ermittelt, wie in dieser

Arbeit der signifikant höhere mittlere CAI/ h (1,02) im Patientenkollektiv mit KomSA vs. CAI/ h (0,69) bei Patienten ohne KomSA (47,60,68). Gleichlaufend mit dem Ergebnis aus Javaheri et al. 2009 kann aus den Resultaten dieser Arbeit ebenfalls die Aussage getroffen werden, dass die Schwere der OSA gemessen an der Höhe und Zusammensetzung des AHI/ h und die Höhe des ermittelten CAI/ h in der Diagnostiknacht als Risikofaktoren für die Entwicklung eines KomSA genannt werden können. Es muss jedoch hinzugefügt werden, dass der CAI/ h in der Diagnostiknacht in der Studie Javaheris bei 27 von 84 Patienten mit KomSA gleich 5 bzw. größer war, was bereits laut Diagnosekriterien der AASM 2005 als CSA bezeichnet werden muss (24,42). Die Ergebnisse der Therapienächte zeigten, dass unter CPAP Therapie die Patienten mit KomSA einen signifikant höheren AHI/ h aufwiesen, als die Patienten ohne KomSA. Es zeigte sich weiterhin bei der Betrachtung des KomSA Kollektivs, dass der AHI/h in der zweiten Therapienacht gesenkt werden konnte, vermutlich durch die reaktive Druckeinstellung. Es ist jedoch zu bedenken, dass diese AHI – Verringerung von im Durchschnitt 26,9 auf 15,1 Apnoen und Hypopnoen in der Stunde ein nicht zufriedenstellendes Therapieergebnis ist. Weiterhin war auffällig, dass der hohe AHI/ h in der ersten Therapienacht im KomSA - Kollektiv durch überwiegend zentrale und obstruktive Apnoen bedingt war. Der Unterschied zur Vergleichsgruppe war hochsignifikant. In der zweiten Therapienacht konnte festgestellt werden, dass die Anzahl der gemessenen obstruktiven Apnoen in den Vergleichsgruppen nahezu gleich gewesen ist. Das heißt, in der KomSA Gruppe zeigte sich im Vergleich zur ersten Therapienacht eine drastische Reduzierung. Hingegen wurde ermittelt, dass sich die Anzahl der zentralen Apnoen im KomSA Kollektiv nur gering veränderte. Daraus resultiert ebenfalls der signifikant höhere mittlere CAI/ h (PKKomSA 9,1 in THN 1 und 6,7 in THN 2 vs. PKohneKomSA 0,7 in THN 1 und 0,6 in THN 2) in den Therapienächten. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in den durchgeführten CPAP-Therapienächten in beiden Patientengruppen obstruktive und gemischte Apnoen weitgehend eliminiert werden konnten und wie in bereits durchgeführten Studien von Pulsvigdar und Morgenthaler et al. ermittelt worden ist, dass es bei Patienten mit KomSA unter CPAP-Therapie zu einer Reduzierung des AHI kommt, hingegen der CAI im Vergleich zur Diagnostiknacht stark ansteigt (60,68).

4.2.3 Diskussion der anthropometrischen Daten

In dieser Arbeit wurden bei der Gegenüberstellung der anthropometrischen Patientendaten folgende Unterschiede bei Patienten mit KomSA im Vergleich zu Patienten ohne KomSA ermittelt. Die Verteilung der Geschlechter unterschied sich in den Gruppen nicht. Es war in beiden Patientenkollektiven ein überwiegender Anteil an Männern festzustellen. Dieses Ergebnis wurde in vielen anderen Arbeiten ebenfalls ermittelt (27,42,47,68). Zu erklären ist diese Tatsache damit, dass die OSA sowie die CSA überwiegend bei Männern auftritt und das männliche Geschlecht für beide Syndrome als Risikofaktor gilt (25,26). In dieser Annahme, dass das männliche Geschlecht als ein prädisponierender Faktor für das Auftreten einer CSA angesehen wird und die Tatsache, dass zentrale Apnoen überwiegend in den NREM - Leichtschlafphasen auftreten, kann ein weiterer Fakt zur Erklärung diskutiert werden. In einer Feldstudie von Hume et al. über die Alters- und Geschlechterunterschiede beim Schlaf von Erwachsenen wurde beobachtet, dass Männer im Gegensatz zu Frauen weniger tief und eher einen fragmentierten Schlaf aufweisen (37). Es konnte in dieser Studie jedoch nur ein geringer Einfluss des Geschlechts auf die Entwicklung von komplexen Apnoen nachgewiesen werden. Weiterhin wurde herausgefunden, dass die Patienten mit KomSA mit einem durchschnittlichen Alter von 60,4 Jahren im Schnitt um 2,3 Jahre älter waren als die Patienten ohne KomSA. Dieser Unterschied stellte sich allerdings nicht als signifikant heraus. Der Vergleich des Alters des hier zu untersuchenden Patientenkollektives mit anderen Studien, wie zum Beispiel in der von Kuzniar et al. ergab ein nahezu ähnliches Ergebnis. In dem untersuchten Kollektiv mit KomSA von Kuzniar waren die Patienten im Alter von 56 - 71 Jahren. In einer Studie von Pusalvidyasagar lag das mittlere Alter bei Patienten mit KomSA bei 54,4 Jahren (47,68). Aus diesen Ergebnissen kann die Schlussfolgerung getroffen werden, dass die Neigung komplexe Apnoen zu entwickeln mit zunehmendem Alter progressiv ist. Einen direkten Einfluss des Patientenalters auf die Entwicklung von komplexen Apnoen konnte anhand der Daten in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden. Desweiteren konnte ein signifikanter Unterschied bei der Auswertung der Body Maß Indices der zu vergleichenden Patientenkollektive festgestellt werden. Patienten mit KomSA hatten im Durchschnitt einen niedrigeren BMI als Patienten ohne KomSA. Der BMI lag im Kollektiv bei Patienten mit KomSA bei 28,5 und bei Patienten ohne KomSA bei 31,4. Ein ähnliches Ergebnis wurde bereits in den Studien von Pusalavidyasagar und Kuzniar

angegeben (47,68). Mittels Korrelationstests nach Pearson konnte in beiden Therapienächten festgestellt werden, dass zwischen dem CAI und BMI eine lineare Abhängigkeit besteht. Es wurde ermittelt, dass mit steigendem BMI auch der CAI ansteigt. Die Einzelauswertung der Parameter, BMI, Alter und Geschlecht im Hinblick auf deren Einfluss auf den CAI und damit das Entstehen von komplexen Apnoen erbrachte die Feststellung, dass für alle Faktoren eine geringe, jedoch nicht signifikante Wirkung nachgewiesen werden konnte. Es ist daher zu bedenken, dass immer die Gesamtheit aller Faktoren in die Betrachtung gezogen werden sollte. Der direkte Vergleich der Ergebnisse und der anthropometrischen Daten in dieser Arbeit mit den bereits publizierten Resultaten anderer Studien zeigte, dass sich Patienten mit KomSA unter klinischen Gesichtspunkten, bis auf den BMI, nicht wesentlich von OSA Patienten abgrenzen lassen.

