

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

DISSERTATION

**Validierung eines neuen Modus der kontinuierlichen
nasalen Überdruckbeatmung bei Patienten mit obstruktiver
Schlafapnoe**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Monika Krawietz

aus Berlin

Datum der Promotion: 12.09.2014

Abkürzungsverzeichnis

A	Apnoen
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index (= Apnoen und Hypopnoen/Stunde)
AI	Apnoe-Index (= Apnoen/Stunde)
APAP	Automatische Überdruckbeatmung (Automatic Positive Airway Pressure)
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
CA	Zentrale Apnoe (Central Apnea)
CAI	Index der zentralen Apnoen (= Zentrale Apnoen/Stunde, Central Apnea Index)
CPAP	Kontinuierliche Überdruckbeatmung (Continuous Positive Airway Pressure)
C-Flex	CPAP mit Flex-Technologie
C-Flex+	CPAP mit Flex+-Technologie
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
EPR	Druckentlastung während der Ausatmung (Expiratory Pressure Relief)
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde (hour)
HF	Herzfrequenz
HI	Hypopnoe-Index (= Hypopnoen/Stunde)
M.	Musculus

MA	Gemischte Apnoe (Mixed Apnea)
MAI	Index der gemischten Apnoen (= Gemischte Apnoen/Stunde, Mixed Apnea Index)
MSLT	Multipler Schlaflatenztest
MW	Mittelwert
N	Non-Rapid Eye Movement, NREM
NEPR	neuer Modus mit Druckentlastung während der Ausatmung (New Expiratory Pressure Relief)
n.s.	nicht signifikant
OA	Obstruktive Apnoe
OAI	Index der obstruktiven Apnoen (= Obstruktive Apnoen/Stunde, Obstructive Apnea Index)
ODI	Sauerstoffentsättigungs-Index (= Sauerstoffentsättigungen/Stunde, Oxygen Desaturation Index)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PLM	Periodische Beinbewegungen (Periodic Leg Movements, Periodic Limb Movements)
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder
PSG	Polysomnographie
RDI	Atmungsstörungsindex (Respiratory Disturbance Index)
REM	Schnelle Augenbewegungen (Rapid Eye Movement) - Schlafstadium
RERA	Atmungsbezogene Arousals (Respiratory Effort-Related Arousals)
RLS	Restless Legs Syndrome (Syndrom der unruhigen Beine)
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
StAbw	Standardabweichung
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
VAS	Visuelle Analogskala
vs.	versus

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	6
2	Einleitung	9
2.1	Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe	9
2.2	Risikofaktoren der obstruktiven Schlafapnoe	11
2.3	Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe	12
2.4	Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe	14
2.5	Folgeerscheinungen der obstruktiven Schlafapnoe	15
2.6	Therapie der obstruktiven Schlafapnoe	16
2.7	Abgrenzung zu weiteren Schlafstörungen	18
2.8	Therapieadhärenz	19
2.9	Therapie mit vermindertem Druck während der Ausatmung	20
2.10	Fragestellung	22
3	Methodik	24
3.1	Studienablauf	24
3.2	Der neue Therapiemodus	28
3.3	Ein – und Ausschlusskriterien	29
3.4	Statistische Analyse	30
4	Ergebnisse	32
4.1	Studienpopulation	32
4.2	Schlafbezogene Atmungsstörungen	36
4.3	Schlafarchitektur und Arousals	42
4.4	Komfort	43
4.5	Subgruppenanalysen	44
4.5.1	Randomisierungsgruppen	44
4.5.2	Beatmungseinstellungen	45
4.5.3	Gender	47
4.6	Zusammenfassung der Ergebnisse	49

5	Diskussion.....	51
5.1	Einführung.....	51
5.2	Methodendiskussion.....	51
5.2.1	Studienpopulation.....	51
5.2.2	Fragebogen und Visuelle Analogskala.....	52
5.2.3	Studiendauer und -endpunkte.....	53
5.3	Ergebnisdiskussion.....	54
5.3.1	Schlafbezogene Atmungsstörungen.....	54
5.3.2	Schlafarchitektur und Arousals.....	55
5.3.3	Komfort.....	56
5.3.4	Therapieadhärenz.....	57
6	Literaturverzeichnis.....	61
7	Abbildungsverzeichnis.....	67
8	Tabellenverzeichnis.....	69
	Eidesstattliche Versicherung.....	70
	Curriculum Vitae.....	71
	Publikationsliste.....	72
	Danksagung.....	73

1 Zusammenfassung

Hintergrund: Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine häufige schlafbezogene Atmungsstörung und stellt ein erhebliches Gesundheitsrisiko dar. Die Therapie der Wahl besteht in der lebenslangen Nutzung eines CPAP-Geräts (Kontinuierliche nasale Überdruckbeatmung, Continuous positive airway pressure). Ein großes Problem liegt in der mangelnden Therapieadhärenz der Patienten. Daher wurde ein neuer Modus entwickelt (New Expiratory Pressure Relief, NEPR), bei dem der Beatmungsdruck während der Expiration 2 mbar niedriger ist als während der Inspiration und eine zusätzliche Druckabsenkung zu Beginn der Ausatmung erfolgt. Dieser neue Modus heißt C-Flex+ (Philips Respironics, USA) und soll den Patienten die Therapie angenehmer gestalten und die Therapieadhärenz erhöhen. Ziel der vorliegenden Studie war es, herauszufinden, ob NEPR eine dem CPAP gleichwertige Therapie gewährleistet und welcher Modus von den Patienten bevorzugt wird.

Methodik: Es wurde eine randomisierte, doppelt-verblindete Studie im Crossover-Design mit 60 erwachsenen Patienten durchgeführt, die an neu diagnostizierter obstruktiver Schlafapnoe (> 50 % obstruktive Apnoen) mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) > 15/Stunde leiden. Die Patienten durchliefen jeweils eine Nacht mit CPAP und eine mit NEPR und bewerteten am nächsten Morgen den Komfort auf einer Visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 10 Punkten, wobei 10 Punkte für den höchstmöglichen Komfort standen. Zudem wurde die Präferenz der Patienten erfragt. Die statistischen Berechnungen erfolgten mit dem einseitigen Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test, Mann-Whitney-U-Test sowie Chi-Quadrat-Test.

Ergebnisse: Die Analysen zeigten, dass sowohl CPAP als auch NEPR die Anzahl respiratorischer Ereignisse signifikant verringerten. CPAP führte zusätzlich zu einer signifikanten Senkung der mittleren Herzfrequenz.

Im direkten Vergleich zeigte sich NEPR in der Behandlung der OSA genauso effektiv wie CPAP. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den AHI beider Therapienächte ($2,9 \pm 3,9$ NEPR versus (vs.) $3,0 \pm 4,2$ CPAP, $p=0,089$). In der Polysomnographie zeigten sich einige statistisch signifikante Unterschiede, die jedoch keine klinische Relevanz besitzen.

Die durchschnittliche Bewertung auf der VAS lag für NEPR bei $7,9 \pm 2,0$ und für CPAP bei $6,7 \pm 2,4$ Punkten ($p < 0,001$). 39 Patienten (65%) bevorzugten NEPR ($p < 0,001$). Es zeigte sich ein Trend, dass Männer den neuen Modus mit höheren Punktzahlen bewerteten als Frauen ($8,2 \pm 1,8$ vs. $6,8 \pm 2,7$ Punkte, $p < 0,06$).

Schlussfolgerungen: Der NEPR-Modus gewährleistet eine ebenso effektive Therapie der obstruktiven Schlafapnoe wie CPAP und wurde von den Patienten bevorzugt. Ob dieser Umstand zu einer langfristig besseren Therapieadhärenz führt, lässt sich noch nicht beantworten. Hierfür sind Langzeit-Studien zum Therapieverlauf erforderlich.

Abstract

Background: Obstructive sleep apnea is a widely spread health issue. The gold standard therapy is a lifelong treatment with continuous positive airway pressure (CPAP). A common problem is the lack of adherence. A new expiratory pressure relief technology (NEPR) called C-Flex+ (Philips Respironics, USA) has been developed to improve the adherence. It provides a 2 mbar lower exhalation pressure and a further flow-based pressure relief at the beginning of exhalation. The following study was conducted to investigate whether NEPR was as effective as CPAP in treating OSA, as well as the patients' preferred treatment method out of the two options.

Methods: 60 adult patients with newly-diagnosed obstructive sleep apnea (>50% obstructive apneas) and an apnea/hypopnea index (AHI) > 15/hour were enrolled in this double-blind controlled crossover-study and randomized to one night of NEPR and one of CPAP under full polysomnography (PSG). A comfort visual analogue scale (VAS) ranging from 0 to 10 with 10 being the highest comfort was completed by the patients immediately after each PSG. The statistical analysis was performed with the one-sided Wilcoxon-signed-rank test, Mann-Whitney-U test and Chi-square test.

Results: The analysis showed that both CPAP and NEPR therapy significantly improved the AHI, the numbers of total, obstructive, central and mixed apneas/hour and hypopneas/hour, the minimal oxygen saturation and the desaturation index. CPAP therapy also significantly lowered the mean heart rate.

There was no significant difference between the therapy modes in the AHI (2.9 ± 3.9 NEPR versus (vs.) 3.0 ± 4.2 CPAP, $p=0.089$). The sleep efficiency, sleep architecture and nocturnal oxygenation were comparable. Most patients preferred NEPR over CPAP (65%, $p<0.001$). NEPR earned significantly higher ratings in the VAS (7.9 ± 2.0 vs. 6.7 ± 2.4 , $p<0.001$). A subgroup evaluation based on the patients' gender showed a trend of men giving NEPR higher scores than women (8.2 ± 1.8 points vs. 6.8 ± 2.7 points, $p<0.06$).

Conclusions: Both therapy modes proved to be equally efficient. Patients seem to prefer NEPR mode over CPAP mode. At the moment it cannot be decided if this leads to a better therapy adherence than CPAP mode. Therefore long-term therapy studies should be conducted.

2 Einleitung

2.1 Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA, obstruktives Schlafapnoesyndrom, OSAS) ist eine schlafbezogene Atmungsstörung, bei der es zu einem kompletten Versiegen oder einer signifikanten Reduktion des Atemflusses während des Schlafes kommt (Jordan et al. 2014). Diese Atmungspausen sind assoziiert mit einem Absinken der Sauerstoffkonzentration im Blut und einem Anstieg des Kohlendioxidgehalts (Jordan et al. 2014). Aufgrund der schwerwiegenden neurokognitiven und kardiovaskulären Folgeerscheinungen gewinnt dieses Krankheitsbild zunehmend an Bedeutung (Malhotra et al. 2002).

Ursächlich für die Atmungspausen sind repetitive Kollapse des Pharynx. Um die Durchgängigkeit der Atemwege wiederherzustellen, kommt es zu Weckreaktionen (Arousals), die zu einer Fragmentierung des Schlafes führen (Malhotra et al. 2002).

Verschiedene Kräfte wirken auf die Pharynxregion ein: Der negative intraluminale Druck während der Einatmung sowie eventuell positiver extraluminale Druck durch Fetteinlagerungen begünstigen einen Kollaps. Eine Kontraktion der Muskeln, die für eine Dilatation des Pharynx sorgen (vor allem des Musculus (M.) genioglossus) sowie die Größe des Lungenvolumens (über longitudinale Zugkräfte) fördern seine Offenhaltung (Malhotra et al. 2002).

Das Gleichgewicht der Kräfte, die auf den Pharynx wirken, ist empfindlich. Wird dieses gestört, kommt es zu einem Kollaps mit nachfolgender Reduktion oder komplettem Versiegen des Atemflusses. Die Ursache des Kollaps liegt meistens in einer veränderten Anatomie des Pharynx oder einer Störung der Muskeln der oberen Atemwege begründet (Malhotra et al. 2002).

Die Verengung des Atemweges lässt sich hierbei nicht durch eine knöcherne Enge erklären, wie von *Schwab et al.* in einer MRT-Studie mit betroffenen Patienten und gesunden Probanden festgestellt wurde (Schwab et al. 1995). Der Pharynx wird auch nicht durch knochige Strukturen offengehalten. Seine Durchgängigkeit wird nahezu ausschließlich durch die Muskelaktivität und das umliegende Weichgewebe beeinflusst (Malhotra et al. 2002). Die Muskeln reagieren auf negativen intraluminale Druck

reflektorisch mit Kontraktion, um die oberen Atemwege offenzuhalten (Malhotra et al. 2000).

Bei engeren oberen Atemwegen wird ein höherer negativer intraluminaler Druck benötigt, um einen ausreichenden Luftstrom während der Einatmung zu gewährleisten (Malhotra et al. 2002). Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe weisen im Wachzustand eine höhere Aktivität der pharynxdilatierenden Muskeln auf als gesunde Probanden (Mezzanotte et al. 1992). Während des Einschlafens reduziert sich physiologischerweise die Aktivität dieser Muskeln. Dies begünstigt einen Kollaps des Pharynx (Mezzanotte et al. 1996).

Aktuelle Diskussionen beschäftigen sich mit Einflussfaktoren außerhalb der Anatomie oder neuromuskulären Funktion (Jordan et al. 2014). Hierzu gehört unter anderem eine Fehlfunktion im zentralen Atmungssteuerungssystem (Wellman et al. 2004). Dieses System reagiert auf Reize wie Hypoxie und Hyperkapnie und steuert die Aktivität der dilatierenden Muskeln. Fallen die Reaktionen dieses Feedback-Systems zu stark aus, spricht man von respiratorischer Instabilität oder High Loop Gain (Kreisverstärkung). Es wird angenommen, dass dies einen Einfluss auf die Schwere der Schlafapnoe hat (Wellman et al. 2004).

Ein weiterer aktuell diskutierter Einflussfaktor ist die Höhe der Arousal-Schwelle. Ein Pharynxkollaps führt durch die entstehende Hyperkapnie und den negativen Druck im Pharynx zu einem starken Atmungsreiz, welcher die dilatierenden Muskeln aktiviert und somit zu einer Phase mit stabiler Atmung führen kann. Liegt die Arousal-Schwelle zu niedrig, kommt es bereits zu Weckreaktionen bevor die Bedingungen für diese starken Atmungsstimuli geschaffen sind und die Atmung bleibt instabil (Eckert et al. 2011).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die wichtigsten Faktoren zur Entstehung einer obstruktiven Schlafapnoe enge obere Atemwege, ein geringes Lungenvolumen, respiratorische Instabilität, eine Dysfunktion der dilatatorisch wirkenden Muskeln der oberen Atemwege sowie eine niedrige Arousal-Schwelle sind (Jordan et al. 2014). Risikofaktoren sind demzufolge Prädispositionen, die einen oder mehrere dieser Zustände bedingen oder fördern.

2.2 Risikofaktoren der obstruktiven Schlafapnoe

Der wichtigste Risikofaktor für einen Kollaps des Pharynx und damit für die Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe ist die Adipositas, die bei 70% der Betroffenen vorliegt (Malhotra et al. 2002). Die Gründe für diesen Zusammenhang sind noch nicht vollständig geklärt. Es wird vermutet, dass der Pharynxquerschnitt durch die Adipositas negativ beeinflusst wird (Malhotra et al. 2002). Zudem führt Adipositas zu einer Verkleinerung der funktionellen Residualkapazität der Lunge. Dieser Umstand kommt vor allem in Rückenlage zum Tragen und begünstigt einen Kollaps der oberen Atemwege (Malhotra et al. 2008). Es wird zudem vermutet, dass sich Fett in der Zunge ablagert und somit die Funktion des M. genioglossus beeinträchtigt (Jordan et al. 2014).

Zunehmendes Lebensalter ist ein weiterer Risikofaktor. Wahrscheinlich liegen dieser Tatsache altersbedingte Veränderungen der Pharynxanatomie sowie eine Verschlechterung der Funktion der pharynxdilatierenden Muskeln zu Grunde (Malhotra et al. 2006).

Das männliche Geschlecht ist häufiger betroffen (Pillar et al. 2000), vermutlich aufgrund einer anderen Form der Fettverteilung als bei Frauen. Eine dazu durchgeführte Studie mit MRT-Untersuchungen zeigte bei Männern eine größere Ansammlung von Fett in der anterioren Halsregion (Whittle et al. 1999). Es scheint zudem einen Einfluss zu haben, dass die oberen Atemwege der Männer nach der Pubertät länger sind als die von Frauen (Segal et al. 2008) und unabhängig vom BMI eine höhere Neigung zum Kollaps aufweisen (Pillar et al. 2000).

Eine Umverteilung des Fetts könnte auch der Grund dafür sein, warum Frauen nach der Menopause häufiger an obstruktiver Schlafapnoe leiden (Young et al. 2003). Diese Umverteilung wird möglicherweise durch die veränderte Hormonlage in Gang gesetzt (Jordan et al. 2014). Zudem fanden sich bei Untersuchungen an Frauen nach der Menopause längere obere Atemwege als bei prämenopausalen Frauen (Segal et al. 2008).

Rauchen ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko assoziiert. Die Pathomechanismen dafür sind noch nicht vollständig verstanden. Vermutlich spielen eine Entzündungsreaktion in den Atemwegen sowie eine herabgesetzte Arousal-Schwelle eine Rolle (Jordan et al. 2014). Auch Alkoholgenuss führt vermutlich über eine

verminderte Aktivierung der dilatierenden Pharynxmuskeln zu einer obstruktiven Schlafapnoe (Stradling et al. 1991).

In Studien zeigte sich, dass Afroamerikaner ein höheres Risiko haben, an obstruktiver Schlafapnoe zu erkranken, zudem tritt das Krankheitsbild bereits in einem jüngeren Alter auf. Diese Tatsache wird auf Unterschiede im Weichteilgewebe und der Knochenstruktur zurückgeführt (Malhotra et al. 2002).

2.3 Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen lassen sich mithilfe einer in einem Schlaflabor durchgeführten kardiorespiratorischen Polysomnographie (PSG) erfassen und unterscheiden (Douglas et al. 1992). In der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) von 2009 (Mayer et al. 2009) werden folgende Kanäle für die Durchführung einer kardiorespiratorischen Polysomnographie empfohlen, um den Schlaf objektiv beurteilen zu können:

- ein Elektroenzephalogramm (EEG), ein Elektrookulogramm (EOG) und ein Elektromyogramm (EMG) des M. mentalis zur Messung der Schlafstadien;
- die Messung von Atemfluss (Flow) und Atmungsexkursionen an Abdomen und Thorax sowie Pulsoxymetrie, Kapnographie und ein Schnarchmikrofon zur Beurteilung der Atmung;
- ein Elektrokardiogramm (EKG), um die unmittelbaren kardialen Reaktionen erfassen zu können und
- ein EMG des M. tibialis, eine Videoaufnahme und ein Lagesensor zur Messung der Körperposition, um schlafbezogene Bewegungsstörungen aufzuzeichnen (Mayer et al. 2009).

Man unterscheidet zwischen obstruktiven Apnoen, bei denen Atmungsanstrengungen stattfinden, die aufgrund einer Obstruktion der oberen Atemwege ineffektiv sind, und zentralen Schlafapnoen, bei denen es zu einem kompletten Aussetzen der Atmungsanstrengungen kommt (Hensley et al. 2009). Am häufigsten ist die obstruktive Schlafapnoe.

Der Schweregrad der Schlafapnoe richtet sich nach dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Dieser berechnet sich aus der Anzahl respiratorischer Ereignisse (Apnoen und Hypopnoen) dividiert durch die Schlafzeit in Stunden und wird angegeben in Anzahl/Stunde (h).

Die Differenzierung der Ereignisse in der PSG wird gemäß den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) durchgeführt (Berry et al. 2012). Ein Rückgang des Atemflusses um $\geq 90\%$ des vorherigen Flusses, der mindestens 10 Sekunden andauert, wird als Apnoe gewertet. Es handelt sich um eine obstruktive Apnoe, wenn während der Apnoe Atmungsanstrengungen vorliegen. Die Apnoe wird als zentral eingestuft, wenn während der gesamten Zeit des reduzierten oder nicht vorhandenen Atemflusses keinerlei Atmungsanstrengungen registriert werden. Eine gemischte Apnoe liegt vor, wenn zu Beginn der Apnoe keine Atmungsanstrengungen vorliegen, diese jedoch während der Apnoe wiedereinsetzen. Eine möglicherweise ebenfalls vorliegende Sauerstoffentsättigung spielt für das Scoring einer Apnoe keine Rolle (Berry et al. 2012).

