

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik für Kardiologie und Angiologie
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

ASI und ESH/ESC als Risikomarker für Herz-Kreislauf- Erkrankungen bei Patienten mit Schlafapnoe

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anastasia Reich geb. Emeljanova
aus Novokusnezsk (Russland)

Datum der Promotion: 14.02.2014

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|-------|---|----|
| I. | Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| II. | Abbildungsverzeichnis | 7 |
| 1. | Einleitung | 9 |
| 1.1 | Historischer Kontext..... | 9 |
| 1.2 | Kardiovaskuläre Erkrankungen und das kardiovaskuläre Risiko..... | 10 |
| 1.3 | Schlafstörungen | 11 |
| 1.3.1 | Übersicht | 11 |
| 1.3.2 | Arousal | 14 |
| 1.3.3 | Allgemeine Auswirkungen der Schlafstörungen auf den Körper | 15 |
| 1.4 | Polysomnographie | 16 |
| 1.4.1 | Indikation..... | 16 |
| 1.4.2 | Aufbau und Durchführung | 16 |
| 1.4.3 | Auswertung | 18 |
| 1.5 | Zusammenhang zwischen schlechtem Schlaf und kardiovaskulären Erkrankungen. Stand der Forschung | 21 |
| 1.6 | Fragestellung | 22 |
| 2. | Methoden..... | 24 |
| 2.1 | Studiendesign | 24 |
| 2.1.1 | Ein- und Ausschlusskriterien für die Probandengruppe..... | 24 |
| 2.1.2 | Weiteres Vorgehen | 25 |
| 2.2 | Dokumentationsbogen (CRF)..... | 25 |
| 2.2.1 | Informativer Teil | 25 |
| 2.2.2 | Allgemeinanamnestischer Teil | 25 |
| 2.2.3 | Spezieller Teil..... | 26 |
| 2.3 | Epworth Sleepiness Scale (ESS) | 26 |
| 2.4 | Durchführung der Polysomnographie | 27 |
| 2.5 | Berechnung der kardiovaskulären Scores | 28 |
| 2.5.1 | Berechnung des ASI-Scores | 28 |
| 2.5.2 | Berechnung des ESH/ESC-Scores | 29 |
| 2.6 | Statistische Methoden..... | 32 |
| 2.6.1 | Kenngößen der deskriptiven Statistik | 32 |
| 2.6.2 | Überprüfung der Verteilungsform..... | 33 |

| | | |
|---------|---|----|
| 2.6.3 | Überprüfung der Zusammenhangshypothesen | 34 |
| 2.6.4 | Überprüfung der Unterschiedshypothesen | 34 |
| 2.7 | Studienablauf | 35 |
| 3. | Ergebnisse | 36 |
| 3.1 | Deskriptive Statistik | 36 |
| 3.1.1 | Verteilung der einzelnen Parameter | 36 |
| 3.1.1.1 | Verteilung von AHI und ODI | 36 |
| 3.1.1.2 | Verteilung der Parameter der Schlafstruktur | 38 |
| 3.1.1.3 | Verteilung nach kardiovaskulären Risikofaktoren | 40 |
| 3.1.1.4 | Verteilung nach Körpermaßen (BMI, Halsumfang) | 42 |
| 3.1.2 | Kardiovaskuläre Risikoscores | 42 |
| 3.1.3 | Analyse der Studienpopulationen am jeweiligen Studienort | 45 |
| 3.1.4 | Mögliche Einflussfaktoren | 45 |
| 3.1.4.1 | Einfluss des Alters | 46 |
| 3.1.4.2 | Einfluss des Geschlechts | 46 |
| 3.1.4.3 | Einfluss des BMI | 47 |
| 3.1.4.4 | Einfluss der arteriellen Hypertonie und ihrer Medikation | 47 |
| 3.1.4.5 | Einfluss der Psycholeptika inklusive Schlafmittel | 49 |
| 3.1.4.6 | Einfluss des Risikofaktors Rauchen | 49 |
| 3.2 | Überprüfung der Hypothesen | 49 |
| 3.2.1 | Korrelation ASI : ESH/ESC | 49 |
| 3.2.2 | Überprüfung des Zusammenhangs „Atmung – kardiovaskuläres Risiko“ | 50 |
| 3.2.3 | Überprüfung des Zusammenhangs „Schlafstruktur – kardiovaskuläres Risiko“ | 53 |
| 3.2.4 | Überprüfung des Zusammenhangs „Schläfrigkeit am Tage – kardiovaskuläres Risiko“ | 56 |
| 3.2.4.1 | Berechnung der Korrelation | 56 |
| 3.2.4.2 | Kruskal-Wallis-Test | 57 |
| 3.2.4.3 | Mann-Whitney-Test | 57 |
| 3.2.5 | Überprüfung des Zusammenhangs „Überdruckbeatmung – kardiovaskuläres Risiko“ | 58 |
| 3.3 | Zusammenfassung der Ergebnisse | 58 |
| 4. | Diskussion | 60 |
| 4.1 | Analyse der Verteilungen | 60 |
| 4.1.1 | Verteilungen der einzelnen Parameter | 60 |

| | | |
|-------|--|----|
| 4.1.2 | Verteilungen der kardiovaskulären Risikoscores | 61 |
| 4.1.3 | Analyse der Studienpopulation im jeweiligen Studienort..... | 61 |
| 4.1.4 | Analyse der möglichen Einflussfaktoren | 62 |
| 4.2 | Überprüfung der Hypothesen | 64 |
| 4.2.1 | Korrelation ASI : ESH/ESC | 64 |
| 4.2.2 | Zusammenhang „Atmung – kardiovaskuläres Risiko“ | 64 |
| 4.2.3 | Zusammenhang „Schlafstruktur – kardiovaskuläres Risiko“ | 65 |
| 4.2.4 | Zusammenhang „Schläfrigkeit am Tage – kardiovaskuläres Risiko“ | 67 |
| 4.2.5 | Zusammenhang „Überdruckbeatmung – kardiovaskuläres Risiko“ | 68 |
| 4.3 | Vergleich mit Studien zur Erforschung des Zusammenhangs von kardiovaskulärem Risiko und Schlaf | 68 |
| III. | Abstract..... | 69 |
| IV. | Literaturverzeichnis..... | 71 |
| V. | Tabellarischer Lebenslauf | 77 |
| VI. | Selbständigkeitserklärung..... | 78 |
| VII. | Publikationsliste | 80 |
| VIII. | Danksagung | 81 |

I. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------------|---|
| AHI | Apnoe-Hypopnoe-Index, Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf |
| ASDA | American Sleep Disorders Association |
| ASI | „autonomic state indicator“, das anhand der Pulswelle berechnete kardiovaskuläre Risiko |
| CPAP | “continuous positive airway pressure”, ein von einem Gebläse erzeugter positiver Druck in den Atemwegen |
| CRF | “case report form”, der für die Studie verwendete Fragebogen |
| ESC | European Society of Cardiology |
| ESH | European Society of Hypertension |
| ESH/ESC | kardiovaskuläres Risiko, berechnet nach den Leitlinien der ESH und ESC (2007) |
| ESS | Epworth sleepiness scale, ein Maß für die Schläfrigkeit am Tage |
| ODI | Oxygen Desaturation Index, Anzahl der Entsättigungen pro Stunde Schlaf |
| REM | "rapid eye movements", Schlafstadium mit schnellen Augenbewegungen |
| REM% | prozentualer Anteil des REM-Schlafes in der Gesamtschlafzeit |
| S3% | prozentualer Anteil des Tiefschlafes (Stadium NREM3/4) in der Gesamtschlafzeit |
| SpO ₂ | periphere Sauerstoffsättigung des Blutes, durch die Haut gemessen |

II. Abbildungsverzeichnis

| | | |
|-----------|--|----|
| Abb. 1.1 | Beispiel einer Polysomnographie-Aufzeichnung (durchgeführt mit einem Gerät der Firma Weinmann)..... | 18 |
| Abb. 1.2 | Beispiel eines Hypnogramms bei einem 42-jährigen Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung (y-Achse: W – Wachzustand, R – REM-Schlaf, 1-4 – Schlafstadien NREM 1 bis NREM 4; x-Achse – Uhrzeit; Aufzeichnung durch ein Gerät der Firma Weinmann): Typisch ist das häufige Wiederkehren ins Stadium „Wach“. | 19 |
| Abb. 2.1 | Das für die Polysomnographie verwendete Gerätemodell (Bildquelle: http://www.gipermed.ru/upload/iblock/267/somnocheck_rk.jpg)..... | 27 |
| Abb. 3.1 | Verteilung von AHI-Werten in der Studienpopulation: Am häufigsten sind die niedrigen Werte. | 37 |
| Abb. 3.2 | Verteilung der ODI-Werte in der Studienpopulation: Die meisten Werte liegen unter 20. | 37 |
| Abb. 3.3 | Anteil des Tiefschlafes (S3%) in den Aufzeichnungen: gemischte Verteilung mit mehreren Häufigkeitspeaks..... | 38 |
| Abb. 3.4 | Anteil des REM-Schlafes (REM%) in den Aufzeichnungen: Die meisten Probanden liegen zwischen 5% und 18%. | 39 |
| Abb. 3.5 | Mittelwerte des Tiefschlafanteils in der Studienpopulation nach Altersklassen und Geschlecht sowie entsprechende Normwerte mit der jeweiligen Standardabweichung: Auffällig ist eine starke Diskrepanz bei den Männern. | 39 |
| Abb. 3.6 | Mittelwerte des REM-Schlaf-Anteils nach Alter und Geschlecht und entsprechende Normwerte mit der jeweiligen Standardabweichung: Die meisten Probanden haben weniger REM-Schlaf, als es für ihr Alter normal ist. | 40 |
| Abb. 3.7 | Verteilung der ESS-Werte: 52% der Probanden liegen zwischen 3 und 9 Punkten, die maximale Punktzahl von 24 wurde nicht erreicht. | 41 |
| Abb. 3.8 | Verteilung der Werte des systolischen Blutdrucks: Die meisten Probanden sind normoton, einzelne haben extrem hohe Werte (>180). | 41 |
| Abb. 3.9 | Verteilung der ESH/ESC-Werte: Die meisten Probanden haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (2 bis 5). | 42 |
| Abb. 3.10 | Verteilung der ASI-Werte in der Studienpopulation: Die extremen Werte können besser interpretiert werden. | 43 |

| | | |
|-----------|---|----|
| Abb. 3.11 | Boxplot-Verteilung der ASI-Werte in Abhängigkeit zum Ort: Am höchsten sind die Werte in Berlin. | 44 |
| Abb. 3.12 | Boxplots der ESH/ESC-2007-Werte am jeweiligen Studienort: Am höchsten sind die Werte in Solingen. | 44 |
| Abb. 3.13 | Boxplots der ASI-Werte in unterschiedlichen Altersgruppen: Alle Quartile nehmen mit steigendem Alter zu. | 46 |
| Abb. 3.14 | Boxplots für ASI-Verteilung nach BMI-Wert: Mit steigendem BMI steigt auch das kardiovaskuläre Risiko. | 47 |
| Abb. 3.15 | Boxplots für ASI-Werte in Abhängigkeit von der bekannten arteriellen Hypertonie: Probanden mit dieser Vorerkrankung haben ein höheres kardiovaskuläres Risiko. | 48 |
| Abb. 3.16 | Boxplot-Verteilung der ASI-Werte unter Berücksichtigung der entsprechenden ESH/ESC-Klasse: deutliche Steigerung aller Quantile sowie des arithmetischen Mittels bei Erhöhung der ESH/ESC-2007-Werte | 50 |
| Abb. 3.17 | Q-Q-Plot „ASI / AHI“: Eine sehr geringe Korrelation kann vermutet werden. | 51 |
| Abb. 3.18 | Boxplots für ASI-Werte in den AHI-Klassen: Steigerung aller Quantile bei steigenden AHI-Werten. | 52 |
| Abb. 3.19 | Mittelwerte und Konfidenzintervalle von ESH/ESC 2007 in verschiedenen AHI-Klassen: deutliche Tendenz zur Steigerung der Werte | 53 |
| Abb. 3.20 | Boxplots der TST-Werte, gruppiert nach den ASI-Werten: In der Gruppe mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko schlafen die Probanden im Durchschnitt weniger. | 54 |
| Abb. 3.21 | Boxplots der TST-Werte, gruppiert nach ESH/ESC 2007: Die Gruppe mit dem hohen kardiovaskulären Risiko hat im Durchschnitt weniger Schlaf. | 55 |
| Abb. 3.22 | Kardiovaskuläres Risiko bei unterschiedlicher Schlafdauer: In den Randgruppen ist das Risiko erhöht. | 56 |
| Abb. 3.23 | Boxplots für die ESS-Verteilung in den ESH/ESC-Gruppen: Am höchsten ist der Medianwert für ESS in der Gruppe mit ESH/ESC = 3. | 57 |

1. Einleitung

1.1 Historischer Kontext

Im Laufe der Jahre gewinnen bestimmte Krankheiten zunehmend an Bedeutung. Ein Beispiel dafür sind sogenannte "Zivilisationskrankheiten", die vor allem in der westlichen Welt auftreten. Dieser Begriff beinhaltet unter anderem auch Störungen im Herz-Kreislauf-System.

Dem Robert-Koch-Institut zufolge stehen Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf dem ersten Platz der Todesursachenstatistik. Im Jahr 2008 starben 39,9% der Frauen und 36,6% der Männer an „Krankheiten des Kreislaufsystems“. Bei den Personen unter 65 Jahren (sogenannte „vorzeitige Sterbefälle“) belegt diese Todesursache den zweiten Platz (20 Frauen und 56,1 Männer pro 100 000), bei den älteren Menschen nimmt sie mit großem Abstand den ersten Platz ein. Bei Umrechnung auf potenziell verlorene Lebensjahre ergeben sich 220 Jahre bei Frauen und 563 Jahre bei Männern pro 100 000 (Gaber, 2011).

Auf der internationalen Ebene wächst die Prävalenz der kardiovaskulären Erkrankungen vor allem in Entwicklungsländern erheblich: Im Vergleich zu 1990 wird die Zunahme im Jahre 2020 120% für Frauen und 137% für Männer betragen. Die meisten Tode (80%) ereignen sich in Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommen. In den westlichen Ländern steigt gleichzeitig das Risiko für Kinder, z.B. durch Rauchen – aktives sowie passives –, Übergewicht, Adipositas und mangelnde körperliche Aktivität (Callow, 2006).

Infolgedessen beschäftigen sich immer mehr Forscher mit den diagnostischen und therapeutischen Optionen für diesen Bereich der Medizin, auch wenn die Vorbeugung dabei sehr wichtig bleibt. Eine der Fragen, die inzwischen auch durch mehrere Arbeitsgruppen bearbeitet wurde, ist, wie man die Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses in Zukunft berechnen kann, um entsprechend gezielt eingreifen zu können. Ein Beispiel dafür liefert das zum ersten Mal 2003 entworfene System zur Risikostratifizierung des Blutdrucks, das auf den Empfehlungen der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology basiert. 2007 wurde das Konzept überarbeitet. Demzufolge hängt das Risiko, im Laufe des Lebens ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, nicht nur vom Blutdruck ab, sondern auch von kardiovaskulären Risikofaktoren sowie vom Vorhandensein der Endorganschäden, die auf Hypertonie zurückzuführen sind (Mancia et al., 2007) (ausführlicher dazu s. Kap. 2.2).

Allerdings unterliegt der Blutdruck, wie viele andere körperliche Abläufe, dem circadianen Rhythmus, der mit einem Wechsel der Schlaf- und Wach-Phasen zusammenhängt. Im

Normalfall ist der Blutdruck am Tag am höchsten, um in der Nacht abzufallen (Shea et al., 2011). Wenn der Schlaf gestört ist, kann dieser Mechanismus nicht mehr funktionieren.

1.2 Kardiovaskuläre Erkrankungen und das kardiovaskuläre Risiko

Viele Faktoren nehmen Einfluss auf das kardiovaskuläre System und das kardiovaskuläre Risiko. Einer davon ist die Nahrung: Verzicht auf Fleischprodukte führt zur deutlichen Abnahme der Sterblichkeit, die vor allem von den Herz-Kreislauf-Erkrankungen verursacht wird (Huang et al., 2012). Schwarze Schokolade senkt den Blutdruck und die Cholesterin-Konzentration und wirkt somit herzprotektiv, auch bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (Zomer et al., 2012). Kakao im Allgemeinen hilft, den Blutdruck langfristig zu senken (Ried et al., 2012).

Eine weitere Möglichkeit, das kardiovaskuläre Risiko zu verringern, ist, die Risikofaktoren zu reduzieren. Am besten geschieht das in stetiger Zusammenarbeit mit medizinischem Fachpersonal. Dazu können auch moderne Technologien nützlich sein, wie zum Beispiel eine interaktive Internetseite, die jedem Nutzer eine Übersicht über vorhandene Risikofaktoren sowie seinen aktuellen Stand gibt und außerdem Kontakt zu der betreuenden Krankenschwester ermöglicht. Nach einem Jahr ist das kardiovaskuläre Risiko etwas niedriger, und einige Risikofaktoren wurden reduziert (Vernooij et al., 2012).

Der Arbeitsstil an sich ist auch wichtig. Lange Arbeitszeiten von über 60 Stunden pro Woche werden mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko assoziiert, unabhängig vom Durchschnittsalter der Probanden oder ihrer Herkunft (Kang et al., 2012); Prävention von beruflichem Stress könnte zu einer Reduzierung des kardiovaskulären Risikos führen, auch wenn der Effekt hier geringer wäre als zum Beispiel beim Verzicht aufs Rauchen (Kivimaki et al., 2012). Ebenfalls schädlich für das Herz und den Kreislauf ist die Schichtarbeit: Das Risiko erhöht sich auch in diesem Falle (Vyas et al., 2012) (mehr dazu s. Kap. 1.3.3).

Klinisch ist es aber von großem Wert, abschätzen zu können, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten Jahren bei einem konkreten Patienten auftritt. Auch wenn das auf die Lebensdauer bezogene kardiovaskuläre Risiko unter anderem bei Abwesenheit der Risikofaktoren im mittleren Alter mehr als 30% beträgt, haben die Patienten mit dem besseren Risikoprofil mehr morbiditätsfreie Jahre zu erwarten (Wilkins et al., 2012).

So wurden bereits mehrere Risikoerfassungssysteme entwickelt, darunter das ESH/ESC und ASI (s. Kap. 2.5). Viele werden weiter überarbeitet und um neue Parameter ergänzt; ein Beispiel dafür liefert das Vorhandensein von Kalzium in den koronaren Plaques: Diese Information erhöht den prädiktiven Wert des Risikoerfassungssystems (Genders et al., 2012).

Die Forschung für eine bessere Prävention und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen ist unter anderem deswegen so wichtig, weil auch die langfristigen Folgen einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des Herzens verheerend sein können. Laut neueren Ergebnissen können dadurch deutliche kognitive Defizite verursacht werden, was in Zukunft auch im Therapiekonzept berücksichtigt werden soll (Eggermont et al., 2012). Über Kinder wird berichtet, dass ein angeborener Herzfehler mit gehäuftem Auftreten von Entwicklungsstörungen korreliert und dass solche Kinder deswegen pädiatrisch besonders engmaschig betreut werden sollen (Marino et al., 2012).

Nach einem kardiovaskulären Ereignis wird viel Wert darauf gelegt, dass der Patient sich wieder in das gesellschaftliche und gegebenenfalls auch berufliche Leben eingliedert. Zu diesem Zweck wurde das Konzept der Rehabilitation entwickelt, das in vielen Ländern konsequent verfolgt wird.

Die französische Gesellschaft für Kardiologie schreibt zum Beispiel in den Leitlinien sehr genau vor, wie eine Rehabilitation strukturiert wird und worauf zu achten ist (Pavy et al., 2012). Sehr wichtig dabei ist das regelmäßige Treiben von Sport. Patienten sollen intensiv, zum Beispiel anaerob, aber mit Pausen zwischendurch, trainieren (Guiraud et al., 2012). Solches Training hilft, depressive Nebensymptome zu reduzieren, die bei Patienten mit einer Herzerkrankung häufig sind (Blumenthal et al., 2012).

Eine zusätzliche Methode ist das Tai-Chi-Training, das bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sowie koronarer Herzkrankheit ebenfalls gute Ergebnisse bewirken kann (Ng et al., 2012).

Im Rahmen einer besseren Versorgung und Therapie der Herz-Kreislauf-Erkrankungen könnte man in Zukunft ein intelligentes System aufbauen, das nicht nur medizinische Daten enthält, sondern auch Informationen aus der sozialen und beruflichen Umgebung des Patienten. Dies würde ermöglichen, den Menschen sowie die ihn beeinflussenden Faktoren besser zu verstehen und den Patienten damit effektiver zu betreuen (Califf et al., 2012).

1.3 Schlafstörungen

1.3.1 Übersicht

In der Gesamtbevölkerung treten Schlafstörungen als eins der häufigsten Leiden auf: Circa 25% der Erwachsenen berichten über Schlafstörungen und über 10% empfinden ihren Schlaf häufig bis dauerhaft als nicht erholsam. Darunter sind allerdings nur vergleichbar wenige von einer

speziellen schlafmedizinischen Erkrankung betroffen, denn die Ursachen für einen gestörten Schlaf sind sehr vielfältig (Penzel et al., 2005).