4.2.4 Diskussion des Titrationsdrucks

Der mittlere CPAP- Druck in beiden Therapienächten zur Behandlung der OSA war in beiden Kollektiven nahezu gleich. Ähnliche Resultate wurden in vorangegangenen Arbeiten ebenfalls festgestellt (4,42,47,68). Es konnte anhand der hier vorliegenden Daten nachgewiesen werden, dass der Druck einen relativ hohen Einfluss auf den CAI und somit auf die Entstehung von komplexen Apnoe hat, jedoch ist dieser nicht signifikant. Ein Erklärungsansatz weshalb das CPAP- Druckniveau einen großen Einfluss auf die Entstehung komplexer Apnoen hat ist bereits in einer Arbeit von Boudewyns et al. diskutiert worden (13). Es wurde in dieser Arbeit beschrieben, dass die auftretenden zentralen Apnoen nach einem Arousal aufgetreten sind (12). Es ist bekannt, dass es unter hohen CPAP Drücken zu einer Verringerung der Schlafqualität bedingt durch eine Vielzahl an Arousals kommt (7). Wie in der Studie Boudewyns beobachtet, konnte ebenfalls in dieser Arbeit festgestellt werden, dass einige komplexe Apnoen direkt nach einer Druckerhöhung aufgetreten sind. In diesem Zusammenhang demonstrierte Xie et al. die Interaktion zwischen Arousals und Hyperventilation für den Pathomechanismus der CSA (96). In der Arbeit von Javaheri et al. wird das Problem der Übertitration, bzw. zu rapiden Titration ähnlich diskutiert, es wird beschrieben eine solche zu vermeiden, da sie die Wahrscheinlichkeit von zu hohen oralen Leckagen erhöhe und dies wiederum zu zentralen Apnoen führe. Vergleichend zur Studie Javaheris konnte in dieser Studie ebenfalls bei einigen Patienten vermehrt komplexe Apnoen bei hohen Druckleveln beobachtet werden, jedoch wurde ebenfalls eine Hohe

Anzahl von komplexen Apnoen bei niedrigen Druckleveln registriert (42). Eine weitere Möglichkeit ist, dass durch das Auftreten obstruktiver Apnoen während CPAP- Therapie die Instabilität der Atmungskontrolle während des Schlafs verstärkt und das Auftreten von zentralen Apnoen zur Folge hat. Die Persistenz periodischer Atmung nach Auflösung der Obstruktion in den oberen Luftwegen ist hinreichend von anderen Autoren beschrieben worden (29,64). Als weiteres wird diskutiert, dass hohe CPAP - Drücke die Atemreflexe der oberen Luftwege hemmen. In einer Arbeit von Deegan et al. wurde gezeigt, dass es durch CPAP Applikation im Wachen und im Schlaf bei gesunden Patienten zu einer Reduktion der Muskelaktivität der dilatierenden Muskeln des oberen Respirationstraktes kommt. Ausgelöst wird diese Reaktion durch Rezeptoren in den oberen Luftwegen, die durch die Erhöhung des CPAP - Druckes verstärkt gereizt werden (22). Diese reduzierte Muskelaktivität führt zum kollabieren der oberen Atemwege und kann mit dem Auftreten von zentralen Apnoen einhergehen. Komplette pharyngeale Verschlüsse während spontaner, bzw. induzierter zentraler Apnoen wurden durch Badr et al. Beschrieben (5). Die Hypothese dass es einen Zusammenhang zwischen der vermehrten Stimulation der Mukosarezeptoren des oberen Respirationstraktes und dem Auftreten von zentralen Apnoen gibt, könnte die hier ermittelten Ergebnisse erklären. Die Resultate dieser Arbeit und die bereits vorangegangener Studien zeigen, dass es effektiver ist, eine behutsame Titration während einer ganzen Nachtperiode durchzuführen gegenüber einer Titration in Split - Night - Studien, mit dem Ziel weniger Arousals und einer stabilere Atmung zu gewährleisten. Wie die Ergebnisse zeigen, besteht zur Einstellung der Therapie bei Patienten mit KomSA nur ein begrenztes Druckfenster. Diese Tatsache ist bei einer angedachten APAP – Therapie zu Bedenken. Es besteht gerade bei dieser Therapieform auf Grund des großen Druckkorridors eine höhere Neigung komplexe Apnoen auszulösen. Es ist daher ratsam in Fällen, in denen bereits in der ersten Therapienacht vermehrt komplexe Apnoen beobachtet werden, auf andere Therapiemodi umzustellen. In einer von Arbeit Morgenthaler et al. wurden die Beatmungsmodi Adaptive Servoventilation (ASV) und die noninvasive Positive Druck Ventilation (NPPV) miteinander verglichen im Hinblick auf die Effektivität bei Patienten mit - unter anderem - komplexer Schlafapnoe. Es konnte festgestellt werden, dass der AHI / h mit dem ASV - Modus bei Patienten mit KomSA weitaus mehr gesenkt werden konnte, als im CPAP – Modus. Aus den Resultaten dieser Arbeit lässt sich schließen,

dass der ASV – Modus als eine sehr effektive Behandlungsmethode des KomSA angesehen werden kann (59).

4.2.5 Diskussion der Körperposition

In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass die meisten komplexen Apnoen in Rückenlage aufgetreten sind und die Rückenposition einen signifikanten Einfluss auf den CAI hat. Die Ergebnisse einer Arbeit von Westhoff zeigen, dass es bei rückenlageassoziierten zentralen Apnoen unter CPAP-Therapie bei Erhöhung des Druckes zu einem erneuten Auftritt zentraler Apnoen kommt (94). Issa et al. untersuchte diese Problematik an einer kleinen Patientengruppe. Der Unterschied des Patientenkollektivs zu dem dieser Arbeit war, dass in der Studie Issas Patienten mit vorrangig bestehender CSA untersucht wurden. Es wurde ermittelt, dass alle Patienten unter CPAP zentrale und gemischte Apnoen vorrangig in Rückenlage entwickelten. Wie auch in dieser Arbeit beobachtet, änderte sich das Atemmuster durch Positionswechsel in die Seitenlage (41). Es ist bekannt, dass das Kollabieren der oberen Luftwege in der Rückenlage als eine Schlüsselrolle bei der Induzierung zentraler Apnoen gilt. Es ist ebenfalls ermittelt worden, dass bei Patienten mit OSA die Kollabierungsschwelle der oberen Luftwege durch negative inspiratorische Drücke besonders in Rückenlage im Vergleich zu der Seitenlage stark vermindert ist (40). Issa stellte weiterhin fest, dass in Rückenlage das Kollabieren der oberen Luftwege reflektorisch durch eine vermehrte Atemanstrengung bedingt war (41). Es ist daher von großer Bedeutung beim Auftreten komplexer Apnoen auf die Lageabhängigkeit zu achten. Im Falle rückenlageassoziiertes komplexer Apnoen sollte während der Therapienächte an eine Rückenlageverhinderung gedacht werden. Desweiteren sollte keine CPAP oder APAP – Therapie durchgeführt werden, wenn nicht zugleich eine Erfassung der Offenheit der oberen Luftwege gewährleistet wird.