Von einer Hypopnoe spricht man bei einer Reduktion des Atemflusses um $\geq 30\%$ für mindestens 10 Sekunden, die entweder mit einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung von mindestens 3% oder einem Arousal einhergeht (Berry et al. 2012). Die Kriterien zur Bestimmung einer Hypopnoe haben sich mit der Überarbeitung des Manual Scores der American Academy of Sleep Medicine vereinfacht. In der ersten Ausgabe von 2007 gab es noch zwei verschiedene Möglichkeiten, Hypopnoen zu scoren. Die empfohlene Variante (A) ging von einer Hypopnoe aus, wenn der nasale Flow für mindestens 10 Sekunden um $\geq 30\%$ vom Ausgangswert absank und zudem eine Sauerstoffentsättigung von mehr als 4% auftrat. Alternativ (Variante B) konnte auch eine mindestens 10 Sekunden dauernde Reduktion des Flows um $\geq 50\%$ als Hypopnoe gewertet werden, sofern sie mit einer Sauerstoffentsättigung von mehr als 3% oder einem Arousal einherging (Iber et al. 2007).

Bei einem Arousal handelt es sich um eine zentralnervöse Aktivierung. Man unterscheidet zwischen kortikalen Arousals (einer Zunahme der Aktivität im Schlaf-EEG) und autonomen Arousals (Änderung von Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck). Der Zusammenhang zwischen diesen ist noch nicht vollständig geklärt, insbesondere gilt es zu erforschen, welche Arousals einen Einfluss auf kardiovaskuläre Folgeerkrankungen nehmen (Mayer et al. 2009).

Ein Arousal kann in allen Schlafstadien vorkommen (N1, N2, N3 und REM-Schlaf). Nach den Regeln der American Academy of Sleep Medicine sollte vom Auswerter ein Arousal gescored werden, wenn es zu einem schnellen Wechsel in der EEG-Frequenz kommt, der mindestens 3 Sekunden andauert und dem mindestens 10 Sekunden stabiler Schlaf vorausgegangen sind. Um ein Arousal während des REM-Schlafs zu scoren, muss gleichzeitig im submentalen EMG eine Erhöhung des Muskeltonus von mindestens einer Sekunde nachweisbar sein (Berry et al. 2012).

Ein optional zu erfassendes Kriterium ist das atmungsbezogene Arousal (Respiratory Effort-Related Arousal, RERA). Ein RERA liegt vor, wenn eine mindestens 10-sekündige Sequenz von Atemzügen mit verstärktem Atmungsaufwand oder einer Abflachung des inspiratorischen Anteils des nasalen Flows vorliegt, die zu einem Arousal führt, diese Atmungssequenz jedoch nicht die Kriterien für eine Apnoe oder Hypopnoe erfüllt (Berry et al. 2012).

Ein weiteres daraus abgeleitetes, optionales Kriterium ist der Atmungsstörungsindex (Respiratory Disturbance Index, RDI). Dieser lässt sich berechnen, indem man den AHI und den RERA-Index (RERA pro Stunde) addiert (Berry et al. 2012).

Der Sauerstoffentsättigungs-Index (Oxygen Desaturation Index, ODI) ist ebenfalls im Manual Score des AASM als optional enthalten. Er gibt die Häufigkeit von Abfällen der Sauerstoffsättigung um mindestens 3% pro Stunde an (Berry et al. 2012). Nach den Richtlinien der ersten Auflage des Manuals von 2007 konnte gewählt werden, ob Entsättigungen $\geq 3\%$ oder $\geq 4\%$ erfasst werden (Iber et al. 2007).

Ein subjektives Kriterium, das häufig bestimmt wird, ist die vom Patienten empfundene Tagesschläfrigkeit und Einschlafneigung. Diese kann mithilfe eines vom Patienten auszufüllenden Fragebogens, des sogenannten Epworth Sleepiness Scale (ESS), gemessen werden (Johns 1991).

2.4 Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe

Im Jahr 1993 wurde erstmals eine groß angelegte Studie zur Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe veröffentlicht. *Young et al.* untersuchten im Rahmen einer Querschnittsstudie eine Population aus 602 Personen im Alter zwischen 30 und 60

Jahren in Nordamerika (die sogenannte Wisconsin Sleep Cohort) (Young et al. 1993). Als minimales Diagnostikkriterium für eine Schlafapnoe wurde ein AHI von 5/h verbunden mit erhöhter Tagesschläfrigkeit (Hypersomnie) festgelegt. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie wurde die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe auf 4% der Männer und 2% der Frauen geschätzt (Young et al. 1993).

In der Zwischenzeit musste die geschätzte Prävalenz nach oben korrigiert werden. Aufgrund der pandemischen Ausbreitung der Adipositas steigt auch die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe an (Peppard et al. 2013). In den USA wird die Prävalenz auf 10% der Männer und 3% der Frauen im Alter von 30 bis 49 Jahren geschätzt. In der Altersgruppe der 50-70-Jährigen sollen 17% der Männer und 9% der Frauen betroffen sein (Peppard et al. 2013). Diese Schätzungen entsprechen einer Zunahme des Krankheitsbildes um 14% bis 55% in den letzten zwei Jahrzehnten (Peppard et al. 2013). Die obstruktive Schlafapnoe ist dabei, sich zu einem globalen Problem zu entwickeln. Die Prävalenz in Brasilien und vielen asiatischen Ländern steigt an und ist trotz niedrigerem Prozentsatz an Übergewichtigen mit den Zahlen aus Europa und den USA vergleichbar (Jordan et al. 2014).

2.5 Folgeerscheinungen der obstruktiven Schlafapnoe

Die Folgen der obstruktiven Schlafapnoe sind gravierend: Die Schlafragmentierung führt häufig zu einer Hypersomnie mit konsekutiver Beeinträchtigung von Vigilanz und Aufmerksamkeit (Ulfberg et al. 2000). Diese erhöht das Risiko von Arbeits- (Ulfberg et al. 2000) und Autounfällen (Tregear et al. 2009).

In Studien zeigten Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko, kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden (Marin et al. 2005), insbesondere Schlaganfälle (Yaggi et al. 2005). Eine kürzlich in China durchgeführte Meta-Analyse, die 17 prospektive Kohortenstudien untersuchte, wies für Patienten mit mittelschwerer Schlafapnoe ein beinahe 2,5-fach erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis nach (Dong et al. 2013). Das Risiko stieg hierbei mit der Schwere der Schlafapnoe an, die anhand des AHI gemessen wurde. Das Risiko einen Schlaganfall zu erleiden, war bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe 2-fach erhöht (Dong et al. 2013). Die Mechanismen dafür sind noch nicht vollständig verstanden, sie liegen vermutlich in einem Zusammenspiel aus einem

erhöhten Sympathikotonus, Aktivierung inflammatorischer Signalwege, endothelialer Dysfunktion, abnormer Gerinnungsneigung und metabolischer Fehlregulation, welche auch zu einer Insulinresistenz und gestörtem Lipidstoffwechsel führen kann (McNicholas 2007).

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom ist zudem mit einem systemischen Bluthochdruck assoziiert. 35 – 80% der Patienten mit OSA leiden an einer arteriellen Hypertonie (Parati et al. 2012). Diese scheint mit der Schwere der Schlafapnoe zusammenzuhängen. Es wird diskutiert, ob die Assoziation darauf beruht, dass beide Krankheitsbilder gemeinsame Risikofaktoren wie die Adipositas haben oder ob das Schlafapnoesyndrom ein eigenständiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Hypertonus ist (Parati et al. 2012). Ebenfalls noch nicht abschließend geklärt ist der Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und OSAS. Zu dieser Thematik wurde umfangreich Forschung betrieben, die eine starke Assoziation nahelegt (Digby et al. 2012).

Unbehandelte obstruktive Schlafapnoe soll zudem zu einer höheren Rate an Depressionen führen (Peppard et al. 2006). Auch eine erhöhte Krebssterblichkeit wird vermutet (Nieto et al. 2012). Bei den aufgeführten Aspekten ist die Risikoerhöhung jeweils proportional zur Schwere der Schlafapnoe.

2.6 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe

Mittel der Wahl bei moderater bis schwerer Schlafapnoe ist die Therapie mit einer kontinuierlichen Überdruckbeatmung (Continuous positive airway pressure, CPAP) (Giles et al. 2006, McDaid et al. 2009). Durch den Überdruck erfolgt eine sogenannte pneumatische Schienung, die die nasopharyngealen Atemwege offenhält und somit einen Kollaps während der Einatmung verhindert (Sullivan et al. 1981). Eine Therapie mit CPAP verbessert die Gefäßfunktion (Cross et al. 2008). Behandelte Patienten zeigten in Langzeitbeobachtungen ein reduziertes Risiko, an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben (Doherty et al. 2005).

CPAP-Therapie verbessert die subjektiven und objektiven Messwerte von Tagesschläfrigkeit, vor allem Patienten mit schwerem OSAS und hoher

Tagesschläfrigkeit scheinen zu profitieren (Patel et al. 2003). In Studien zeigte sich unter CPAP-Therapie eine Zunahme der Schlafeffizienz, eine Abnahme der Arousals und eine Verbesserung der Schlafarchitektur mit weniger leichten Schlafstadien (Stadium N1 bzw. NREM1, Non Rapid Eye Movement) und mehr Tiefschlaf (Stadium N3), jedoch keiner Zunahme des REM (Rapid Eye Movement) – Schlafs (McArdle et al. 2001). Die subjektive Wachheit (gemessen an der Einschlafneigung im ESS) nahm zu, die objektive Einschlafneigung im Multiplen Schlaflatenztest (MSLT) ab (Engleman et al. 1998). Es kam zu einer Steigerung der Leistungen während des Tages, gemessen an Vigilanz und allgemeiner Produktivität (Montserrat et al. 2001).

Eine CPAP-Therapie verbesserte jedoch weder die Insulinresistenz noch den HbA1c-Wert in einer Studienpopulation von Männern mit manifestem Diabetes Mellitus Typ II und OSAS (West et al. 2007). Ob eine CPAP-Therapie zu einer Senkung des Blutdruckes führen kann, ist umstritten. Zu diesem Aspekt durchgeführte Studien kamen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Eine in China durchgeführte Metaanalyse kam zu dem Schluss, dass eine Langzeit-Therapie mit CPAP zu einer Senkung des diastolischen Blutdrucks im Tagesprofil führen kann (Mo et al. 2007).

Weitere Therapiemöglichkeiten sind der Einsatz einer Dentalschiene, welche vor allem bei mildem OSAS oder CPAP-Intoleranz eingesetzt werden sollte (Lim et al. 2006) oder OP-Verfahren wie die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP), die laut einer Cochrane-Metaanalyse keine signifikante Besserung erbringen und somit nicht zu empfehlen sind (Sundaram et al. 2005).

Ein neuer Therapieansatz, der aktuell diskutiert wird, ist eine Stimulation der oberen Atemwege (Upper-Airway Stimulation). Hierbei wird ein Schrittmacher implantiert, der unilateral den M. genioglossus stimuliert (Strollo et al. 2014). Der M. genioglossus ist der größte und am besten untersuchte dilatierende Muskel der oberen Atemwege. Er bildet den größten Teil der Zunge. Seine Kontraktion scheint notwendig und ausreichend zu sein, um die oberen Atemwege während des Schlafs offen zu halten (Jordan et al. 2009). In einer unkontrollierten Kohortenstudie zeigten sich signifikante Verbesserungen des AHI durch Upper-Airway Stimulation (Strollo et al. 2014).

2.7 Abgrenzung zu weiteren Schlafstörungen

Im Gegensatz zum obstruktiven Schlafapnoesyndrom, bei dem es aufgrund einer relativen Verengung der oberen Atemwege zu einem Sistieren oder einer Reduktion des Atemflusses kommt (Malhotra et al. 2002), liegt der zentralen Schlafapnoe eine temporäre Störung im pontomedullären Atmungszentrum zu Grunde (Javaheri et al. 2013). Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Häufig tritt eine zentrale Schlafapnoe bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz auf (Plenge et al. 2013), ein Aufenthalt in großer Höhe kann ebenfalls dafür ursächlich sein (Javaheri et al. 2013) oder in selteneren Fällen der chronische Gebrauch von Opioiden (Koehler et al. 2010).

Auch die CPAP-Therapie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe kann zum Auftreten von zentralen Apnoen führen (Hoffman et al. 2012). Dieses Phänomen wird als komplexe Schlafapnoe bezeichnet (Allam et al. 2007). Obwohl es verschiedene Hypothesen über Entstehungsmechanismen gibt, ist die genaue Pathophysiologie noch unbekannt (Hoffman et al. 2012).

Eine weitere Entität der den Schlaf beeinträchtigenden Krankheitsbilder, die gegen die schlafbezogenen Atmungsstörungen abzugrenzen ist, stellen die schlafbezogenen Bewegungsstörungen dar. Dazu zählen die periodischen Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Leg Movements in Sleep, PLM). Diese sind ein häufiger Befund in der Polysomnographie, ihre Prävalenz wird auf 4 - 11% der erwachsenen Bevölkerung geschätzt und steigt mit zunehmendem Alter an (Hornyak et al. 2006). Die PLM sind häufig mit dem Syndrom der unruhigen Beine (Restless Legs Syndrome, RLS) assoziiert, das im wachen Zustand auftritt, wird aber auch häufig bei Patienten mit Schlafapnoe beobachtet. Treten periodische Beinbewegungen im Schlaf bei Patienten mit Insomnie oder Hypersomnie auf, für die sich keine weitere Ursache (wie zum Beispiel ein Schlafapnoe-Syndrom) finden lässt, spricht man von Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) (Hornyak et al. 2006). Bei einem gemeinsamen Auftreten von PLM und obstruktiver Schlafapnoe scheint es nicht auszureichen, mit nasaler Überdruckbeatmung die Hypopnoen nach AASM zu behandeln. Wird der Druck weiter erhöht, um darüber hinausgehende Flow-Limitationen und die damit assoziierte Instabilität der Schlafarchitektur zu eliminieren, scheinen damit auch die PLM behandelt (Seo et al. 2012).

2.8 Therapieadhärenz

Entscheidend für den Therapieerfolg ist die Adhärenz der Patienten. Das Konzept der „Adhärenz“ steht für die Eigenverantwortlichkeit des Patienten, der Entscheidungen bezüglich seiner Gesundheit auf der Basis einer partnerschaftlichen Beziehung zwischen Arzt und Patient trifft. Es soll das früher gebräuchliche Konzept der „Compliance“ ersetzen, das Abhängigkeit des Patienten suggeriert und die Schuldfrage stellt (Gould et al. 2010). In vielen der hier zitierten Studien ist noch von „Compliance“ die Rede. Für die vorliegende Arbeit wurde jedoch der Begriff „Adhärenz“ gewählt.

Die obstruktive Schlafapnoe ist nicht heilbar, die Therapie nur symptomatisch. Diese muss lebenslang durchgeführt werden, um wirksam zu sein. In den letzten 25 Jahren wurden verschiedene neue Techniken entwickelt, um die CPAP-Therapie für die Patienten angenehmer zu gestalten, unter anderem der Einsatz von Rampen, die den Druck langsam steigern, um das Einschlafen zu erleichtern, und Luftbefeuchtern, die der häufig beklagten Trockenheit von Mund und Nase vorbeugen sollen. Auch das Zubehör, also die dazugehörigen Masken, wurde erheblich weiterentwickelt (Garvey et al. 2010).

In einer groß angelegten prospektiven Langzeitstudie zur Adhärenz, die Ende des letzten Jahrhunderts in Schottland durchgeführt wurde, nutzten nur knapp zwei Drittel der Patienten, denen CPAP verschrieben wurde, dieses nach 5 Jahren noch (McArdle et al. 1999). 4,5% lehnten die Therapie von vornherein ab, darunter überdurchschnittlich häufig Frauen und Raucher. Als Grund für die Aufgabe der Therapie wurde vor allem angeführt, dass subjektiv keine Vorteile davon verspürt wurden sowie Diskomfort. Patienten mit einer hohen Punktzahl im ESS (>10) und einem hohen AHI (>30/h) zeigten eine höhere Adhärenz. Dies lässt darauf schließen, dass vor allem Patienten, die deutliche Folgen des OSAS wie Tagesschläfrigkeit spüren, die CPAP-Therapie langfristig durchführen (McArdle et al. 1999). Da die Schlafapnoe allerdings auch bei subjektiver Beschwerdefreiheit gravierende Spätfolgen hat, sollte sie dringend therapiert werden. Daher ist es außerordentlich wichtig, die Adhärenz der Patienten zu fördern.

Dass die Langzeit-Adhärenz mit der Schwere der Schlafapnoe korreliert, zeigte sich ebenfalls in einer aktuellen retrospektiven Studie aus der Schweiz (Schoch et al. 2014). Hier nutzten nur 55% der Patienten ihr CPAP-Gerät nach 5 Jahren noch. Vor allem die

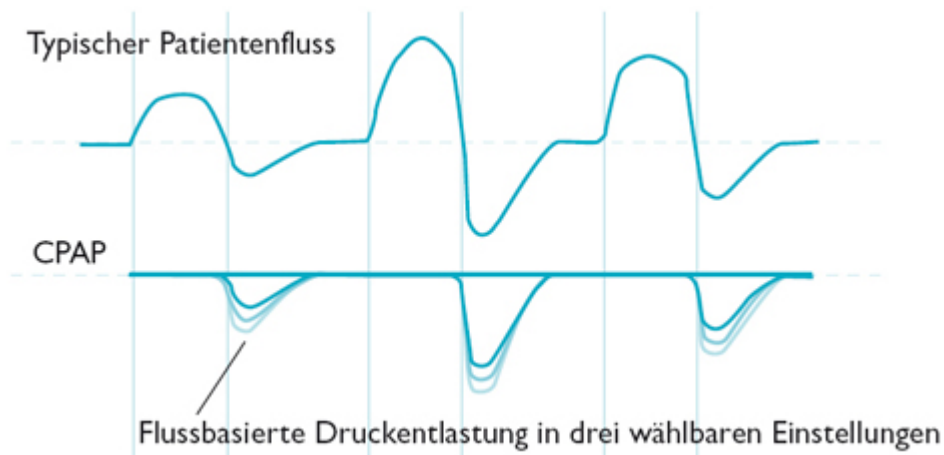
Höhe des ODI schien mit der Adhärenz zu korrelieren, ein Zusammenhang mit dem Geschlecht ließ sich nicht finden. Die Wahrscheinlichkeit, dass die Therapie abgebrochen wurde, lag zu Beginn am höchsten, nach 2-3 Jahren kam es nur noch selten zu Abbrüchen. Es wurde großer Aufwand betrieben, um die Adhärenz zu erhöhen: Die Hälfte der Patienten erhielt APAP-Geräte (s.u.) und Luftbefeuchter (Schoch et al. 2014).

Die Schweizer Studie sammelte Daten aus 10 Jahren (von 2001 bis 2011) und stellte dabei eine signifikant verbesserte Adhärenz in den letzten 2 Jahren der Durchführung fest. Diese wurde unter anderem auf die Tatsache zurückgeführt, dass in diesem Zeitraum die neuesten Maschinen genutzt wurden mit komfortableren Masken, leiserem Geräuschpegel und zusätzlichen Funktionen (Schoch et al. 2014).

2.9 Therapie mit vermindertem Druck während der Ausatmung

Ein Ansatzpunkt zur Erhöhung der Adhärenz ist es, den Komfort der Patienten während der Therapie zu erhöhen. Das Hauptproblem des obstruktiven Schlafapnoesyndroms besteht in einer Verengung der Atemwege während der Inspiration, zu Beginn der Expiration hingegen ist ein positiver Druck nicht nötig, da hier das Kollapsrisiko am geringsten ist (Nilius et al. 2006). Daher wurden spezielle Therapiemodi entwickelt, bei denen der Druck während der Expiration abgesenkt wird, um den Patienten die Ausatmung zu erleichtern (EPR, Expiratory Pressure Relief).

Einer dieser neuen Therapiemodi mit Druckabsenkung ist die C-Flex™-Technologie (Philips Respironics, Murrysville, Pennsylvania, USA). In Abbildung 1 sind in der unteren Kurve die Druckverläufe unter CPAP und C-Flex im direkten Vergleich aufgetragen. Wie zu erkennen ist, behält CPAP stets den voreingestellten Druck bei, wohingegen bei C-Flex der Druck während der Expiration um einige mbar abgesenkt wird. Dies soll eine natürlichere Ausatmung gewährleisten. Zum Vergleich ist im oberen Teil der Abbildung die Atemfluss (Flow)- Kurve bei Spontanatmung dargestellt. Wie aus der Graphik ersichtlich, kann zwischen drei verschiedenen Einstellungen der Druckentlastung gewählt werden (sogenannte Flex-Stufen), wobei die Flex-Stufe 3 der höchsten Druckabsenkung entspricht.