Die internationale Klassifikation der Schlafstörungen teilt alle schlafmedizinischen Krankheitsbilder in sechs Hauptgruppen:

- Insomnien
- schlafbezogene Atmungsstörungen
- Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs
- circadiane Rhythmusstörungen
- Parasomnien
- schlafbezogene Bewegungsstörungen

Es werden außerdem zwei übrige Kategorien aufgeführt:

- isolierte Symptome, offensichtliche Normvarianten und ungelöste Probleme
- andere Schlafstörungen

In Appendizes werden Schlafstörungen aufgeführt, die assoziiert mit andernorts klassifizierbaren organischen Erkrankungen auftreten, und psychiatrische und verhaltensbedingte Störungen, die in der schlafmedizinischen Differentialdiagnostik häufig vorkommen (Winkelmann et al., 2006).

Bei den Insomnien geht es um Störungen des Schlafvorganges, die durch eine erhöhte Einschlafzeit, häufigere nächtliche Aufwachphasen und frühmorgendliches Erwachen gekennzeichnet sind. Alles in allem führt dies zu einer Diskrepanz zwischen Schlafbedürfnis und subjektivem Schlafvermögen. Typischerweise berichten Patienten am Tage über Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen, Müdigkeit, Erschöpfung, Mattigkeit, Gereiztheit usw. Bei schwerer Ausprägung der Insomnie kann es auch zu somatischen Symptomen kommen: Muskelschmerzen, Kopfschmerzen, Magen-Darm-Beschwerden. Als Krankheitsbilder sind in dieser Gruppe zum Beispiel anpassungsbedingte oder akute, psychophysiologische, paradoxe und idiopathische Insomnien bekannt.

Schlafbezogene Atmungsstörungen weisen als Hauptmerkmal intermittierende Atemstillstände oder Phasen reduzierter Atmung auf, die mindestens 10 Sekunden anhalten und zu einer Weckreaktion und/oder einem Sauerstoffsättigungsabfall im peripheren Blut führen. In schweren Fällen können solche Desaturationen die ganze Nacht auftreten und führen zu einer Sauerstoffminderversorgung des Körpers, was vor allem auf das zentrale Nervensystem einwirkt. Durch die häufigen Weckreaktionen wird die Erholungsfunktion des Schlafes deutlich herabgesetzt. Patienten klagen über Leistungsabfall, erhöhte Tagesschläfrigkeit und Einschlafneigung am Tage, vor allem bei monotonen Tätigkeiten, in deren Folge depressive

Reaktionen auftreten können. Bei dieser Gruppe unterscheidet man zentrale und obstruktive Schlafapnoe sowie schlafbezogene Hypoventilations-/Hypoxämiesyndrome, auch infolge anderer Erkrankungen.

Unter Hypersomnien zentralen Ursprungs werden Syndrome zusammengefasst, die durch eine exzessive Tagesschläfrigkeit in verschiedenen Verlaufsformen miteinander verbunden sind. Als Beispiele für diese Gruppe dienen Narkolepsie (Non-REM-assoziierte übermäßige Schläfrigkeit, Einschlafattacken am Tage) mit und ohne Kataplexie (plötzlicher symmetrischer Tonusverlust der Skelettmuskulatur), häufig begleitet von Schlafparalysen beim Aufwachen, sowie verschiedene Hypersomnieformen mit und ohne verlängerte Schlafdauer und verhaltensbedingtes Schlafmangelsyndrom.

Bei Störungen des circadianen Rhythmus geht es um diejenigen Störungen, die aus einem Missverhältnis zwischen dem individuellen Schlaf-Wach-Rhythmus und den äußeren Bedingungen stammen. Bei fehlender Anpassungsfähigkeit des Betroffenen kann es durch Veränderungen im Umfeld zur Chronifizierung der Schlafstörung kommen. Symptomatisch können sowohl Insomnie als auch gesteigerte Tagesschläfrigkeit vorhanden sein. Als Folge kommt es zu Beeinträchtigungen im sozialen und beruflichen Leben. Zu dieser Gruppe zählen unter anderem Störungen des circadianen Systems bei Jetlag oder bei Schichtarbeit sowie extreme Abend- und Morgentypen („Eule“ bzw. „Lerche“) bei Phasenverlagerung.

Unter Parasomnien versteht man motorische oder vegetative Erscheinungen, die in verschiedenen Schlafstadien bzw. beim Stadienwechsel auftreten und mit eingeschränkter oder fehlender Teilhabe des Bewusstseins verbunden sind. Je nach Zeitpunkt werden REM-, Non-REM- und andere Parasomnien unterschieden, die an kein Schlafstadium direkt gebunden sind. Im engeren Sinne sind Parasomnien keine wirklichen Schlafstörungen, sie stellen ungewöhnliche oder pathologische Reaktionen zentralnervöser Prozesse dar. Als Ausdruck solcher Reaktionen findet man häufig eine Aktivierung des autonomen Nervensystems oder der Skelettmuskulatur. Einige Beispiele dafür sind Schlafwandeln, nächtliche Alpträume oder schlafbezogene Enuresis. Die letzte große Gruppe fasst schlafbezogene Bewegungsstörungen zusammen. Diese sind in erster Linie durch stereotype, relativ einfache Bewegungen gekennzeichnet, die den Schlaf stören. Dadurch kommt es zu einer Fragmentierung des Schlafprofils mit Tief- und Traumschlafsuppression, die mit Arousals (s. Kap. 1.3.2) verbunden ist. Das Hauptkrankheitsbild in dieser Gruppe stellt die periodische Bewegungsstörung der Gliedmaßen im Schlaf dar, aber auch nächtliche Muskelkrämpfe oder Bruxismus (nächtliches Zähneknirschen) sind hier vertreten.

In der Sammelkategorie „Isolierte Symptome, offensichtliche Normvarianten und ungelöste Probleme“ werden Symptomkomplexe aufgeführt, die entweder nicht eindeutig einer Pathologie zuzuordnen sind oder für die es zu wenig wissenschaftliches Material gibt, um als Störung definiert zu werden. Hierzu zählen z.B. Lang- und Kurzschläfer (extremes oberes bzw. unteres Ende des Kontinuums der normalen Schlafzeitverteilung), Schnarchen, Sprechen im Schlaf sowie Einschlafzuckungen.

Die Kategorie „Andere Schlafstörungen“ beinhaltet alle Krankheitsbilder, die nicht in die oben genannten diagnostischen Kategorien eingeordnet werden können, wie zum Beispiel umgebungsbedingte Schlafstörungen (Steinberg et al., 2010).

1.3.2 Arousal

Das Wort „Arousal“ stammt aus dem Englischen und bedeutet „Erregung“, „Erwecken“, „Wecken“. In der Schlafmedizin wird dieser Begriff als „Einstreuung von Alpha-Aktivität im Schlaf-EEG mit einer Dauer von mindestens 3 und höchstens 15 Sekunden“ definiert (ASDA, 1997).

Gefolgt wird ein Arousal durch eine vorübergehende Aktivierung des autonomen Nervensystems, was unter anderem eine Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks nach sich zieht. Bei transienten Arousals (Dauer 3-15 Sekunden) wird das Schlafstadium nicht gewechselt. Viel häufiger allerdings folgt auf ein Arousal ein Stadium des leichteren Schlafes bzw. das Stadium „Wach“.

Man unterscheidet zwischen physiologischen und pathologischen Arousals. Die ersten gelten als Ausdruck der spontanen zentralnervösen Aktivierung, entstehen meistens aus dem REM-Schlaf heraus und können bis zu zwanzigmal pro Stunde vorkommen, ohne dass der Schlaf als gestört gilt. Die zweiten werden durch schlafstörende Stimuli hervorgerufen, die nicht mit dem physiologischen Schlafvorgang verbunden sind; es können bereits fünf pro Stunde Schlafzeit ausreichen, um die Erholungsfunktion des Schlafes zu stören und bemerkbare Tagesschläfrigkeit zu verursachen.

Die häufigsten Gründe für ein pathologisches Aufwachen sind externe physikalische Reize wie Licht, Lärm, Vibration oder Temperaturveränderungen sowie innerorganische (intrinsische) Vorgänge wie Sättigungsabfall bei schlafbezogenen Atemstörungen oder periodische Extremitätenbewegungen im Schlaf. Arousals können im Rahmen einer kardiorespiratorischen Polysomnographie (s. Kap. 1.4) erfasst werden und stellen ein wichtiges Symptom vieler Schlafstörungen dar (Peter and Peter, 2007).

1.3.3 Allgemeine Auswirkungen der Schlafstörungen auf den Körper

Es ist inzwischen bekannt, dass das circadiane System nicht nur den Schlaf, sondern auch den Metabolismus kontrolliert (Huang et al., 2011). Wenn Schlaf als komplexer Mechanismus gestört wird, geraten auch andere Körperfunktionen aus dem Gleichgewicht.

So beeinflusst eine Atmungsstörung während des Schlafes nicht nur die Schlafstruktur, sondern auch die kognitiven Leistungen am Tage. Bei Kindern und Erwachsenen generell treten in diesem Zusammenhang Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit, Angststörungen usw. auf (Jackson et al., 2011), während sich bei älteren Menschen insbesondere der Zusammenhang zwischen Hypoxie im Schlaf und kognitiven Defiziten feststellen lässt (Canessa and Ferini-Strambi, 2011). Vor allem ältere Frauen mit einer schlafbezogenen Atmungsstörung haben eine erhöhte Gefahr für die Entwicklung einer Demenz (Yaffe et al., 2011). Bei Kindern werden außerdem Verhaltensstörungen (Liu et al., 2011) und Assoziation mit Übergewicht (Kim et al., 2011) beschrieben.

Sogar bei jungen und sonst gesunden Erwachsenen lassen sich derartige Auswirkungen nachweisen: Einen subjektiv nicht erholsamen Schlaf begleiten Depressionen, Angststörungen, Essstörungen usw. (Augner, 2011).

Mehrere Studien zeigen, dass eine schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS) außerdem zur erhöhten Insulinresistenz führt. Schnarchen wird in Zusammenhang mit erhöhter Diabetes mellitus-Inzidenz gebracht, unabhängig von Alter, BMI, Familienanamnese und Raucherstatus (Al-Delaimy et al., 2002). Bei Patienten mit SBAS findet man höhere Insulinbasiswerte, und obwohl das Übergewicht immer noch den Hauptrisikofaktor dafür darstellt, scheint die Ausprägung der Atmungsstörung (Apnoe-Hypopnoe-Index und Minimalwert der Sauerstoffsättigung) dabei auch eine wichtige Rolle zu spielen (Ip et al., 2002). Andere Autoren widersprechen dem allerdings und betonen einen Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom, aber nicht mit dem Insulinniveau (Gruber et al., 2006).

Außerdem ist im Allgemeinen bei Erwachsenen mittleren Alters zu beobachten, dass eine Schlafdauer unter 7-8 Stunden deutlich mit dem Auftreten eines metabolischen Syndroms korreliert (Hall et al., 2008). Schichtarbeiter, die durch ihre Arbeit einen anormalen Schlaf-Wach-Rhythmus haben, weisen auch ein erhöhtes Risiko für metabolische Erkrankungen (zum Beispiel Adipositas, gastrointestinale Beschwerden sowie kardiovaskuläre Erkrankungen) auf (Drake et al., 2004).

1.4 Polysomnographie

1.4.1 Indikation

Die Polysomnographie ist eine Untersuchung, die eine qualitative Erfassung der Schlafstruktur ermöglicht. Sie wird neben speziellen Fragebogen für die Diagnostik nahezu aller Störungen, die zu dem nicht erholsamen Schlaf führen, von der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin empfohlen. Eine Entscheidung für oder gegen die Polysomnographie wird unter anderem anhand der Wahrscheinlichkeit getroffen, dass eine schlafbezogene Atmungsstörung vorliegt (sogenannte „Prätestwahrscheinlichkeit“).

Die dafür sprechenden Faktoren sind:

- vermehrte Tagesschläfrigkeit
- Adipositas
- Hypertonie, überwiegend nächtliche Herz-Rhythmus-Störungen
- Beobachtung nächtlicher Atempausen durch den Bettpartner
- lautes, unregelmäßiges Schnarchen
- Libido- und Potenzstörungen
- unruhiger Schlaf
- morgendliche Abgeschlagenheit, diffuse, dumpfe Kopfschmerzen, Mundtrockenheit
- unspezifische psychische Symptome (Leistungsknick, Abgeschlagenheit, Wesensänderung, intellektueller Leistungsabfall)

Die Prätestwahrscheinlichkeit erhöht sich, wenn mehrere Faktoren gleichzeitig vorliegen (Mayer et al., 2009).

1.4.2 Aufbau und Durchführung

Der Aufbau einer polysomnographischen Untersuchung wurde im Laufe des zwanzigsten Jahrhunderts entwickelt und dient der Klassifizierung der Schlafstadien und deren graphischer Darstellung im Hypnogramm (Rechtschaffen and Kales, 1968).

Für die Erfassung der Schlafstadien NREM 1 (leichter Schlaf) bis NREM 3/4 (Tiefschlaf) sowie des Wachzustandes werden 1-2 EEG-Elektroden (C3, C4) nach dem 10-20-System angebracht und jeweils gegen eine Referenzelektrode am kontralateralen Ohr abgeleitet. Das 10-20 („ten-twenty“-) System ist ein international anerkanntes Verfahren, das bei der Ableitung vom

Elektroenzephalogramm (EEG) verwendet wird. Die Zahlen (10 und 20) beschreiben den relativen Abstand in Prozent zwischen den einzelnen Elektroden (Klem et al., 1999).

Das Schlafstadium REM („rapid eye movements“) definiert sich durch schnelle phasische Augenbewegungen, die durch ein Elektrokulogramm mit Hilfe zweier Elektroden am linken und am rechten äußeren Kantus aufgezeichnet werden. Als Referenzelektrode kann eine aurikuläre Elektrode am Mastoid dienen.

Um allgemeinen Muskeltonus sowie insbesondere Zähneknirschen im Schlaf zu erfassen, werden Elektromyogramm-Elektroden am Kinn (M. mentalis oder M. submentalis) angebracht. Eine EKG-Elektrode dient allgemeiner Überwachung sowie Erkennung der EKG-Artefakte in den anderen Ableitungen.

Heutzutage wird die ursprüngliche Polysomnographie routinemäßig durch Erhebung zusätzlicher Atmungs- und Kreislaufparameter ergänzt (Iber et al., 2007). Daraus ergibt sich die kardiorespiratorische Polysomnographie, die auf Diagnostik häufiger Krankheitsbilder ausgerichtet ist.

Die zusätzlichen Signale sind:

- Atmungsbewegungen von Thorax und Abdomen
- oronasaler Luftfluss
- Atem- und/oder Schnarchgeräusch
- Sauerstoffsättigung zur Erfassung der schlafbezogenen Atmungsstörung sowie
- Elektromyographie (EMG) am M. tibialis zur Diagnostik von periodischen Extremitätenbewegungen im Schlaf

Außerdem ist es sinnvoll, die Untersuchung durch eine Videoaufzeichnung zu vervollständigen, um eine zuverlässige Überwachung des Patienten zu gewährleisten. Ein daraus resultierender Untersuchungsablauf ist auf Abb. 1.1 zu sehen.

Nach Möglichkeit und/oder Indikation kann eine polysomnographische Untersuchung um einige optionale Kanäle erweitert werden. Diese sind:

- Beatmungsdruck
- Ösophagusdruck
- Kapnographie und/oder CO₂-Partialdruck
- arterieller Blutdruck
- Körperlage
- ösophageale pH-Metrie
- Körpertemperatur (rektal oder Ohr)

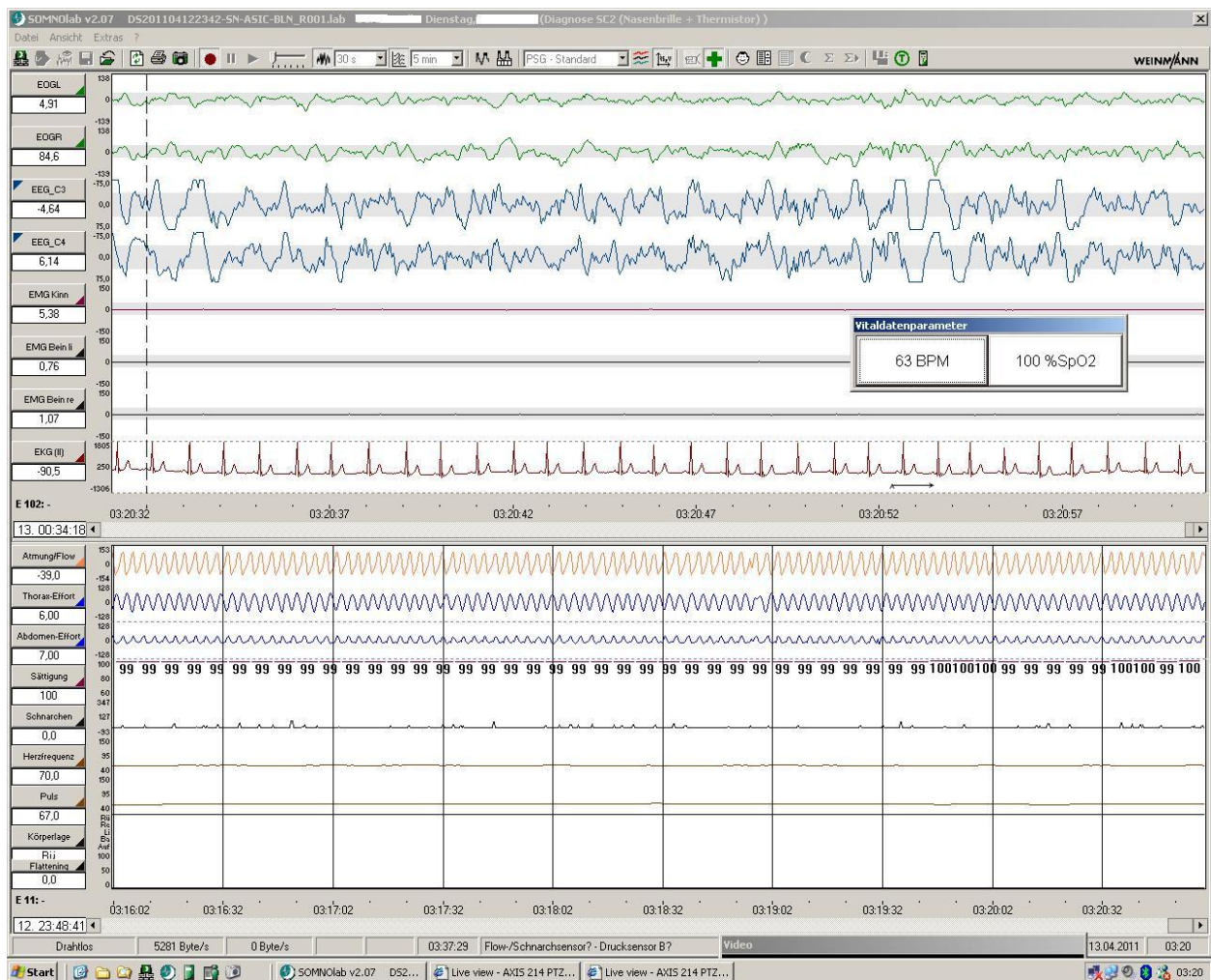


Abb.1.1 Beispiel einer Polysomnographie-Aufzeichnung (durchgeführt mit einem Gerät der Firma Weinmann)

1.4.3 Auswertung

Nach der Durchführung einer Polysomnographie wird diese ausgewertet. Dafür wird die Aufzeichnung in Zeitfenster von jeweils 30 Sekunden unterteilt. Jedes dieser Zeitfenster, auch „Epoche“ genannt, wird einem Schlafstadium bzw. Wachzustand zugeteilt, und zwar nach den 1968 von A. Rechtschaffen und A. Kales vorgeschlagenen Kriterien.

Nachdem alle Epochen mit diesem Algorithmus bearbeitet wurden, stellt man die Schlafstadien graphisch zusammenfassend als sogenanntes Hypnogramm dar. Bei einer jungen gesunden Person mit normalem Schlaf erkennt man dabei deutlich wiederkehrende Schlafzyklen, die eine bestimmte Reihenfolge der Schlafstadien beinhalten (Ablauf vom Leichtschlaf über Tiefschlaf zum REM-Schlaf). Der Anteil an Leichtschlaf beträgt ca. 50%, Tief- und REM-Schlaf nehmen jeweils 25% ein.

Neben dieser idealen Darstellung gibt es eine Reihe physiologischer Varianten, die vor allem durch Alter und Geschlecht beeinflusst werden. Die in diesem Falle geltenden Normwerte sind in der Tab. 1.1 dargestellt.