4.2.6 Diskussion der Betarezeptoren - Blocker - Medikation

Bei einer zentralen Schlafapnoe sind die nächtlichen Atempausen durch eine Abnahme bzw. durch die Aussetzung des Atemantriebes bedingt. Es kommt in Folge zu einer Abnahme der Sauerstoffsättigung im Blut und rezidivierenden Weckreaktionen. Diese sogenannten Arousals stellen eine wesentliche Ursache für den erhöhten Sympathikotonus und damit einhergehend die gesundheitsschädlichen Folgen einer Schlaf - Apnoe dar (73, 100). Oldenburg et al. haben bei einer Untersuchung eines

Patientenkollektives mit 700 Teilnehmern, die vorrangig unter einer symptomatischen Herzinsuffizienz litten, die Auftrittshäufigkeit schlafbezogener Atmungsstörungen exploriert. In diesem Kollektiv hatten mehr als die Hälfte eine CSA (62). Die pathophysiologischen Mechanismen der zentralen Schlafapnoe bei bestehender Herzinsuffizienz sind noch nicht hinreichend geklärt. Es wird am ehesten angenommen, dass es in Folge eines erhöhten linksventrikulären Füllungsdruckes und einer gleichzeitigen pulmonalvenösen Stauung zu Hyperventilationen kommt, die wiederum zur Abnahme des CO₂ Partialdruckes führt, mit der Folge, dass der respiratorische Antrieb sistiert. Danach fällt der Sauerstoffpartialdruck ab. Dieser Sachverhalt führt zur Aktivierung zerebraler Chemorezeptoren, die eine Weckreaktion hervorrufen. Gleichzeitig werden vermehrt Katecholamine freigesetzt, die eine erhöhte Herzfrequenz, Vasokonstriktion und den myokardialen Afterload bedingen, woraufhin das Wiedereinsetzen der Atmung folgt (14). Dass es einen kausalen Zusammenhang zwischen der Herzinsuffizienz und der CSA gibt, wurde in der Literatur bereits diskutiert. Zur medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz zählt unter anderem auch die Applikation von Betarezeptiven Blockern. Die Langzeitbehandlung mit Betarezeptorenblockern reduziert die ungünstige Erhöhung der Atemanstrengung während körperlicher Belastung und verringert zentral bedingte Atemstörungen im Wachen (1,52). Jedoch ist nur wenig in der Literatur zu finden, welche Effekte eine Langzeittherapie mit Betarezeptorenblockern auf die Kontrolle der Atmung während des Schlafes bewirkt. Eine Arbeit von Tamura et al. zeigte, dass unter optimierter Therapie mit Betarezeptiven – Blockern der AHI von 29 auf 12 und der CAI von 10 auf 1,5 in der Stunde abgefallen ist (86). In einer Studie von Köhnlein 2006 wurde gezeigt, dass die Langzeitbehandlung mit Betarezeptorenblockern - insbesondere mit Metoprolol oder Carvediol - assoziiert ist mit einer niedrigeren Prävalenz und Schwere der CSA bei Patienten mit Herzinsuffizienz (43). Auf dieser Tatsache basierend sollte in dieser Arbeit untersucht werden, ob die Einnahme von Betarezeptorenblockern im Zusammenhang mit der Entwicklung des CAI steht und damit auch der eventuellen Einstellung zu komplexen Apnoen entgegenwirkt. Es konnten jedoch in beiden Patientenkollektiven keine Auswirkungen auf den CAI bei der Betarezeptorenblocker -Applikation nachgewiesen werden. Dieses differente Ergebnis im Vergleich zu den anderen Studien kann zum einen damit zusammenhängen, dass die Arbeiten Tamuras und Köhnleins keine CPAP-Studien waren und nur Patienten mit bestehender Herzinsuffizienz untersucht wurden und zum anderen, dass in dieser Arbeit nur die Daten der ersten

zwei Therapienächte ausgewertet werden konnten. Hingegen konnte gezeigt werden, dass in einer randomisierten CPAP- Studie bei Patienten mit CSA und Herzinsuffizienz eine Langzeitbehandlung mit Betarezeptorenblockern und Spironolacton gemessen über einen Zeitraum von sechs Jahren (1998 bis 2004) assoziiert ist mit einem progressiven Abfall der Mortalitätsrate (15). Die kontinuierliche Behandlung mit Betarezeptorenblockern bei Herzinsuffizienten erhöht das Schlagvolumen und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und verringert den linkseventrikulären Füllungsdruck. Auf dieser Theorie basierend, könnte die Annahme abgeleitet werden, dass eine Langzeitbehandlung mit Betarezeptorenblockern die Prävalenz und Schwere einer CSA reduzieren. Allerdings konnte in dieser Studie kein Unterschied bezüglich der Schwere der CSA innerhalb der Kollektive festgestellt werden(15). Bei den Patienten ohne CPAP – Therapie wurde im Messzeitraum von 1998-2004 diesbezüglich ein ähnliches Ergebnis ermittelt (15). In einer jüngst veröffentlichten Arbeit von Dai Yumino et al. 2009 in der 218 Patienten mit einer Herzinsuffizienz im Schlaflabor in den Jahren 1997 bis 2004 untersucht wurden, zeigte sich bei der Betrachtung der Prävalenz der OSA und CSA ebenfalls keine signifikante Veränderung trotz der Behandlung mit Betarezeptorenblockern und Spironolacton (101). Es ist daher ratsam weitere CPAP - Studien durchzuführen, bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen. Um die Zusammenhänge zwischen einer Langzeitbehandlung mit Betarezeptorenblockern und den daraus resultierenden Folgen auf die Stabilität der Atmung während des Schlafes zu erforschen und eventuell eine zusätzliche Therapiemöglichkeit für Patienten mit KomSA zu finden.

4.2.7 Diskussion der Schlafstadienhäufigkeit

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten wie im Vergleich zu anderen Studien, ebenfalls ein überwiegendes Auftreten von KomSA in den NREM - Leichtschlafstadien (47,60, 68). In der hier vorliegenden Studie wurden die Daten aus je einer Diagnostiknacht und zwei CPAP - Therapienächten ermittelt. Die größere Aussagekraft der Resultate dieser Arbeit ist damit begründet, dass alle Ergebnisse der respiratorischen Ereignisse, bzw. die ermittelten Indices, wie der AHI und der CAI, sich auf eine ganze Nachtperiode beziehen und somit keinen nachzeitlichen Schwankungen unterliegen.

4.2.8 Diskussion der Schlafeffizienz

Bei der Untersuchung der durchschnittlich ermittelten Schlafeffizienz in der Diagnostiknacht konnte kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit KomSA im Vergleich zu Patienten ohne KomSA festgestellt werden. In den Therapienächten fiel auf, dass die mittlere Schlafeffizienz in beiden Kollektiven nahezu gleich war und sich nicht deutlich besserte im Vergleich zur Diagnostiknacht. Die erste Aussage aus den Beobachtungsergebnissen der TST in den Therapienächten bei Patienten mit KomSA ist, dass das Auftreten von komplexen Apnoen keinen Einfluss auf die TST in der ersten Therapienacht, jedoch einen geringen nicht signifikanten in der zweiten Therapienacht nahm. Als zweites ist zu bemerken, dass die TST in der Diagnostiknacht im Patientenkollektiv mit KomSA im Durchschnitt um etwa 26 Minuten länger war. Als weiteres zeigten die Resultate der zweiten Therapienacht, dass in der Patientengruppe ohne KomSA die mittlere TST um etwa 14 Minuten länger war. Es ist jedoch zu bemerken, dass es in beiden Kollektiven unter CPAP Therapie zu einer Verringerung der TST im Vergleich zur Diagnostiknacht gekommen ist. Dieser Umstand ist womöglich auf die ungewohnte Situation unter Therapiebedingungen zurückzuführen. Als weiteres muss hier bedacht werden, dass diese Ergebnisse aus nur zwei Nächten erbracht wurden. Es stellt sich daher weiterhin die Frage, wie sich die TST und die Schlafeffizienz im Langzeitverlauf entwickeln. In einer Studie von Dernaika 2007 zeigt sich, dass Patienten mit KomSA eine niedrigere Schlafeffizienz als die ohne KomSA haben und dass es unter CPAP-Therapie im Kollektiv ohne KomSA zu einer merklichen Schlafqualitätsbesserung kommt (23).