*Abbildung 1: Druckprofil CPAP und C-Flex (Quelle: Philips Homehealth)
 Kurve oben: Spontanatmung ohne Therapie, Kurve unten: durchgezogene Linie symbolisiert CPAP-Therapie, Druckabsenkungen entsprechen dem Druckverlauf bei einer Therapie mit dem C-Flex-Modus
 CPAP = Continuous positive airway pressure*

Dieser neue Therapiemodus wurde in mehreren Studien mit der herkömmlichen CPAP-Therapie verglichen (Nilius et al. 2006, Wenzel et al. 2007, Leidag et al. 2008, Marshall et al. 2008, Dolan et al. 2009, Pépin et al. 2009, Smith et al. 2009, Bakker et al. 2010): Beide Therapieformen zeigten bei Patienten mit schwerem OSAS eine signifikante Reduktion der Tagesschläfrigkeit sowie signifikante Verbesserungen von Vigilanz und Lebensqualität. Keine der beiden Therapien zeigte sich gegenüber der anderen überlegen (Bakker et al. 2010).

EPR führte in den meisten Studien auch nicht zu einer Verbesserung der Adhärenz (Nilius et al. 2006, Wenzel et al. 2007, Leidag et al. 2008, Marshall et al. 2008, Dolan et al. 2009, Smith et al. 2009, Bakker et al. 2010), nur eine Studie der Brown University (Rhode Island, USA) fand einen Unterschied in Form einer Mehrnutzung unter einer Therapie mit EPR (Aloia et al. 2005). Eine weitere Studie konnte nachweisen, dass Patienten, die ihre CPAP-Therapie nur sehr wenig nutzten, eine signifikant bessere Adhärenz zeigten, nachdem sie zu EPR wechselten (Pépin et al. 2009). Nach der Präferenz befragt, entschieden sich in zwei Studien signifikant mehr Patienten für EPR (Wenzel et al. 2007, Leidag et al. 2008), in einer dritten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Nilius et al. 2006).

Weitere Techniken zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe, die eine Druckmodifikation bieten, sind der Bi-level-Modus sowie das APAP. Das Bi-level PAP ermöglicht es, feste Drücke für Ein- und Ausatmung einzustellen, bietet niedrigeren

expiratorischen Druck und erleichtert somit die Atmungsarbeit während der Ausatmung (Smith et al. 2009). Beim automatisch titrierenden CPAP (Auto-CPAP, Automatic positive airway pressure, APAP) handelt es sich um eine Weiterentwicklung von CPAP, bei der mithilfe eines Algorithmus bei jedem Atemzug der erforderliche Beatmungsdruck ermittelt und an den jeweiligen Bedarf angepasst wird. (Chihara et al. 2013).

Eine weitere Möglichkeit, den Komfort zu steigern, bieten Befeuchter. Diese sollen Nebenwirkungen an den oberen Atemwegen durch den Einstrom kalter und trockener Luft verhindern wie die häufig beklagte Trockenheit von Nase und Mund (Smith et al. 2009).

Eine Metaanalyse der Cochrane Library untersuchte, ob Druckmodifikationen einen Einfluss auf die Adhärenz haben (Smith et al. 2009). Es wurden 45 Studien mit insgesamt 1874 Patienten in die Auswertung einbezogen. Bei allen handelte es sich um randomisierte kontrollierte Studien, in denen die Kontrollgruppe eine Therapie mit herkömmlichem CPAP erhielt. Die Analyse betrachtete die Auswirkungen von APAP, Bi-level, C-Flex und Luftbefeuchtern auf die Adhärenz. Bei den Studien zum APAP zeigte sich eine Mehrnutzung von APAP gegenüber CPAP um 0,21h/Nacht im Crossover-Design. Von den Autoren wurde bezweifelt, dass dies klinische Relevanz besitze. Die Studien mit parallelem Versuchsaufbau konnten keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Wurde nach der Präferenz gefragt, so entschied sich die Mehrheit der Patienten für den APAP-Modus. Beim Bi-level PAP ließen sich keine Unterschiede in der Nutzungsdauer feststellen, ebenso wenig in den 6 Studien zum C-Flex-Modus mit insgesamt 318 Patienten. Die Ergebnisse der Studien zu den Befeuchtern waren uneindeutig. Es konnte keine Aussage zugunsten eines der Therapiemodi getroffen werden (Smith et al. 2009).

2.10 Fragestellung

In der Zwischenzeit wurden weitere Therapiemodi entwickelt, die das Prinzip der Druckentlastung während der Expiration fortführen. Bei einem von diesen (im Folgenden genannt New Expiratory Pressure Relief, NEPR) ist der Druck während der Expiration insgesamt 2 mbar niedriger als während der Inspiration und bietet zusätzlich Flow-abhängige Druckabsenkung zu Beginn der Ausatmung. Damit unterscheidet er

sich deutlich von seinen EPR-Vorläufern. Die Druckabsenkung beginnt mit dem Anfang der Expiration und soll besonders sanft erfolgen. Es besteht Bedarf zu klären, ob dieser neue, veränderte Modus das OSAS genauso effektiv behandeln kann wie herkömmliches CPAP und wie dieser von den Patienten angenommen wird. Zu diesem Zweck wurde die folgende randomisierte Studie durchgeführt.

Primäres Ziel war es, den neuen Modus mit herkömmlichem CPAP zu vergleichen und zu klären, wie er sich auf den Apnoe-Hypopnoe-Index auswirkt.

Weitere Ziele und Endpunkte waren bezogen auf die schlafbezogene Atmung die Anzahl der obstruktiven, zentralen, gemischten und gesamten Apnoen/Stunde, der Hypopnoe-Index, die minimale O₂-Sättigung, der Entsättigungsindex (ODI) und die mittlere Herzfrequenz.

Bezüglich der Schlafarchitektur sollte erforscht werden, ob sich CPAP und NEPR hinsichtlich der Schlafdauer, Schlaffeizienz (Schlafzeit : Zeit im Bett), Anteil an den einzelnen Schlafstadien (N1, N2, N3 und REM) und der Anzahl der Arousals / Stunde unterscheiden (Gesamtarousals sowie unterteilt in Arousals bedingt durch schlafbezogene Atmungsstörungen (RERA), Bewegungsstörungen und periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLM)).

Zudem sollte herausgefunden werden, ob der NEPR-Modus von den Patienten als komfortabler empfunden wird als der CPAP-Modus und welche Einstellung bevorzugt wird.

3 Methodik

3.1 Studienablauf

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte und doppelt-verblindete Studie, die vom Mai 2011 bis zum Dezember 2012 mit 93 Patienten im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité, Campus Virchow-Klinikum durchgeführt wurde.

Die Zustimmung zur Durchführung der Studie wurde am 19. April 2010 vom Ethikausschuss 1 der Ethikkommission am Campus Charité - Mitte erteilt.

Für die Studie geeignete Patienten wurden vollständig über den Inhalt der Studie aufgeklärt und mussten anschließend ein Einverständnisformular unterzeichnen.

Bei den Patienten wurde eine Diagnostiknacht durchgeführt, in der mithilfe der PSG eine eventuell vorliegende obstruktive Schlafapnoe diagnostiziert werden sollte. Als Kriterien für den Verbleib in der Studie wurden unter anderem ein AHI von $> 15/h$ sowie mindestens 50% obstruktive Apnoen festgelegt. Patienten, die diese nicht erfüllten, wurden aus der Studie herausgenommen.

Anschließend erhielten die Studienteilnehmer die Standardbehandlung des Schlafmedizinischen Zentrums bei obstruktiver Schlafapnoe, bestehend aus einem tagsüber stattfindenden CPAP-Training bei einem Druck von 5 mbar sowie einer individuellen Maskenanpassung durch eine Fachkraft. In der Folgenacht wurde eine CPAP-Titration durchgeführt, also die Bestimmung des erforderlichen CPAP-Beatmungsdruckes für eine adäquate Behandlung des OSAS. Als erfolgreiche Titration wurde ein $AHI < 15/h$ festgelegt. Patienten, die während der Titration nicht adäquat behandelt werden konnten, wurden aus der Studie herausgenommen.

Die Studienteilnehmer wurden zudem aufgefordert, den Epworth Sleepiness Scale (ESS) auszufüllen, um einen Eindruck über ihre Tagesschläfrigkeit und Einschlafneigung bei monotonen Tätigkeiten zu gewinnen (siehe Abbildung 2). Der ESS rangiert von 0 bis zu 24 möglichen Punkten. ESS-Werte von über 10 sprechen für eine hohe Einschlafneigung (Johns 1991).

Epworth Sleepiness Scale

Wie leicht fällt es Ihnen, in folgenden Situationen einzuschlafen?

Gemeint ist nicht nur das Gefühl müde zu sein, sondern auch wirklich einzuschlafen. Die Frage bezieht sich auf das übliche tägliche Leben der vergangenen Wochen. Auch wenn Sie einige der beschriebenen Tätigkeiten in letzter Zeit nicht ausgeführt haben, versuchen Sie sich vorzustellen, welche Wirkung diese Tätigkeiten auf Sie gehabt hätten. Wählen Sie aus der folgenden Skala die für die entsprechende Frage am besten zutreffende Zahl:

0 = würde nie einschlafen 1 = würde kaum einschlafen 2 = würde möglicherweise einschlafen 3 = würde mit großer Wahrscheinlichkeit einschlafen (zutreffendes bitte ankreuzen)		0	1	2	3
1	Sitzen und Lesen				
2	Fernsehen				
3	Sitzen an einem öffentlichen Ort (z.B. Theater, Sitzung, Vortrag)				
4	Als Mitfahrer im Auto während einer Stunde ohne Halt				
5	Sich hinlegen um sich auszuruhen am Nachmittag, wenn es die Umstände erlauben				
6	Sitzen und mit jemandem sprechen				
7	Ruhig sitzen nach dem Mittagessen ohne Alkohol				
8	Im Auto beim Stop an einer Verkehrsampel während einigen Minuten				
Total					

Murray W Johns. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale, Sleep, 1991; 14 (6): 540-545).

Abbildung 2: Epworth Sleepiness Scale

Nach erfolgreicher Titration wurden die Studienteilnehmer mithilfe eines Computerprogramms in zwei verschiedene Studiengruppen randomisiert. Die Patienten in der Gruppe 1 erhielten in der insgesamt dritten Nacht (1. Studiennacht) eine herkömmliche CPAP-Therapie und in der vierten (2. Studiennacht) eine Therapie mit dem neuen NEPR-Modus, jeweils mit dem für sie in der Titrationsnacht bestimmten, individuell erforderlichen Beatmungsdruck. Bei der Gruppe 2 wurde in der 1. Studiennacht eine Therapie mit NEPR und in der 2. eine CPAP-Therapie durchgeführt. Es handelt sich beim Studiendesign folglich um ein Crossover-Modell, bei dem die teilnehmenden Patienten als ihre eigenen Kontrollen dienen.

Die Studienteilnehmer verbrachten insgesamt vier Nächte im Schlaflabor. Eine genaue Darstellung des Studienablaufs mit allen vier Nächten findet sich zur besseren Übersicht in Abbildung 3.

Während sämtlichen Nächten wurde eine komplette kardiorespiratorische Polysomnographie mit einem Alice ® 5 Diagnostics Sleep System (Philips Respironics) durchgeführt. Diese bestand aus:

- einem EEG aus 3 Ableitungen (F3 – M2, C3 – M2, O1 – M2)
- einem EOG bestehend aus 2 Elektroden am M. orbicularis oculi

- einem EMG des M. mentalis mit 2 Elektroden
- der Messung des Atemflusses mittels Flow-Sensor
- Messgurten an Abdomen und Thorax zur Erfassung der Atmungsexkursionen
- Pulsoxymetrie mittels Fingersensor
- Mikrophon am Kehlkopf zur Erfassung von Schnarchen
- einem 3-Punkt-EKG
- einem EMG des M. tibialis mit 2 Elektroden zur Erfassung von Beinbewegungen
- einem Lagesensor zur Messung der Körperposition
- einer Videoaufnahme der Nacht zur Beurteilung von schlafbezogenen Bewegungsstörungen.

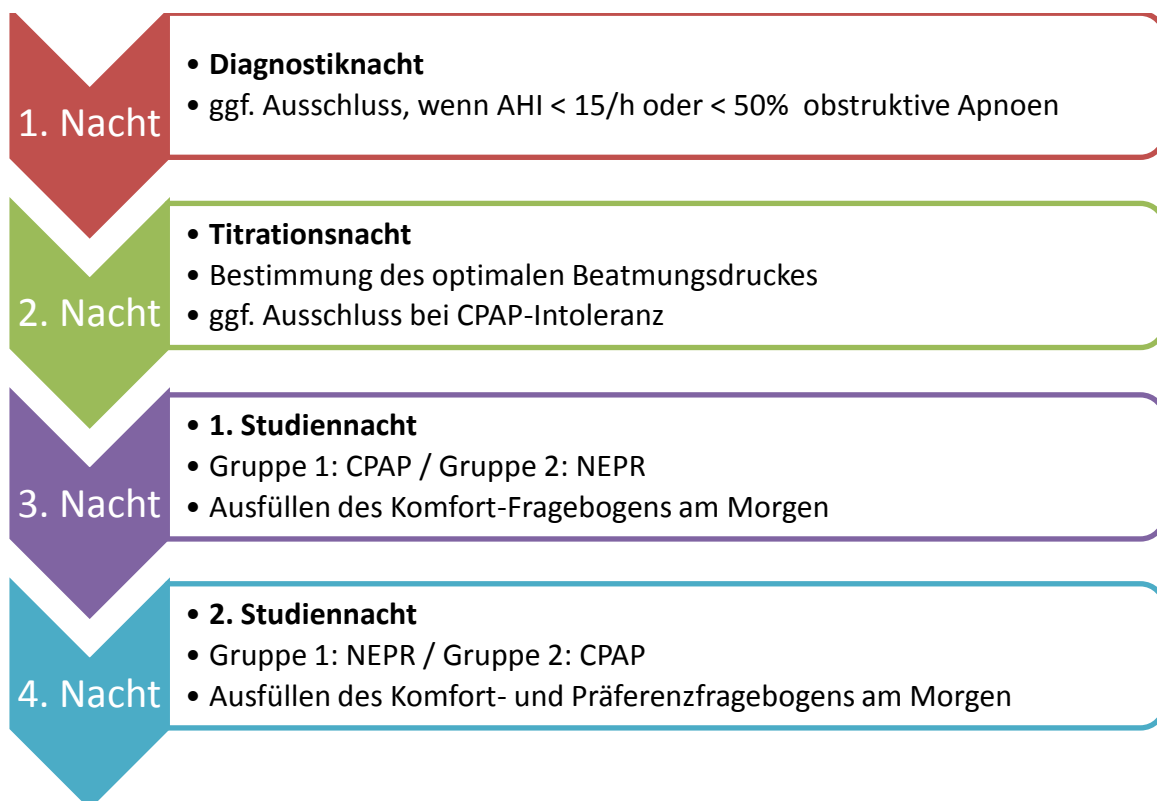


Abbildung 3: Studienablauf

ggf. = gegebenenfalls, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, h = Stunde (hour), CPAP = Continuous positive airway pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief

Die Auswertung erfolgte nach dem Scoring Manual der American Academy of Sleep Medicine (AASM) von 2007 (Iber et al. 2007). Die Hypopnoen wurden entsprechend der Variante B gescored, das heißt als Hypopnoen wurden mindestens 10 Sekunden dauernde Reduktionen des Flows um $\geq 50\%$ gewertet, sofern sie mit einer

Sauerstoffentsättigung von mehr als 3% oder einem Arousal einhergingen. Für das optionale Kriterium des Oxygen Desaturation Index (ODI) wurden hier Entsättigungen $\geq 4\%$ gewählt.

Sowohl die Patienten als auch die auswertenden Medizinisch-Technischen Angestellten waren verblindet, um die Wirksamkeit und den Komfort der Therapie vorurteilsfrei bewerten zu können. Zu diesem Zweck wurde für die Durchführung beider Studienächte das Therapiegerät System One REMstar Pro[®] (Philips Respironics) genutzt, das sowohl CPAP- als auch NEPR-Therapie generieren kann, um die Patienten anhand des Geräts keinerlei Unterschied sehen zu lassen.

Geräte-Komfort-Skala

Bitte geben Sie mit Hilfe der folgenden Skala an, als wie komfortabel Sie das Therapiegerät während der Nacht empfunden haben.

10=sehr komfortabel und 0=gar nicht komfortabel.



10 = sehr komfortabel

0 = gar nicht komfortabel.

Abbildung 4: Komfort-Fragebogen

Befragung zum bevorzugten Gerät

Bitte setzen Sie ein Häkchen in die Box für das Gerät, das Sie in den letzten beiden Nächten bevorzugt haben.

Gerät, dass in der 1. Nacht benutzt wurde

Gerät, dass in der 2. Nacht benutzt wurde

Ich bevorzuge keines der beiden Geräte. Beide scheinen gleich zu sein.

Abbildung 5: Präferenz-Fragebogen

Am Ende der dritten Nacht (1. Studiennacht) erhielten die Patienten einen Fragebogen mit einer visuellen Analogskala (VAS). Diese war 10 cm lang und zeigte ein zufriedenes Gesicht am oberen und ein unzufriedenes Gesicht am unteren Ende. Die Studienteilnehmer sollten ankreuzen, als wie komfortabel sie die Therapie der vorangegangenen Nacht empfunden hatten (siehe Abbildung 4). Am Ende der vierten Nacht (2. Studiennacht) erhielten die Patienten eine ebensolche Skala sowie einen Bogen mit der Frage, welche von beiden Nächten sie als angenehmer empfunden bzw. ob sie beide Nächte als gleich angenehm empfunden hätten (siehe Abbildung 5).

3.2 Der neue Therapiemodus

Bei dem neuen zu testenden Modus, der in dieser Studie mit dem herkömmlichen CPAP verglichen werden sollte, handelte es sich um eine Weiterentwicklung der C-Flex-Technologie, genannt C-Flex+™ (Philips Respironics, Murrysville, Pennsylvania, USA), die deutliche Unterschiede gegenüber ihren C-Flex-Vorläufern aufweist. Der expiratorische Druck ist 2 mbar niedriger als der inspiratorische, die Druckabsenkung beginnt gleichzeitig mit der Expiration und soll besonders sanft erfolgen.

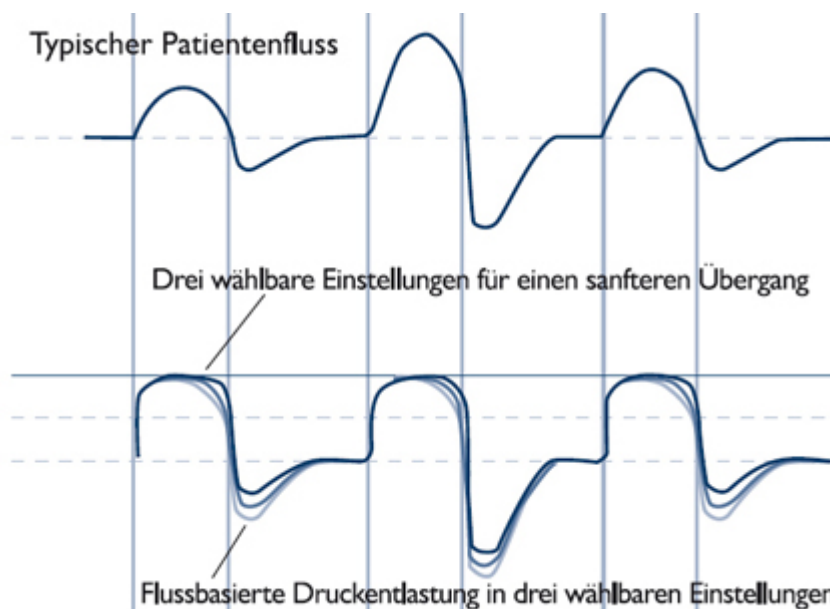


Abbildung 6: Druckprofil C-Flex+ (Quelle: Philips Homehealth)
 obere Kurve: Spontanatmung, untere Kurve: Druckkurve unter C-Flex+-Therapie, die durchgezogene Linie symbolisiert eine CPAP-Therapie mit gleichem voreingestelltem Druck

Abbildung 6 zeigt den Druckverlauf im C-Flex+-Modus. In der oberen Kurve sieht man zur Veranschaulichung den Flow-Verlauf bei Spontanatmung, in der unteren wird der festeingestellte CPAP-Druck als gerade, durchgezogene Linie dargestellt. Die wellenförmige, etwas dickere Linie zeigt den Druckverlauf unter C-Flex+-Therapie. Wie zu erkennen ist, wird der Druck während der Expiration von vornherein stärker abgesenkt als während einer Therapie mit C-Flex (vergleiche Abbildung 1), befindet sich also nur während des Peaks zum Zeitpunkt der Inspiration auf dem eingestellten Druckniveau. Im Gegensatz zu einer Bi-level-Therapie, bei der es festeingestellte in- und expiratorische Drücke gibt, befindet sich der Druck jedoch bereits vor Beginn der Inspiration wieder auf dem gewünschten therapeutischen Druckniveau. Wie in der Graphik dargestellt, kann auch hier zwischen drei verschiedenen Einstellungen der Druckentlastung gewählt werden. In unserer Studie wurde bei allen Patienten die höchste Stufe (Flex-Stufe 3) verwendet.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Kriterien für einen Einschluss in die Studie waren

- Nachweis einer obstruktiven Schlafapnoe innerhalb der letzten 14 Tage durch eine PSG mit einem AHI > 15/h und > 50% obstruktiven Apnoen
- ein Mindestalter von 21 Jahren
- der Patient ist körperlich und geistig in der Lage, seine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zu geben
- der Patient ist körperlich und geistig in der Lage, den Instruktionen des Untersuchers bezüglich des Therapiegeräts und der Teilnahme an der Studie nachzukommen.