Tab. 1.1 Normwerte der Schlafstadienanteile in Prozent (Redline et al., 2004)

| Alter (Jahre) | Stadium NREM 1 | | Stadium NREM 2 | | Stadium NREM 3/4 | | Stadium REM | |
|------------------|----------------|---------|----------------|-----------|------------------|-----------|-------------|-----------|
| | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen | Männer | Frauen |
| 37-54 | 5,8 | 4,6 | 61,4 | 58,5 | 11,2 | 14,2 | 19,5 | 20,9 |
| 95% CI | 5,2-6,5 | 4,1-5,3 | 60,0-62,8 | 57,1-60,0 | 9,9-12,6 | 12,7-15,9 | 18,8-20,2 | 20,0-21,8 |
| 55-60 | 6,3 | 5,0 | 64,5 | 56,2 | 8,2 | 17,0 | 19,1 | 20,2 |
| 95% CI | 5,6-7,0 | 4,4-5,7 | 63,2-65,9 | 54,5-57,8 | 7,1-9,5 | 15,2-18,9 | 18,4-19,8 | 19,3-21,1 |
| 61-70 | 7,1 | 5,0 | 65,2 | 57,3 | 6,7 | 16,7 | 18,4 | 19,3 |
| 95% CI | 6,4-7,9 | 4,4-5,7 | 63,9-66,5 | 55,7-58,9 | 5,7-7,7 | 14,8-18,6 | 17,8-19,1 | 18,4-20,2 |
| > 70 | 7,6 | 4,9 | 66,5 | 57,1 | 5,5 | 17,2 | 17,8 | 18,8 |
| 95% CI | 6,8-8,5 | 4,3-5,6 | 65,1-67,8 | 55,6-58,7 | 4,5-6,5 | 15,5-19,1 | 17,1-18,5 | 18,0-19,6 |

Pathologisch wird das Hypnogramm beim Vorliegen gewisser Erkrankungen, Einnahme von Medikamenten und Substanzen sowie unter Einfluss von Schlafstörungen (Abb.1.2).

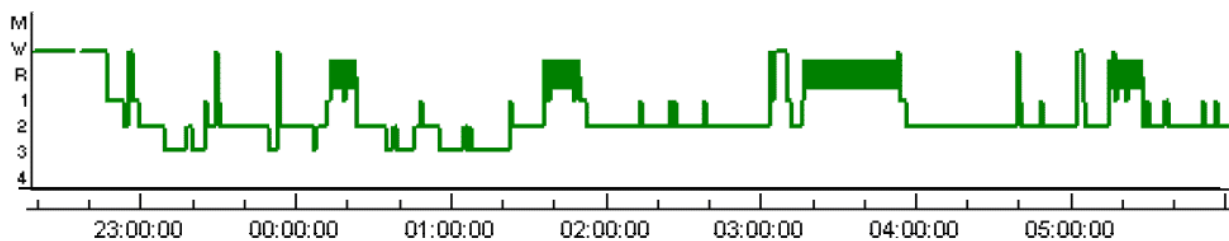


Abb. 1.2 Beispiel eines Hypnogramms bei einem 42-jährigen Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung (y-Achse: W – Wachzustand, R – REM-Schlaf, 1-4 – Schlafstadien NREM 1 bis NREM 4; x-Achse – Uhrzeit; Aufzeichnung durch ein Gerät der Firma Weinmann): Typisch ist das häufige Wiederkehren ins Stadium „Wach“.

Neben dem Hypnogramm kann man einer polysomnographischen Aufzeichnung viele andere Parameter entnehmen, die in erster Linie direkt gemessen bzw. statistisch ermittelt werden und der quantitativen Analyse des Schlafverhaltens dienen. Diese sind:

- Messperiode – der Zeitraum zwischen „Licht aus“ und „Licht an“
- Time in bed (TIB) – die Zeit, die der Patient während der Messperiode im Bett verbracht hat
- Total sleep time (TST) – Gesamtschlafzeit
- Wachheit während der Messperiode – Differenz zwischen TIB und TST
- Schlaffeffizienz (SE) – Quotient TST/TIB, in Prozent
- Sleep period time (SPT) – Dauer einer Schlafepisode
- Schlafstadiendauer – Dauer jedes einzelnen Stadiums, in Minuten oder Prozent (bezogen auf TIB oder TST)
- Einschlaf latenz – Zeit vom Messbeginn bis zum Auftreten von entweder NREM 2 oder NREM 1 in drei Epochen
- Tiefschlaf latenz – Zeit vom Messbeginn bis zum Auftreten von NREM 3/4 (Tiefschlaf)
- REM-Latenz – Zeit vom Messbeginn bis zum Auftreten von REM-Schlaf
- Wake after sleep onset – Gesamtzeit im Stadium „Wach“ nach Schlafbeginn
- Übergänge ins Stadium „Wach“
- Anzahl der Schlafzyklen
- Dauer der Schlafzyklen

Arousals werden im Rahmen einer Polysomnographie routinemäßig nicht ausgewertet. Bei Bedarf oder einer entsprechenden Fragestellung wäre dies auch möglich, allerdings nur im Rahmen einer kardiorespiratorischen PSG.

Die polysomnographische Untersuchung ist zu einer Standardmethode der schlafmedizinischen Diagnostik geworden. Man muss aber beachten, dass das Schlafverhalten sehr individuell geprägt ist und die aus der Untersuchung resultierenden Werte keine hohe Korrelation mit der Schläfrigkeit am Tage besitzen (Penzel, 2007a).

Ein Maß für die Objektivität der Auswertung ist die Reliabilität. Sie wird berechnet aus der Anzahl der unterschiedlich bewerteten Epochen und der Anzahl der Epochen insgesamt. Bei zwei Untersuchern (Inter-Scorer) bzw. Untersuchungsgängen (Intra-Scorer), die eine Reliabilität von 100% aufweisen, gibt es keine Unterschiede in der Auswertung. Normalerweise findet sich eine Intra-Scorer-Reliabilität von 85-98% und eine Inter-Scorer-Reliabilität von 65-85%. Zusätzlich reduzierend wirken sich Faktoren wie Vorhandensein einer Schlafstörung beim Patienten sowie dessen höheres Alter aus (Penzel, 2007b).

1.5 Zusammenhang zwischen schlechtem Schlaf und kardiovaskulären Erkrankungen. Stand der Forschung

Es ist bekannt, dass schlechter Schlaf – vor allem in Kombination mit kurzer Schlafdauer – sowie Schlafstörungen häufig von einer arteriellen Hypertonie begleitet werden (Bansil et al., 2011, Grote et al., 1999). Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sollen hiermit zu den wichtigen Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen gezählt werden (Bagai, 2010).

Dabei hängt das Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses deutlich vom Schweregrad der schlafbezogenen Atmungsstörung ab (Young et al., 2008). Die Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit bei früher gesunden Patienten mittleren Alters steigt beim Vorliegen einer SBAS: Unabhängig von ihrer Behandlung steigt das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen fast um das Fünffache, und wenn die Atmungsstörung nicht ausreichend behandelt wird, erhöht sich dieses Risiko um das Elffache (im Vergleich zu gesunden Personen) und das Risiko einer koronaren Herzkrankheit um das Fünffache (Peker et al., 2006).

Die Schädigung des Herz-Kreislauf-Systems bei schlechtem Schlaf beginnt an den Gefäßen selbst: Eine schlafbezogene Atmungsstörung verschlechtert die endotheliale Funktion bei Patienten ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren im Vergleich zu ähnlichen Probanden ohne SBAS. Diese Störung der Gefäßwände bessert sich allerdings wieder nach Einstellen auf eine CPAP-Therapie (Patt et al., 2010).

Es wird auch über eine deutliche positive Korrelation zwischen dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bei SBAS und der Rate an Schlaganfällen in den darauffolgenden Jahren bei Männern berichtet, wobei bei Frauen dieser Zusammenhang nicht eindeutig bestand (Redline et al., 2010). Laut einer anderen Studie erhöht sich das Risiko, an einem Schlaganfall zu sterben, beim Vorliegen einer Schlafapnoe signifikant – unabhängig von anderen Faktoren wie Geschlecht, Rasse, Rauchen, Alkohol, Übergewicht, arterieller Hypertonie, Diabetes, hohem Alter (Yaggi et al., 2005). Es erhöht sich außerdem die Wahrscheinlichkeit, wiederholt einen Schlaganfall zu erleiden. Neben Diabetes ist ein AHI > 10/h ein unabhängiger Risikofaktor dafür (Dziewas et al., 2005). Eine Atmungsstörung während des Schlafes verschlechtert dazu die Prognose nach einem Schlaganfall und führt zu verlängerter Zeit für die Rehabilitation (Kaneko et al., 2003).

Es wird auch von einem Zusammenhang mit Arrhythmien berichtet. Bei Patienten mit Vorhofflimmern findet man 1,5-mal häufiger eine schlafbezogene Atmungsstörung. Dieser Effekt lässt sich unabhängig von anderen Risikofaktoren (Alter, BMI, Diabetes mellitus Typ II, arterieller Hypertonie und kongestiver Herzinsuffizienz) nachweisen (Gami et al., 2004). Auch nach der Ablation tritt das Vorhofflimmern bei Patienten mit SBAS häufiger wieder auf (Ng et

al., 2011). Dieser Einfluss kann allerdings reversibel sein, wenn die Schlafapnoe ausreichend mit CPAP behandelt wird (Kanagala et al., 2003).

Wenn man allein die Schlafdauer betrachtet, ist ein Zusammenhang mit der Rate an kardiovaskulären Erkrankungen erkennbar: Verglichen mit Probanden, die sieben Stunden pro Nacht schlafen, weisen sowohl Lang- als auch Kurzschläfer eine erhöhte Prävalenz an kardiovaskulären Erkrankungen (Sabanayagam and Shankar, 2010) auf und sterben häufiger daran (Ikehara et al., 2009).

Patienten mit Insomnie bekommen häufiger einen akuten Myokardinfarkt (Laugsand et al., 2011). Darüber hinaus scheint ein totaler Schlafentzug von 40 Stunden eine vaskuläre Dysfunktion hervorzurufen, noch vor einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Erhöhung des systolischen Blutdrucks (Sauvet et al., 2010). Ähnliche Auswirkungen erzielt man bei einem vierwöchigen chronischen partiellen Schlafentzug mit einer Schlafdauer von unter 80% bei gesunden Studenten in der Prüfungszeit (Takase et al., 2004). Im Allgemeinen wird eine Schlafdauer von unter sechs Stunden mit gehäuftem Auftreten der kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert (Mosca and Aggarwal, 2011).

Dieser Effekt kann durch eine Aktivierung des proinflammatorischen Systems erklärt werden: Nach fünf Nächten mit nur vier Stunden Schlaf steigt bei jungen gesunden Menschen die Lymphozytenaktivität sowie die Produktion der proinflammatorischen Zytokine und bleibt selbst nach zwei Nächten mit vollem Schlafpensum noch erhalten. Dies wird auch von einer Steigerung der Herzfrequenz und Serum-CRP begleitet, die als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen bekannt sind (Van Leeuwen et al., 2009).

Sogar die Umstellung von Winter- auf Sommerzeit und umgekehrt scheint einen Einfluss auf kardiovaskuläre Erkrankungen auszuüben: Im Frühling erhöht sich die Herzinfarkttrate an drei darauffolgenden Tagen, im Herbst an einem, was mit einer plötzlichen Veränderung des Schlaf-Wach-Rhythmus in Verbindung gebracht wird (Janszky and Ljung, 2008). Und der Zeitpunkt, bei dem die Gefahr eines Myokardinfarkts am höchsten ist, hängt auch vom Chronotyp ab (Selvi et al., 2011).

1.6 Fragestellung

Schlechter Schlaf sowie Atmungsstörungen während des Schlafes haben auf verschiedene Weise Auswirkungen auf den Körper. Kurzfristige Effekte sind leicht zu erfassen und bereits in vielen Studien erforscht. Folgen, die in erster Linie auf lange Sicht auftreten – wie zum Beispiel das langfristige Risiko, an einem Herz-Kreislauf-Leiden zu erkranken – bleiben häufig unerkannt.

Um dieser Frage genauer auf den Grund zu gehen, wurde die Studie „ASI und ESH/ESC als Risikomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Schlafapnoe“ initiiert. Folgende Hypothesen wurden aufgestellt:

- Atmungsstörungen im Schlaf erhöhen das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung.
- Verringerung der Schlafdauer sowie des Anteils von Tiefschlaf und REM-Schlaf in der Schlafstruktur führt zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos.
- Patienten mit hohem Wert des Herz-Kreislauf-Risikoscores sind am Tage schläfriger.
- Eine Überdruckbeatmung zur Therapie der bestehenden Atmungsstörung hat einen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre Risiko.
- Die beschriebenen Thesen hängen nicht von der Art der Risikoermittlung ab, sondern lassen sich sowohl im ASI- als auch im ESH/ESC-System nachweisen.

2. Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie "ASI und ESH/ESC als Risikomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit Schlafapnoe" wurde als Teil einer Multi-Center-Querschnittsstudie (Studienzentren Göteborg, Nürnberg, Solingen, Wuppertal und Berlin) vom Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité auf dem Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Nach Erhalt des positiven Ethikvotums wurden hier von Juli 2010 bis März 2011 sechzig Probanden in die Stichprobe aufgenommen. An allen Studienzentren wurden im Zeitraum von Januar 2010 bis März 2011 insgesamt 649 Probanden in die Studie einbezogen.

Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip bei Beachtung folgender Ein- und Ausschlusskriterien unter den Patienten der Schlaflabore der Studienzentren (in Berlin des Schlaflabors auf dem Campus Virchow-Klinikum) ermittelt.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Probandengruppe

Als Einschlusskriterien galten:

- Alter über 18 Jahren
- Aufenthalt zur Aufzeichnung einer Polysomnographie
- die Fähigkeit, Umfang und Tragweite der Studie zu verstehen
- bestehender Verdacht auf oder bereits diagnostizierte schlafbezogene Atmungsstörung

Unter Ausschlusskriterien wurden erfasst:

- Überdruckbeatmung während der Aufzeichnung (gilt nur für Berlin)
- klinisch instabile respiratorische oder kardiale Erkrankung
 - instabile Angina pectoris, Herzinsuffizienz NYHA 4
 - akuter Myokardinfarkt
 - Exazerbation einer COPD
- Drogen- oder Alkoholabusus

2.1.2 Weiteres Vorgehen

Bei Interesse und Erfüllung der Einschlusskriterien bekamen die Probanden ein Informationsblatt über den Ablauf der Studie, eine Einverständniserklärung und einen Fragebogen zur Ermittlung des ESS-Scores (s. Kap. 2.3), den sie selbstständig ausfüllten. Außerdem wurde je Proband in einem persönlichen Gespräch ein Dokumentationsbogen (CRF) ausgefüllt sowie Sinn, Inhalt und Ablauf der Studie erklärt. Die Probanden hatten dabei die Möglichkeit, Fragen zu stellen.

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig und durfte jederzeit ohne Erklärung der Gründe beendet werden. Alle erhobenen Daten wurden pseudonymisiert und verschlüsselt in die Datenbank aufgenommen.

2.2 Dokumentationsbogen (CRF)

Der Dokumentationsbogen (CRF) wurde als Vorlage für die Erfassung der Probandendaten entwickelt. Er gliedert sich in drei Teile: einen informativen, einen allgemeinanamnestischen, und einen polysomnographiegebundenen speziellen Teil.

2.2.1 Informativer Teil

In diesem wurden neben dem Namen und Geburtsdatum des Probanden auch dessen Studien-ID (zum Zweck der späteren Pseudonymisierung) und das Untersuchungsdatum notiert.

2.2.2 Allgemeinanamnestischer Teil

Im zweiten Teil des Dokumentationsbogens wurden personengebundene Daten sowie anamnestische Informationen notiert, die für die Gesamtstudie relevant waren: Körpergröße, Gewicht, Raucherstatus, Alkoholkonsum, aktuelle Medikation und bekannte Vorerkrankungen. Die letzten zwei Punkte wurden nach Möglichkeit anhand der entsprechenden Patientenakte kontrolliert.

Als Blutdruckparameter wurden die aktuellen Werte eingetragen, die der Untersucher entweder selbst direkt bestimmte oder – seltener – die er der Patientenakte für diesen Zeitpunkt entnommen hatte. Bauch-, Hals- und Hüftumfang wurden direkt vor Ort vom Untersucher gemessen. Den ESS-Score-Wert ermittelte man in der Regel selbst.

Stationär aufgenommenen Patienten wurde auch Blut entnommen, um die Konzentration des Kreatinins und der Blutfette (Cholesterin gesamt, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyceride) durch das Labor bestimmen zu lassen. Bei ambulant aufgenommenen Patienten wurde die Blutentnahme aus Kostengründen unterlassen.

Die Blutwerte waren zwar für einige Herz-Kreislauf-Risikoscores unabdingbar, haben aber für diese Studie nur bedingte Relevanz als Hyperlipidämiemarker. Insofern wurde nach „erhöhten Fettwerten im Blut“ bei jedem Probanden gesondert gefragt und die Antwort mit Hilfe der Patientenakte kontrolliert.

2.2.3 Spezieller Teil

In diesem Teil wurden nach der Auswertung der PSG-Aufzeichnung einige wichtige Parameter notiert: Art der Messung (ob Diagnose oder Therapie), ggf. Dauer der CPAP/APAP-Therapie, Auswertezeit, Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf), Apnoe-Index (AI, Anzahl der Apnoen pro Stunde Schlaf), O₂-Desaturierungsindex (ODI, Anzahl der Entsättigungen pro Stunde Schlaf), durchschnittlicher SpO₂-Wert im Schlaf, minimaler SpO₂-Wert, Gesamtschlafzeit (TST) sowie die Anteile der einzelnen Schlafstadien (NREM 1 bis 3/4 und REM) in Prozent.

2.3 Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Der ESS-Wert wurde anhand eines Fragebogens erhoben und stellt dar, wie schläfrig man am Tage noch ist. Dafür wird die ESS als eine internationale Routinemethode eingesetzt.

Der Patient wird aufgefordert, acht aufgelistete Situationen mit null bis drei Punkten zu bewerten. Es geht dabei um die Wahrscheinlichkeit, in einer konkreten Situation einzuschlafen – von null (nie) bis drei (fast immer). Der ESS-Wert setzt sich aus der Summe aller Punkte zusammen und variiert zwischen „0“ und „24“. Je höher der Wert liegt, desto größer ist das Niveau der Tagesschläfrigkeit.

Als Standardsituationen wurden von M. Johns festgelegt:

- im Sitzen lesend
- beim Fernsehen
- wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater)
- als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause

- wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen
- wenn Sie sitzen und sich mit jemandem unterhalten
- wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen
- wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen

Die meisten Menschen sind in der Lage, den Fragebogen ohne Hilfe innerhalb von 2-3 Minuten auszufüllen (Johns, 1991).

2.4 Durchführung der Polysomnographie

Als Aufzeichnungssystem wurde Somnocheck 2 R&K der Firma Weinmann verwendet (Abb. 2.1). Das Gerät besitzt neben den üblichen Polysomnographiekanälen auch die Fähigkeit, die Pulswelle photoplethysmographisch aufzuzeichnen. Bei einem Teil der Probanden (n = 154) wurde eine ambulante Polygraphie durchgeführt.



Abb. 2.1 Das für die Polysomnographie verwendete Gerätemodell (Bildquelle: http://www.gipermed.ru/upload/iblock/267/somnocheck_rk.jpg)

Die Probanden aus der Polysomnographiegruppe verbrachten mindestens eine Nacht im Schlaflabor (bei mehreren Nächten wurde in der Regel die erste Aufzeichnung für die Studie

verwendet). Da die Polysomnographie der Diagnostik der schlafbezogenen Atmungsstörungen diene, wurden die Probanden während ihres Aufenthalts regulär vom Pflegepersonal und vom Ärzteteam der Station betreut. Dementsprechend wurde die Auswertung der Aufzeichnungen von den zuständigen medizinisch-technischen Assistenten durchgeführt.

Als Parameter für die Beschreibung des Schlafes wurden der Anteil an Tiefschlaf NREM 3/4 (S3%), der Anteil an REM-Schlaf (REM%), AHI und ODI festgelegt.

Danach wurden die Aufzeichnungen im Programm "Somnolab" pseudonymisiert, alle persönlichen Daten wurden entfernt. Als Quelle für die PSG-Daten nutzte man die nach der Auswertung (s. Kap. 1.4.3) erstellten Berichte.

2.5 Berechnung der kardiovaskulären Scores

Zur Berechnung des ASI und ESH/ESC wurden die Aufzeichnungen sowie die Datenbank mit den pseudonymisierten Daten der Probanden auf den zentralen Server der Gesamtstudie hochgeladen. Da dieser Schritt zur Fragestellung der gesamten Multi-Center-Studie gehörte, wurde er von der Studienleitung in Göteborg übernommen.

2.5.1 Berechnung des ASI-Scores

Mit Hilfe spezieller Software (ASI-Algorithmus) extrahierte man aus der photoplethysmographisch aufgezeichneten Pulswelle fünf Schlüsselparameter, aus denen später die Variablen berechnet wurden.