4.2.9 Limitierende Faktoren der Studie

Die Daten wurden retrospektiv erfasst. Es wurden nur drei Nächte berücksichtigt, das heißt die erste Diagnostiknacht und die darauffolgenden Therapienächte mit CPAP. Damit einhergehend konnte nur der akute Zustand gemessen werden und keine Follow-up Darstellung gezeigt werden. Eine weitere Problematik stellte die statistische Auswertung dar. Da die Kollektive nach der Aufteilung in die entsprechenden Gruppen sehr klein waren, speziell das Patientenkollektiv mit komplexen Apnoen mit $n = 27$, musste zu diesem Zeitpunkt ein nichtparametrisches Testverfahren angewendet werden, vor allem dadurch bedingt, dass einige untersuchte Variablen wie z.B. der CAI in der Therapienacht zwei nicht normalverteilt waren. Als weiteres kamen in der statistischen Auswertung univariate und multivariate Varianzanalysen zum Einsatz. Sie

dienen zur Feststellung des von einer oder mehreren unabhängigen Variablen erklärten Anteils der Gesamtvarianz. Es gibt dafür zwei wesentliche Modellvoraussetzungen, zum einen muss die abhängige Variable ein Intervallskalierungsniveau haben und zum anderen sollte die abhängige Variable in der Grundgesamtheit normalverteilt sein. Bei Varianzanalysen mit Messwiederholungen muss zudem ein Test auf Sphärizität durchgeführt werden, ob gegebenenfalls die Annahme der Sphärizität verletzt ist. Durchgeführt wurde dieser Test mit dem unter SPSS installierten Mauchly – Test auf Sphärizität. Ein signifikantes Ergebnis spricht dabei für die Verletzung der Sphärizitätsannahme, d.h. die Varianzen der Differenzen zwischen Faktorstufen sind nicht homogen. Bei gegebenenfalls sinnvollen Test der Innersubjekteffekte, sollte die Wahrscheinlichkeit von p kleiner sein als das Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$, damit ein Unterschied zwischen den Messungen als signifikant erkannt war. Alle drei Kriterien wurden überprüft. Insgesamt lässt sich feststellen, dass wegen der teilweise sehr geringen Fallzahlen und der Verstöße gegen oben genannte Punkte inferenzstatistische Aussagen problematisch sind.

4.2.10 Abschließende Betrachtung

Anhand der Betrachtung der Resultate dieser Arbeit kann davon ausgegangen werden, dass einige Patienten mit ursprünglicher OSA unter CPAP - Therapie eher prädisponiert sind komplexe Apnoen in den Druckeinstellungsnächten zu entwickeln. Um jedoch Aussagen zu Langzeiteffekten und der damit einhergehenden Prävalenzentwicklung zu tätigen, muss weiterhin auf bereits vorgelegte Ergebnisse zurückgegriffen werden, in denen auch über eine Persistenz komplexer Apnoen in einigen Fällen berichtet wird. Hervorzuheben sind hier die Arbeiten von Javaheri et al und Dernaika et al. Es wurde festgestellt, dass sich nach einem Therapiezeitraum mit CPAP von acht bzw. neun Wochen die Anzahl komplexer Apnoen überwiegend verringerte. Die Prävalenz für die KomSA in Follow up Untersuchungen beträgt weiterhin 1,5 % (23,42). Kuzniar et al. zeigten, dass nach einem Zeitraum von durchschnittlich 195 Tagen der zentrale Apnoeindex im NREM - Schlaf von durchschnittlich 20,5 in der ersten Studie auf 12,5 pro Stunde im Follow up sank (47). Mithin besteht auch hier eine Persistenz komplexer Apnoen, so dass über optimierte Therapiekonzepte weiterhin diskutiert werden muss. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Patienten, die laut Definition eine komplexe Schlafapnoe hatten, es auch in beiden Therapienächten hatten. Die Resultate dieser Arbeit bestätigen, dass Patienten männlichen Geschlechts, im höheren Alter und

schlechter Schlafqualität eher zur Ausbildung komplexer Apnoen neigen. Ebenfalls konnte ermittelt werden, dass die Ausgangssituation der Atmungsparameter weitaus schlechter war, als die der Patienten ohne KomSA. Zudem haben Titrationsdruck und Rückenlage einen hohen Einfluss auf den CAI. In dieser Arbeit konnte kein direkter Einfluss zwischen einer Langzeitbehandlung mit Betarezeptorenblockern und den daraus resultierenden Folgen auf die Stabilität der Atmung während des Schlafs aufgezeigt werden. Daher wäre es wünschenswert, in zukünftigen prospektiven CPAP-Studien die Zusammenhänge zwischen einer Langzeitbehandlung mit Betarezeptorenblockern und den daraus resultierenden respiratorischen Effekte während des Schlafes zu erforschen um eventuell eine zusätzliche Therapiemöglichkeit für Patienten mit KomSA zu finden.