Ausschlusskriterien für eine Teilnahme an der Studie waren

- CPAP-Intoleranz während der Tagesübung
- Versagen der CPAP-Therapie, das OSAS während der Titrationsnacht adäquat zu behandeln (AHI \geq 15/h unter dem bestimmten optimalen Druck)

- Kontraindikationen gegen eine PAP-Therapie wie akute Infektionen der oberen Atemwege, Enzephalitis, Sinusitis, Mittelohrentzündung oder Operationen der oberen Atemwege, der Nase, der Sinus oder des Mittelohres innerhalb der letzten 90 Tage
- Unbehandelte Schlafstörungen außer OSAS wie z.B. Insomnie, Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLM) / Restless Legs Syndrom (RLS)
- Behandelte Insomnie
- Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten, Sedativa oder Medikamenten, die den Schlaf beeinträchtigen
- Vorliegende Erfahrungen mit PAP-Therapie
- Akute Dermatitis oder andere Hautläsionen sowie Traumata, die einer Maskennutzung im Wege stehen
- Wunsch des Patienten, nicht (mehr) an der Studie teilzunehmen
- Teilnahme an einer anderen klinischen Studie innerhalb der letzten 4 Wochen
- Schichtarbeit.

3.4 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm IBM® SPSS® Statistics Version 21 durchgeführt. Da die Verteilung der Population unbekannt war und nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden die Berechnungen des Signifikanzniveaus zwischen den einzelnen Nächten mithilfe des einseitigen Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Tests für zwei verbundene Stichproben durchgeführt. Der Vergleich zwischen einzelnen Subgruppen wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests für zwei unverbundene Stichproben berechnet. Beim Vergleich der Präferenzen kam der Chi-Quadrat-Test zum Einsatz.

Das Signifikanzniveau gibt an, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, dass die Nullhypothese gilt, also die Annahme, die Unterschiede zwischen beiden Messreihen seien nur durch Zufall bedingt. Als Grenze für ein signifikantes Ergebnis wurde ein p-Wert von 0,05 festgelegt. Die Aussage $p < 0,05$ bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass das Ergebnis allein durch Zufall entstanden ist, unter 5% liegt. Ob ein Ergebnis

signifikant ist, hängt nicht unwesentlich von der Fallzahl ab. Wenn diese hoch genug ist, können sogar kleine Unterschiede signifikant werden.

4 Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

93 Patienten, 14 Frauen und 79 Männer, wurden in die Studie eingeschlossen, 60 davon durchliefen sie komplett (12 Frauen und 48 Männer).

33 Patienten verließen aus unterschiedlichen Gründen die Studie: Bei 15 Patienten stellte sich in der Diagnostiknacht heraus, dass bei ihnen weniger als 50% obstruktive Apnoen vorlagen, 6 weitere Patienten wiesen einen AHI von weniger als 15/h auf, somit waren wesentliche Einschlusskriterien nicht erfüllt. Die restlichen Patienten erfüllten diese zwar, 4 ließen sich jedoch nicht erfolgreich titrieren, zeigten also trotz optimalem Beatmungsdruck einen AHI von mehr als 15/h. 6 Patienten wünschten, aus der Studie herausgenommen zu werden. Ein weiterer Patient litt an akuter Rhinitis, die sich während der Titrationsnacht verschlechterte, sodass er nach ärztlicher Empfehlung von der Studie ausgeschlossen wurde. Bei einem weiteren Patienten lagen aufgrund technischer Probleme keine Daten der Diagnostiknacht vor, sodass er bei den Berechnungen nicht berücksichtigt wurde. In Abbildung 7 sind die Häufigkeiten der einzelnen Gründe für das Herausfallen aus der Studie graphisch aufgetragen.

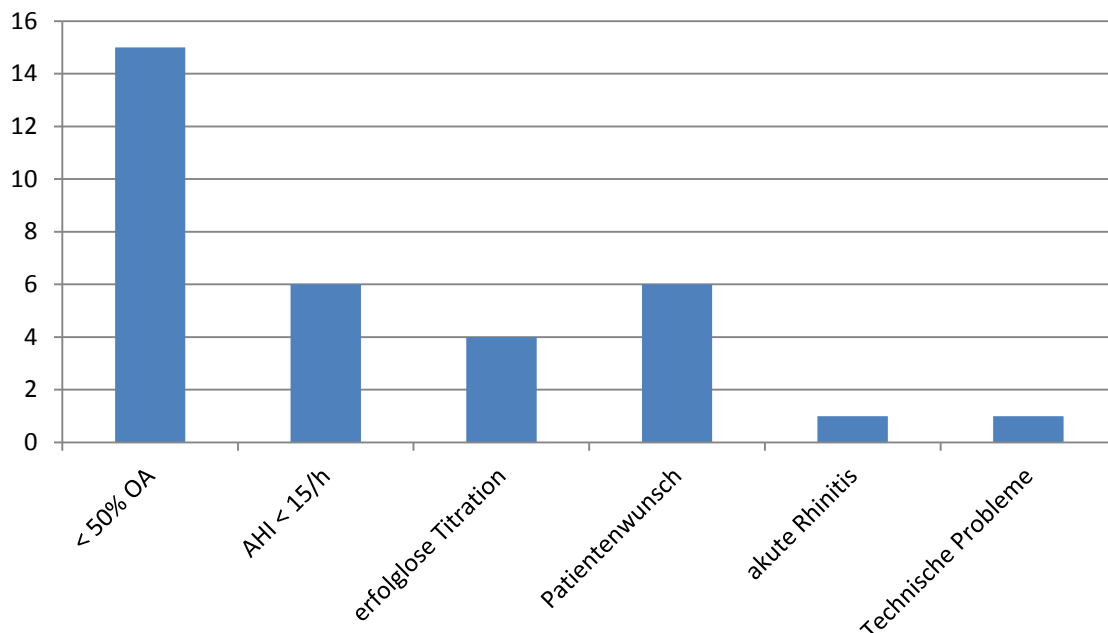


Abbildung 7: Gründe für das Ausscheiden aus der Studie

OA = Obstruktive Apnoen, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, h = Stunde (hour)

Die statistischen Berechnungen erfolgten mit den Daten der 60 Patienten, die beide Studienächte (also insgesamt 4 Nächte) absolviert haben. Eine genauere Charakterisierung der Studienpopulation findet sich auf den folgenden Seiten: In Tabelle 1 sind einige Messgrößen dargestellt, die Abbildungen 8 bis 11 zeigen die Häufigkeitsverteilungen von Alter, BMI, AHI in der Diagnostiknacht und Punkten im ESS in der Studienpopulation.

Tabelle 1: Charakteristika des Studienkollektivs

Variablen	MW ± StAbw
Alter	52,6 ± 10,1 Jahre
Größe	176,8 ± 10,0 cm
Gewicht	100,9 ± 20,1 kg
BMI	32,1 ± 4,7 kg/m ²
Halsumfang	43,2 ± 4,3 cm
Taillenumfang	115,3 ± 14,4 cm
Hüftumfang	113,0 ± 10,2 cm
ESS	12,2 ± 5,6 Punkte

MW = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung, BMI = Body-Mass-Index, ESS = Epworth Sleepiness Scale

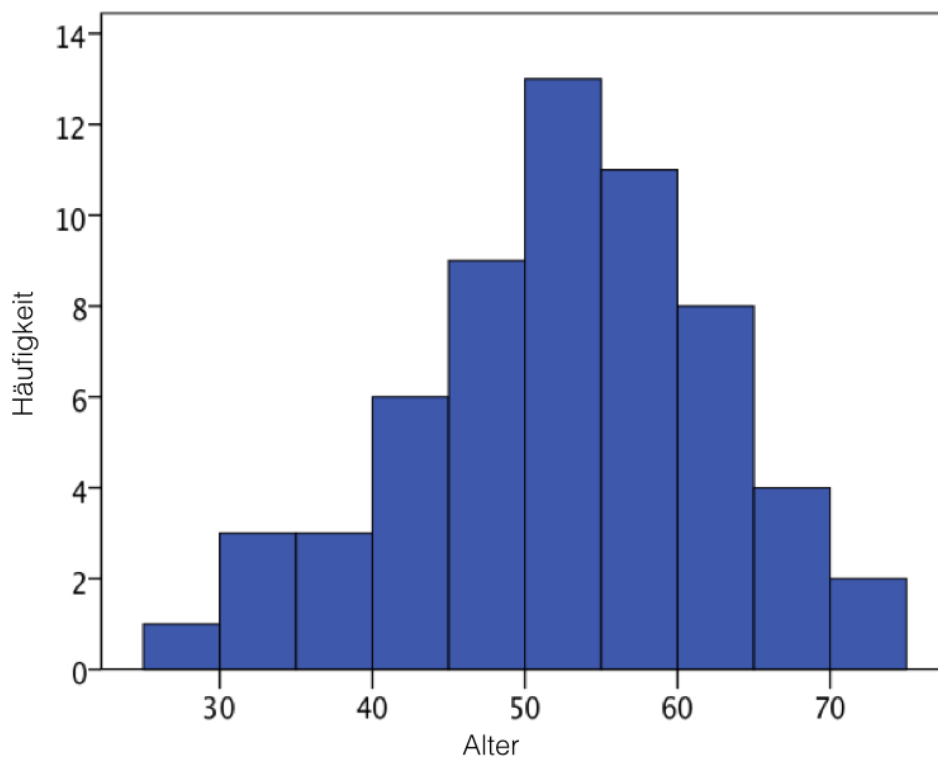


Abbildung 8: Altersverteilung

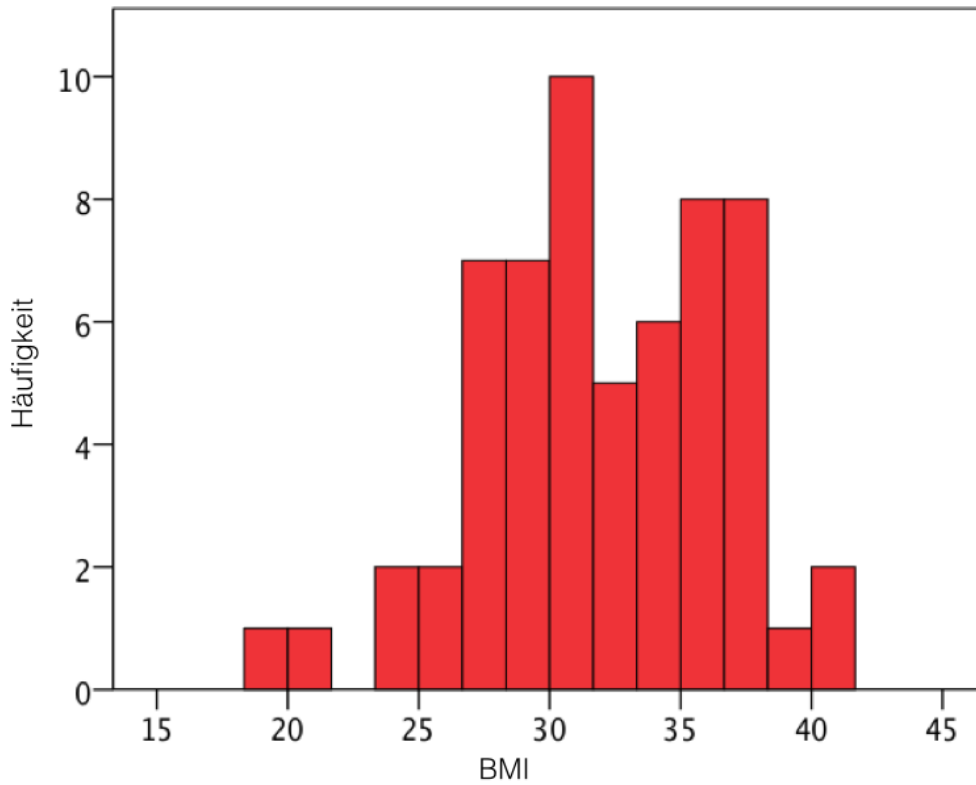


Abbildung 9: Verteilung des Body-Mass-Index (BMI)

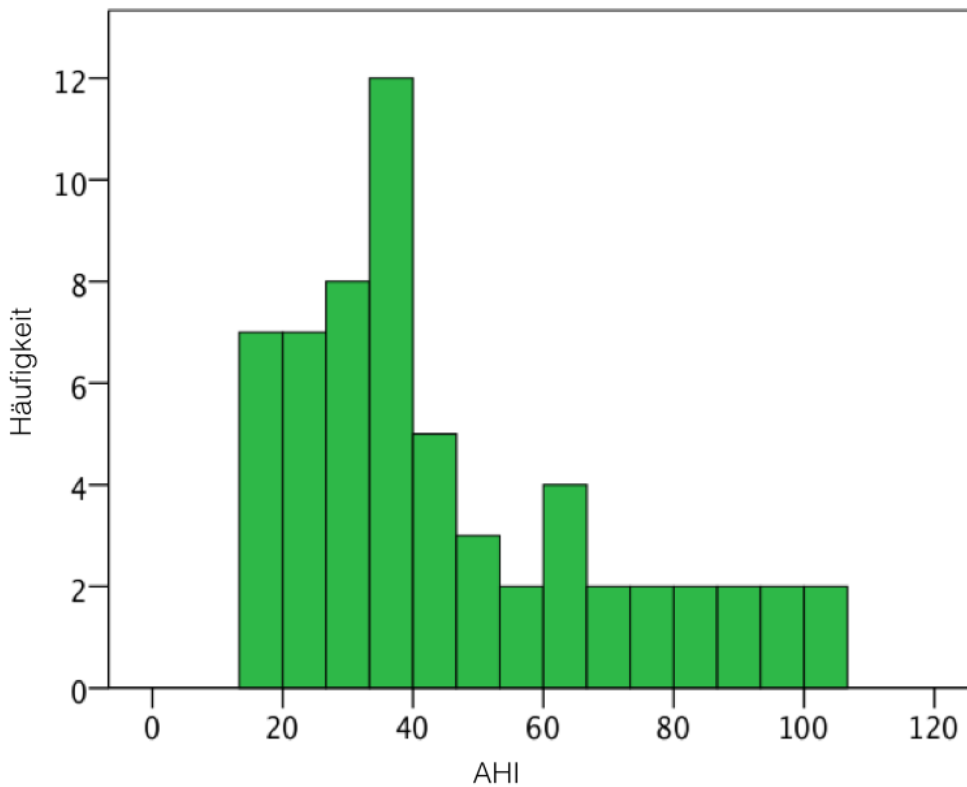


Abbildung 10: Verteilung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in der Diagnostiknacht

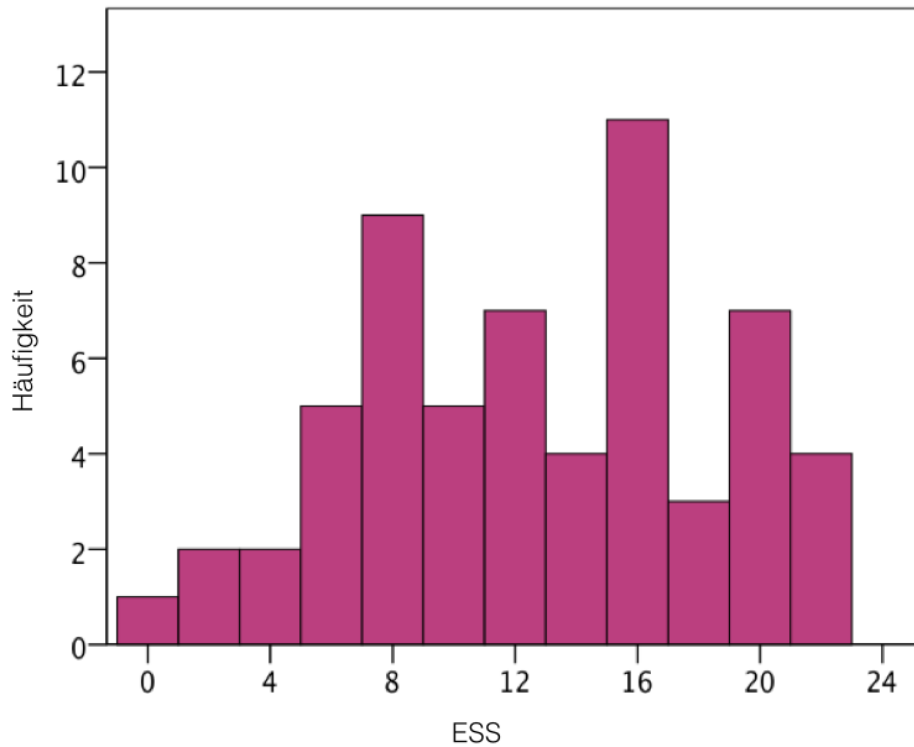


Abbildung 11: Punktzahlen im Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Subjektive Schläfrigkeit)

Der durchschnittliche optimale Beatmungsdruck betrug $8,7 \pm 1,5$ mbar. Die genaue Verteilung der optimalen Beatmungsdrücke lässt sich aus Abbildung 12 ersehen. Hierbei ist zu beachten, dass bei drei Patienten der Druck während der drei Therapienächte im Nachhinein nicht mehr zu eruieren war, sodass im Diagramm nur die restlichen 57 Patienten mit bekannten Drücken aufgeführt sind.

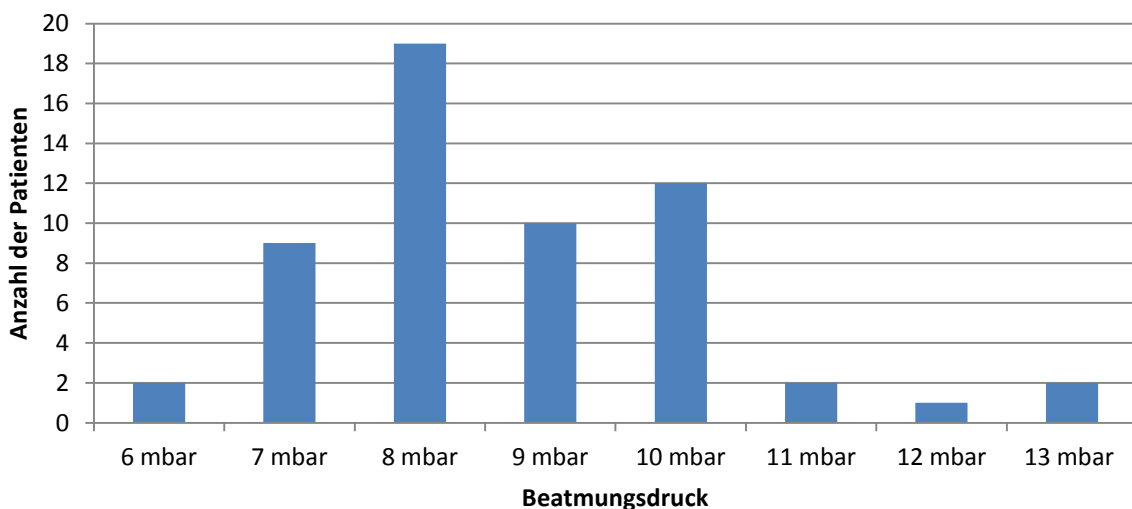


Abbildung 12: Häufigkeitsverteilung der optimalen Beatmungsdrücke

4.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Bezüglich der Parameter, die die Atmung charakterisieren, gab es eindeutige Ergebnisse. Sowohl CPAP als auch NEPR führten zu signifikant besseren Werten als während der Diagnostiknacht gemessen wurden. In den folgenden Tabellen (Tabelle 2 und Tabelle 3) sind die Werte aus den Therapienächten mit CPAP und NEPR jeweils verglichen mit der Diagnostiknacht unter Angabe des Signifikanzniveaus aufgeführt. Hierbei ist zu beachten, dass bei drei Patienten aus der Diagnostiknacht sowie bei einem Patienten aus der Nacht mit CPAP-Beatmung die Werte der durchschnittlichen Herzfrequenz fehlten, sodass diese vier Patienten komplett aus den Berechnungen zur Herzfrequenz herausgenommen wurden. Alle Daten zur durchschnittlichen Herzfrequenz beziehen sich also auf nur 56 der 60 Patienten. Des Weiteren fehlten die SpO₂ (Sauerstoffsättigungs) - Werte eines Patienten aus der Diagnostiknacht, sodass dieser aus sämtlichen Berechnungen der minimalen Sättigung und des Entsättigungsindex herausgenommen wurde und die Werte folglich auf den Daten der verbliebenen 59 Patienten basieren.