Diese Parameter sind:

- SpO₂ – Oxigenierung des Blutes, Information über die Ventilation: Anzahl der SpO₂-Ereignisse pro Stunde. Unter einem SpO₂-Ereignis wird ein $\geq 2\%$ iger Abfall der Sauerstoffsättigung im Vergleich zu den Basiswerten alle 90 Sekunden verstanden = „Hypoxia index“, SpO₂-I.
- Pulswellenattenuierung – Amplitude der Pulswelle, Vasokonstriktion/Dilatation: Verkleinerung der Pulswellenamplitude um 30% oder weniger = „Pulse wave variability“, PWA (pro Stunde – PWA-I)
- kardiorespiratorische Kopplung – Reaktion der Pulswelle auf einen Abfall der Sauerstoffsättigung: Schwankungen der Pulswelle, die mit der Atmung assoziiert sind = „Respiratory related pulse oscillations“, RRPO, Mittelwert für die ganze Aufzeichnung

- Pulsfrequenz: Erhöhung der Herzfrequenz um $\geq 10\%$ pro Stunde = „Pulse variability index“, PR-I
- Pulswellenreflexionszeit – Information über die Geschwindigkeit der Gefäßveränderungen, Maß für Gefäßsteifigkeit: Zeit zwischen dem systolischen und dem diastolischen Punkt der Pulswelle = „Pulse propagation time“, PPT, Mittelwert für die Aufzeichnung (Grote et al., 2011)

Diese Daten wurden um vier weitere Variablen ergänzt:

- Pulsindex minus SPO2-Index, ein Maß des Chemoreflexbogens
- Zeitraum, in dem eine Sauerstoffsättigung von unter 90% gemessen wurde, ein Maß für die chronische oder ausgeprägte Hypoxie
- Dauer der zentralen, d.h. vom Atemzentrum ausgehenden Apnoen bzw. Hypopnoen
- ein Maß der kardialen Arrhythmie

Aus diesen Parametern errechnete man mit Hilfe eines Neuro-Fuzzy-Systems den Gesamtscore, dessen Wert zwischen null (niedriges Risiko) und eins (hohes Risiko) variierte. Der Algorithmus ist so aufgebaut, dass vor allem die Extremwerte (null oder eins) eine definitive Aussage über das vorhandene Risiko erlauben.

Alle Werte dazwischen können nicht eindeutig interpretiert werden und bilden eine „Grauzone“.

2.5.2 Berechnung des ESH/ESC-Scores

Der ESH/ESC-Score wurde gemäß den Empfehlungen der European Society of Hypertension (ESH) und European Society of Cardiology (ESC) ermittelt. Diese sehen eine Aufteilung des Risikos in fünf Gruppen vor:

- 1) durchschnittliches Risiko
- 2) schwach erhöhtes Risiko
- 3) mäßig erhöhtes Risiko
- 4) hohes Risiko
- 5) sehr hohes Risiko

Hinsichtlich der Gruppenaufteilung erfolgt die Risikoeinstufung, in den nächsten 10 Jahren eine kardiale oder zerebrale Komplikation der arteriellen Hypertonie zu erleiden, wie folgt:

- durchschnittlich: <10%
- schwach erhöht: 15-20%
- mäßig erhöht: 20-30%

- hoch bis sehr hoch: >30%

Die Gruppenaufteilung basiert einerseits auf den Blutdruckwerten sowie andererseits auf den Risikofaktoren, dem Vorliegen von Endorganschäden, Diabetes oder einer klinisch manifesten kardiovaskulären Erkrankung (Tab. 2.1).

Tab. 2.1 Risikostratifizierung der Blutdruckstufen (mm Hg)

| andere Risikofaktoren und Krankheitsgeschichte | normaler Blutdruck: syst. 120-129 oder diast. 80-84 | hochnormaler Blutdruck: syst. 130-139 oder diast. 85-89 | Bluthochdruck Grad 1 (mild) syst. 140-159 oder diast. 90-99 | Bluthochdruck Grad 2 (mod.) syst. 160-179 oder diast. 100-109 | Bluthochdruck Grad 3(schwer) syst. \geq 180 oder diast. \geq 110 |
|--|---|---|---|---|--|
| keine Risikofaktoren | durchschnittliches Risiko | durchschnittliches Risiko | schwach erhöhtes Risiko | mäßig erhöhtes Risiko | hohes Risiko |
| 1-2 Risikofaktoren | schwach erhöhtes Risiko | schwach erhöhtes Risiko | mäßig erhöhtes Risiko | mäßig erhöhtes Risiko | sehr hohes Risiko |
| \geq 3 Risikofaktoren oder Endorganschäden oder Diabetes | mäßig erhöhtes Risiko | hohes Risiko | hohes Risiko | hohes Risiko | sehr hohes Risiko |
| klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung | hohes Risiko | sehr hohes Risiko | sehr hohes Risiko | sehr hohes Risiko | sehr hohes Risiko |

Unter einzelnen Begriffen werden erfasst:

1) Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen

- Alter über 55 Jahre für Männer (m) und 65 Jahre für Frauen (w)
- Nikotinabusus
- Dyslipidämie
 - Gesamtcholesterin >190 mg/dl

- LDL-Cholesterin >115 mg/dl
 - HDL-Cholesterin <40 (m)/46 (w) mg/dl
 - Triglyzeride >150 mg/dl
 - Nüchternblutzucker 102–125 mg/dl
 - abdominelle Adipositas >102 cm (m)/88 cm (w) Bauchumfang
 - Familienanamnese vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankungen im Alter von unter 55 Jahren für Männer, 65 Jahren für Frauen
 - hohe Blutdruckamplitude
- 2) subklinische Endorganschäden
- linksventrikuläre Hypertrophie
 - Echo: LVMI >125 g/m² (m)/110 g/m² (w)
 - EKG: Sokolow-Lyons >38 oder Cornell >2440
 - Karotis-Veränderungen:
 - IMT >0,9
 - arteriosklerotische Plaques
 - Pulswellengeschwindigkeit zwischen Karotis und Femoralarterie >12 m/s
 - Knöchel-Arm-Blutdruck-Index <0,9
 - geringe Einschränkung der Nierenfunktion
 - Serum-Kreatinin 1,3–1,5 mg/dl (m)/1,2–1,4 mg/dl (w)
 - eGFR oder Kreatinin-Clearance <60 ml/min
 - Mikroalbuminurie
 - 30–300 mg/24 h
 - Albumin/Kreatinin-Quotient >22 (m)/31 (w)
- 3) manifester Diabetes mellitus
- Nüchtern-BZ >126 mg/dl (wiederholt)
 - OGTT-BZ >198 mg/dl
- 4) klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen
- zerebrovaskuläre Erkrankungen
 - ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall
 - TIA
 - PRIND
 - Herzerkrankungen
 - Herzinfarkt

- koronare Herzerkrankung
- Herzinsuffizienz
- Nierenerkrankungen
 - diabetische Nephropathie
 - Kreatinin >1,5 mg/dl (m)/1,4 mg/dl (w)
 - Proteinurie >300 mg/24 h
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- fortgeschrittene hypertensive Retinopathie (Fundus hypertonicus III und IV mit Exsudaten, Hämorrhagien und Papillenödem) (Mancia et al., 2007)

Im Verlauf der Studie wurde unter anderem eine Aufteilung der Probanden nach ihrem ESH/ESC-Wert in zwei Gruppen vorgesehen: niedriges (ESH/ESC = 1-2) und hohes (ESH/ESC = 4-5) kardiovaskuläres Risiko. Probanden mit ESH/ESC-Wert von 3 als Übergangswert wurden dabei ausgelassen.

Nach Abschluss der Berechnungen wurde die vervollständigte Datenbank sowie die Datenbanken der anderen Standorte nach Berlin per E-Mail verschickt. Hier erfolgte die Endauswertung und die statistische Bearbeitung der Ergebnisse.

2.6 Statistische Methoden

Die Daten der Probanden wurden anschließend mit dem Programm SPSS 19 verarbeitet. Sie wurden mittels deskriptiver Statistik beschrieben, ihre Verteilungsform wurde überprüft sowie einige Tests durchgeführt.

2.6.1 Kenngrößen der deskriptiven Statistik

Um Datensätze statistisch zu beschreiben, wurden folgende Kennwerte bestimmt: Median, arithmetisches Mittel, Quartile, Standardabweichung, Varianz, Konfidenzintervall.

Der Median stellt einen Wert dar, von dem alle übrigen Werte einer Häufigkeitsverteilung in Summe am wenigsten abweichen. Es ist derjenige Wert, der eine Verteilung halbiert: Über diesem Wert liegen genauso viele Fälle wie darunter.

Das arithmetische Mittel ist der gebräuchlichste Wert, um eine Gruppe von Fällen zu beschreiben. Die Berechnung erfolgt durch das Dividieren der Summe aller Teile durch deren Anzahl.

Die Quartile (P_{25} , P_{50} , P_{75}) stellen in einer Häufigkeitsverteilung die Werte dar, unterhalb derer der jeweilige Prozentsatz der Fälle liegt. Die beiden Außenquartile (P_{25} , P_{75}) werden auch als Außengrenzen des Rechtecks für die Darstellung eines Boxplots genutzt, geteilt durch den Median bzw. P_{50} .

Eine Möglichkeit, eine Gruppe der Werte graphisch darzustellen, bieten sogenannte Boxplots. Ein Boxplot wird aus einem Rechteck, das auch Box genannt wird, und zwei dieses Rechteck verlängernden Linien aufgebaut. Die Linien werden als "Whisker" bezeichnet und durch einen Strich abgeschlossen. In der Box gibt es einen Strich, der den Median der Verteilung darstellt. Die Box repräsentiert einen Bereich, in dem sich die mittleren 50% der Daten befinden. Der Abstand zwischen seinen Grenzen wird Interquartilabstand genannt. Die Länge der Whisker beträgt höchstens das 1,5-fache dieses Wertes. Alle Werte, die noch weiter vom Median entfernt sind, werden als „Ausreißer“ bezeichnet und graphisch in Form von Punkten oberhalb oder unterhalb der Whisker dargestellt.

Die Standardabweichung beschreibt die Streuung einer Verteilung: Wenn man vom Mittelwert einer Verteilung den Wert der Standardabweichung abzieht bzw. diesen addiert, bekommt man einen Bereich, innerhalb dessen bei einer Normalverteilung ca. 2/3 aller Fälle liegen. Wird der doppelte Wert abgezogen bzw. addiert, erweitert sich dieser Bereich, und es liegen schon ca. 95% aller Werte darin.

Das Konfidenzintervall ist ein Bereich, in dem sich mit einer festgelegten Wahrscheinlichkeit (meistens 95% oder 99%) alle Populationswerte der Grundgesamtheit befinden, die als „Erzeuger“ einer empirisch festgelegten Stichprobe in Frage kommen (Bortz, 2005, Schlittgen, 2000).

2.6.2 Überprüfung der Verteilungsform

Für die Anwendung vieler statistischer Tests ist es wichtig, die Form der Verteilung im Voraus zu kennen.

Eine Möglichkeit der Überprüfung, ob eine Normalverteilung vorliegt, ist, die Daten in Form eines Histogramms darzustellen. Dieser Weg ist jedoch wenig objektiv und basiert nur auf den subjektiven Eindrücken. Den objektiven Weg stellt der Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest dar. Dabei wird eine hypothetische Normalverteilung erzeugt und die vorliegende damit verglichen. Mit dem vorab definierten Restrisiko (meistens, wie in der vorliegenden Arbeit, 5%) lässt sich feststellen, ob die empirische Verteilung mit der hypothetischen in ihrer Form übereinstimmt (Janssen, 2007).

2.6.3 Überprüfung der Zusammenhangshypothesen

Ein wichtiges Maß für den Zusammenhang zwischen zwei Gruppen stellt die Korrelation dar. Sie kann Werte zwischen -1 und +1 einnehmen, wobei die Grenzen (-1 bzw. +1) für einen kompletten linearen Zusammenhang sprechen. Zum verbalen Beschreiben der anderen Größen werden folgende Bezeichnungen benutzt:

| | | |
|----------------|----------|--------------------------|
| absoluter Wert | bis 0,2 | sehr geringe Korrelation |
| | bis 0,5 | geringe Korrelation |
| | bis 0,7 | mittlere Korrelation |
| | bis 0,9 | hohe Korrelation |
| | über 0,9 | sehr hohe Korrelation |

Es gibt mehrere Methoden, die Korrelation zu berechnen. Neben dem sehr häufig benutzten Pearson-Koeffizienten, der allerdings nur für normalverteilte Gruppen von Fällen angewendet werden kann, gibt es auch den Koeffizienten nach Spearman, bei dem anstelle der Werte die Ränge der Daten berücksichtigt werden und der daher unter anderem gegen Ausreißer unempfindlich ist.

Ein weiteres wichtiges Instrument stellt die partielle Korrelation dar. Sie ist nützlich, um den möglichen Einfluss einer dritten Variablen auszuschließen bzw. zu bestätigen. Bei der Berechnung werden die zu untersuchenden Variablen bzgl. des Einflusses der dritten mit Hilfe einer Regressionsgleichung bereinigt (Bortz, 2005).

2.6.4 Überprüfung der Unterschiedshypothesen

Um zwei oder mehrere Stichproben hinsichtlich ihrer Unterschiede zu vergleichen, wurden in der vorliegenden Arbeit der Mann-Whitney-U-Test (zwei Stichproben) und Kruskal-Wallis-H-Test (mehrere Stichproben) angewendet.

Beide Tests basieren auf einer gemeinsamen Rangreihe der Werte aller Stichproben. Dem kleinsten Wert wird Rang „1“ zugeordnet, sodass kleinere Ränge kleine Werte signalisieren. Auf diese Weise werden die Gruppen miteinander verglichen. Dies kann auch durch den Vergleich von Medianen veranschaulicht werden (Bortz, 2005, Bühl, 2010).

2.7 Studienablauf

Die vorliegende Studie wurde als ein Multi-Center-Projekt in fünf Studienzentren durchgeführt. Die Probanden unterzogen sich im Schlaflabor einer Untersuchung, die aus Polysomnographie oder Polygraphie bestand. Nach der Auswertung wurden aus diesen Daten Kenngrößen bezüglich der Schlafdauer und Schlafstruktur sowie der Atmung im Schlaf bestimmt.

Um die Schläfrigkeit am Tage bestimmen zu können, füllten die Patienten einen ESS-Fragebogen aus. Die anamnestischen Vorgaben wurden teilweise aus den Akten, teilweise aus dem Patientengespräch gewonnen.

Bei jedem Patienten wurde der Blutdruck gemessen, der später mittels ESH/ESC-Risikostratifizierung zur Einordnung des Patienten in die jeweilige Risikogruppe ausgewertet wurde. Die Daten zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos mittels ASI-Algorithmus wurden der polysomnographischen bzw. polygraphischen Aufzeichnung entnommen.

Alle erhobenen Daten wurden in den Schlaflaboren gesammelt, pseudonymisiert und in einer Excel-Datei gespeichert. Danach erfolgte die statistische Auswertung mit SPSS 19 und die Dokumentation.

Mittels deskriptiver Statistik wurde die Studienpopulation hinsichtlich der ASI- und ESH/ESC-Werte sowie wichtiger Kenngrößen beschrieben. Der Zusammenhang dieser Parameter mit der Schläfrigkeit am Tage, der gemessenen Schlafdauer sowie den Anteilen an Tief- und REM-Schlaf bzw. AHI und ODI wurde untersucht. Dazu wurden sowohl die einzelnen Korrelationen berechnet als auch verschiedene Gruppen mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests und des Kruskal-Wallis-H-Tests miteinander verglichen.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik

Für die Studie wurden 649 Probanden in 5 Studienzentren gewonnen. Die Stichprobe setzt sich aus den Patienten der entsprechenden Schlaflabore zusammen. Nach Aussonderung nicht verwertbarer Daten ergab sich ein Stichprobenumfang von 601. Das durchschnittliche Alter der Probanden lag bei 56,2 +/- 13,3 Jahren. 409 Probanden (68%) waren Männer, 192 (32%) Frauen. 81 Probanden (13,5%) erhielten in der Aufzeichnungsnacht eine Überdrucktherapie.

In Berlin (Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum der Charité) wurden insgesamt 91 Patienten hinsichtlich einer Teilnahme an der Studie angesprochen. Bei 60 Probanden wurden die Aufzeichnungen durchgeführt, 55 Aufzeichnungen konnte man weiter bearbeiten.

Von den Non-Respondern in Berlin fielen die meisten unter die Ausschlusskriterien, weniger häufig erschienen sie nicht zum geplanten Termin oder zogen die Einverständniserklärung zurück. Bei drei Probanden konnte die Aufzeichnung aufgrund technischer Schwierigkeiten nicht durchgeführt werden.

3.1.1 Verteilung der einzelnen Parameter

Im Folgenden erfolgt eine Darstellung der für die Analyse ausgewählten Parameter in Bezug auf ihre Verteilung in der Studienpopulation.

3.1.1.1 Verteilung von AHI und ODI

Bei 186 Probanden betrug der Wert von AHI 5/h oder weniger.

Die Verteilung der Werte von AHI in der Studienpopulation hat eine starke Schiefe und ähnelt einer exponentiellen Verteilung (Abb. 3.1); sie unterliegt allerdings hochsignifikant ($p < 0,001$) nicht diesem Verteilungsmuster (nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test für eine Stichprobe).

Die Verteilung der ODI-Werte in der Studienpopulation erweckt ebenfalls den Anschein einer exponentiellen Verteilung (Abb. 3.2), bei der Überprüfung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test wird diese Annahme auch hier hochsignifikant ($p < 0,001$) nicht bestätigt.

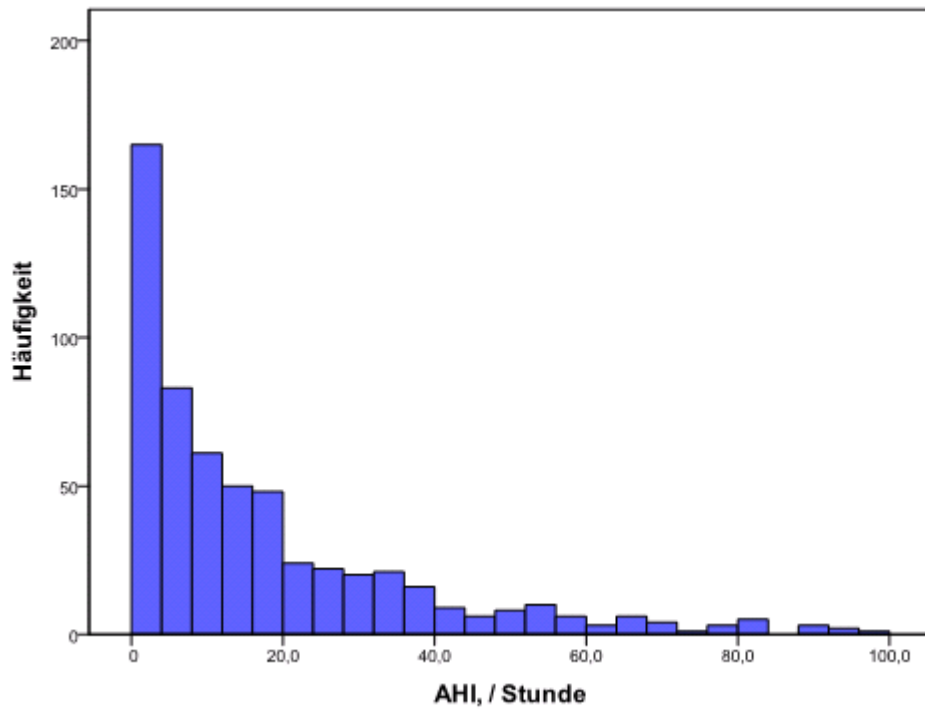


Abb. 3.1 Verteilung von AHI-Werten in der Studienpopulation: Am häufigsten sind die niedrigen Werte.

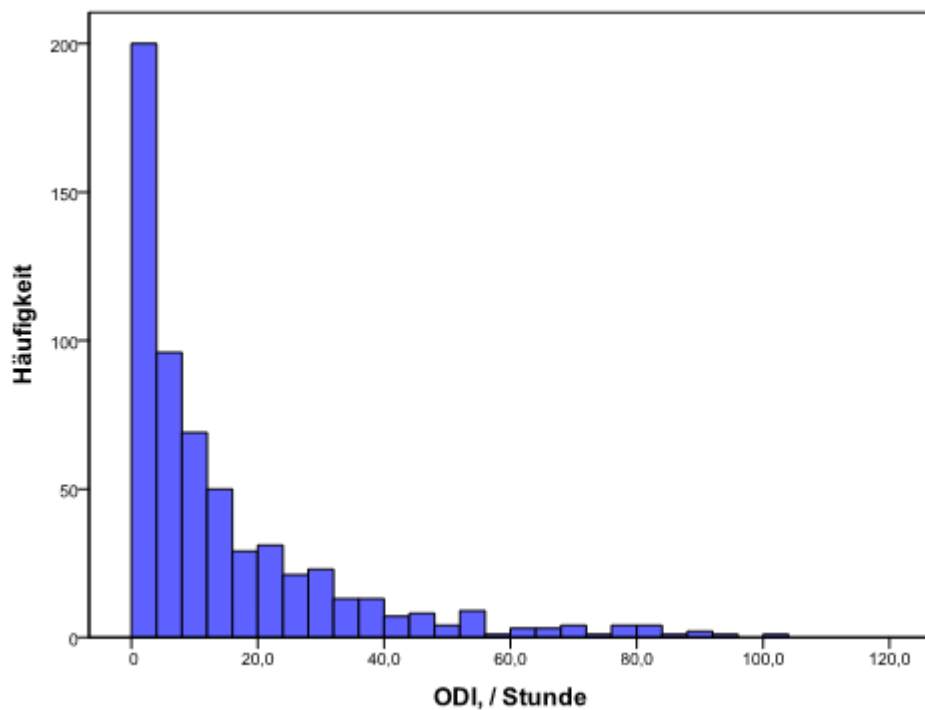


Abb. 3.2 Verteilung der ODI-Werte in der Studienpopulation: Die meisten Werte liegen unter 20.