5 Zusammenfassung

In den letzten Jahren wurde in der Literatur über das Phänomen der komplexen Schlafapnoe diskutiert zu deren Prävalenz nur wenige Studien vorliegen. Es wurde beobachtet, dass es bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe unter CPAP - Therapie zum vermehrten Auftreten von zentralen Apnoen oder einer Cheyne - Stokes - Atmung kommt. Die komplexe Schlafapnoe ist definiert, als das Auftreten von zentralen Apnoen mit einem zentralen Apnoeindex (CAI) von ≥ 5 oder mehr pro Stunde oder einem Cheyne - Stokes - Atemmuster unter CPAP - Therapie. Der genaue Pathomechanismus sowie der klinische Verlauf der komplexen Schlafapnoe sind unklar. Das Ziel dieser Arbeit war eine systematische Untersuchung der einflussnehmenden Bedingungen und Faktoren auf das Auftreten komplexer Apnoen sowie die Charakterisierung von Patienten während der ersten zwei CPAP - Therapienächte mittels einer retrospektiven Studie. Es wurden die klinischen und polysomnographischen Daten von 150 Patienten von 2007 bis 2008 im interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité Berlin ausgewertet. Von den 150 Patienten (Alter $58,6 \pm 10,9$ Jahren; BMI $30,9 \pm 5,84$ kg/m²; 117 männlich, 33 weiblich) hatten 27 Patienten (Alter $60,4 \pm 10,9$ Jahren; BMI $28,5 \pm 5,7$ kg/m²; 25 männlich, 2 weiblich) eine komplexe Schlafapnoe. Dieses Ergebnis entspricht einer Prävalenz 18 % und ist vergleichbar mit bereits publizierten Ergebnissen anderer Arbeiten. Nach der ersten Therapienacht wurde das Gesamtkollektiv (n = 150) in zwei Gruppen geteilt (Patientenkollektiv mit komplexer Schlafapnoe (n =27) und das Patientenkollektiv ohne komplexe Schlafapnoe (n = 133)). Beim Vergleich der beiden Kollektive konnte ermittelt werden, dass Patienten mit komplexer Schlafapnoe (BMI $28,5 \pm 5,7$ kg/m² vs. $31,4 \pm 5,8$ kg/m²; p = 0,005) im Durchschnitt einen signifikant niedrigeren BMI als Patienten ohne komplexe Schlafapnoe aufwiesen und im Schnitt 2,25 Jahre älter waren als Patienten ohne komplexe Schlafapnoe ($60,4 \pm 10,9$ vs. $58,2 \pm 10,9$ Jahre; p = 0,268). Weiterhin konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit komplexer Schlafapnoe bereits in der Diagnostiknacht einen signifikant höheren Apnoe Hypopnoe Index (AHI/h) ($39,7 \pm 19,8$ vs. $36,2 \pm 19,3$ / h) sowie zentralen Apnoeindex (CAI/h) ($1,0 \pm 0,9$ vs. $0,7 \pm 0,9$ / h; p = 0,039) aufwiesen und dass bei Patienten mit komplexer Schlafapnoe gemischte Apnoen auftraten ($35,4 \pm 61,6$ vs. $11,5 \pm 27,1$ / h; p = 0,001). In den Therapienächten wurde ein ähnlicher hochsignifikanter Unterschied ermittelt. Der hohe AHI in der ersten Therapienacht ($26,9 \pm 15,2$ vs. $6,9 \pm 8,9$ /h; p $\leq 0,001$) im Kollektiv mit komplexer

Schlafapnoe war durch überwiegend zentrale Apnoen ($49,4 \pm 27,7$ vs. $3,4 \pm 3,9$; $p \leq 0,001$) bedingt; gleiches gilt für die zweite Therapienacht mit einem AHI ($15,1 \pm 10,8$ vs. $10,3 \pm 35,2$ /h; $p \leq 0,001$) im Wesentlichen bedingt durch zentrale Apnoen ($35,0 \pm 17,6$ vs. $3,4 \pm 5,6$; $p \leq 0,001$). Die Ergebnisse der zweiten Therapienacht zeigten, dass der AHI in der Gruppe mit komplexer Schlafapnoe leicht gesenkt werden konnte. In den durchgeführten CPAP-Therapienächten konnte in beiden Patientengruppen die Anzahl obstruktiver und gemischter Apnoen weitgehend eliminiert werden. Bei Patienten mit komplexer Schlafapnoe konnte unter CPAP - Therapie der AHI reduziert werden, jedoch stieg der CAI im Vergleich zur Diagnostiknacht stark an. Weiterhin konnte ermittelt werden, dass die therapeutischen Drücke in beiden Kollektiven innerhalb beider Therapienächte sich nicht signifikant voneinander unterschieden. Die CPAP - Therapie wurde nach geltenden Standardkriterien durchgeführt mit Titrationsdrücken zwischen 4 - 15 cm H₂O. Der CPAP - Druck hat einen relativ hohen, aber nicht signifikanten Einfluss auf den zentralen Apnoe Index. Die Rückenlage ist die häufigste Position zum Zeitpunkt der polysomnographisch ermittelten komplexen Apnoe und hat einen hochsignifikanten Einfluss auf deren Entstehung. Es wurde die Problematik hinterfragt, welche Effekte eine Langzeittherapie mit Betarezeptorenblockern auf die Kontrolle der Atmung während des Schlafes hat. Es konnte in beiden Patientengruppen keine Auswirkungen auf den CAI bei der Betarezeptorenblocker - Applikation nachgewiesen werden. Weitere Resultate waren, dass komplexe Apnoen überwiegend in den Non Rapid Eye Movement (NREM) - Leichtschlafphasen auftraten und sich die Kollektive beim Vergleich der Total Sleep Time und der Schlafeffizienz in der Diagnostiknacht und den beiden Therapienächten nur gering unterschieden. Das Auftreten von komplexen Apnoen hatte keinen Einfluss auf die Total Sleep Time in der ersten Therapienacht, jedoch einen geringen nicht signifikanten Einfluss in der zweiten Therapienacht. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei den meisten Patienten eine komplexe Schlafapnoe verstärkt in der ersten Therapienacht auftrat und es zu einer Reduzierung der Ausprägung in der zweiten Therapienacht kam. Patienten männlichen Geschlechts, im höheren Alter, mit schlechter Schlafqualität und geminderter Therapiecompliance neigten eher zur Ausbildung komplexer Apnoen. Es wurde festgestellt, dass die Schwere der OSA gemessen an der Höhe und Zusammensetzung des AHI und die Höhe des ermittelten CAI in der Diagnostiknacht als Risikofaktoren für die Entwicklung einer komplexen Schlafapnoe genannt werden können. Ebenfalls wurde der hohe Einfluss des Drucks und der Rückenlage auf den

CAI nachgewiesen. Es konnte kein direkter Einfluss zwischen einer Langzeitbehandlung mit Betarezeptorenblockern und den daraus resultierenden Folgen auf die Stabilität der Atmung während des Schlafs aufgezeigt werden. Daher wäre es wünschenswert, in zukünftigen prospektiven CPAP- Studien die Zusammenhänge zwischen einer Langzeitbehandlung mit Betarezeptorenblockern und den daraus resultierenden respiratorischen Effekte während des Schlafes zu erforschen, um eventuell eine zusätzliche Therapiemöglichkeit für Patienten mit Komplexer Schlafapnoe zu finden.

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypnogramm	2
Abbildung 2: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie, Diagnostiknacht eines Patienten mit KomSA, Markierung entspricht obstruktiver Apnoe	14
Abbildung 3: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie, Therapienacht eines Patienten mit KomSA, Markierung entspricht komplexer Apnoe	14
Abbildung 4: Überblick Studienablauf.....	20
Abbildung 5: Elektrodenposition am Körper.....	22
Abbildung 6: Elektrodenposition des EEG auf dem Kopf.....	22
Abbildung 7: EEG des NREM – Schlafstadium I 30 Sekunden Ausschnitt aus einer Polysomnographie	23
Abbildung 8: EEG des NREM - Schlafstadium II 30 Sekunden Ausschnitt aus einer Polysomnographie	24
Abbildung 9: EEG des NREM - Schlafstadium III 30 Sekunden Ausschnitt aus einer Polysomnographie	24
Abbildung 10: EEG des REM - Schlafstadium 30 Sekunden Ausschnitt aus einer Polysomnographie	25
Abbildung 11: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie, Beispiel Hypopnoen im Flow-Kanal markiert	26
Abbildung 12: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie Beispiel: Obstruktive Apnoen im Flow-Kanal markiert.....	27
Abbildung 13: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie Beispiel: Obstruktive Apnoen und gemischte Apnoen im Flow-Kanal markiert, Obstruktive Apnoen mit 1 gekennzeichnet	27
Abbildung 14: 5 Minuten Ausschnitt aus einer Polysomnographie Beispiel: Zentrale Apnoen im Flow-Kanal markiert.....	28
Abbildung 15 Studienablauf und eingeschlossene Patienten	30
Abbildung 16 Geschlechterverteilung im Gesamtkollektiv n=150 Patienten	32
Abbildung 17 Einnahme von Betarezeptorenblockern im Gesamtkollektiv n = 150 Patienten	32
Abbildung 18: Geschlechterverteilung Patientenkollektiv mit komplexer Schlafapnoe ..	35
Abbildung 19: Geschlechterverteilung Patientenkollektiv ohne komplexe Schlafapnoe	35