Tabelle 2: Vergleich von Diagnostiknacht und CPAP-Nacht in Mittelwerten und Standardabweichung

Parameter	Diagnostik	CPAP	Signifikanz
AI	34,3 ± 26,4	1,4 ± 1,6	p < 0,001
OAI	28,9 ± 22,7	0,7 ± 1,3	p < 0,001
CAI	2,2 ± 3,7	0,7 ± 0,8	p < 0,001
MAI	3,1 ± 6,2	0,0 ± 0,1	p < 0,001
HI	11,3 ± 8,2	1,7 ± 3,2	p < 0,001
AHI	45,5 ± 24,6	3,0 ± 4,2	p < 0,001
Min Sat in %	76,3 ± 10,2	90,5 ± 5,4	p < 0,001
ODI	35,6 ± 24,4	2,9 ± 3,7	p < 0,001
Mittlere HF	72,8 ± 10,6	70,8 ± 10,1	p = 0,015

CPAP= Continuous Positive Airway Pressure, AI = Apnoe-Index, OAI = Index der obstruktiven Apnoen (Obstructive-Apnea-Index), CAI = Index der zentralen Apnoen (Central-Apnea-Index), MAI = Index der gemischten Apnoen (Mixed-Apnea-Index), HI = Hypopnoe-Index, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, Min Sat = Minimale Sättigung (Minimal Saturation), ODI = Entsättigungen≥4%/Stunde (Oxygen Desaturation Index), HF = Herzfrequenz

Tabelle 3: Vergleich zwischen Diagnostiknacht und Therapie mit NEPR

Parameter	Diagnostik	NEPR	Signifikanz
AI	34,3 ± 26,4	0,6 ± 0,9	p < 0,001
OAI	28,9 ± 22,7	0,1 ± 0,3	p < 0,001
CAI	2,2 ± 3,7	0,4 ± 0,8	p < 0,001
MAI	3,1 ± 6,2	0,0 ± 0,1	p < 0,001
HI	11,3 ± 8,2	2,3 ± 3,6	p < 0,001
AHI	45,5 ± 24,6	2,9 ± 3,9	p < 0,001
Min Sat in %	76,3 ± 10,2	89,9 ± 4,0	p < 0,001
ODI	35,6 ± 24,4	4,2 ± 5,1	p < 0,001
Mittlere HF	72,8 ± 10,6	73,2 ± 10,9	p = 0,3585 (n.s.)

NEPR = New Expiratory Pressure Relief, AI = Apnoe-Index, OAI = Index der obstruktiven Apnoen (Obstructive-Apnea-Index), CAI = Index der zentralen Apnoen (Central-Apnea-Index), MAI = Index der gemischten Apnoen (Mixed-Apnea-Index), HI = Hypopnoe-Index, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, Min Sat = Minimale Sättigung (Minimal Saturation), ODI = Entsättigungen $\geq 4\%$ /Stunde (Oxygen Desaturation Index), HF = Herzfrequenz, n.s. = nicht signifikant

Wie sich aus den beiden Tabellen (Tabelle 2 und Tabelle 3) entnehmen lässt, führen sowohl CPAP als auch NEPR zu einer signifikanten Verbesserung der Anzahl gesamter Apnoen/Stunde, obstruktiver Apnoen/Stunde, zentraler Apnoen/Stunde, gemischter Apnoen/Stunde sowie Hypopnoen/Stunde. Bei beiden Therapieformen kam es zu einer signifikanten Verbesserung des AHI, die minimale Sättigung lag signifikant höher und es traten signifikant weniger Entsättigungen $\geq 4\%$ /Stunde im Vergleich zur Diagnostiknacht auf. Der einzige wesentliche Unterschied bestand darin, dass es bei einer Therapie mit CPAP zusätzlich zu einer signifikanten Senkung der durchschnittlichen Herzfrequenz kam, bei NEPR nicht.

Als nächstes wurde ein direkter Vergleich zwischen den Ergebnissen einer Therapie mit CPAP und einer Therapie mit NEPR durchgeführt.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Indizes der Gesamtapnoen, obstruktiven Apnoen, zentralen und gemischten Apnoen, die bei NEPR signifikant niedriger waren als unter einer Therapie im CPAP-Modus.

Tabelle 4: Vergleich zwischen CPAP- und NEPR- Modus

Parameter	CPAP	NEPR	Signifikanz
AI	1,4 ± 1,6	0,6 ± 0,9	p < 0,001
OAI	0,7 ± 1,3	0,1 ± 0,3	p < 0,001
CAI	0,7 ± 0,8	0,4 ± 0,8	p = 0,017
MAI	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,1	p = 0,0305
HI	1,7 ± 3,2	2,3 ± 3,6	p=0,0695 (n.s.)
AHI	3,0 ± 4,2	2,9 ± 3,9	p=0,089 (n.s.)
Min Sat in %	90,5 ± 5,4	89,9 ± 4,0	p=0,063 (n.s.)
ODI	2,9 ± 3,7	4,2 ± 5,1	p = 0,002
Mittlere HF	70,8 ± 10,1	73,2 ± 10,9	p = 0,022

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief, AI = Apnoe-Index, OAI = Index der obstruktiven Apnoen (Obstructive-Apnea-Index), CAI = Index der zentralen Apnoen (Central-Apnea-Index), MAI = Index der gemischten Apnoen (Mixed-Apnea-Index), HI = Hypopnoe-Index, n.s. = nicht signifikant, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, Min Sat = Minimale Sättigung (Minimal Saturation), ODI = Entsättigungen ≥ 4%/Stunde (Oxygen Desaturation Index), HF = Herzfrequenz

Entsättigungen ≥ 4%/Stunde traten allerdings unter NEPR signifikant häufiger auf als unter CPAP. Des Weiteren war die durchschnittliche Herzfrequenz unter CPAP signifikant niedriger als unter NEPR-Therapie. Bezüglich der Anzahl an Hypopnoen/Stunde sowie der minimalen Sättigung gab es keine signifikanten Unterschiede, jedoch einen Trend, dass unter CPAP weniger Hypopnoen/Stunde auftraten und die minimale Sättigung entsprechend höher lag (jeweils p < 0,07). In Tabelle 4 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der die Atmung charakterisierenden Parameter unter CPAP- und NEPR- Therapie jeweils mit Angabe des Signifikanzniveaus aufgeführt. In den Abbildungen 14 bis 18 sind signifikante Unterschiede zwischen beiden Therapiemodi als Boxplots dargestellt.

Der AHI betrug im untherapierten Zustand während der Diagnostiknacht im Mittel 45,5/h ± 24,6/h, während der Therapienacht mit CPAP 3,0/h ± 4,2/h und während der Nacht mit NEPR-Therapie 2,9/h ± 3,9/h. Es ist also im Vergleich zur Diagnostiknacht sowohl bei CPAP als auch bei NEPR zu einer signifikanten Verbesserung des AHI gekommen (jeweils p < 0,001). Der Unterschied zwischen den AHI-Werten beider Studienächte ist

nicht signifikant ($p=0,089$). Ein Vergleich zwischen Diagnostik-, CPAP- und NEPR-Nacht ist in Abbildung 13 dargestellt.

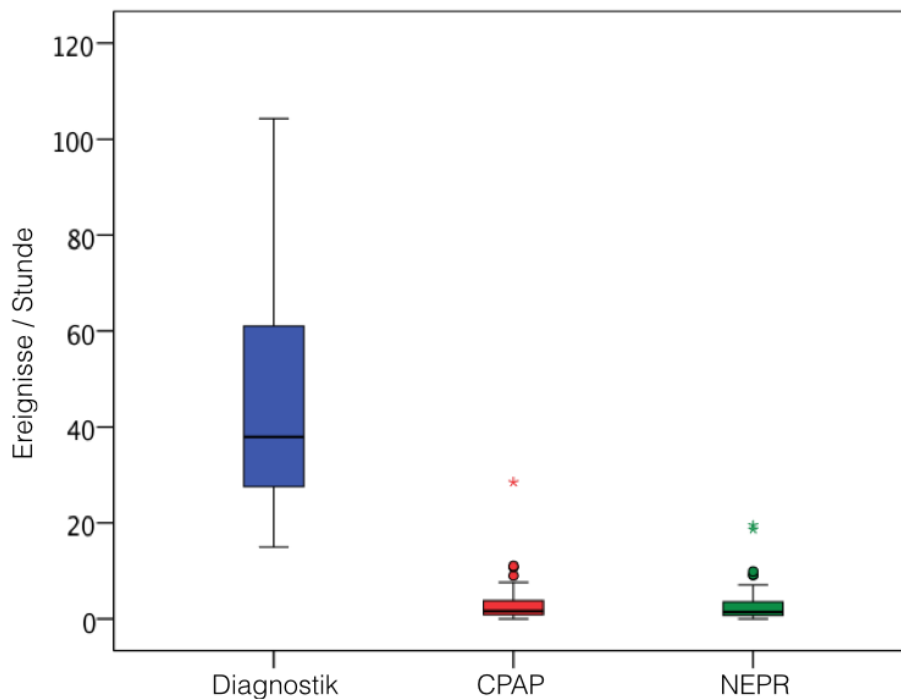


Abbildung 13: Vergleich des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (jeweils $p<0,001$ gegenüber der Diagnostiknacht)
 CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief

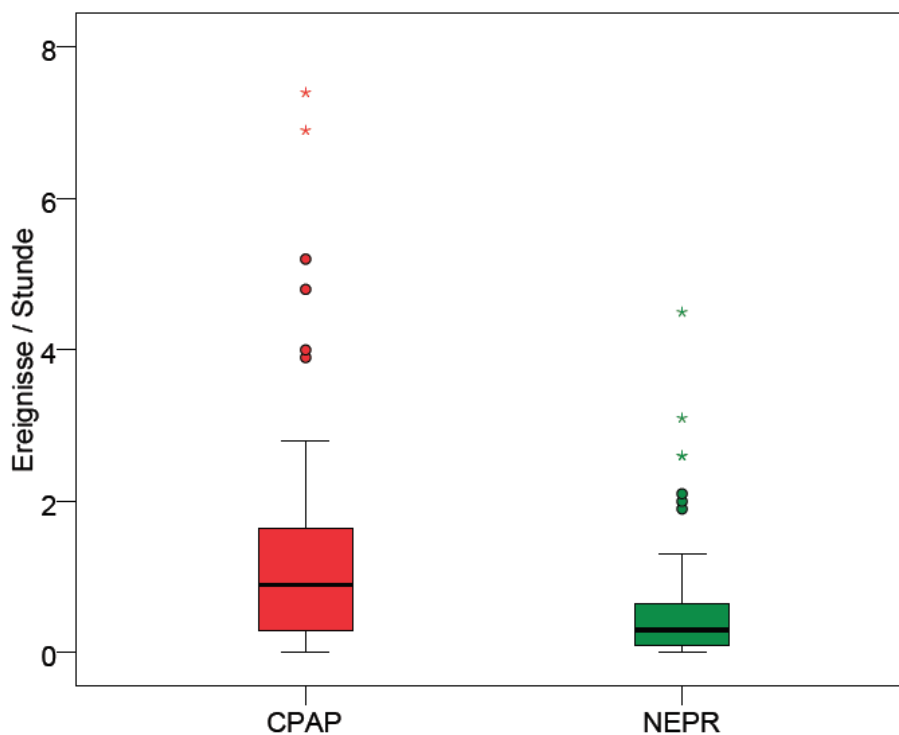


Abbildung 14: Vergleich des Apnoe-Index (AI) ($p<0,001$)
 CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief

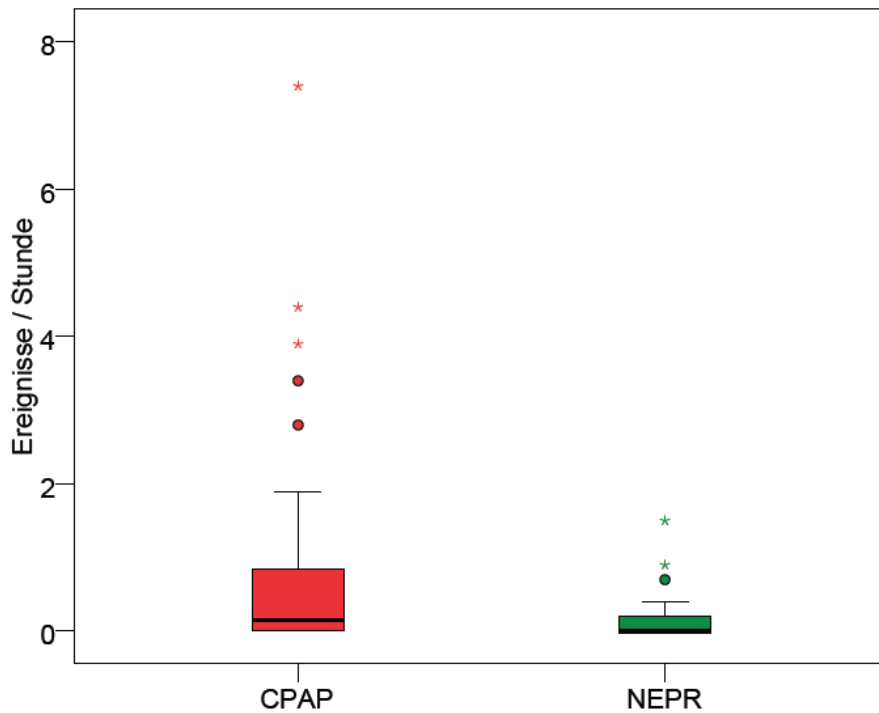


Abbildung 15: Vergleich des Index der obstruktiven Apnoen (Obstructive Apnea Index, OAI) ($p < 0,001$)
 CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief

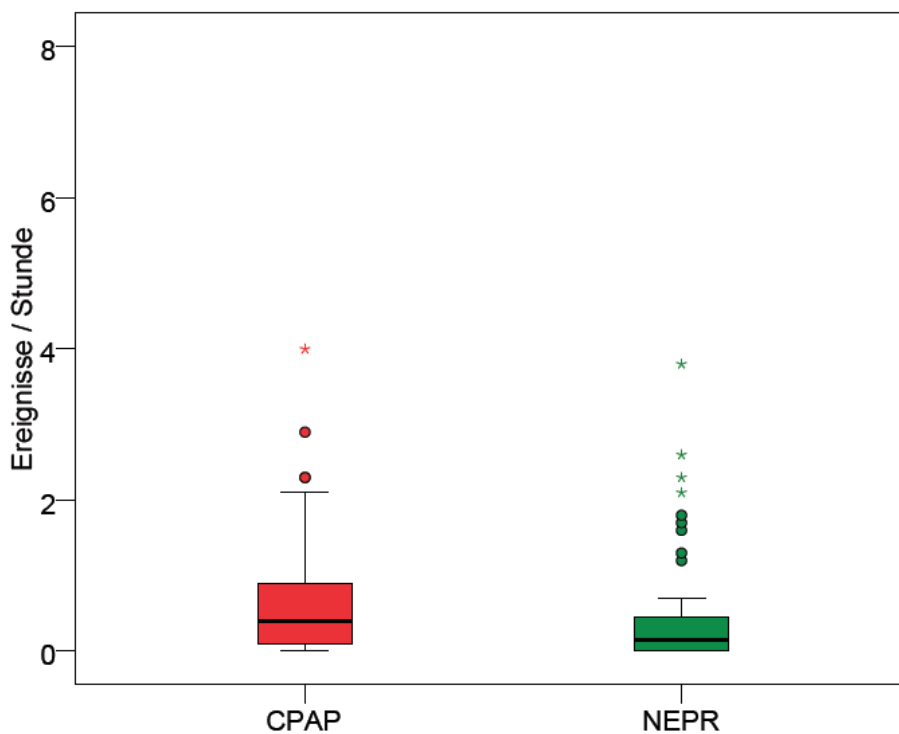


Abbildung 16: Vergleich des Index der zentralen Apnoen (Central Apnea Index, CAI) ($p = 0,017$)
 CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief

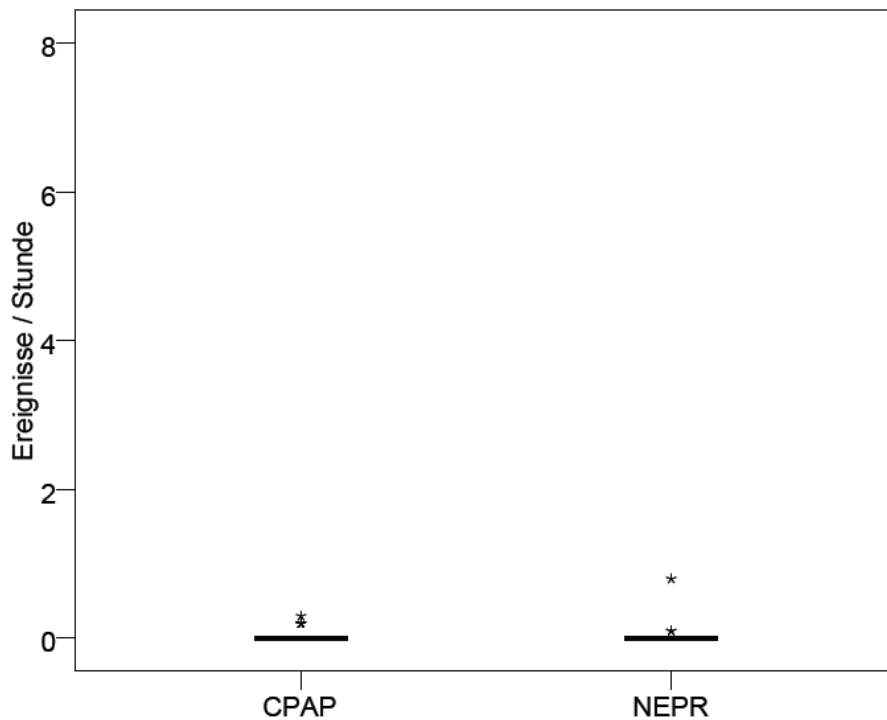


Abbildung 17: Vergleich des Index der gemischten Apnoen (Mixed apnea index, MAI) ($p=0,0305$)
 CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief

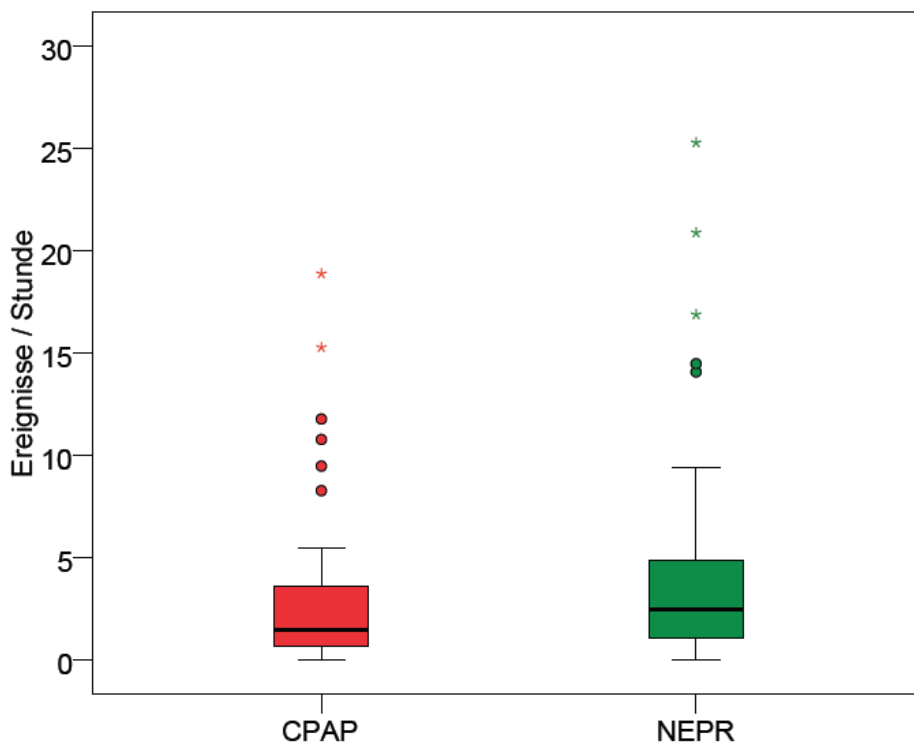


Abbildung 18: Vergleich des Sauerstoffentsättigungsindex $\geq 4\%$ (Oxygen Desaturation Index, ODI) ($p=0,002$)
 CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief

4.3 Schlafarchitektur und Arousals

Tabelle 5: Schlafarchitektur und Arousals in den Studiennächten, jeweils Mittelwert und Standardabweichung

Parameter	CPAP	NEPR	Signifikanz
Schlafzeit in min	368,2 ± 50,7	373,2 ± 49,0	p = 0,1185 (n.s.)
Schlafeffizienz in %	85,2 ± 8,6	86,0 ± 8,4	p = 0,1885 (n.s.)
N 1 in %	18,5 ± 9,6	16,5 ± 9,9	p = 0,004
N 2 in %	40,2 ± 10,9	40,3 ± 12,2	p = 0,4545 (n.s.)
N 3 in %	21,8 ± 8,3	22,073 ± 9,6	p = 0,339 (n.s.)
REM in %	19,5 ± 7,3	21,1 ± 5,5	p = 0,0535 (n.s.)
Arousals/h	12,9 ± 7,2	15,4 ± 11,3	p = 0,1295 (n.s.)
RERA/h	0,9 ± 1,7	1,3 ± 2,1	p = 0,062 (n.s.)
Movement Arousals/h	4,3 ± 4,4	5,4 ± 7,9	p = 0,0665 (n.s.)
PLM Arousals/h	2,5 ± 3,8	3,7 ± 7,4	p = 0,079 (n.s.)