3.1.1.2 Verteilung der Parameter der Schlafstruktur

Die Polysomnographie wurde bei 447 Probanden ausgewertet. Im Durchschnitt haben sie während der Aufzeichnungsnacht 5,4 Stunden geschlafen (Total sleep time). Die maximale Schlafdauer betrug 9,6, die minimale 0,4 Stunden (dieser Wert wurde aus der Auswertung ausgeschlossen).

Die Verteilung von S3%-Werten kann man keiner klaren Verteilung zuordnen. Dabei fällt auf, dass bei einem sehr hohen Anteil der Probanden ($n = 165$) unter 10% Tiefschlaf nachgewiesen wurde (Abb. 3.3), bei 30 war S3% sogar gleich null. Eine etwas kleinere Gruppe ($n = 106$) bilden Probanden mit dem Tiefschlafanteil zwischen 10% und 15%.

Die Verteilung des REM-Anteils hat keine Ähnlichkeit mehr mit einer Exponentialverteilung, sondern eher mit einer links gestutzten Normalverteilung, die allerdings ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$) keiner standardisierten Verteilungsform zugeordnet werden kann.

In den Ergebnissen gab es zwei Ausreißer, bei denen es sich wahrscheinlich um Datenübertragungsfehler handelte: Werte von 550% und 95%. Sie wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die meisten Probanden hatten in ihrer Schlafstruktur einen REM-Anteil zwischen 5% und 18% (Abb. 3.4).

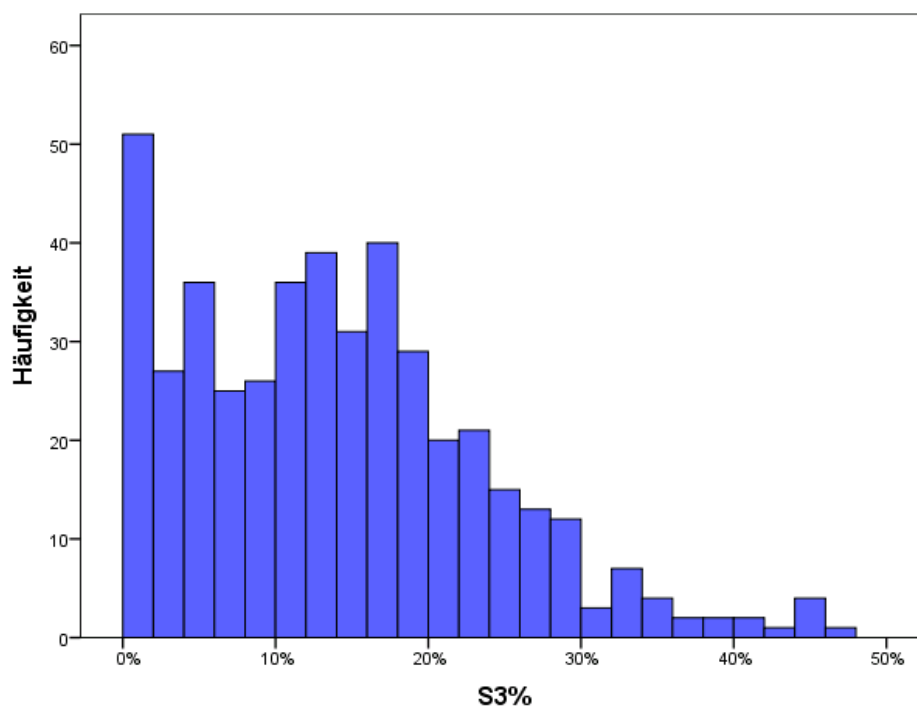


Abb. 3.3 Anteil des Tiefschlafes (S3%) in den Aufzeichnungen: gemischte Verteilung mit mehreren Häufigkeitspeaks

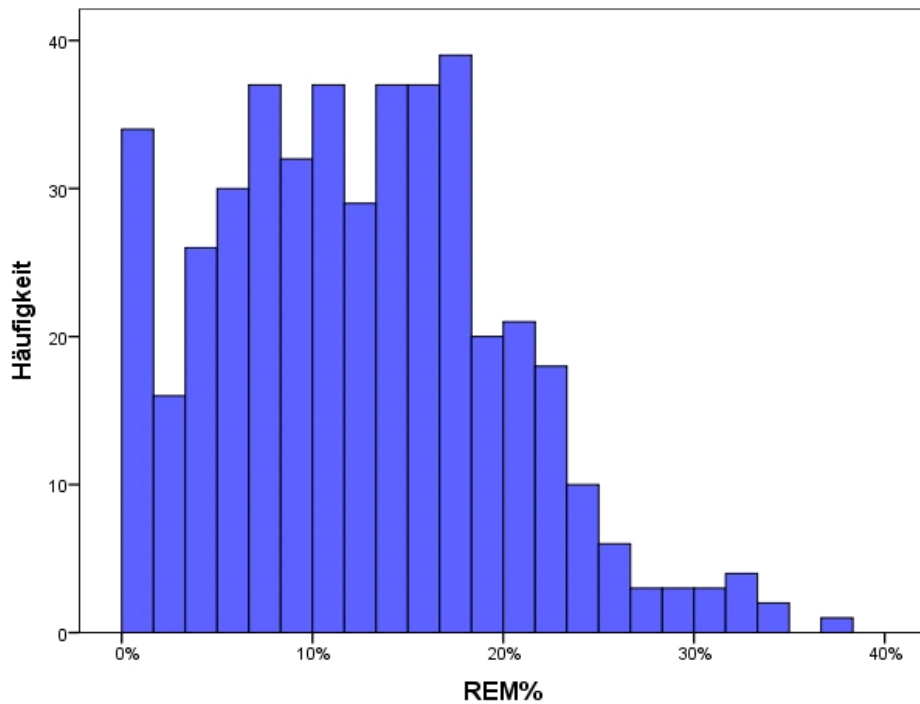


Abb. 3.4 Anteil des REM-Schlafes (REM%) in den Aufzeichnungen: Die meisten Probanden liegen zwischen 5% und 18%.

Da die Normwerte der beiden Anteile der Schlafstruktur alters- und geschlechtsabhängig sind, wurden die Gruppen dementsprechend aufgeteilt und mit den Normen verglichen.

Die Analyse der Tiefschlafverteilung zeigt, dass viele Probanden – vor allem Männer – überdurchschnittlich viel Tiefschlaf aufweisen. Während Frauen sich größtenteils im Bereich der Normwerte bewegen, ist bei den Männern eine große Differenz zu sehen (Abb. 3.5).

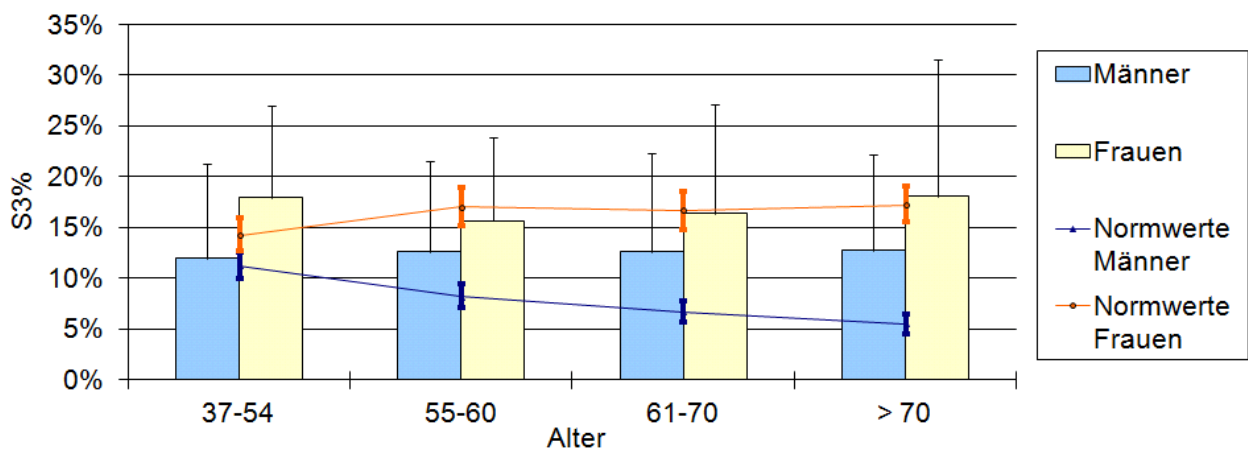


Abb. 3.5 Mittelwerte des Tiefschlafanteils in der Studienpopulation nach Altersklassen und Geschlecht sowie entsprechende Normwerte mit der jeweiligen Standardabweichung: Auffällig ist eine starke Diskrepanz bei den Männern.

Ergänzend muss man aber darauf hinweisen, dass bei vielen Probanden aus unterschiedlichen Altersklassen gar kein Tiefschlaf nachgewiesen wurde. Die hohe Variabilität der Werte wird unter anderem durch die hier auch angezeigte Standardabweichung beschrieben.

Anders ist die Verteilung des REM-Anteils. Bei diesem Schlafstadium sind die Mittelwerte der Probandengruppen viel niedriger als die entsprechenden Normwerte (Abb. 3.6).

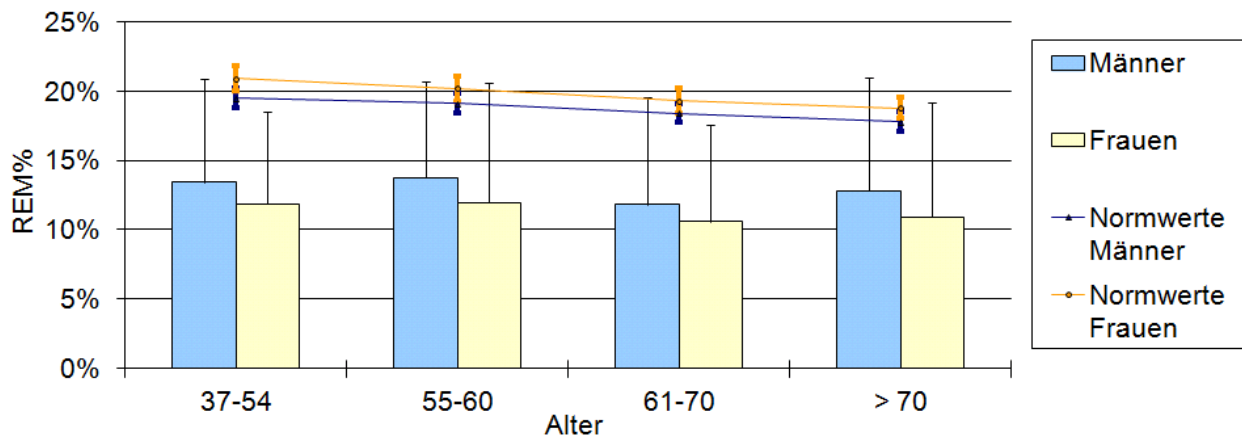


Abb. 3.6 Mittelwerte des REM-Schlaf-Anteils nach Alter und Geschlecht und entsprechende Normwerte mit der jeweiligen Standardabweichung: Die meisten Probanden haben weniger REM-Schlaf, als es für ihr Alter normal ist.

Bei der Schläfrigkeit am Tage, die durch das ESS-Score beschrieben wird, betrug der Durchschnittswert $8,2 \pm 4,8$ Punkte. Die Verteilung der ESS-Werte ähnelt einer ebenfalls gestutzten Normalverteilung (Abb. 3.7). Die maximale Punktzahl von 24 wurde nicht erreicht.

3.1.1.3 Verteilung nach kardiovaskulären Risikofaktoren

231 Probanden (38%) gaben an, aktuell zu rauchen oder in der Vergangenheit geraucht zu haben. Die Anzahl der Packyears betrug $26,77 \pm 22,4$ im Durchschnitt.

Arterielle Hypertonie unter den Vordiagnosen hatten 325 Patienten. Bei 218 Probanden wurde bei der Untersuchung ein systolischer Blutdruck > 140 mm Hg gemessen.

In der gesamten Studienpopulation waren die Werte des systolischen Blutdrucks scheinbar normalverteilt, was sich durch den Kolmogorov-Smirnov-Test allerdings nicht bestätigen ließ ($p < 0,001$).

Am häufigsten ($n=169$) wurde der Wert zwischen 125 und 135 mm Hg gemessen (Abb. 3.8). Im Durchschnitt betrug der systolische Blutdruck 133 mm Hg (± 17).

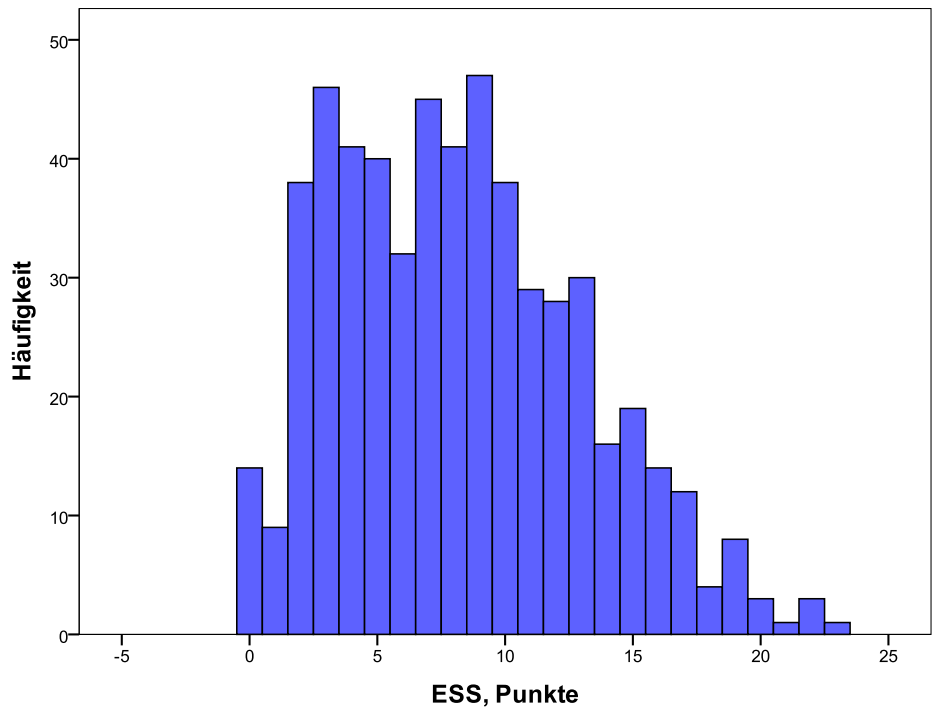


Abb. 3.7 Verteilung der ESS-Werte: 52% der Probanden liegen zwischen 3 und 9 Punkten, die maximale Punktzahl von 24 wurde nicht erreicht.

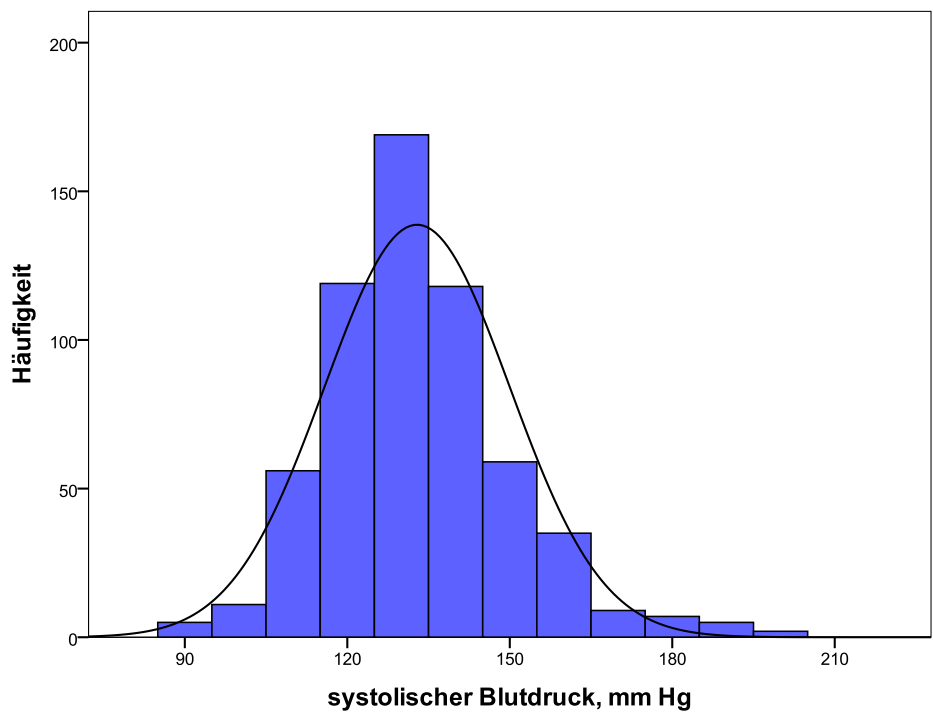


Abb. 3.8 Verteilung der Werte des systolischen Blutdrucks: Die meisten Probanden sind normoton, einzelne haben extrem hohe Werte (>180).

3.1.1.4 Verteilung nach Körpermaßen (BMI, Halsumfang)

Bei der Verteilung des BMI waren die meisten Probanden ($n = 336$) normgewichtig bis präadipös. Untergewichtige Personen waren nicht repräsentiert. Der größte BMI-Wert betrug $64,5 \text{ kg/m}^2$, der kleinste $18,6 \text{ kg/m}^2$.

Der gemessene Nackenumfang betrug $42 \text{ cm} \pm 9,4 \text{ cm}$.

3.1.2 Kardiovaskuläre Risikoscores

Bei der Verteilung der Patienten nach den Werten ihrer kardiovaskulären Risikoscores (ESH/ESC 2007 und ASI) fällt bei ESH/ESC auf, dass man die daraus resultierende Grafik kaum mathematisch beschreiben kann (Abb. 3.9).

Die größten Gruppen bilden Probanden mit den Werten $\text{ESH/ESC} = 2$ und $\text{ESH/ESC} = 4$ (171 bzw. 163). In Anbetracht der Risikogruppen – wobei niedriges Risiko als $\text{ESH/ESC} = 1-2$ und großes als $\text{ESH/ESC} = 4-5$ definiert wird – ist die zweite Gruppe etwas größer (270 gegen 193). Ansonsten fällt auf, dass nur 22 Probanden (3,7%) ein Risiko mit einem ESH/ESC-Wert von 1 haben.

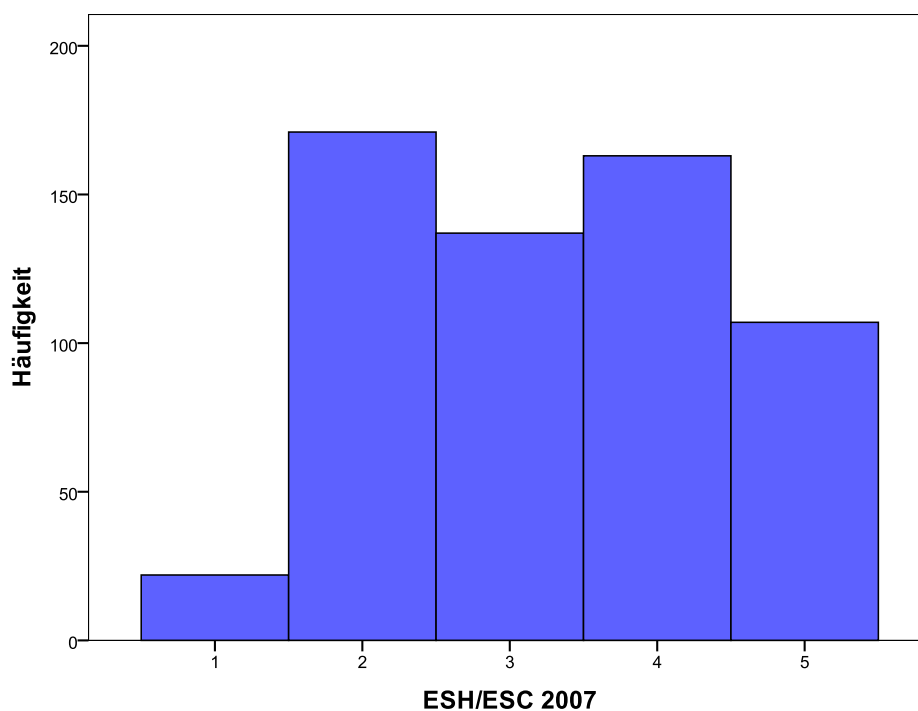


Abb. 3.9 Verteilung der ESH/ESC-Werte: Die meisten Probanden haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (2 bis 5).

Bei der Analyse der Verteilung der ASI-Werte bilden die Probanden mit den Extremwerten eine kleinere Gruppe (172 Probanden), und die restlichen 429 weisen die „Grauzonenwerte“ auf, deren Verteilung über alle Werte beinahe gleich ist (Abb. 3.10).