Abbildung 20: Darstellung der Applikation von Betarezeptorenblockern Patientenkollektiv mit komplexer Schlafapnoe.....	36
Abbildung 21: Darstellung der Applikation von Betarezeptorenblockern Patientenkollektiv ohne komplexe Schlafapnoe.....	36
Abbildung 22: Aufteilung der Apnoeereignisse (absolute Werte) in der Diagnostiknacht (CA=zentrale Apnoe, GA=gemsichte Apnoe, OA=obstruktive Apnoe)	39
Abbildung 23: Aufteilung der Apnoeereignisse (absolute Werte) in der Therapienacht 1 (CA=zentrale Apnoe, GA=gemsichte Apnoe, OA=obstruktive Apnoe)	43
Abbildung 24: Aufteilung der Apnoeereignisse (absolute Werte) in der Therapienacht 2 (CA=zentrale Apnoe, GA=gemsichte Apnoe, OA=obstruktive Apnoe)	43
Abbildung 25: Überblick über die Häufigkeit der Verteilung der Körperpositionen in der Therapienacht 1.....	46
Abbildung 26: Überblick über die Häufigkeit der Verteilung der Körperpositionen in der Therapienacht 2.....	46
Abbildung 27: Übersicht über die Schlafstadienverteilung in der Therapienacht 1	48
Abbildung 28: Übersicht über die Schlafstadienverteilung in der Therapienacht 2	49

6.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen & Kales bei jungem, gesunden Erwachsenen (nach R. Cooper (18,70).....	3
Tabelle 2: Übersicht der schlafbezogenen Atmungsstörungen nach (ICSD-2).....	6
Tabelle 3: Diagnosekriterien des Obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen laut (ICSD – 2).....	8
Tabelle 4: Einteilung der zentralen Schlafapnoesyndrome laut (ICSD – 2)	9
Tabelle 5: Diagnosekriterien: Primäre zentrale Schlafapnoe (ICSD-2).....	10
Tabelle 6: Anthropometrische Daten Gesamtkollektiv	31
Tabelle 7: Gesamtübersicht der polysomnographisch erhobenen Daten aller 150 Patienten in der Diagnostiknacht und der Therapienacht 1 und 2	33
Tabelle 8: Gesamtübersicht aller Atmungsparameter in der Diagnostiknacht (Signifikante Ergebnisse $p < 0,05$ sind mit * gekennzeichnet).....	38
Tabelle 9: Gesamtübersicht aller Atmungsparameter in der Therapienacht 1 (Signifikante Ergebnisse $p < 0,05$ sind mit * gekennzeichnet).....	41

Tabelle 10: Gesamtübersicht aller Atmungsparameter in der Therapienacht 2
(Signifikante Ergebnisse $p < 0,05$ sind mit * gekennzeichnet)42

6.3 Literaturverzeichnis

1. Agostoni P, Guazzi M, Bussotti M, De VS, Palermo P. Carvedilol reduces the inappropriate increase of ventilation during exercise in heart failure patients. *Chest* 122: 2062-7, 2002.
2. Ancoli-Israel S., Kripke DF, Mason W. Characteristics of obstructive and central sleep apnea in the elderly: an interim report. *Biol Psychiatry* 741-50, 1987.
3. Arzt M, Harth M, Luchner A, Muders F, Holmer SR, Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation* 107: 1998-2003, 2003.
4. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Rev* 7: 9-33, 2003.
5. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol* 78: 1806-15, 1995.
6. Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med* 8: 400-26, 2007.
7. Berthon-Jones M. Feasibility of a self-setting CPAP machine. *Sleep* 16: S120-S121, 1993.
8. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilation and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. *J Appl Physiol* 57: 59-67, 1984.
9. Berthon-Jones M, Sullivan CE. Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. *Am Rev Respir Dis* 125: 632-9, 1982.
10. BICKELMANN AG, BURWELL CS, ROBIN ED, WHALEY RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med* 21: 811-8, 1956.
11. Boudewyns A., Schwartz AR, Van dP. Upper airway collapsibility: measurement techniques and therapeutic implications. *Acta Otorhinolaryngol Belg* -121, 2002.
12. Boudewyns A, Van de HP, De BW. Appearance of central apnoea in a patient treated by auto-CPAP for obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 92: 891-3, 1998.
13. Boudewyns A, Van de HP, De BW. Appearance of central apnoea in a patient treated by auto-CPAP for obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 92: 891-3, 1998.
14. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 107: 1822-6, 2003.

15. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 353: 2025-33, 2005.
16. Bradley TD, McNicholas WT, Rutherford R, Popkin J, Zamel N, Phillipson EA. Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 134: 217-21, 1986.
17. Chowdhuri S, Badr MS. Central sleep apnoea. *Indian J Med Res* 131: 150-64, 2010.
18. Cooper R. Normal Sleep. In: Cooper R, ed. *Sleep*. London: Chapman & Hall Medical, p. 3-64, 1994.
19. De Manacéine M. Sleep. In: *Ist Physiology, Pathology, Hygiene and Psychology*. London: W. Scott, 1899.
20. Dealberto MJ, Ferber C, Garma L, Lemoine P, Alperovitch A. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest* 105: 1753-8, 1994.
21. DeBacker WA, Verbraecken J, Willemen M, Wittesaele W, DeCock W, Van dP. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 87-91, 1995.
22. Deegan PC, Nolan P, Carey M, McNicholas WT. Effects of positive airway pressure on upper airway dilator muscle activity and ventilatory timing. *J Appl Physiol* 81: 470-9, 1996.
23. Dernaika T, Tawk M, Nazir S, Younis W, Kinasewitz GT. The significance and outcome of continuous positive airway pressure-related central sleep apnea during split-night sleep studies. *Chest* 132: 81-7, 2007.
24. Duchna HW. Sleep - Related Breathing Disorders Second Edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICDS-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM). *Pneumologie* 568-75, 2006.
25. Eckert D.J., Malhotra A. Pathophysiology of Adult Obstructive Aleep Apnea. *Am Thorac Soc* 5: 144-53, 2008.
26. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest* 131: 595-607, 2007.
27. Endo Y., Suzuki M., Inoue Y., Sato M., Namba K., Hasegawa M., et al. Prevalence of Complex Sleep Apnea Among Japanese Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Tohoku J Exp Med* 349-54, 2008.