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief, n.s. = nicht signifikant, N = NREM, Non Rapid Eye Movement (-Schlafstadium), REM = Rapid Eye Movement (-Schlafstadium), h = Stunde (hour), RERA = Respiratory Effort-Related Arousal, PLM = Periodische Beinbewegungen (Periodic Leg Movements)

Wie aus Tabelle 5 zu ersehen ist, ergibt sich zwischen der Therapie mit CPAP und NEPR bezogen auf objektive Schlafparameter nur ein einziger signifikanter Unterschied und zwar bezüglich des Leichtschlafstadiums N1. Mit durchschnittlich 18,5 ± 9,6% im CPAP-Modus verglichen mit 16,5 ± 9,9% im NEPR-Modus verbrachten die Studienteilnehmer einen signifikant höheren Anteil der Schlafzeit im leichten Schlafstadium N1 (p = 0,004). Es zeigte sich ein Trend zu einem höheren Anteil an REM-Schlaf während einer Therapie mit NEPR (p<0,06). Die durchschnittlichen Anteile an den jeweiligen Schlafstadien unter CPAP- und NEPR-Therapie sind in den Diagrammen in Abbildung 19 dargestellt.

Bezüglich der Schlafzeit und der Schlafeffizienz zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Therapiemodi. Auch die Arousalwertung, jeweils Anzahl an Gesamtarousals/Stunde sowie aufgeteilt nach Arousals bedingt durch Atmungsstörungen (Respiratory Effort-Related Arousals, RERA), durch Bewegungsstörungen (Movement Arousals) sowie durch Periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic Leg Movements, PLM) ergab keine signifikanten Unterschiede

zwischen CPAP und NEPR. Es zeigten sich jedoch Trends zu einer höheren Anzahl an respiratorischen und bewegungsbedingten Arousals/Stunde unter NEPR (jeweils $p < 0,07$).

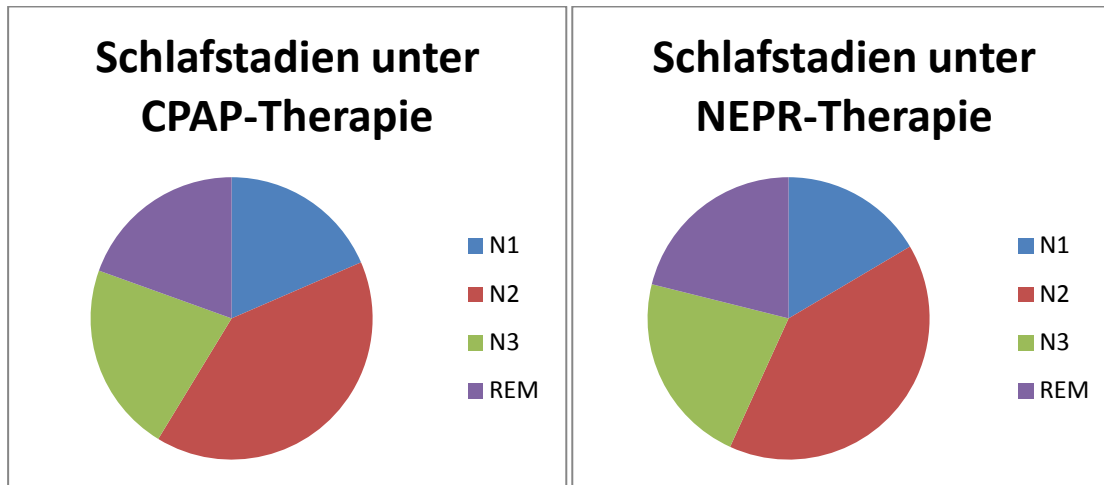


Abbildung 19: Anteile der einzelnen Schlafstadien in Prozent (Mittelwerte), CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief, N = NREM, Non Rapid Eye Movement (-Schlafstadium), REM = Rapid Eye Movement (-Schlafstadium)

4.4 Komfort

Im Präferenz-Fragebogen (siehe Abbildung 5) bevorzugten 39 Patienten (65%) die NEPR-Nacht, 12 Patienten (20%) die CPAP-Nacht, und 9 (15%) empfanden keinen Unterschied zwischen beiden Nächten ($p < 0,001$). Die Häufigkeitsverteilung der Präferenzen ist in Abbildung 20 dargestellt.

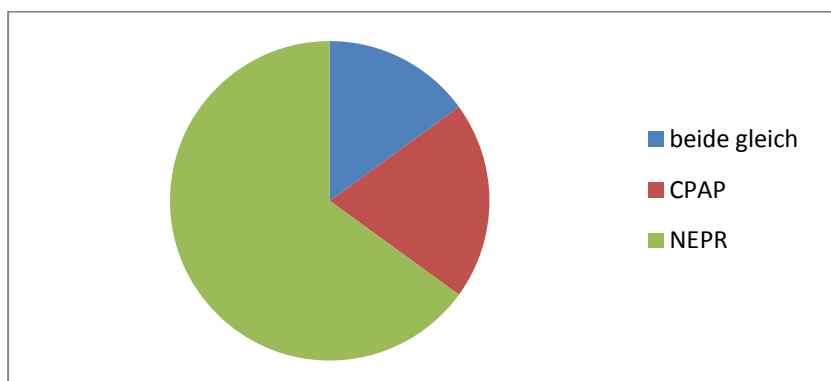
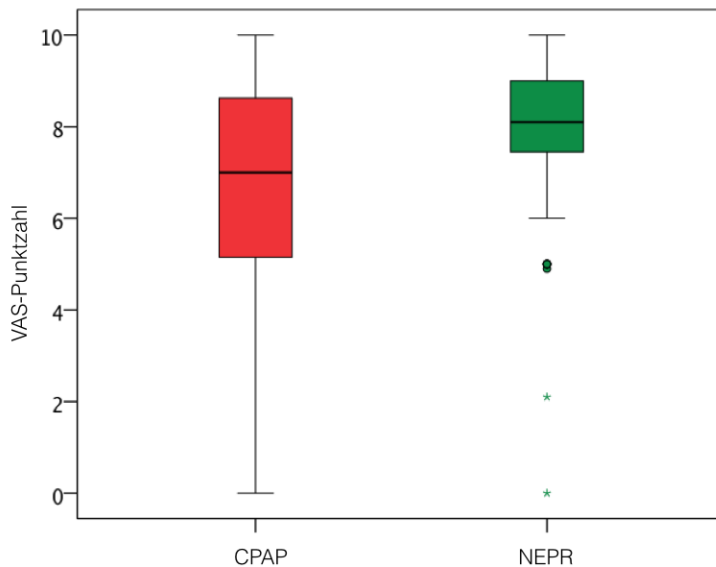


Abbildung 20: Präferenzen
CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief

Mithilfe der Visuellen Analogskala (siehe Abbildung 4) bewerteten die Patienten den Komfort der Nacht mit NEPR-Einstellung mit $7,9 \pm 2,0$ von 10 möglichen Punkten signifikant höher als den Komfort der Nacht mit der herkömmlichen CPAP-Einstellung, die nur $6,7 \pm 2,4$ Punkte erhielt ($p < 0,001$). In Abbildung 21 lässt sich anhand der Boxplots die Spannweite der Bewertungen für den jeweiligen Modus erkennen.



*Abbildung 21: Vergleich der Bewertungen anhand der Visuellen Analogskala ($p < 0,001$)
 VAS = Visuelle Analogskala, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief*

4.5 Subgruppenanalysen

4.5.1 Randomisierungsgruppen

Untersucht man die randomisierten Gruppen getrennt voneinander, so fällt auf, dass es Unterschiede in den Bewertungen auf der Visuellen Analogskala gibt. Die Patienten, die in der ersten Nacht eine Therapie mit CPAP und in der zweiten eine mit NEPR erhielten (Gruppe 1, 29 Patienten), bewerteten anders als die Vergleichsgruppe. In dieser Gruppe zeigt sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Bewertungen beider Nächte ($p < 0,001$). Bei der Gruppe 2 hingegen (bestehend aus 31 Patienten), die zunächst NEPR und dann erst CPAP testete, besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Bewertungen beider Beatmungsmodi ($p = 0,115$). Die Reihenfolge der Nächte scheint also für die Bewertung nicht ganz unerheblich gewesen zu sein. Es zeigte sich ein Trend zu einer besseren Bewertung des neuen Modus durch Gruppe 1

($p < 0,06$). Die genauen Zahlen (jeweils Mittelwert \pm Standardabweichung) mit Angabe des Signifikanzniveaus finden sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Bewertungen der Therapienächte aufgeteilt nach Randomisierungsgruppe

	CPAP	NEPR	Signifikanz
Gruppe 1	6,6 \pm 2,1	8,4 \pm 1,2	$p < 0,001$
Gruppe 2	6,7 \pm 2,7	7,4 \pm 2,5	$p = 0,115$ (n.s.)
Signifikanz	$p = 0,2565$ (n.s.)	$p = 0,056$ (n.s.)	

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief, n.s. = nicht signifikant

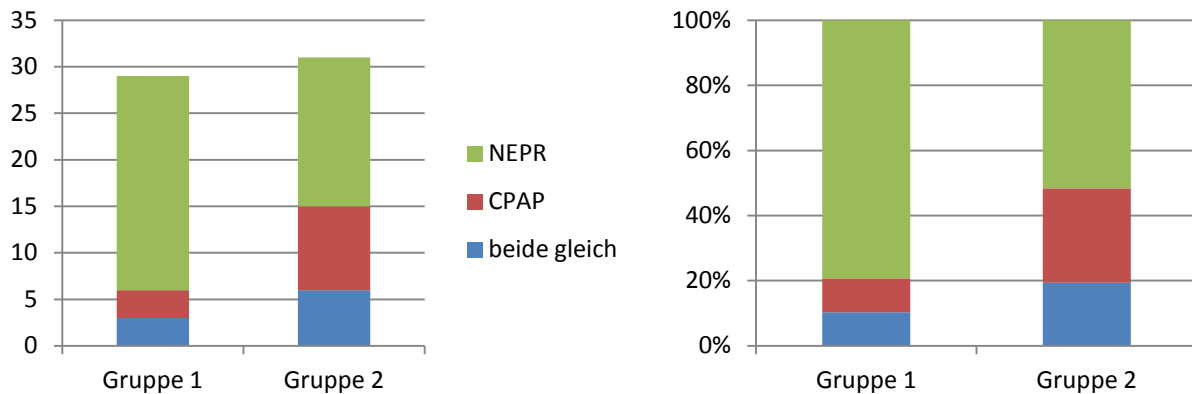


Abbildung 22: Präferenzen unterteilt nach Randomisierungsgruppe, absolut und prozentual,

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief

Auch die Präferenzen fielen anders aus, wie sich aus Abbildung 22 ersehen lässt. In Gruppe 1 bevorzugten 3 Patienten CPAP, 23 NEPR und 3 empfanden keinen Unterschied, wohingegen in der 2. Gruppe 9 Patienten CPAP den Vorzug gaben, 16 NEPR bevorzugten und 6 keinen Unterschied empfanden.

4.5.2 Beatmungseinstellungen

Die nächste Untersuchung sollte zeigen, ob es einen wesentlichen Unterschied in den Bewertungen zwischen den Patienten mit höherem und denen mit niedrigerem erforderlichen Beatmungsdruck gab. Als Grenze zwischen den beiden Subgruppen wurde hier ein Wert von 10 mbar gewählt. Da von 3 Patienten der Druck nicht bekannt

war, umfasste die Analyse 57 Patienten, davon 40 Patienten mit einem Druck von ≤ 9 mbar und 17 Patienten mit Drücken ≥ 10 mbar. Da eine Idee bei der Entwicklung von Beatmungsmodi mit Druckentlastung während der Ausatemungsphase war, besonders die Patienten mit höheren erforderlichen Beatmungsdrücken zu entlasten und ihnen die Therapie angenehmer zu gestalten, stellte sich nun die Frage, ob sich ein Unterschied im subjektiven Komfort-Empfinden und der Präferenz zwischen den Patienten ergab. Die Bewertungen der Patienten auf der Visuellen Analogskala lassen sich aus Tabelle 7 entnehmen.

Tabelle 7: Bewertungen auf der Visuellen Analogskala getrennt nach Höhe des Beatmungsdruckes

	CPAP	NEPR	Signifikanz
Druck ≤ 9 mbar	6,9 \pm 2,3	8,0 \pm 1,9	p = 0,065 (n.s.)
Druck ≥ 10 mbar	6,1 \pm 2,7	7,5 \pm 2,5	p = 0,060 (n.s.)
Signifikanz	p = 0,186 (n.s.)	p = 0,392 (n.s.)	

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief, n.s. = nicht signifikant

Zwischen den Bewertungen der beiden Gruppen ließen sich keine signifikanten Unterschiede finden. Bezüglich der Präferenz ergab sich folgendes Bild, das in Abbildung 23 dargestellt ist. Es zeigte sich, dass der neue Modus unabhängig von der Höhe des Druckes klar bevorzugt wurde.

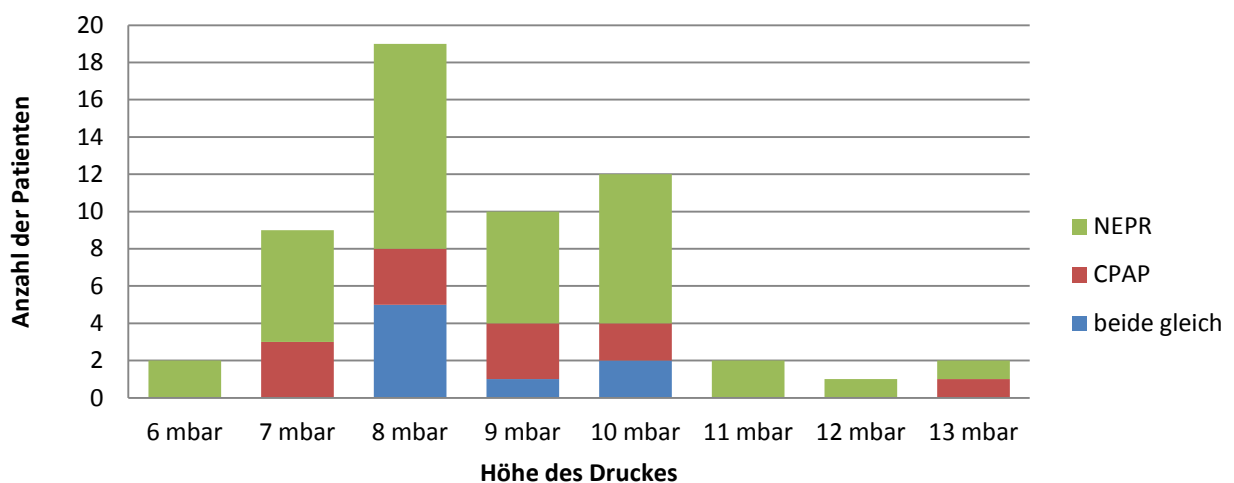


Abbildung 23: Präferenzen unterteilt nach Höhe des Druckes, NEPR = New Expiratory Pressure Relief, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure

Als ein objektives Kriterium wurde nun der AHI in den beiden Studiennächten verglichen. Die unterschiedlichen durchschnittlichen AHI-Werte (angegeben in Mittelwert \pm Standardabweichung) jeweils unterteilt nach Therapiemodus und Höhe des Druckes lassen sich aus Tabelle 8 ersehen.

Tabelle 8: Vergleich der AHI unter CPAP und NEPR nach Höhe des Druckes

	AHI unter CPAP	AHI unter NEPR	Signifikanz
Druck \leq 9 mbar	2,74 \pm 4,70	3,07 \pm 4,41	p = 0,312 (n.s.)
Druck \geq 10 mbar	3,41 \pm 2,71	2,81 \pm 2,66	p = 0,138 (n.s.)
Signifikanz	p = 0,015	p = 0,232 (n.s.)	

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief, n.s. = nicht signifikant

Wie sich aus Tabelle 8 entnehmen lässt, ist allein der Unterschied zwischen den AHI-Werten der Patienten mit höherem und niedrigerem erforderlichen Beatmungsdruck unter CPAP-Therapie signifikant: Patienten, die einen niedrigeren Therapiedruck benötigten, zeigten unter CPAP-Therapie einen signifikant besseren AHI.

4.5.3 Gender

An der kompletten Studie nahmen insgesamt 48 Männer und 12 Frauen teil. Obwohl die Fallzahl der Frauen deutlich geringer ist, wurde der Versuch unternommen, beide Gruppen bezüglich der Bewertung des Komforts, der Präferenz und des AHI in der Diagnostiknacht zu vergleichen.

Die durchschnittlichen Bewertungen auf der Visuellen Analogskala getrennt nach Geschlecht finden sich in Tabelle 9.

Bei den Männern bevorzugten 32 (66,7%) den NEPR-Modus, 11 (22,9%) den CPAP-Modus und 5 (10,4%) empfanden beide als gleich komfortabel. Die Präferenzen bei den Frauen waren folgendermaßen verteilt: 7 Frauen (58,3%) entschieden sich für den NEPR-Modus, eine (8,3%) für den CPAP-Modus und 4 Frauen (33,3%) sahen keinen Unterschied zwischen beiden Therapienächten. In Abbildung 24 sind diese Präferenzen

Tabelle 9: Vergleich der Bewertungen auf der Visuellen Analogskala nach Geschlecht, jeweils MW und StAbw

	CPAP	NEPR	Signifikanz
Männer	7,0 ± 2,2	8,2 ± 1,8	p < 0,001
Frauen	5,7 ± 3,1	6,8 ± 2,7	p = 0,051 (n.s.)
Signifikanz	p = 0,121 (n.s.)	p = 0,0525 (n.s.)	

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NEPR = New Expiratory Pressure Relief, n.s. = nicht signifikant, MW = Mittelwert, StAbw = Standardabweichung

dargestellt. Links finden sich die absoluten Zahlen. Um einen einfacheren Vergleich zu ermöglichen, ist rechts die prozentuale Verteilung dargestellt.

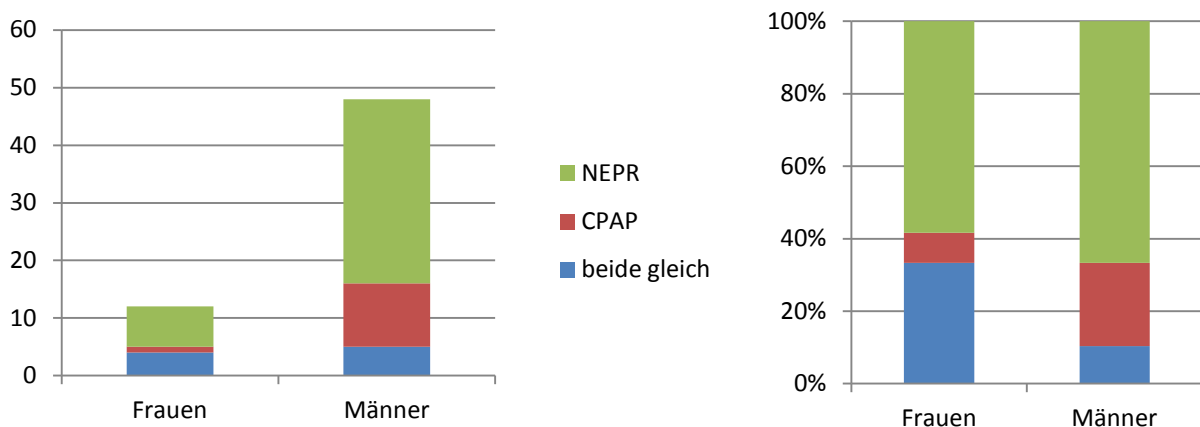


Abbildung 24: Vergleich der Präferenzen unterteilt nach Gender, absolut und prozentual, NEPR = New Expiratory Pressure Relief, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure

Um die objektiven Unterschiede zwischen Frauen und Männern bezüglich schlafbezogener Atmungsstörungen in dieser Studie und damit auch die Ergebnisse dieser Subgruppenanalyse besser einschätzen zu können, wurden die durchschnittlichen Drücke und die AHI-Werte in der Diagnostiknacht berechnet.