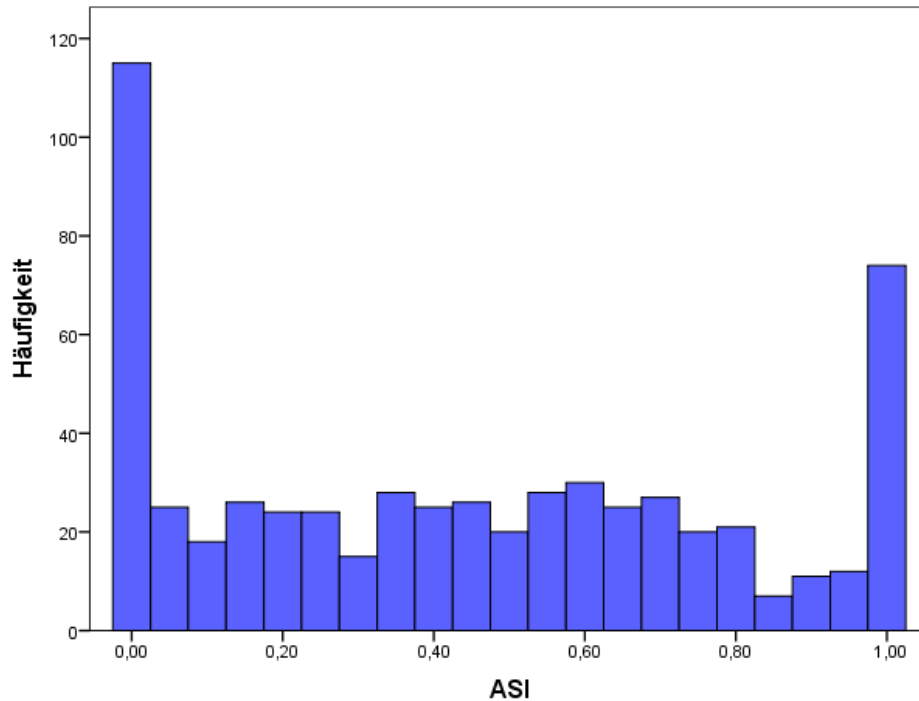


Abb. 3.10 Verteilung der ASI-Werte in der Studienpopulation: Die extremen Werte können besser interpretiert werden.

Bei der Beschreibung der ASI-Werte wurden auch Werte, die aus unterschiedlichen Studienzentren gewonnen wurden, miteinander verglichen. Dabei fällt auf, dass die Probanden aus Berlin insgesamt höhere ASI-Werte aufweisen als die Probanden aus Göteborg oder als der Durchschnitt (Abb. 3.11).

Bei der Berechnung des gruppierten Medians kann man die Studienorte folgendermaßen auflisten:

| | |
|-----------|-------------------------|
| Berlin | 0,56 (höchster Wert) |
| Solingen | 0,50 |
| Wuppertal | 0,43 |
| Nürnberg | 0,39 |
| Göteborg | 0,29 (niedrigster Wert) |
| Gesamt | 0,42 |

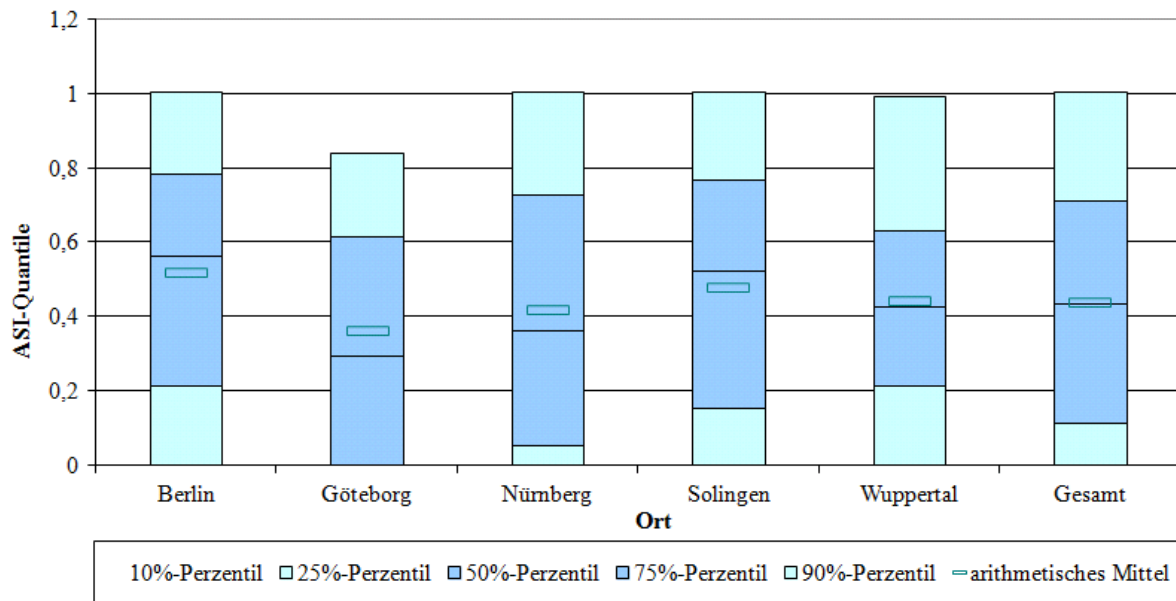


Abb. 3.11 Boxplot-Verteilung der ASI-Werte in Abhängigkeit zum Ort: Am höchsten sind die Werte in Berlin.

Im ESH/ESC-2007-System ist die Verteilung etwas anders: Den höchsten Mittelwert (3,59) und Median (4) weist Solingen auf, gefolgt von Wuppertal (Mittelwert 3,43, Median 3,50). Berlin hat erst den dritten Platz (Mittelwert 3,35, Median 3) (Abb. 3.12).

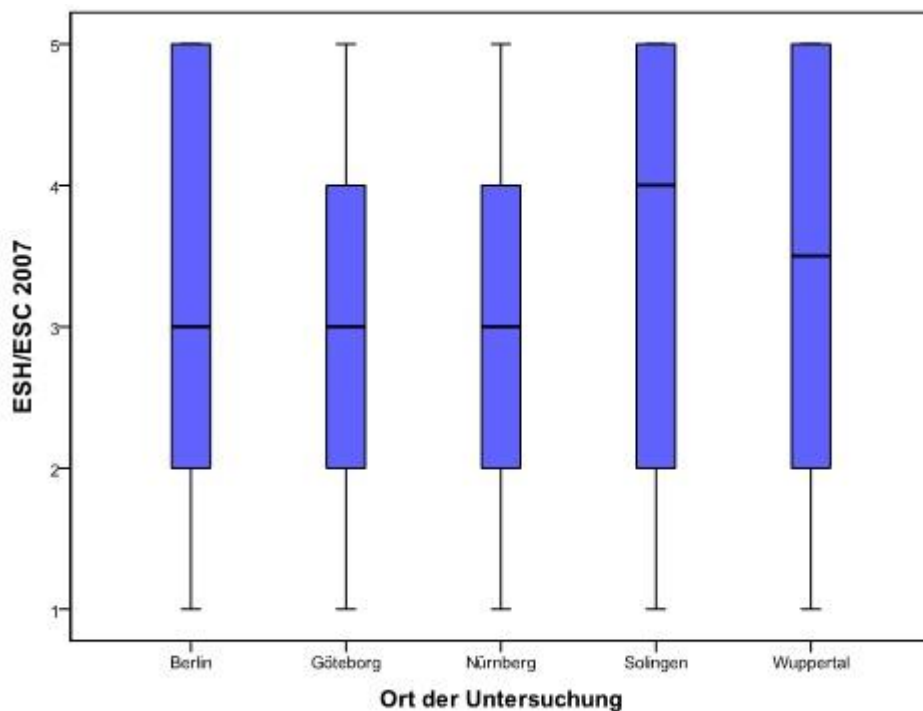


Abb. 3.12 Boxplots der ESH/ESC-2007-Werte am jeweiligen Studienort: Am höchsten sind die Werte in Solingen.

Der Kruskal-Wallis-Test bestätigt diesen Eindruck (hoch-)signifikant: für ASI $p=0,028$, für ESH/ESC 2007 $p<0,001$. Um dieser Ungleichheit genauer auf den Grund zu gehen, wurde eine Analyse der Stichproben im jeweiligen Studienort bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren durchgeführt.

3.1.3 Analyse der Studienpopulationen am jeweiligen Studienort

Bei der Analyse der Stichproben in Bezug auf die Kerngrößen (Alter, Gewicht, BMI, Rauchen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus II und AHI) bestehen im Kruskal-Wallis-Test bei allen Faktoren signifikante Unterschiede zwischen der Verteilung an den Studienorten.

Am ältesten ist die Population in Solingen (gruppiertes Median 59,14 Jahre), gefolgt von Berlin (58 Jahre) und Nürnberg (56,22 Jahre).

Die Probanden aus Göteborg sind am schwersten (gruppiertes Median 92 kg), danach kommen Solingen (90,6 kg) und Berlin (89,75 kg). In der Verteilung des BMI ist jedoch wieder Solingen vorn ($30,08 \text{ kg/m}^2$), gefolgt von Berlin ($29,17 \text{ kg/m}^2$) und Nürnberg ($28,81 \text{ kg/m}^2$).

Den größten Anteil an Rauchern (aktuellen und ehemaligen) hat Solingen (63,8%), auf dem zweiten Platz ist Göteborg (37,1%), auf dem dritten Wuppertal (35,2%). Berlin ist auf dem vierten Platz mit 26,3%.

In Bezug auf das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie lässt sich die Studienpopulation folgendermaßen klassifizieren: Prozentual gesehen, findet man sie am häufigsten in Wuppertal, gefolgt von Solingen und Berlin.

Diabetes mellitus II bei den Probanden gibt es am häufigsten in Solingen und Nürnberg.

Der gruppierte Median für den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ist aber am höchsten in Berlin (18,1/h), danach Nürnberg (15,69/h) und Göteborg (10,4/h).

3.1.4 Mögliche Einflussfaktoren

Es ist ebenfalls wichtig, nach möglichen Einflussfaktoren auf die Risikoscores sowie auf bestimmte Kernparameter zu suchen.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde der Einfluss von Alter, Geschlecht, BMI, arterieller Hypertonie sowie entsprechender Medikation, Psychopharmaka inkl. Schlafmittel und Rauchen auf die beiden kardiovaskulären Risikoscores (ASI und ESH/ESC 2007) sowie zum Teil auf die gesamte Schlafzeit (TST) untersucht.

3.1.4.1 Einfluss des Alters

Nach der Aufteilung der Studienpopulation in die Altersklassen gemäß den Normwerten der DGSM fällt im Kruskal-Wallis-Test ein zum Teil hochsignifikanter ($p < 0,001$) Unterschied zwischen den Gruppen in Bezug auf die Risikoscores sowie die ASI-Variablen (bis auf den Pulse wave variability index) auf.

Die Mediane von ESH/ESC 2007 und ASI nehmen mit steigendem Alter zu (Abb. 3.13), und die Mediane der Variablen sinken.

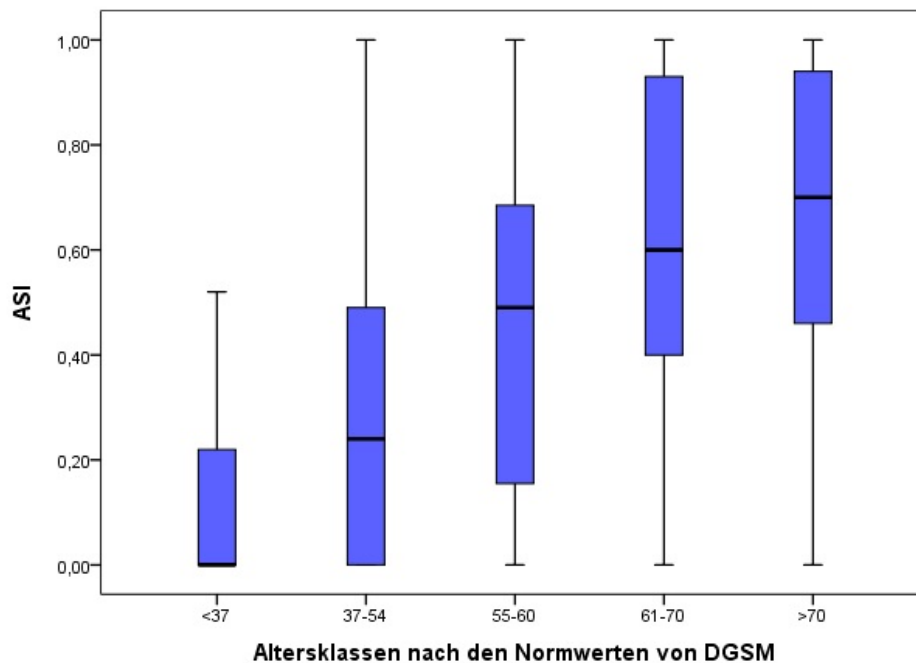


Abb. 3.13 Boxplots der ASI-Werte in unterschiedlichen Altersgruppen: Alle Quartile nehmen mit steigendem Alter zu.

3.1.4.2 Einfluss des Geschlechts

Dieser Punkt wurde mit Hilfe des Mann-Whitney-Tests (Vergleich zweier unabhängiger Stichproben) untersucht. Demzufolge sind die beiden Risikoscores bei Männern und Frauen gleich verteilt.

Signifikante Unterschiede ergeben sich nur bei einigen ASI-Variablen (Pulse propagation time, Pulse variability index, 2% desaturation index).

3.1.4.3 Einfluss des BMI

Um den Einfluss des BMI zu untersuchen, wurden die Probanden nach ihrem BMI-Wert in vier Gruppen aufgeteilt und die Unterschiede in der Verteilung von ESH/ESC 2007, ASI und den ASI-Variablen mit Hilfe eines Kruskal-Wallis-Tests untersucht.

Dabei ergeben sich teilweise hochsignifikante ($p < 0,001$) Unterschiede in der Verteilung von ESH/ESC 2007, ASI und einiger Variablen (2% desaturation index, Pulse wave variability, Pulse propagation time). Bei den beiden Risikoscores erhöht sich der Median mit steigendem BMI (Abb. 3.14).

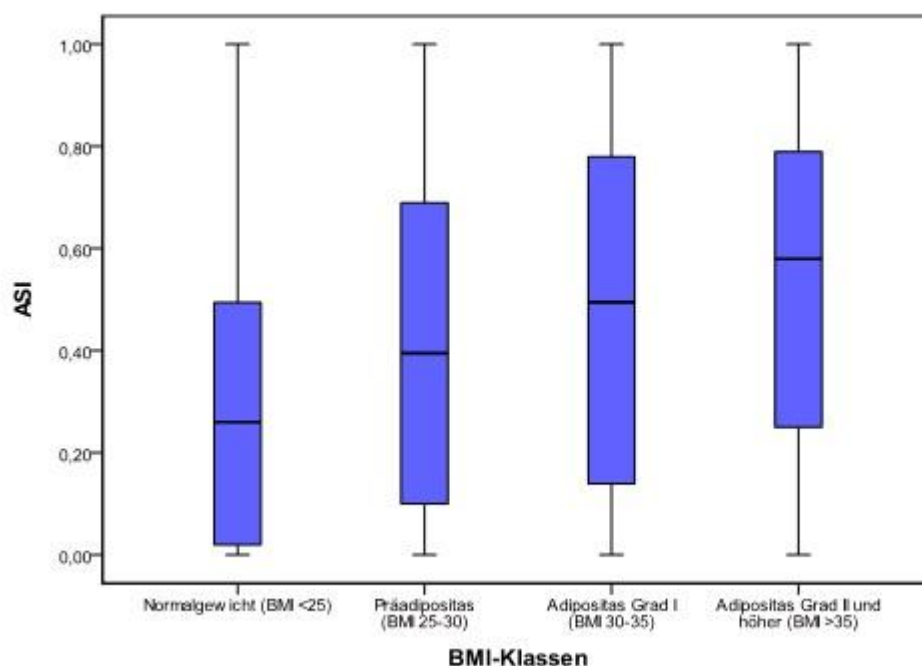


Abb. 3.14. Boxplots für ASI-Verteilung nach BMI-Wert: Mit steigendem BMI steigt auch das kardiovaskuläre Risiko.

3.1.4.4 Einfluss der arteriellen Hypertonie und ihrer Medikation

Beim Vergleich der Gruppe mit bekannter arterieller Hypertonie und der Gruppe ohne diese Vordiagnose fällt im Mann-Whitney-Test ein hochsignifikanter ($p > 0,001$) Unterschied in der Verteilung von ASI und ESH/ESC 2007 auf. Bei den ASI-Variablen ist der Unterschied ebenfalls zum Teil hochsignifikant (Pulse propagation time, Pulse variability index), zum Teil nur signifikant ($p = 0,005$ für Respiratory related pulse oscillations, $p = 0,001$ für 2% desaturation

index), zum Teil aber auch nicht nachweisbar (Pulse wave variability index, $p=0,088$). In Bezug auf die gesamte Schlafzeit (TST) ist der Unterschied signifikant ($p=0,027$).

Für beide Risikoscores gilt: Probanden mit einer arteriellen Hypertonie haben im Durchschnitt ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Abb. 3.15). Sie schlafen im Durchschnitt weniger (Median 5,25 Stunden; für die Probanden ohne arterielle Hypertonie beträgt der Median 5,6 Stunden). Alle ASI-Variablen werden beim Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie kleiner.

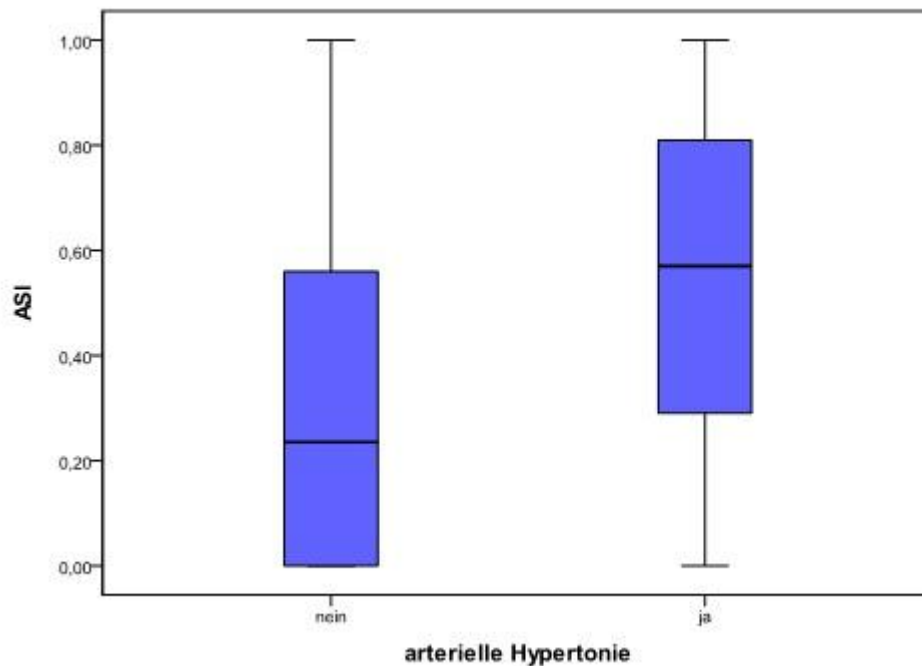


Abb. 3.15 Boxplots für ASI-Werte in Abhängigkeit von der bekannten arteriellen Hypertonie: Probanden mit dieser Vorerkrankung haben ein höheres kardiovaskuläres Risiko.

Im Mann-Whitney-Test ist der Einfluss der Medikation der arteriellen Hypertonie (β -Blocker, ACE-Hemmer, Diuretika) auf die Verteilung der Risikoscores ebenfalls hochsignifikant ($p<0,001$) sowie signifikant (außer β -Blocker) auf die Schlafdauer.

Probanden, die regelmäßig einen β -Blocker einnehmen, haben im Durchschnitt einen höheren ASI- sowie ESH/ESC-2007-Wert. Der Unterschied in der Schlafdauer ist allerdings nicht signifikant.

Wenn ein ACE-Hemmer zur Dauermedikation gehört, erhöhen sich die durchschnittlichen Risikoscores ebenfalls. Der Unterschied in der Schlafdauer wird signifikant ($p=0,018$); Probanden, die ACE-Hemmer einnehmen, schliefen im Durchschnitt weniger (Median 5,3 Stunden gegen 5,6 Stunden bei Probanden ohne ACE-Hemmer).

Diuretika hängen ebenfalls mit den Risikoscores zusammen: Diuretika einnehmende Probanden haben im Durchschnitt höhere Werte von ASI und ESH/ESC 2007. Die Schlafdauer wird ebenfalls signifikant ($p=0,019$, Mann-Whitney-Test) beeinflusst, Probanden ohne Diuretika in der Dauermedikation schlafen im Durchschnitt länger.

3.1.4.5 Einfluss der Psycholeptika inklusive Schlafmittel

Anhand des Mann-Whitney-Tests ergibt sich weder ein signifikanter Unterschied in der Verteilung von ESH/ESC-2007-Werten noch in der Schlafdauer der Gruppen mit und ohne Psycholeptika. Die einzige nachweisbare Signifikanz ($p=0,028$) tritt im Falle von ASI auf: Demzufolge haben Probanden mit Psycholeptika im Durchschnitt höhere ASI-Werte.