28. Ficker J. Neue Methoden der nasalen Überdrucktherapie bei der Schlafapnoe. *Pneumologie* 104-11, 2007.
29. Fletcher EC. Recurrence of sleep apnea syndrome following tracheostomy. A shift from obstructive to central apnea. *Chest* 96: 205-9, 1989.
30. Galetke W, Anduleit N, Richter K, Stieglitz S, Randerath WJ. Comparison of automatic and continuous positive airway pressure in a night-by-night analysis: a randomized, crossover study. *Respiration* 75: 163-9, 2008.
31. Gastaud H, Tassinari CA, Duron B. Etudes poligraphiques des manifestations episodique (hypniques et respiratoires) diurnes et nocturnes, dy syndrome du Pickwick. *Rev Neurol* 586-79, 1965.
32. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 11: 485-93, 2005.
33. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. *Chest* 667-77, 1993.
34. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 27: 465-84, 1976.
35. Gurewitz R, Blum I, Lavie P, Pertzalan A, Stivel M, Weinstein R, Galatzer A, Laron Z. Recurrent hypothermia, hypersomnolence, central sleep apnea, hypodipsia, hypernatremia, hypothyroidism, hyperprolactinemia and growth hormone deficiency in a boy--treatment with clomipramine. *Acta Endocrinol Suppl (Copenh)* 279: 468-72, 1986.
36. Hudgel DW, Chapman KR, Faulks C, Hendricks C. Changes in inspiratory muscle electrical activity and upper airway resistance during periodic breathing induced by hypoxia during sleep. *Am Rev Respir Dis* 135: 899-906, 1987.
37. Hume KI, Van F, Watson A. A field study of age and gender differences in habitual adult sleep. *J Sleep Res* 7: 85-94, 1998.
38. Hwang JC, St John WM, Bartlett D Jr. Respiratory-related hypoglossal nerve activity: influence of anesthetics. *J Appl Physiol* 785-92, 1983.
39. Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A, and Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 1 st ed.. 1 ed.* Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
40. Issa FG, Sullivan CE. Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 57: 520-7, 1984.

41. Issa FG, Sullivan CE. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 90: 165-71, 1986.
42. Javaheri S., Smith J., Chung E. The Prevalence and Natural History of Complex Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 205-11, 2009.
43. Köhnlein T, Welte T. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respiratory Medicine* 850-3, 2006.
44. Konietzko N., Teschler H, Freitag L. *Schlafapnoe*. Heidelberg: Springer Verlag, 1998.
45. Kurtz D., Krieger J. Therapy of the sleep apnea syndrome. *Praxis Klin Pneumol* 422-5, 1987.
46. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loube DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 28: 499-521, 2005.
47. Kuzniar TJ, Pusalavidyasagar S, Gay PC, Morgenthaler TI. Natural course of complex sleep apnea--a retrospective study. *Sleep Breath* 12: 135-9, 2008.
48. Lehman S, Antic NA, Thompson C, Catcheside PG, Mercer J, McEvoy RD. Central sleep apnea on commencement of continuous positive airway pressure in patients with a primary diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea. *J Clin Sleep Med* 3: 462-6, 2007.
49. Levy P, Pepin JL. Autoadjusting continuous positive airway pressure: what can we expect? *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1295-6, 2001.
50. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest* 133: 793-804, 2008.
51. Loredó JS, Ancoli-Israel S., Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest* 1545-9, 1999.
52. Malfatto G, Faccini M, Branzi G, Riva B, Sala L, Perego GB. Long-term treatment with the beta-blocker carvedilol restores autonomic tone and responsiveness in patients with moderate heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 125-31, 2003.
53. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnea. *Lancet* 360: 237-45, 2002.
54. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí 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* 365: 1046-53, 2005.
55. Marrone O. Complex sleep apnea and obesity hypoventilation syndrome. Opposite ends of the spectrum of obstructive sleep apnea? *Med Hypotheses* 73: 488-92, 2009.
 56. Mason RH, Ruegg G, Perkins J, Hardinge M, mann-Vesti B, Senn O, Stradling JR, Kohler M. Obstructive Sleep Apnea in Patients with Abdominal Aortic Aneurysms: Highly Prevalent and Associated with Aneurysm Expansion. *Am J Respir Crit Care Med* 2010.
 57. McNicholas WT, Carter JL, Rutherford R, Zamel N, Phillipson EA. Beneficial effect of oxygen in primary alveolar hypoventilation with central sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 125: 773-5, 1982.
 58. Meza S., Giannouli E, Younes M. Control of breathing during sleep assessed by proportional assist ventilation. *J Appl Physiol* 3-12, 1998.
 59. Morgenthaler TI, Gay PC, Gordon N, Brown LK. Adaptive servoventilation versus noninvasive positive pressure ventilation for central, mixed, and complex sleep apnea syndromes. *Sleep* 30: 468-75, 2007.
 60. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 29: 1203-9, 2006.
 61. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure : relationship with rapid eye movements and non-rapid eye movements sleep, body mass index, respiratory disturbance index, and age. *Chest* 116: 1000-6, 1999.
 62. Oldenburg O., Lamp B., 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* 251-7, 2007.
 63. Onal E, Burrows DL, Hart RH, Lopata M. Induction of periodic breathing during sleep causes upper airway obstruction in humans. *J Appl Physiol* 61: 1438-43, 1986.
 64. Onal E, Lopata M. Periodic breathing and the pathogenesis of occlusive sleep apneas. *Am Rev Respir Dis* 126: 676-80, 1982.
 65. Osler W.
The Principles and Practice of Medicine. 8 ed. Appleton, New York: 1918.

66. Penzel T, Conradt R. Computer based sleep recording and analysis. *Sleep Med Rev* 4: 131-48, 2000.
67. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342: 1378-84, 2000.
68. Pusalavidyasagar SS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI. Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. *Sleep Med* 7: 474-9, 2006.
69. Randerath WJ, Galetke W, David M., et al. Prospective randomized comparison of impedance -controlled auto-continuous positive airway pressure(APAP(FOT) with constant CPAP. *Sleep Med* 115-24, 2001.
70. Rechtschaffen A., Kales A. A Manual Of Standardized Terminology, Techniques And Scoring System For Sleep Stages Of Human Subjects. 3 ed. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
71. Richter DW. Atemregulation. In: Schmidt RF, Lang F, Thews G, eds. *Physiologie des Menschen*. Heidelberg, New York: Springer Verlag, p. 767-781, 2005.
72. Schäfer T. Zentrale Schlafapnoe - Pathophysiologie, Relevanz, Diagnostik und Therapie. *Somnologie* 12: 190-204, 2008.
73. Schafer T, Schlafke ME, Westhoff M, Duchna HW, Penzel T, Scholle S, Orth M. [Central sleep apnea]. *Pneumologie* 63: 144-58, 2009.
74. Schlafke ME. Das Undine - Syndrom als kongenitales zentrales Hypoventilationssyndrom (CCHS). *Somnologie* 3: 128-33, 1999.
75. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier NF, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 19-25, 2001.
76. Sin DD, Mayers I, Man GC, Ghahary A, Pawluk L. Can continuous positive airway pressure therapy improve the general health status of patients with obstructive sleep apnea?: a clinical effectiveness study. *Chest* 122: 1679-85, 2002.
77. Solin P, Jackson DM, Roebuck T, Naughton MT. Cardiac diastolic function and hypercapnic ventilatory responses in central sleep apnoea. *Eur Respir J* 20: 717-23, 2002.

78. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2194-200, 2000.
79. Staedt J., Riemann D. Allgemeine Psychotherapie von Schlafstörungen. In: Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen. Stuttgart: W. Kohlhammer, p. 127-163, 2007.
80. Staedt J., Riemann D. Grundlagen der Schlafmedizin und Schlafforschung. In: Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen. Stuttgart: W. Kohlhammer, p. 9-22, 2007.
81. Stradling JR, Davies RJ. Sleep. 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax* 59: 73-8, 2004.
82. Stuck B.A., Maurer J.T., Schredel M., Weeß H.G. Praxis der Schlafmedizin. Vol. 1. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, p. 115-117, 2009.
83. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1: 862-5, 1981.
84. Sunitha C, Kumar SA. Obstructive sleep apnea and its management. *Indian J Dent Res* 21: 119-24, 2010.
85. Sutton JR, Houston CS, Mansell AL, McFadden MD, Hackett PM, Rigg JR, Powles AC. Effect of acetazolamide on hypoxemia during sleep at high altitude. *N Engl J Med* 301: 1329-31, 1979.
86. Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J. Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 131: 130-5, 2007.
87. Teschler H, Dohring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 614-9, 2001.
88. Thomas RJ. Strong chemoreflex modulation of sleep-breathing: some answers but even more questions. *J Clin Sleep Med* 5: 212-4, 2009.
89. Thomas RJ. Effect of added dead space to positive airway pressure for treatment of complex sleep-disordered breathing. *Sleep Med* 6: 177-8, 2005.
90. Thomas RJ, Daly RW, Weiss JW. Low-concentration carbon dioxide is an effective adjunct to positive airway pressure in the treatment of refractory mixed central and obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep* 28: 69-77, 2005.

91. Thomas RJ, Terzano MG, Parrino L, Weiss JW. Obstructive sleep-disordered breathing with a dominant cyclic alternating pattern--a recognizable polysomnographic variant with practical clinical implications. *Sleep* 27: 229-34, 2004.
92. Topfer V, Kirsten A, Woehrle H, Teschler H, Magnussen H. [Modern therapy of sleep apnea]. *Internist (Berl)* 49: 1446-51, 2008.
93. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1225-32, 2004.
94. Westhoff M. Häufigkeit zentraler Apnoen und prädiktive Faktoren für ihr Auftreten sowie die Persistenz unter CPAP-Therapie. *Pneumologie* A21, 2006.
95. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172: 1363-70, 2005.
96. Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS, Bradley TD. Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 489-95, 1994.
97. Younes M. The physiological basis of central apnea and periodic breathing. *Curr Pulmonol* 265-326, 1989.
98. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328: 1230-5, 1993.
99. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1217-39, 2002.
100. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 5: 226-36, 2008.
101. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 15: 279-85, 2009.

6.4 Abkürzungsverzeichnis

AASM	America Academy of Sleep Medicine
A1	Ableitungselektrode am linken Ohr
A2	Ableitungselektode am rechten Ohr
AHI	Apnoe-Hypopnoe Index pro Stunde
AI	Apnoeindex pro Stunde
APAP	Automatic Positive Airway Pressure (Automatischer positiver Atemwegsdruck)
ASV	Adaptive Servoventilation (Modus einer Bilevel-Überdruckbeatmung)
BMI	Body Mass Index
CA	Zentrale Apnoe
CAI	Central Apnea Index per hour (Zentraler Apnoe Index pro Stunde)
C3	Zentrale Ableitungselektrode am Kopf (links)
C4	Zentrale Ableitungselektrode am Kopf (rechts)
cmH2O	Zentimeter Wassersäule (SI Einheit zur Messung des Drucks)
CO2	Kohlendioxid
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure (Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
CSA	Zentrale Schlafapnoe
CSR	Cheyne-Stokes Respiration
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
GA	Gemischte Apnoe
Hz	Hertz (SI Einheit für die Frequenz)
Kg	Kilogramm (SI Einheit für Masse)
KHK	Koronare Herzkrankheit
M	Meter (SI Einheit für Länge)
KomSA	Komplexe Schlafapnoe
MMA	Maxilläre oder mandibuläre Vorverlagerung

mmHg	Millimeter Quecksilbersäule (SI Einheit zur Messung des Drucks)
MW	Mittelwert
NREM	Non Rapid Eye Movement -Schlaf (Nicht-REM-Schlaf)
OA	Obstruktive Apnoe
O1	Occipitale Ableitungselektrode am Kopf (links)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
P	Signifikanzwert (Kennzahl der Auswertung)
PaCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
PGND	Patientenerdungselektrode
PKKomSA	Patientenkollektiv mit komplexer Apnoe
PKohneKomSA	Patientenkollektiv ohne komplexe Apnoe
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement -Schlaf (REM-Schlaf)
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SD	Standardabweichung
SpO ₂	Sauerstoffpartialdruck
SPT	Schlafperiode in Prozent
TST	Total Sleep Time (Gesamtschlafzeit)
THN 1	Therapienacht 1
THN 2	Therapienacht 2
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik

6.5 Curriculum Vitae

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

6.6 Publikationen

Ringel D, Blau A, Schoebel C, Sebert M, Baumann G, Fietze I, Penzel T. Complex sleep apnea in OSA patients first time treated with CPAP. Sleep Abstract Supplement 34: A 139, 2011.

Ringel D, Blau A, Schoebel C, Sebert M, Baumann G, Fietze I, Penzel T. Conditions influencing complex sleep apnea at patients with obstructive sleep apnea treated with CPAP, eingereicht bei der Zeitschrift "Respiration"

6.7 Danksagung

Mein Dank gilt allen voran Herrn Professor Dr. rer. physiol. Thomas Penzel dem wissenschaftlichem Leiter des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité für die freundliche Bereitstellung des Themas dieser Arbeit. Besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Doktor Alexander Blau, der diese Arbeit durch wertvolle Hinweise und Gespräche in allen Phasen mit motivierendem Sachverstand unterstützte, ganz herzlich bedanken. Als weiteres gilt mein Dank den Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums der Charité, Frau Beate Diecker, Frau Karin Reichel, Herr Dipl.-Ing. Martin Glos. Ein besonderer Dank gilt Polina Dimitrova und Thomas Wagner, die mich nicht nur tatkräftig während der Erstellung dieser Arbeit, sondern auch während meines Studiums unterstützt haben. Als letztes möchte ich den größten Dank aus tiefer Liebe gegenüber meinen Eltern, Dipl. Ing. Jochen Picker und Marianne Picker und meinen Brüdern Björn und Sören aussprechen. Ich bedanke mich dafür, dass ihr auch in Zeiten in denen ich Entscheidungen getroffen habe, die für euch schwer zu akzeptieren waren und mein eingeschlagener Weg und meine Ansichten sich nicht immer mit Euren deckten, trotzdem zu mir gehalten habt. Ohne eure Liebe und Unterstützung hätte ich dieses Studium nicht durchführen können.

6.8 Ehrenwörtliche Erklärung

Ich, Doreen Lieselotte Gerda Ringel, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Komplexe Apnoen unter einer CPAP Therapie bei obstruktiver Schlafapnoe“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum

Unterschrift