Bei den Frauen wurde in der Diagnostiknacht ein AHI von 41,64/h ± 23,97/h bestimmt, bei den Männern ein höherer Durchschnittswert von 46,42/h ± 24,91/h. Dies stellt jedoch keinen signifikanten Unterschied dar (p=0,299). Der durchschnittliche Therapiedruck bei den Frauen lag bei 8,75 ± 1,48 mbar (bei 12 von 12 Frauen bekannt). Bei den Männern war nur bei 45 von 48 der Druck bekannt. Hier lag der mittlere Druck bei 8,71 ± 1,55 mbar. Dies stellt ebenfalls keinen signifikanten Unterschied dar

($p=0,492$). Der durchschnittliche AHI sowie der durchschnittliche erforderliche Beatmungsdruck waren also bei Männern und Frauen nicht signifikant unterschiedlich. Die Bewertungen der einzelnen Therapiemodi allerdings schon:

Im Vergleich zeigt sich ein Trend, dass die Männer NEPR durchschnittlich besser bewerteten als die Frauen ($p<0,06$). Bezüglich der Bewertung der CPAP-Therapie ist der Unterschied nicht signifikant. Die Bewertung der Männer des NEPR-Modus fällt signifikant besser aus als die des CPAP-Modus, bei den Frauen ist der Unterschied nicht signifikant, es gibt jedoch einen Trend, dass die Bewertung von NEPR besser ist ($p<0,06$). Die Tatsache, dass bei den Frauen keine Signifikanz vorliegt, ist höchstwahrscheinlich der kleinen Fallzahl geschuldet.

4.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Sowohl CPAP als auch NEPR verbessern signifikant

- den AHI ($p<0,001$)
- Gesamtapnoen/Stunde ($p<0,001$)
- obstruktive Apnoen/Stunde ($p<0,001$)
- zentrale Apnoen/Stunde ($p<0,001$)
- gemischte Apnoen/Stunde ($p<0,001$)
- Hypopnoen/Stunde ($p<0,001$)
- Minimale Sättigung ($p<0,001$)
- Entsättigungen $\geq 4\%$ /Stunde. ($p<0,001$)

CPAP senkt zusätzlich die mittlere Herzfrequenz ($p=0,015$), NEPR nicht.

Unter einer Therapie mit NEPR statistisch signifikant niedriger als unter CPAP sind

- Gesamtapnoen/Stunde ($p<0,001$)
- obstruktive Apnoen/Stunde ($p<0,001$)
- zentrale Apnoen/Stunde ($p=0,017$)
- gemischte Apnoen/Stunde ($p=0,0305$)
- Zeit im Schlafstadium N1. ($p=0,004$)

Statistisch signifikant höher unter NEPR als unter CPAP sind

- Anzahl Enttächtigungen $\geq 4\%$ /Stunde und (p=0,002)
- durchschnittliche Herzfrequenz. (p=0,029)

Es zeigen sich außerdem Trends, dass unter NEPR

- eine niedrigere minimale Sättigung (p<0,07)
- mehr Hypopnoen/Stunde (p<0,07)
- mehr Zeit im REM-Schlaf (p<0,06)
- mehr Respiratorische Arousals (p<0,07)
- mehr Movement Arousals (p<0,07)

als unter CPAP auftreten.

Die Patientenbewertung attestiert NEPR signifikant

- höheren Komfort und (p<0,001)
- mehr Präferenzen. (65% der Patienten, p<0,001)

Die Subgruppenanalyse ergibt keine signifikanten Ergebnisse, jedoch den Trend, dass

- Gruppe 1 (Reihenfolge CPAP – NEPR) NEPR besser bewertete als Gruppe 2 (Reihenfolge NEPR - CPAP)
- Männer NEPR besser bewerteten als Frauen.

Diese Subgruppenanalyse ist jedoch vorsichtig zu betrachten, da es sich zum Teil um sehr geringe Fallzahlen handelt.

5 Diskussion

5.1 Einführung

Der AHI, der primäre Endpunkt der Studie, zeigt sich bei beiden Modi gegenüber dem Ausgangswert signifikant verbessert. Zwischen den beiden Therapieformen gibt es bezüglich des AHI keinen signifikanten Unterschied. Die Patienten bewerteten den NEPR-Modus jedoch signifikant besser und die Mehrheit bevorzugte ihn gegenüber CPAP.

Betrachtet man die restlichen Ergebnisse der Polysomnographie, so finden sich viele statistisch signifikante Unterschiede zwischen NEPR und CPAP, die jedoch klinisch nicht relevant sind. Vor allem bei den gemischten Apnoen ist nicht davon auszugehen, dass es einen Unterschied macht, ob im Mittel $0,032 \pm 0,0770$ Apnoen/Stunde (CPAP) oder $0,017 \pm 0,1044$ Apnoen/Stunde (NEPR) (gerundet $0,0 \pm 0,1/h$ versus (vs.) $0,0 \pm 0,1/h$, $p=0,0305$, vergleiche Tabelle 4) auftreten. Man kann daraus schließen, dass NEPR eine dem CPAP vergleichbare Therapie gewährleistet. In einigen Punkten ist es dem CPAP statistisch über-, in anderen unterlegen, klinisch gibt es keine bedeutenden Unterschiede.

Polysomnographisch gesehen scheint das NEPR dem CPAP also nicht überlegen zu sein, die Patienten bevorzugen es jedoch.

Da es bisher keine veröffentlichten Studien zum C-Flex+-Modus (NEPR) gibt, wurden zum Vergleich Studien gewählt, die sich mit dem Vorläufermodus C-Flex (EPR) beschäftigen (Aloia et al. 2005, Nilius et al. 2006, Wenzel et al. 2007, Leidag et al. 2008, Marshall et al. 2008, Dolan et al. 2009, Pépin et al. 2009, Smith et al. 2009, Bakker et al. 2010).

5.2 Methodendiskussion

5.2.1 Studienpopulation

Unsere Studie wurde mit einer Population von 60 Patienten durchgeführt. Insbesondere bei den Subgruppenanalysen liegen nur sehr kleine Fallzahlen für die einzelnen Subgruppen vor (z.B. nur 12 Frauen vs. 48 Männer oder 17 Patienten mit einem

erforderlichen Beatmungsdruck von ≥ 10 mbar vs. 40 mit einem Druck ≤ 9 mbar). Einzelne Ausreißer können daher stark ins Gewicht fallen und über das Signifikanzniveau entscheiden. Die Ergebnisse müssen daher kritisch betrachtet werden und können nicht ohne Weiteres auf die Grundgesamtheit übertragen werden.

Ein Problem der Studie ist die hohe Drop-out-Rate von 35,5% (33 von 93 Patienten). Diese ist zum einen auf die Bedingung zurückzuführen, dass die Studienteilnehmer an einer neu diagnostizierten obstruktiven Schlafapnoe leiden sollen. So wurden Patienten rekrutiert, die mit den typischen Symptomen einer obstruktiven Schlafapnoe eingewiesen wurden. Nach vorläufiger Aufnahme in die Studie stellte sich dann teilweise in der Diagnostiknacht heraus, dass die Patienten wider Erwarten die Einschlusskriterien nicht erfüllten, indem sie weniger als 50% obstruktive Apnoen aufwiesen oder einen $AHI < 15/h$. Bei anderen ließ sich keine erfolgreiche Titration mit dem angestrebten $AHI < 15/h$ durchführen (siehe auch Abbildung 7).

5.2.2 Fragebogen und Visuelle Analogskala

Einige Patienten scheinen Probleme beim Ausfüllen des Fragebogens und der Visuellen Analogskala gehabt zu haben. Sie setzten nicht einfach Kreuze, sondern schrieben zusätzlich Texte oder kreuzten gleichzeitig „Gerät, das in der 1. Nacht benutzt wurde“ und „Gerät, das in der 2. Nacht benutzt wurde“ anstelle von „Beide scheinen gleich zu sein“ an. In der Auswertung wurde dies als „Beide scheinen gleich zu sein“ gewertet und so in die Berechnungen einbezogen. Einige Patienten waren offenbar verwirrt davon, dass in den Fragebögen von der „ersten“ und „zweiten“ Nacht die Rede war, obwohl sie insgesamt vier Nächte im Schlaflabor verbrachten, davon drei mit Maske und Beatmungstherapie. Auch die Beantwortung an sich wirkt nicht ganz stringent. Manche Patienten kreuzten unterschiedliche Zahlen auf der Skala von 1 bis 10 zur Bewertung von CPAP und NEPR an, wählten jedoch nach der letzten Nacht „beide Nächte waren gleich“ aus. Auch das umgekehrte Phänomen konnte beobachtet werden, dass Patienten gleiche Werte für beide Nächte auswählten, aber dennoch am letzten Morgen eine Präferenz zeigten.

Mit der Frage, welche Faktoren einen Einfluss auf die Präferenz nehmen, beschäftigten sich auch *Leidag et al.*, die in einer Studie mit 18 Patienten EPR mit CPAP verglichen

(Leidag et al. 2008). Dabei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen CPAP und EPR in der Polysomnographie. Auch die durchschnittliche nächtliche Nutzung des Geräts war zwischen beiden Modi nicht signifikant unterschiedlich. Dennoch zeigten die Patienten eine eindeutige Präferenz für EPR: Am Ende der Studie wählten 9 Patienten EPR, 4 Patienten CPAP ($p=0,001$), 5 Patienten bevorzugten keines von beiden gegenüber dem anderen. Die Untersucher schlossen daraus, dass noch andere Faktoren zur Herausbildung der Präferenz beigetragen haben müssen, die in dieser Studie nicht erfasst wurden (Leidag et al. 2008). In unserer Studie scheinen ebenfalls Kriterien über die Präferenz zu entscheiden, die aus der alleinigen Bewertung in der VAS nicht unmittelbar ersichtlich sind.

Auch dass die Patienten sich eher für den druckreduzierten Modus als für das herkömmliche CPAP entschieden, deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie. Im Unterschied zur EPR-Studie von *Leidag et al.* zeigen sich bei uns auch objektiv signifikante Unterschiede in der PSG zwischen NEPR und CPAP, auch wenn diese klinisch nicht relevant sind.

5.2.3 Studiendauer und -endpunkte

Im Gegensatz zu den meisten Studien über EPR handelt es sich bei unserer Studie nicht um eine Langzeit- oder Follow-up-Studie. Daher wurde der ESS auch nur einmalig vor Beginn der Therapie erfasst. Ein Vergleich zwischen den gebesserten ESS-Werten unter NEPR und CPAP bzw. ein Vergleich mit den Werten unter EPR ist somit leider nicht möglich.

In unserer Studie wurde der ESS zu Beginn erfasst, um den Schweregrad einer behandlungsbedürftigen obstruktiven Schlafapnoe einschätzen zu können. Da unsere Studie aber nur 4 Tage dauerte, der ESS sich jedoch auf die „vergangenen Wochen“ bezieht (siehe Abbildung 2), wäre es nicht sinnvoll gewesen, ihn nach Ende der Studie erneut zu bestimmen. Dies ist etwas für eine eventuell durchzuführende Langzeitstudie über NEPR. Dabei ließe sich dann auch die Frage klären, ob eine Therapie mit NEPR zu mehr oder weniger subjektiver Schläfrigkeit führt als eine Therapie mit CPAP. In einer von *Marshall et al.* durchgeführten Studie zum Vorläufer EPR zeigte sich, dass CPAP die subjektive Schläfrigkeit signifikant stärker verbesserte als EPR ($p=0,014$)

(Marshall et al. 2008). *Dolan et al.* wiesen für beide Therapiemodi eine vergleichbare Verminderung der Schläfrigkeit nach (Dolan et al. 2008).

Zur Adhärenz, die bei vielen EPR-Studien Endpunkt war, lässt sich für unsere Studie keine Aussage treffen, da es keinen Follow-up-Termin gab. Unsere Studie sollte zunächst nur erfassen, ob der neue NEPR-Modus einer CPAP-Therapie gleichwertig ist. Da dies eindeutig nachgewiesen werden konnte, steht weiteren Studien bzw. einer Etablierung des neuen Modus als Alternative zu einer CPAP-Therapie nichts entgegen. Es besteht definitiv Forschungsbedarf zur Langzeit-Adhärenz von NEPR im Vergleich zu CPAP.

Zur Langzeit-Compliance unter EPR im Vergleich zu CPAP wurde unter anderem eine Studie von *Aloia et al.* durchgeführt (Aloia et al. 2005). In dieser zeigte sich, dass die Compliance zwar zu Beginn der Studie vergleichbar war, die Patienten in der CPAP-Gruppe jedoch im Laufe der Zeit ihre Geräte immer weniger nutzten, wohingegen die Nutzung in der EPR-Gruppe stabil blieb. Diese Studie wurde über einen Zeitraum von 3 Monaten durchgeführt, je länger die Studie andauerte, desto stärker trat der signifikante Unterschied zu Tage (Aloia et al. 2005).

Für eine Studie zum Vergleich der Adhärenz zwischen CPAP- und NEPR-Therapie sollte also ein Zeitraum von mindestens 3 Monaten gewählt werden, wenn möglich länger.

5.3 Ergebnisdiskussion

5.3.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Wie bereits eingangs erwähnt, sind die in unserer Studie nachgewiesenen statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der respiratorischen Ereignisse klinisch nicht relevant. Dennoch soll im Folgenden etwas näher auf sie eingegangen werden, um sie mit Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen.

Unter NEPR zeigen sich in unserer Studie signifikant weniger Apnoen/Stunde, unter CPAP-Therapie treten jedoch signifikant weniger Entsättigungen $\geq 4\%$ /Stunde auf. Es zeigen sich Trends zu mehr respiratorischen Arousals und Hypopnoen unter NEPR - Therapie. Diese Ergebnisse greifen ineinander, da Hypopnoen nach den AASM-

Kriterien von 2007 für die Variante B anhand von Enttächtigungen und Arousals gescorert werden (Iber et al. 2007). Diese scheinen unter CPAP seltener aufzutreten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich der deutliche Unterschied der NEPR-Technologie zu ihren EPR-Vorläufern auch in den polysomnographischen Ergebnissen widerspiegelt. In den meisten Studien zu EPR konnten in der PSG keine signifikanten Unterschiede zwischen CPAP und EPR nachgewiesen werden (Aloia et al. 2005, Wenzel et al. 2007, Leidag et al. 2008, Marshall et al. 2008, Dolan et al. 2009, Pépin et al. 2009, Smith et al. 2009, Bakker et al. 2010).

Allein *Nilius et al.* wiesen unter EPR einen höheren Index zentraler Apnoen nach ($p < 0,05$) (Nilius et al. 2006). In unserem Vergleich der polysomnographischen Daten von CPAP und NEPR hingegen lassen sich viele signifikante Unterschiede in der PSG nachweisen (siehe Abbildungen 14 - 18). NEPR reduziert statistisch signifikant die Indizes der gesamten, zentralen, obstruktiven und gemischten Apnoen. Zudem kommt es zu signifikant mehr Enttächtigungen $\geq 4\%/Stunde$ sowie einer höheren durchschnittlichen Herzfrequenz als unter CPAP.

5.3.2 Schlafarchitektur und Arousals

In den Studien zum EPR-Modus zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Schlafarchitektur zwischen CPAP und EPR (Aloia et al. 2005, Nilius et al. 2006, Wenzel et al. 2007, Leidag et al. 2008, Marshall et al. 2008, Dolan et al. 2009, Pépin et al. 2009, Smith et al. 2009, Bakker et al. 2010). In unserer Studie hingegen ist der Anteil an N1 unter NEPR prozentual signifikant geringer, der Trend geht zu einem höheren Anteil an REM-Schlaf ($p < 0,06$).

CPAP verbessert zwar bekanntermaßen die Schlafarchitektur hin zu mehr Tiefschlaf (N3) und weniger Leichtschlaf (N1), der REM-Schlaf bleibt jedoch unverändert (McArdle et al. 2001). Da bisher davon ausgegangen wurde, dass Beatmung mit Überdruck den REM-Schlaf nicht beeinflusst, überrascht unser Ergebnis, ist allerdings auch statistisch nicht signifikant ($p < 0,06$).

In unserer Studie zeigt sich ein weiterer Unterschied zwischen beiden Therapiemodi in einer höheren Anzahl an Movement Arousals/Stunde ($p < 0,07$) und PLM

Arousals/Stunde ($p < 0,08$) unter NEPR. Dies könnte sich dadurch erklären, dass erst ein höherer Druck, der nicht nur Hypopnoen, sondern noch darüber hinaus bestehende Flowlimitationen therapiert, zu einem Verschwinden von periodischen Beinbewegungen führt (Seo et al. 2012). Unter NEPR ist der Druck zumindest während der Expiration niedriger als unter CPAP-Therapie (vergleiche Abbildung 6), dies könnte erklären, warum Bewegungsstörungen wie PLM unter NEPR häufiger auftreten. Allerdings sind PLM normalerweise mit einer gestörten Schlafarchitektur assoziiert. Sie treten vor allem in den Schlafstadien N1 und N2 auf und führen zu Unterbrechungen und Verkürzungen des REM-Schlafes (Seo et al. 2012). NEPR- und CPAP-Therapie zeigen in unserer Studie jedoch eine ähnliche Schlafarchitektur, unter NEPR eher mehr REM-Schlaf, dennoch können unter NEPR tendenziell mehr schlafbezogene Bewegungsstörungen und PLM beobachtet werden.

Es gab unter NEPR einen Trend zu einer höheren Anzahl atmungsbezogener Arousals (RERA) pro Stunde als unter CPAP. Bezüglich des Index der Gesamtarousals zeigen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Therapienächten. In den Studien, die sich mit dem EPR-Modus beschäftigten, wurde über keine Unterschiede in der Häufigkeit der Arousals berichtet, weder atmungsbezogen noch bewegungsbedingt (Aloia et al. 2005, Nilius et al. 2006, Wenzel et al. 2007, Leidag et al. 2008, Marshall et al. 2008, Dolan et al. 2009, Pépin et al. 2009, Smith et al. 2009, Bakker et al. 2010).

5.3.3 Komfort

Für die Bewertung des Komforts der jeweiligen Therapienacht scheint es nicht unerheblich gewesen zu sein, in welcher Reihenfolge diese stattfanden. Bei den Patienten, die in Randomisierungsgruppe 2 waren, also zunächst NEPR und dann CPAP testeten, gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Bewertungen beider Nächte, ganz im Gegensatz zu den Patienten, die in Gruppe 1 randomisiert wurden und somit zunächst CPAP und dann NEPR testeten. Man muss in die Betrachtungen auch einbeziehen, dass die Patienten insgesamt vier Nächte im Schlaflabor verbrachten: eine Diagnostiknacht, eine Titrationsnacht zur Bestimmung des optimalen Beatmungsdruckes (mit CPAP-Modus) und anschließend die beiden Studiennächte (siehe Abbildung 3, Studienablauf). Die Patienten in Gruppe 1 durchliefen also eine Folge von CPAP, NEPR und wieder CPAP, die Patienten aus

Gruppe 2 hingegen CPAP, CPAP und NEPR. Hier könnte auch der Gewöhnungseffekt eine Rolle gespielt haben. Für die Patienten war es die insgesamt dritte Nacht mit Maske und Beatmungstherapie und die vierte Nacht im Schlaflabor. Dies könnte erklären, warum die Bewertung der jeweils letzten Nacht besser ausfiel.

5.3.4 Therapieadhärenz

Bei den Studien, die sich mit dem EPR-Modus beschäftigten, handelte es sich größtenteils um Langzeitstudien. Die Adhärenz (in diesen Studien meist noch Compliance genannt) stellte dabei den primären oder sekundären Endpunkt dar, da dieser Modus aus der Intention heraus entwickelt wurde, die Adhärenz zu erhöhen.

Allein *Aloia et al.* konnten in einer nicht-randomisierten Studie mit 89 Patienten und einem Follow-up nach 3 Monaten eine Mehrnutzung von 1,3 Stunden/Nacht von EPR gegenüber CPAP ($p < 0,01$) nachweisen (*Aloia et al. 2005*).