3.1.4.6 Einfluss des Risikofaktors Rauchen

Im Mann-Whitney-Test konnte in Bezug auf ASI-Werte und Schlafdauer kein signifikanter Unterschied zwischen den Probanden, die rauchen bzw. geraucht haben, und den Probanden ohne diesen Risikofaktor nachgewiesen werden. Bei ESH/ESC 2007 fällt jedoch ein signifikanter Unterschied ($p=0,033$) zwischen diesen Gruppen auf: Probanden, die aktuell rauchen oder in ihrem Leben schon geraucht haben, weisen im Durchschnitt höhere ESH/ESC-2007-Werte auf.

3.2 Überprüfung der Hypothesen

3.2.1 Korrelation ASI : ESH/ESC

Im ersten Schritt der vertieften Datenanalyse wurde der Zusammenhang anhand der Korrelation der beiden Risikoparameter überprüft. Graphisch dargestellt, lässt sich ein gewisser Zusammenhang zwischen ASI und ESH/ESC-Werten erkennen (Abb. 3.16). Im Kruskal-Wallis-Test sind die Unterschiede zwischen den Verteilungen hochsignifikant ($p<0,001$).

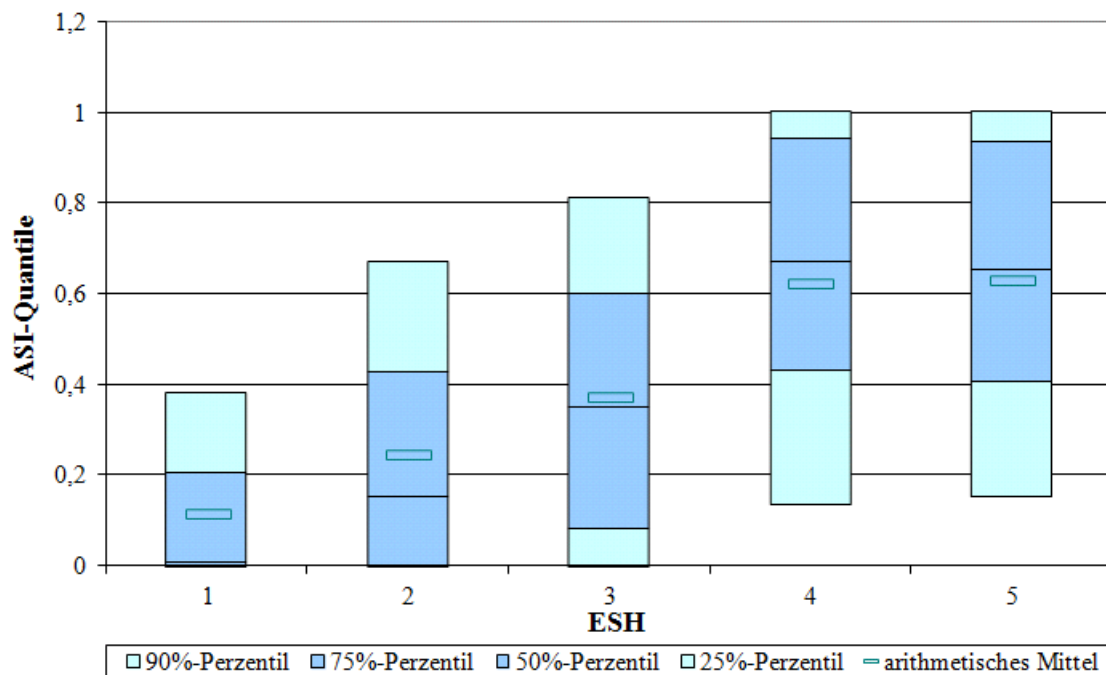


Abb. 3.16 Boxplot-Verteilung der ASI-Werte unter Berücksichtigung der entsprechenden ESH/ESC-Klasse: deutliche Steigerung aller Quantile sowie des arithmetischen Mittels bei Erhöhung der ESH/ESC-2007-Werte

Da keiner der Risikoscores in der Studienpopulation normalverteilt ist, wurde die Korrelation mit Hilfe der Spearman-Formel berechnet; sie beträgt 0,501 und ist signifikant mit $p < 0,001$.

3.2.2 Überprüfung des Zusammenhangs „Atmung – kardiovaskuläres Risiko“

Für die qualitative Beschreibung der Atmung im Schlaf wurden Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Oxygen Desaturation Index (ODI) ausgesucht. Der Zusammenhang zwischen ASI und AHI lässt sich optisch in Form eines Q-Q-Plots darstellen (Abb. 3.17). Aus dem Diagramm kann ein gewisser Zusammenhang abgeleitet werden, der jedoch keiner linearen, sondern eher einer exponentiellen Kurve folgt. Es stand keine Formel für die Berechnung der ASI zur Verfügung, sodass auf eine mathematische Transformation der Kurve verzichtet werden musste.

Weder ASI noch AHI bzw. ODI sind normalverteilt, deshalb wurde auch in diesem Falle die Spearman-Formel benutzt. Daraus ergeben sich folgende Werte:

$$\text{Cor (AHI : ASI)} = 0,420 \quad p < 0,001$$

$$\text{Cor (ODI : ASI)} = 0,478 \quad p < 0,001$$

Für ESH/ESC: $\text{Cor (AHI : ESH)} = 0,242 \quad p < 0,001$

$$\text{Cor (ODI : ESH)} = 0,281 \quad p < 0,001$$

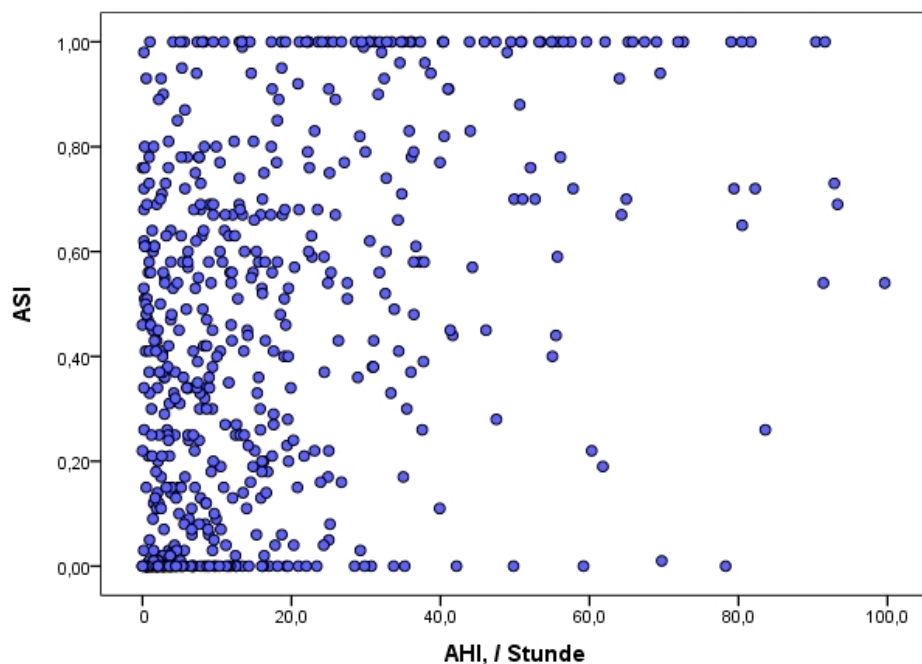


Abb. 3.17 Q-Q-Plot „ASI / AHI“: Eine sehr geringe Korrelation kann vermutet werden.

Bei Korrelation mit dem ASI gilt, dass dieser Wert unter anderem mit Hilfe des SpO₂-Index berechnet wird (s. Kap. 2.5.1) und möglicherweise erst dadurch mit AHI und ODI, die ja auch einen Zusammenhang mit der Sauerstoffsättigung aufweisen, korreliert. Um dies genauer zu untersuchen, wurden ebenfalls die partiellen Korrelationen berechnet, bei denen der Einfluss des SpO₂-Index ausgeschlossen wird. Daraus ergibt sich:

$$\text{Part.Cor (AHI : ASI)} = 0,171 \quad p < 0,001$$

$$\text{Part.Cor (ODI : ASI)} = 0,224 \quad p < 0,001$$

Die Werte der Korrelation verändern sich, wenn die ASI-„Grauzone“ zwischen 0 und 1 ausgeschlossen wird. In diesem Falle:

$$\text{Part.Cor (AHI : ASI)} = 0,308 \quad p < 0,001$$

$$\text{Part.Cor (ODI : ASI)} = 0,245 \quad p = 0,001$$

Somit korrelieren beide Risikoscores in etwa gleichem Maße mit den Atmungsparametern.

Bei Aufteilung der Studienpopulation in vier Gruppen nach den AHI-Werten (AHI 0-4,9; 5-14,9; 15-29,9; ≥ 30) ergibt sich bei dem Kruskal-Wallis-Test eine hochsignifikant ($p < 0,001$) ungleiche Verteilung der ASI-Werte und einiger Variablen (Tab. 3.1).

Um diese Tendenz zu verdeutlichen, wurden die Boxplots für ASI erstellt (Abb. 3.18).

Tab. 3.1 Mediane der ASI-Werte und einiger Variablen in verschiedenen AHI-Klassen

| AHI-Werte | Median | | | |
|-----------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------------|
| | ASI total CV risk index | Pulse variability index | 2% desaturation index | Pulse wave variability index |
| 0-4,9 | 0,18 | 24,59 | 17,24 | 32,10 |
| 5-14,9 | 0,36 | 23,76 | 24,52 | 31,77 |
| 15-29,9 | 0,52 | 27,79 | 35,88 | 32,81 |
| ≥ 30 | 0,77 | 36,16 | 52,92 | 27,41 |
| Gesamt | 0,42 | 27,39 | 28,68 | 30,81 |

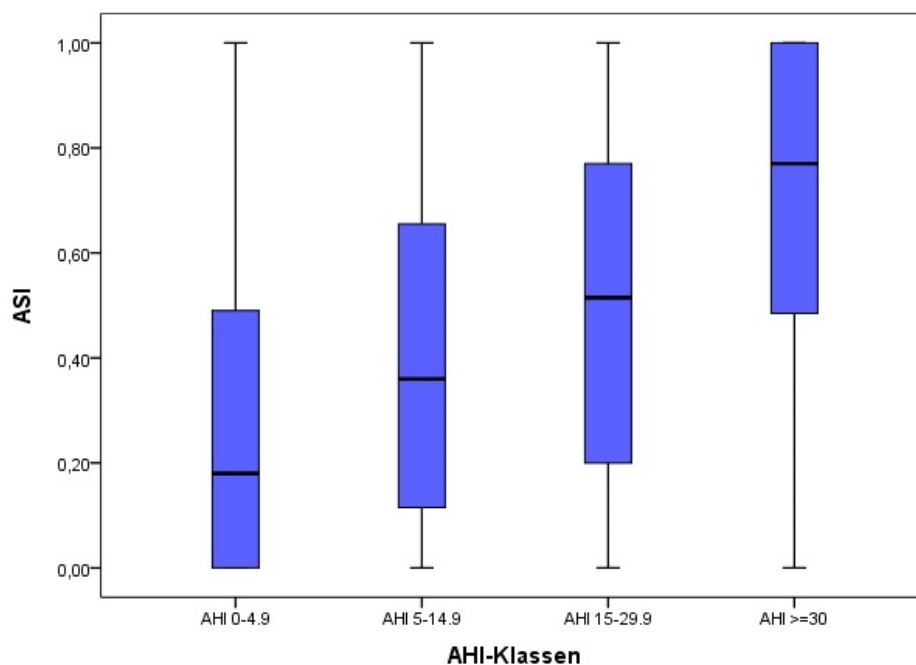


Abb. 3.18 Boxplots für ASI-Werte in den AHI-Klassen: Steigerung aller Quantile bei steigenden AHI-Werten.

Ebenfalls hochsignifikant ($p < 0,001$) fällt der Kruskal-Wallis-Test bei der Gruppierung von ESH/ESC 2007 nach AHI-Werten aus. Der Mittelwert von ESH/ESC 2007 sowie die Unter- und Obergrenzen der Konfidenzintervalle steigen über die AHI-Klassen kontinuierlich (Abb. 3.19) an.

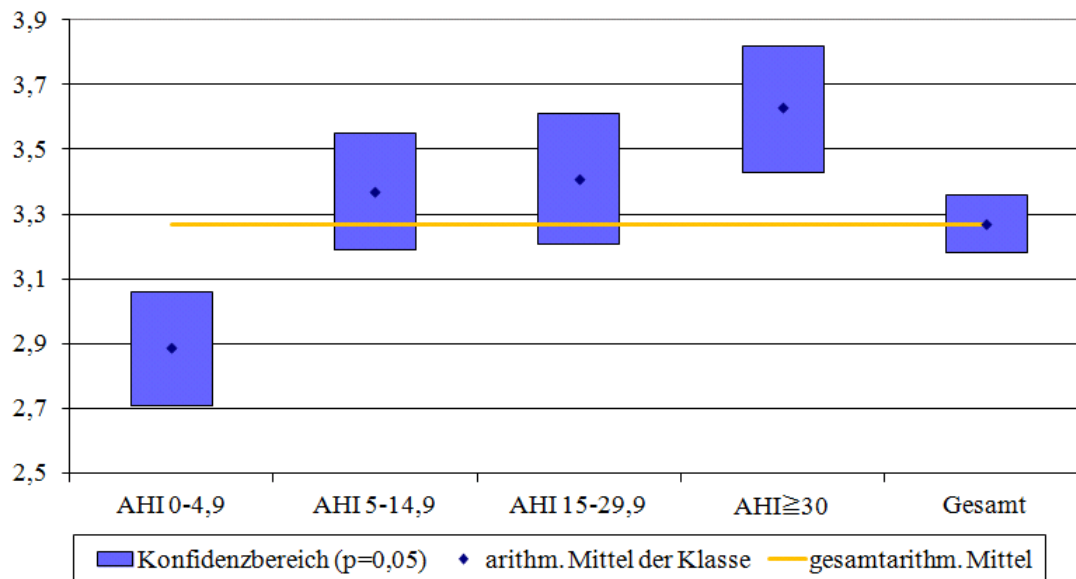


Abb. 3.19 Mittelwerte und Konfidenzintervalle von ESH/ESC 2007 in verschiedenen AHI-Klassen: deutliche Tendenz zur Steigerung der Werte

3.2.3 Überprüfung des Zusammenhangs „Schlafstruktur – kardiovaskuläres Risiko“

Das Vorgehen in diesem Teil ist identisch mit dem Kap. 3.2.2. Die Überprüfung des Zusammenhangs erfolgt mittels Korrelationsberechnung durch die Spearman-Formel.

| | | | |
|--------------|------------------|-----------|-----------|
| Für ASI: | Cor (S3% : ASI) | = - 0,115 | p = 0,015 |
| | Cor (REM% : ASI) | = - 0,121 | p = 0,011 |
| | Cor (TST : ASI) | = - 0,070 | p = 0,144 |
| Für ESH/ESC: | Cor (S3% : ESH) | = - 0,062 | p = 0,193 |
| | Cor (REM% : ESH) | = - 0,014 | p = 0,769 |
| | Cor (TST : ESH) | = - 0,200 | p < 0,001 |

Die Korrelationen sind nur zum Teil statistisch signifikant, aber auch dann so gering, dass keine direkte Abhängigkeit zwischen den einzelnen Parametern nachgewiesen werden kann.

Eine signifikante Korrelation ergibt sich nur in den Fällen REM%:ASI, S3%:ASI und TST:ESH. Bei der Vorselektion der ASI-Extremwerte (0 und 1) verbessert sich die Korrelation etwas und wird dabei in allen Fällen signifikant:

| | | |
|------------------|-----------|-----------|
| Cor (S3% : ASI) | = - 0,230 | p = 0,011 |
| Cor (REM% : ASI) | = - 0,197 | p = 0,030 |
| Cor (TST : ASI) | = - 0,218 | p = 0,017 |

Dabei fällt im Mann-Whitney-Test für jeden Schlafstrukturparameter eine signifikante ($p < 0,05$) Abnahme des Medianwerts von der Gruppe mit ASI = 0 hin zur Gruppe mit ASI = 1 auf:

S3%: von 13,3% auf 8,1%
REM%: von 12,4% auf 8,4%
TST: von 5,8 Stunden auf 5,5 Stunden (Abb. 3.20)

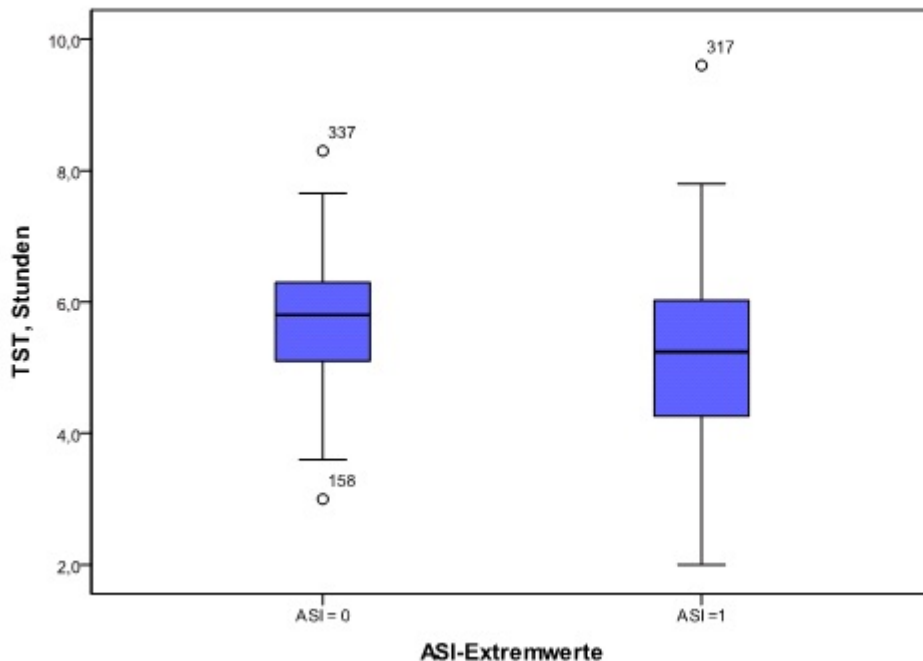


Abb. 3.20 Boxplots der TST-Werte, gruppiert nach den ASI-Werten: In der Gruppe mit dem erhöhten kardiovaskulären Risiko schlafen die Probanden im Durchschnitt weniger.

Für ESH/ESC 2007 fällt der Kruskal-Wallis-Test nur in zwei Fällen signifikant aus: für TST und S3%. Im Falle von TST ergibt sich dabei eine hochsignifikante ($p < 0,001$) kontinuierliche Abnahme des Medianwerts für TST, von 5,7 bei ESH/ESC = 2 bis hin zu 4,9 bei ESH/ESC = 5. Diese Tendenz bleibt ebenfalls bestehen bei der Aufteilung der Studienpopulation in 2 Gruppen (durchschnittliches Risiko: ESH/ESC = 1 oder 2, hohes Risiko: ESH/ESC = 4 oder 5). In diesem Falle fällt der Median von 5,7 in der ersten Gruppe auf 5,2 in der zweiten (Mann-Whitney-Test ebenfalls hochsignifikant, $p < 0,001$) (s. Abb. 3.21).

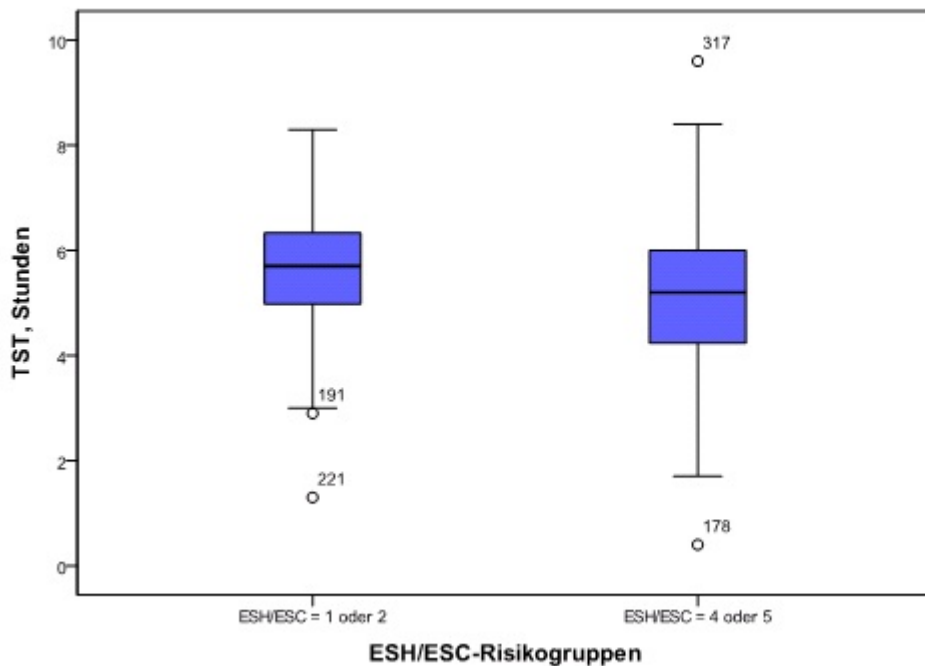


Abb. 3.21 Boxplots der TST-Werte, gruppiert nach ESH/ESC 2007: Die Gruppe mit dem hohen kardiovaskulären Risiko hat im Durchschnitt weniger Schlaf.