Bei *Dolan et al.* zeigte sich lediglich ein Trend, dass EPR insgesamt mehr Stunden genutzt wurde ($p < 0,07$) (*Dolan et al. 2008*). Zur Erfassung der Compliance erfolgten Follow-up-Untersuchungen nach 30, 90 und 180 Tagen. Zwischen den beiden Therapieformen ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich durchschnittlicher Nutzung pro Nacht und Gesamtzahl an genutzten Nächten nachweisen. Die Bewertungen anhand einer VAS für Behandlungskomfort und Behandlungszufriedenheit zeigten keine signifikanten Unterschiede (*Dolan et al. 2008*).

Es stellt sich einem die Frage, warum EPR in der VAS keine bessere Bewertung erhielt als CPAP, obwohl es von den Patienten offenbar mehr genutzt wurde. Hier gibt es einen eindeutigen Unterschied zu den Ergebnissen unserer Studie, da in unserer VAS der NEPR-Modus signifikant besser bewertet wurde als der CPAP-Modus ($p < 0,001$).

Eine 4-wöchige randomisierte, kontrollierte Studie von *Marshall et al.* mit 19 Patienten mit schwerem OSAS zeigte einen Trend zu höherer Compliance unter Patienten, die mit EPR behandelt wurden, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant ($p = 0,15$). Paradoxe Weise kam es unter CPAP zu einer signifikant stärkeren Verbesserung der subjektiven Schläfrigkeit, die im ESS gemessen wurde ($p = 0,014$) (*Marshall et al. 2008*).

Insgesamt zeigten sich in 7 von 8 Studien keine signifikanten Unterschiede in der Adhärenz (Nilius et al. 2006, Wenzel et al. 2007, Leidag et al. 2008, Marshall et al. 2008, Dolan et al. 2009, Pépin et al. 2009, Bakker et al. 2010), nur *Aloia et al.* konnten eine höhere Compliance in Form von Mehrnutzung nachweisen (Aloia et al. 2005). In zwei Studien wurde eine signifikante Präferenz von EPR beobachtet (Wenzel et al. 2007, Leidag et al. 2008). In einer weiteren konnte kein signifikanter Unterschied in der Präferenz festgestellt werden (Nilius et al. 2006).

Pépin et al. führten eine 3-monatige multizentrische, doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie mit 218 Patienten durch (Pépin et al. 2009). Aufgrund des parallelen Studienaufbaus erhielt die Hälfte der Patienten eine Therapie mit CPAP, die andere Hälfte eine Therapie mit EPR. Nach Ende der drei Monate wurden die Patienten aus der CPAP-Gruppe auf EPR umgestellt und bekamen für weitere drei Monate eine Therapie mit EPR. Es zeigten sich nach den ersten 3 Monaten keine Unterschiede in Compliance, Nebenwirkungen oder Komfort. In den folgenden drei Monaten jedoch konnte bei den Patienten mit niedriger Compliance während der CPAP-Therapie (<4 h Nutzung/Nacht) eine bessere Compliance beobachtet werden, nachdem sie auf EPR - Therapie umgestellt wurden (Pépin et al. 2009).

Dass es einen Unterschied macht, ob jemand als erstes den neuen Modus testet oder zunächst eine CPAP-Therapie erhält und dann auf das neue Modell umsteigt, erinnert an unsere Subgruppenanalyse. Hier zeigt sich der Trend, dass Patienten in Gruppe 1, die zunächst CPAP und dann NEPR erhielten, dieses besser bewerteten als Patienten, die bereits in der 1. Studiennacht eine Therapie mit NEPR bekamen. Man könnte daraus schließen, dass die Patienten den Modus mit Druckreduktion während der Expiration besser zu schätzen wissen, wenn sie zuvor eine Therapie mit unverändertem Druck erhielten.

Wenzel et al. führten eine Studie mit einem einfach verblindeten Crossover-Design durch (Wenzel et al. 2007). Die Studie mit 20 Patienten dauerte pro Modus 6 Wochen, nach 3 Jahren wurde ein Follow-up durchgeführt. Es zeigte sich eine identische Compliance, die subjektive Zufriedenheit mit einer EPR-Therapie lag allerdings deutlich höher. Nach ihrer Präferenz befragt, entschieden sich 90% der Patienten für EPR (Wenzel et al. 2007).

Auch hier gibt es eine klare Präferenz der Patienten für einen Therapiemodus mit Druckentlastung während der Ausatmung, die sich ebenso in unserer Studie niederschlägt. Allerdings führte diese offenbar nicht zu höherer Compliance.

Neuere Studien beschäftigen sich mit dem Einsatz von APAP-Therapie bei obstruktiver Schlafapnoe zur Verbesserung der Adhärenz und nächtlichen Nutzungsdauer. *Garvey et al.* führten ein Review durch, in dem sie neue Therapieformen miteinander verglichen (*Garvey et al. 2010*). Sie sahen im APAP-Modus das Potential für die künftige Langzeit-Therapie bei OSAS. Dieser Modus habe zudem den Vorteil, dass er initial die Diagnose stellen und eine herkömmliche CPAP-Therapie titrieren könne. Jedoch fehle es noch an Langzeit-Studien, vor allem bezogen auf die kardiovaskulären Folgen. Zudem gebe es viele verschiedene Gerätetypen, die unterschiedliche Algorithmen verwenden, welche den Vergleich untereinander und allgemeingültige Aussagen schwierig machen. Die Autoren empfahlen daher zunächst weiterhin CPAP als Therapie der Wahl (*Garvey et al. 2010*).

Chihara et al. untersuchten die Unterschiede zwischen APAP, APAP mit C-Flex und APAP mit A-Flex (*Chihara et al. 2013*). Von diesen drei Modi zeigte sich die höchste Adhärenz gemessen an der nächtlichen Nutzungsdauer in der Gruppe, die eine Kombination aus APAP und C-Flex erhielt ($p < 0,04$). Wurden Patienten, die APAP nur sehr wenig nutzten (< 4 Stunden/Nacht) auf APAP mit C-Flex umgestellt, verbesserte sich die Adhärenz signifikant ($p < 0,01$) (*Chihara et al. 2013*). Dieses Ergebnis erinnert an die Studie von *Pépin et al.*, die beobachten konnten, dass Patienten mit niedriger Nutzungsdauer ihrer CPAP-Therapie (< 4 Stunden/Nacht) eine signifikant höhere Nutzung nach Umstellung auf den EPR-Modus zeigten (*Pépin et al. 2009*). Sowohl APAP als auch EPR sollen für sich genommen die Adhärenz und Nutzungsdauer verbessern, eine Kombination beider führt offenbar zu einer darüber hinausgehenden signifikant höheren Nutzung, zumindest in der Subgruppe der Patienten, die ihre APAP-Therapie nur wenig nutzen (*Chihara et al. 2013*).

Smith und Lasserson fertigten ein groß angelegtes Review über die Adhärenz unter neuen Therapiemodi für die Cochrane Database an und verglichen dabei 45 Studien (*Smith et al. 2009*). Die Ergebnisse der einzelnen Studien für APAP waren widersprüchlich, Crossover-Studien zeigten eine Mehrnutzung, die in parallelen Studiendesigns nicht nachgewiesen werden konnte. Weder Bi-level noch EPR führten

zu einer Mehrnutzung. Die Autoren vermuteten, dass die Ergebnisse über die Nutzungsdauer dadurch verfälscht sein könnten, dass die Patienten wussten, dass sie an klinischen Studien teilnahmen, und dies möglicherweise die Häufigkeit des Gebrauchs beeinflusste. Die Ergebnisse erlauben also nur begrenzt Aussagen auf die Grundgesamtheit. Die Studien seien dadurch charakterisiert gewesen, dass die Gerätenutzung in den Kontrollgruppen sehr hoch war. Dies könne ein möglicher Grund dafür sein, dass sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Adhärenz unter CPAP und den neuen Therapiemodi fanden (Smith et al. 2009).

Bei der Frage nach der Präferenz, wurde APAP gegenüber dem normalen CPAP bevorzugt. Eine kleinere Studie fand keinen Unterschied in der Präferenz zwischen Bi-level und CPAP (Smith et al. 2009). Dies lässt sich womöglich auf die kleine Fallzahl zurückführen, die geringe Differenzen nicht signifikant werden lässt.

Der beobachtete Unterschied zwischen Crossover-Designs und den parallel angelegten Studien spricht wieder für die These, dass die Gerätenutzung nach einem Wechsel des Modus ansteigt (in diesem Fall von CPAP auf APAP).

Es stellt sich die Frage, inwieweit der Gebrauch von NEPR die Adhärenz langfristig beeinflussen kann. Hier müssten Langzeitstudien durchgeführt werden, um zu zeigen, ob es signifikante Unterschiede zwischen dem langfristigen Gebrauch von CPAP und NEPR gibt. Die Tendenz scheint dafür zu sprechen, dass NEPR von den Patienten besser angenommen wird. Allerdings wurde auch in den Studien zum Vorgänger-Modus EPR die neue Therapieform teilweise besser angenommen (höhere Präferenz), dennoch zeigten sich keine Unterschiede in der Compliance, außer bei *Aloia et al.*, die zeigen konnten, dass die Compliance zwar zu Beginn der Studie vergleichbar war, die Patienten in der CPAP-Gruppe jedoch im Laufe der Zeit ihre Geräte immer weniger nutzten, wohingegen die Nutzung in der EPR-Gruppe stabil blieb (Aloia et al. 2005).

Die vorliegende Studie beantwortet die Frage, ob NEPR eine Alternative zur CPAP-Therapie darstellen kann: Der NEPR-Modus führt ebenso wie CPAP zu einer signifikanten Verbesserung der Symptome einer obstruktiven Schlafapnoe, zudem wird er von den Patienten gegenüber CPAP bevorzugt. Welche Auswirkungen dies auf die Langzeit-Adhärenz hat, sollte der Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

6 Literaturverzeichnis

Allam JS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI. Efficacy of adaptive servoventilation in treatment of complex and central sleep apnea syndromes. *Chest* 2007;132:1839-46.

Aloia MS, Stanchina M, Arnedt JT, Malhotra A, Millmann RP. Treatment adherence and outcomes in flexible vs standard continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2005;127:2085-93.

Bakker J, Campbell A, Neill A. Randomized controlled trial comparing flexible and continuous positive airway pressure delivery: effects on compliance, objective and subjective sleepiness and vigilance. *Sleep* 2010;33:523-9.

Berry RB, Brooks R, Garnaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.

Chihara Y, Tsuboi T, Hitomi T, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Harada Y, Aihara K, Tanizawa K, Handa T, Yoshimura C, Oga T, Yamamoto K, Mishima M, Chin K. Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. *Sleep* 2013;36:229-36.

Cross MD, Mills NL, Al-Abri M, Riha R, Vennelle M, Mackay TW, Newby DE, Douglas NJ. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax* 2008;63:578-83.

Digby GC, Baranchuk A. Sleep apnea and atrial fibrillation; 2012 update. *Curr Cardiol Rev* 2012;8:265-72.

Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005;127:2076-84.

Dolan DC, Okonkwo R, Gfullner F, Hansbrough JR, Strobel RJ, Rosenthal L. Longitudinal comparison study of pressure relief (C-Flex) vs. CPAP in OSA patients. *Sleep Breath* 2009;13:73-7.

Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* 2013;229:489-95.

Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. *Lancet* 1992;339:347-50.

Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, White DP, Malhotra A. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the

apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clin Sci* 2011;120:505-14.

Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1998;53:341-5.

Garvey JF, McNicholas WT. Continuous positive airway pressure therapy: new generations. *Indian J Med Res* 2010;131:259-66.

Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001106.

Gould E, Mitty E. Medication adherence is a partnership, medication compliance is not. *Geriatr Nurs*. 2010;31:290-8.

Hensley M, Ray C. Sleep apnoea. *Clin Evid (Online)* 2009;2009 doi:pii:2301.

Hoffman M, Schulman DA. The appearance of central sleep apnea after treatment of obstructive sleep apnea. *Chest* 2012;142:517-22.

Hornyak M, Feige B, Riemann D, Voderholzer U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. *Sleep Med Rev* 2006;10:169-77.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, 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*, 1st ed.: Westchester Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

Javaheri S, Dempsey JA. Central sleep apnea. *Compr Physiol* 2013;3:141-63.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5.

Jordan AS, White DP, Lo YL, Wellman A, Eckert DJ, Yim-Yeh S, Eikermann M, Smith SA, Stevenson KE, Malhotra A. Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. *Sleep* 2009;32:361-8.

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014;383:736-47.

Koehler U, Augsten M, Cassel W, Jerrentrup A, Nolte J, Dette F. Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Opioid-Langzeittherapie. *Dtsch Med Wochenschr* 2010;135:1125-8.

Leidag M, Hader C, Keller T, Meyer Y, Rasche K. Mask leakage in continuous positive airway pressure and C-Flex. *J Physiol Pharmacol* 2008;59:401-6.

Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004435.

Malhotra A, Fogel RB, Edwards JK, Shea SA, White DP. Local mechanisms drive genioglossus activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1746-9.

Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnea. *Lancet* 2002;360:237-45.

Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R, White DP. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med* 2006;119:72.e9-14.

Malhotra A, Hillman D. Obesity and the lung: 3. Obesity, respiration and intensive care. *Thorax* 2008;63:925-31.

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

Marshall NS, Neill AM, Campbell AJ. Randomised trial of compliance with flexible (C-Flex) and standard continuous positive airway pressure for severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2008;12:393-6.

Mayer G, Fietze I, Fischer J, Penzel T, Riemann D, Rodenbeck A, Sitter H, Teschler H für die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“. *Somnologie* 2009;13:4-160.

McArdle N, Devereux G, Heidamejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1108-14.

McArdle N, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure on sleep architecture in the sleep apnea-hypopnea syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1459-63.

McDaid C, Durée KH, Griffin SC, Weatherly HL, Stradling JR, Davies RJ, Sculpher MJ, Westwood ME. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2009;13:427-36.

McNicholas WT. Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R1666-70.

Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992;89:1571-9.

Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1880-7.

Mo L, He QY. [Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2007;87:1177-80. Chinese.

Montserrat JM, Ferrer M, Hernandez L, Farré R, Vilagut G, Navajas D, Badia JR, Carrasco E, De Pablo J, Ballester E. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:608-13.

Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality. Results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:190-4.

Nilius G, Happel A, Domanski U, Rühle KH. Pressure-relief continuous positive airway pressure vs constant continuous positive airway pressure: a comparison of efficacy and compliance. *Chest* 2006;130:1018-24.

Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancina G, McNicholas WT. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012;30:633-46.

Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:565-71.

Pépin JL, Muir JF, Gentina T, Dauvilliers Y, Tamisier R, Sapene M, Escourrou P, Fleury B, Philip-Joet F, Philip P, d'Ortho MP. Pressure reduction during exhalation in sleep apnea patients treated by continuous positive airway pressure. *Chest* 2009;136:490-7.

Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med* 2006;166:1709-15.

Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013;177:1006-14.

Philips Homehealth [Internet]. System One REMstar Pro, Flex-Technologie [cited 2013 Oct 23]. Available from: http://www.healthcare.philips.com/de_de/homehealth/sleep/SystemOne_Hintergrundinfos/flextechnologie.wpd

Pillar G, Malhotra A, Fogel R, Beauregard J, Schnall R, White DP. Airway mechanics and ventilation in response to resistive loading during sleep: influence of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1627-32.

Plenge T, Müller-Ehmsen J. Schlafapnoe und Herzinsuffizienz. *Herz* 2013;38:604-9.

Schoch OD, Baty F, Niedermann J, Rüdiger JJ, Brutsche MH. Baseline predictors of adherence to positive airway pressure therapy for sleep apnea: a 10-year single-center observational cohort study. *Respiration* 2014;87:121-8.

Schwab RJ, Gupta KB, Geffer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1673-89.

Segal Y, Malhotra A, Pillar G. Upper airway length may be associated with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 2008;12:311-6.

Seo WH, Guilleminault C. Periodic leg movement, nasal CPAP, and expiratory muscles. *Chest* 2012;142:111-8.

Smith I, Lasserson TJ. Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD003531.

Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991;46:85-90.

Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370:139-49.

Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-5.

Sundaram S, Bridgman SA, Lim J, Lasserson TJ. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD001004.

Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash. Systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5:573-81.

Ulfberg J, Carter N, Edling C. Sleep-disordered breathing and occupational accidents. *Scand J Work Environ Health* 2000;26:237-42.

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* 2004;170:1225-32.

Wenzel M, Kerl J, Dellweg D, Barchfeld T, Wenzel G, Köhler D. Exspiratorische Druckabsenkung (C-Flex) versus konstantem CPAP in der Therapie schlafbezogener obstruktiver Atemstörungen. *Pneumologie* 2007;61:692-5.

West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax* 2007;62:969-74.

Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-8.

Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.

Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1181-5.

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Druckprofil CPAP und C-Flex.....	21
Abbildung 2	Epworth Sleepiness Scale	25
Abbildung 3	Studienablauf.....	26
Abbildung 4	Komfort-Fragebogen.....	27
Abbildung 5	Präferenz-Fragebogen.....	27
Abbildung 6	Druckprofil C-Flex+.....	28
Abbildung 7	Gründe für das Ausscheiden aus der Studie.....	32
Abbildung 8	Altersverteilung.....	33
Abbildung 9	Verteilung des Body-Mass-Index.....	34
Abbildung 10	Verteilung des Apnoe-Hypopnoe-Index in der Diagnostiknacht.....	34
Abbildung 11	Punktzahlen im Epworth Sleepiness Scale (Subjektive Schläfrigkeit).....	35
Abbildung 12	Häufigkeitsverteilung der optimalen Beatmungsdrücke.....	35
Abbildung 13	Vergleich des Apnoe-Hypopnoe-Index.....	39
Abbildung 14	Vergleich des Apnoe-Index.....	39
Abbildung 15	Vergleich des Index der obstruktiven Apnoen.....	40
Abbildung 16	Vergleich des Index der zentralen Apnoen.....	40
Abbildung 17	Vergleich des Index der gemischten Apnoen.....	41
Abbildung 18	Vergleich des Sauerstoffentsättigungsindex.....	41
Abbildung 19	Anteile der einzelnen Schlafstadien in Prozent	43
Abbildung 20	Präferenzen.....	43

Abbildung 21	Vergleich der Bewertungen anhand der Visuellen Analogskala.....	44
Abbildung 22	Präferenzen unterteilt nach Randomisierungsgruppe, absolut und prozentual.....	45
Abbildung 23	Präferenzen unterteilt nach Höhe des Druckes.....	46
Abbildung 24	Vergleich der Präferenzen unterteilt nach Gender, absolut und prozentual.....	48

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Charakteristika des Studienkollektivs.....	33
Tabelle 2	Vergleich von Diagnostiknacht und CPAP-Nacht in Mittelwerten und Standardabweichung.....	36
Tabelle 3	Vergleich zwischen Diagnostiknacht und Therapie mit NEPR	37
Tabelle 4	Vergleich zwischen CPAP- und NEPR-Modus.....	38
Tabelle 5	Schlafarchitektur und Arousals in den Studiennächten, jeweils Mittelwert und Standardabweichung.....	42
Tabelle 6	Bewertungen der Therapienächte aufgeteilt nach Randomisierungsgruppe.....	45
Tabelle 7	Bewertungen auf der Visuellen Analogskala getrennt nach Höhe des Beatmungsdruckes.....	46
Tabelle 8	Vergleich der AHI unter CPAP und NEPR nach Höhe des Druckes.....	47
Tabelle 9	Vergleich der Bewertungen auf der Visuellen Analogskala nach Geschlecht, jeweils MW und StAbw.....	48

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Monika Krawietz, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Validierung eines neuen Modus der kontinuierlichen nasalen Überdruckbeatmung bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Curriculum Vitae

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

Publikationsliste

Vortrag auf der SNAK-Tagung am 25.01.2014 in Bad Aibling „Eine neue Therapieform für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe“.

Krawietz MD, Blau A, Garcia C, Pilz C, Glos M, Diecker B, Fietze I, Penzel T.
CPAP with a new mode of pressure relief during exhalation (C-Flex+) is as effective as CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea.
(In Vorbereitung zur Veröffentlichung in der Zeitschrift „Sleep and Breathing“)

Danksagung

Allen voran möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Thomas Penzel und Herrn Dr. Alexander Blau bedanken für ihre sehr engagierte Betreuung meiner Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei dem gesamten Team des Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrums der Charité und allen, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren, insbesondere bei Herrn Prof. Dr. Ingo Fietze, Herrn Carsten Pilz und Frau Beate Diecker.

Mein Dank richtet sich auch an die Firma Philips Respironics, die diese Studie finanziell unterstützt hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mir mein Studium und die Zeit für die Erstellung dieser Arbeit erst ermöglicht haben und mir immer mit Rat und Tat zur Seite stehen.