Auch der Tiefschlafanteil verändert sich beim steigenden kardiovaskulären Risiko: Die Medianwerte für S3% fallen von 18,7% bei ESH/ESC = 1 auf 13,5% in der Gruppe mit ESH/ESC = 2, steigen leicht auf 14,1% in der nächsten Gruppe und fallen wieder auf 10,7% bei ESH/ESC = 4. In der letzten Gruppe mit ESH/ESC = 5 steigen die Werte erneut auf 12,9% ($p = 0,003$ bei Kruskal-Wallis-Test).

Der Mann-Whitney-Test ist ebenfalls signifikant ($p = 0,007$): Der S3%-Medianwert fällt von 14% in der Gruppe mit ESH/ESC = 1-2 auf 11,8% in der Gruppe mit ESH/ESC = 4-5.

Die Veränderung des REM-Schlaf-Anteils ist zwischen den ESH/ESC-Risikogruppen weder im Kruskal-Wallis- noch im Mann-Whitney-Test statistisch signifikant.

Es ist ebenfalls von Interesse, den Zusammenhang unter anderen Gesichtspunkten zu analysieren. Bei Einteilung der Probanden in Gruppen nach der Schlafdauer verhält sich das kardiovaskuläre Risiko wie folgt: In den beiden Randgruppen („Kurzschläfer“ mit TST < 5 Stunden oder „Langschläfer“ mit über 8 Stunden) ist der Wert am höchsten. Die Gruppen mit 6 oder 7 Stunden Schlaf haben ein niedrigeres Risiko.

Dieser Zusammenhang lässt sich graphisch in beiden Systemen darstellen. Der Kruskal-Wallis-Test ist aber nur für ESH/ESC signifikant (Abb. 3.22).

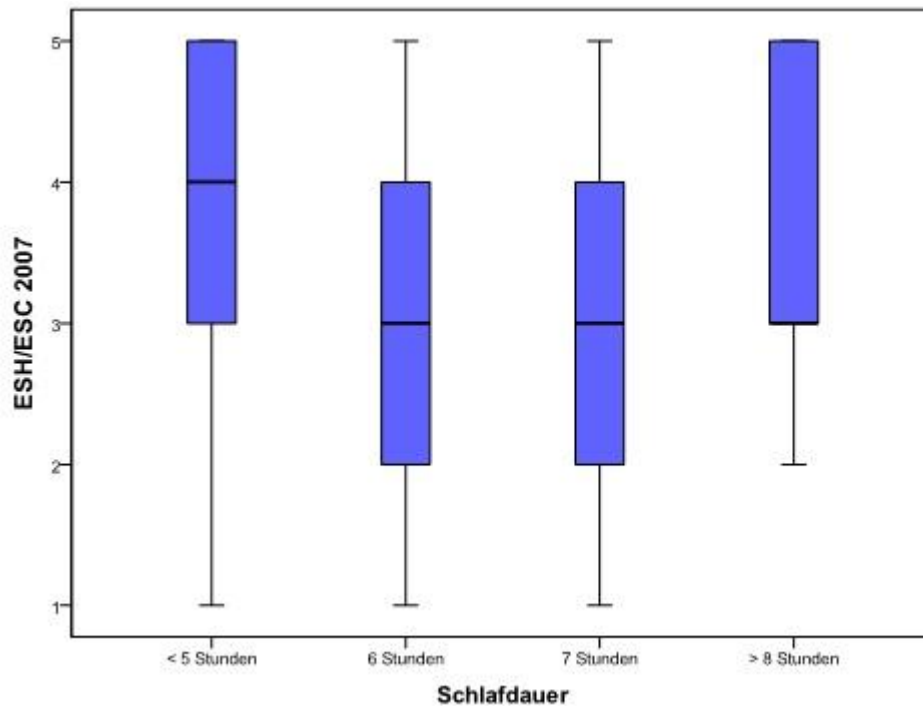


Abb. 3.22 Kardiovaskuläres Risiko bei unterschiedlicher Schlafdauer: In den Randgruppen ist das Risiko erhöht.

3.2.4 Überprüfung des Zusammenhangs „Schläfrigkeit am Tage – kardiovaskuläres Risiko“

Der Zusammenhang wurde, wie in den vorangegangenen Kapiteln erwähnt, auf zwei Weisen analysiert: Zum einen wurde die Korrelation zwischen den ESS-Werten und den beiden kardiovaskulären Risikoscores berechnet, zum anderen wurde sowohl der Kruskal-Wallis- als auch der Mann-Whitney-Test verwendet, um die Probandengruppen miteinander zu vergleichen.

3.2.4.1 Berechnung der Korrelation

Die Korrelationsberechnung nach der Spearman-Formel zwischen den ESS- und ASI- bzw. ESH/ESC-Werten ergibt folgende Daten:

$$\begin{aligned} \text{Cor (ESS : ASI)} &= -0,047 & p &= 0,269 \\ \text{Cor (ESS : ESH)} &= -0,179 & p &< 0,001 \end{aligned}$$

Ebenfalls, wie bereits im Kap. 3.2.3 beschrieben, lässt sich auch hier kein sicherer Zusammenhang nachweisen. Im Falle von ESH/ESC 2007 ist die Korrelation zwar sehr schwach, aber immerhin hochsignifikant.

3.2.4.2 Kruskal-Wallis-Test

Bei diesem Test wurden die Probanden aufgrund ihrer ESH/ESC-2007-Werte in fünf Gruppen aufgeteilt. Hochsignifikant ($p < 0,001$) ist die unterschiedliche Aufteilung der ESS-Werte in den Gruppen: Am höchsten ist der Median in der Gruppe mit ESH/ESC = 3. Bei den beiden außenstehenden Gruppen (ESH/ESC = 1 und 5) wird dieser Wert kleiner (Abb. 3.23).

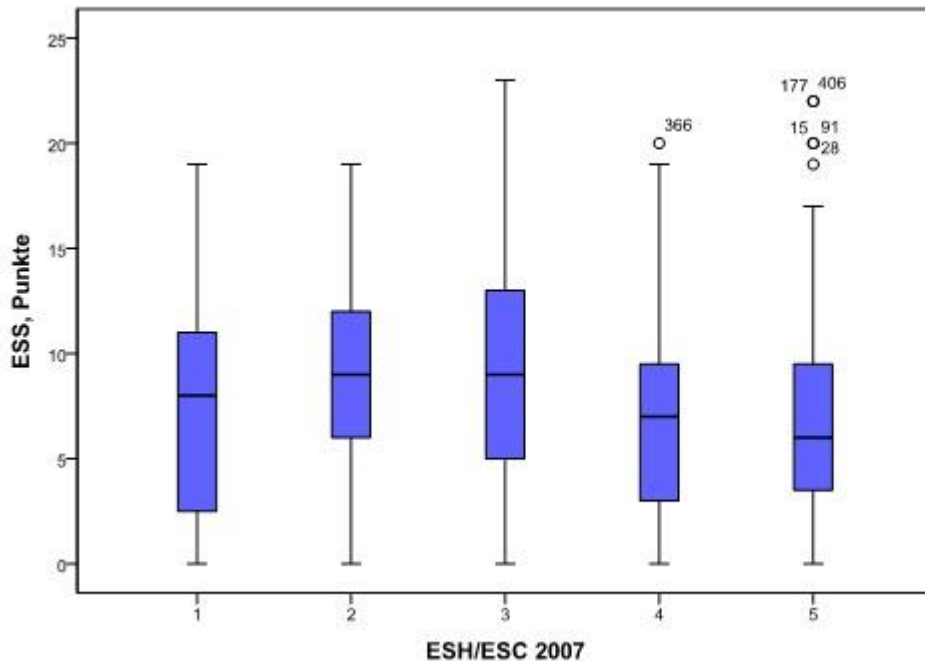


Abb. 3.23. Boxplots für die ESS-Verteilung in den ESH/ESC-Gruppen: Am höchsten ist der Medianwert für ESS in der Gruppe mit ESH/ESC = 3.

3.2.4.3 Mann-Whitney-Test

Bei diesem Test, mit dem zwei unabhängige Stichproben miteinander verglichen werden können, wurden verschiedene Aufteilungen in Gruppen vorgenommen.

Bei der Aufteilung in Gruppen mit hohem und niedrigem kardiovaskulärem Risiko nach ESH/ESC 2007 ergibt sich eine hochsignifikante ($p < 0,001$) unterschiedliche Aufteilung der ESS-Werte: In der ersten Gruppe (ESH/ESC = 1-2, niedriges Risiko) beträgt der Median 9, in der zweiten (ESH/ESC = 4-5, hohes Risiko) 7 Punkte.

Bei der Gruppierung der Probanden nach ihren ASI-Werten fällt der Mann-Whitney-Test nicht signifikant ($p = 0,417$) aus.

Eine weitere Möglichkeit, den Zusammenhang zu analysieren, besteht darin, die Gruppen nach dem ESS-Wert zu bilden: eine Gruppe mit $ESS \leq 10$ und die andere mit $ESS > 10$ und daher mit erhöhter Tagesschläfrigkeit. Der Mann-Whitney-Test fällt in Bezug auf die ASI-Aufteilung dabei ebenfalls nicht signifikant aus ($p = 0,357$), es können also keine Unterschiede in den Gruppen nachgewiesen werden. Bei ESH/ESC 2007 ist der Test hochsignifikant ($p < 0,001$), der Median der Risikowerte wird in der Gruppe mit der erhöhten Tagesschläfrigkeit kleiner (von 4 auf 3).

3.2.5 Überprüfung des Zusammenhangs „Überdruckbeatmung – kardiovaskuläres Risiko“

Bei der Bearbeitung dieser These wurde klar, dass ein direkter Vergleich zwischen den Gruppen mit und ohne Überdruckbeatmung nicht möglich ist. Es besteht eine Vorselektion der Therapie-Gruppe: Eine Überdruckbeatmung wird nur bei den Patienten durchgeführt, die die Kriterien einer Schlafapnoe (unter anderem $AHI > 5$) erfüllen, wogegen die Gruppe ohne Therapie eine zufällige Zusammensetzung aufweist.

Ein weiterer Versuch, diese Hypothese zu untersuchen, hätte darin bestehen können, ESH/ESC als „Grundrisikoparameter“ vor dem Einsatz der Therapie (da Berechnung mit Hilfe der langfristigen Risikofaktoren) und ASI als „Momentaufnahme“ (technisch bedingt, Erstellung anhand der aktuell gemessenen Daten) während der Therapie zu verwenden. Dies ist aber auch nicht möglich, da ESH/ESC und ASI eine nur mittelmäßige Korrelation von 0,501 aufweisen und nicht direkt miteinander verknüpft werden können.

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Untersuchung von 601 Probanden aus fünf Studienorten erbrachte folgende Ergebnisse:

- 1) Es liegen signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Schlafapnoe in den unterschiedlichen kardiovaskulären Risikogruppen vor, die sich sowohl im ESH/ESC- als auch im ASI-System nachweisen lassen.
- 2) Probanden mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im ASI-System schlafen im Durchschnitt weniger, sie weisen auch prozentual weniger REM- und Tiefschlaf auf. Dies lässt sich nur zum Teil (Schlafdauer, Tiefschlafanteil) im ESH/ESC-System bestätigen.

- 3) Sowohl Kurz- (TST < 5 Stunden) als auch Langschläfer (TST > 8 Stunden) haben im ESH/ESC-System ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.
- 4) Im ESH/ESC-System besteht ebenfalls ein Zusammenhang mit der Schläfrigkeit am Tage: Probanden mit mäßig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind im Durchschnitt schläfriger.
- 5) Der Zusammenhang zwischen der Überdruckbeatmung während der Nacht und den Risikowerten konnte wegen fehlender Daten nicht untersucht werden.

4. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, welchen Einfluss das kardiovaskuläre Risiko auf den Schlaf ausübt und wie es selbst von der Atmung im Schlaf sowie von der Schlafstruktur beeinflusst wird. Zur Berechnung des Risikos wurde einerseits ein etabliertes (ESH/ESC 2007), andererseits ein neues Verfahren (ASI) verwendet. Als Beschreibung der Schlafstruktur und der Schlafeffizienz wurden totale Schlafzeit (TST), prozentuale Anteile des Tief- und des REM-Schlafes sowie der ESS-Score herangezogen. Die Beschreibung der Atmung erfolgte mit Hilfe von Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und Oxygen Desaturation Index (ODI).

Die Ergebnisse sind aufgrund der besonderen Zusammenstellung der Probandengruppen nur beschränkt auf die Allgemeinbevölkerung übertragbar und somit spezifisch für die untersuchte Population im Krankenhaus.

4.1 Analyse der Verteilungen

4.1.1 Verteilungen der einzelnen Parameter

Bei der statistischen Deskription der erhobenen Werte fällt auf, dass keiner der Parameter einer allgemeinen Verteilungsform unterliegt. Die Histogramme von AHI und ODI erwecken den Eindruck einer exponentiellen Verteilung, die gleichen Bilder von Werten des BMI, systolischen Blutdrucks sowie des ESS, der Tief- und REM-Schlaf-Anteile ähneln einer Normalverteilung, aber keine dieser Verteilungsformen konnte im objektiven Test bestätigt werden.

Viele Fragen wirft die Analyse der Schlafstruktur auf, wonach viele Probanden ungenügend Tiefschlaf haben, die Mittelwerte aber bei einigen Klassen weit über der Norm liegen (vor allem bei den älteren Männern). Die erste Tatsache lässt sich in gewissem Maße durch die spezifische Zusammensetzung der Probandengruppe erklären, wobei das Probandenkollektiv aus den Patienten der Schlaflabore rekrutiert wurde und so eine gewisse Vorselektion stattgefunden hat. Aus welchem Grund bei unseren männlichen Probanden im höheren Alter die durchschnittlichen Anteile des Tiefschlafs in den Aufzeichnungen stabil bleiben, während die Normwerte sinken, lässt sich anhand der erhobenen Daten nicht feststellen und bleibt zunächst ungeklärt. Diesem Problem könnte man in einer weiteren Studie nachgehen.

Ähnlich ist die Situation beim Anteil des REM-Schlafes: In der Studienpopulation ist der Mittelwert bei allen Alters- und Geschlechtsklassen unterhalb der Norm. Wodurch das hervorgerufen wird, bleibt ebenfalls zunächst ungeklärt.

Man darf aber unter anderem den menschlichen Faktor bei der Erhebung der Daten nicht unterschätzen. Es wurden polysomnographische Daten von 477 Probanden an fünf verschiedenen Orten ausgewertet. Es ist klar, dass die Auswertung von mehr als einer Person durchgeführt wurde, daher wird die Reliabilität (Penzel, 2007b) niedriger und die Ergebnisse unterscheiden sich.

Als Störfaktoren der Reliabilität werden hohes Alter der Probanden sowie das Vorhandensein einer Schlafstörung beschrieben. In der vorliegenden Arbeit treffen diese Punkte bei einem großen Teil der Probanden zu. Daher kann es möglich sein, dass dies in entscheidender Weise zu einer ungewöhnlichen Verteilung der Tief- und REM-Schlaf-Anteile geführt hatte.

Zur Kontrolle der Ergebnisse wäre es sinnvoll, alle Aufzeichnungen von einer Person auswerten zu lassen. Dies würde allerdings den Rahmen der vorliegenden Arbeit sprengen, ohne dass dabei große wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewonnen werden. Bei Bedarf könnte man den Vergleich mit einer Stichprobe der Probanden (zum Beispiel $n = 20$) durchführen.

4.1.2 Verteilungen der kardiovaskulären Risikoscores

Die Verteilungen von ESH/ESC- und ASI-Werten sind besonders schwierig zu beschreiben. Dabei handelt es sich weder um eine exponentielle noch um eine Normalverteilung. Während bei dem ASI-Algorithmus nur die Extremwerte erwünscht sind und der Rest so klein wie möglich gehalten werden soll – was sich in der Studienpopulation auch widerspiegelt –, erscheint die Verteilung von ESH/ESC 2007 ziemlich rätselhaft: Erwartet worden wäre eine eher exponentielle Verteilung, jedoch fällt der Anteil der Probanden mit dem niedrigen kardiovaskulären Risiko (ESH/ESC = 1) in der untersuchten Studienpopulation sehr gering aus. In diesem Falle wäre die Annahme möglich, dass gesunde Personen, die ansonsten einen Score-Wert von eins hätten, nicht ins Krankenhaus gehen und deswegen in der Studienpopulation unterrepräsentiert sind. Bei dieser Annahme und bei Berücksichtigung fehlender gesunder Personen könnte die Verteilung von ESH/ESC 2007 möglicherweise exponentiell werden.

4.1.3 Analyse der Studienpopulation im jeweiligen Studienort

Interessant ist die Frage, aus welchem Grund die ASI- und ESH/ESC-Werte in unterschiedlichen Studienzentren signifikant unterschiedlich verteilt sind. Das Protokoll der Studie sah vor, dass die ASI-Werte zentral berechnet werden. Der Algorithmus ist außerdem objektiv (das heißt, unabhängig vom Untersucher). Trotzdem liegen zum Beispiel in Göteborg die Risikowerte unter

dem Studiendurchschnitt, während sie in Berlin deutlich erhöht sind. Eine ähnliche Tendenz lässt sich auch bei der Berechnung des ESH/ESC 2007 nachweisen, nur liegen dabei die höchsten Werte nicht in Berlin, sondern in Solingen vor.

Wie zu erwarten war, gibt es zwischen den Studienzentren auch signifikante Unterschiede bezüglich der kardiovaskulären Risikofaktoren.

So wird der Risikofaktor „Arterielle Hypertonie“ am häufigsten in Wuppertal festgestellt, wo sowohl ASI als auch ESH/ESC 2007 dem Gesamtdurchschnitt am nächsten liegen. Das Vorliegen von Diabetes mellitus Typ II spielt eine große Rolle in Solingen, Nürnberg und Wuppertal.

Ebenfalls auf dem ersten Platz ist Solingen bei den BMI-Medianen in den Gruppen: Die Probanden dort liegen im Durchschnitt schon im Bereich der Adipositas Grad I. Außerdem ist die Solingener Gruppe am ältesten und hat den größten Anteil an Rauchern.

Berlin als Studienort belegt bei der Kofaktorenanalyse nur einmal den ersten Platz, aber das wird der Entscheidende sein: In Berlin haben die Probanden den höchsten AHI-Wert.

Man sieht also, dass die Gruppe aus Solingen den höchsten Anteil an älteren, kranken und rauchenden Probanden hat. Das ESH/ESC-System basiert genau auf diesen Faktoren (Mancia et al., 2007). Insofern erscheint es nachvollziehbar, dass in Solingen die höchsten ESH/ESC-2007-Werte ermittelt werden.

Ähnlich ist die Situation mit den ASI-Werten, die im Durchschnitt am höchsten in Berlin sind. Dort werden auch die höchsten AHI-Werte beobachtet, und wir haben schon gesehen, dass ASI und AHI miteinander korrelieren (vgl. Kap. 3.2.2).

Ferner könnte man den Unterschied in den Verteilungen für Göteborg und die anderen Standorte mit den unterschiedlichen Lebensstilen in Schweden und Deutschland erklären, woraus unterschiedliche Gesundheitsniveaus folgen. Außerdem wäre möglich, dass man in Schweden früher ins Schlaflabor kommt, wenn das kardiovaskuläre Risiko noch nicht voll ausgeprägt ist. Darüber hinaus könnte man überprüfen, ob sich diese Tendenz auch bei anderen Risikoscores (Framingham, Procam, EU-Score etc.) sowie bei der unmittelbaren Untersuchung der Probanden nachweisen lässt. Dies könnte ein interessantes Thema für eine weitere Studie werden.

4.1.4 Analyse der möglichen Einflussfaktoren

Nicht weniger spannend ist die Untersuchung der Studienpopulation in Bezug auf mögliche Einflussfaktoren. So erhöhen sich die Werte der beiden Risikoscores mit dem steigenden Alter in

der Studiengruppe. Da ältere Personen im Allgemeinen häufig kränker sind, wäre dieses Ergebnis auch zu erwarten.

Interessant wird es beim Vergleich der Geschlechter. Obwohl Frauen bekanntermaßen weniger an Herz-Kreislauf-Erkrankungen leiden (Roeters van Lennep et al., 2002, Wingard et al., 1983), gibt es in der vorliegenden Studienpopulation keinen Unterschied zwischen Männern und Frauen in den Risikoscores-Werten. Das kann durch die ungleichmäßige Zusammensetzung der Probandengruppen bedingt sein: Nur ein Drittel der Probanden sind Frauen (vgl. Kap. 3.1). Außerdem wäre es denkbar, dass Frauen sich aus mehreren Gründen später an einen Arzt wenden, was dazu führt, dass kardiovaskulär gesündere Frauen in unserem Probandenkollektiv weniger repräsentiert sind.

Dass höhere BMI-Werte auch höhere ESH/ESC-2007-Werte nach sich ziehen, war abzusehen. Schließlich ist einer der Risikofaktoren, die durch das ESH/ESC-System erfasst sind, abdominale Adipositas, die zwar in Zentimeter Bauchumfang angegeben ist, aber stark mit dem BMI zusammenhängt (vgl. Kap. 2.5.2). Außerdem ist ein weiterer Risikofaktor Dyslipidämie, die viel wahrscheinlicher bei übergewichtigen Personen auftritt. Dass der ASI genauso diesem Einfluss unterliegt, ist überraschend, lässt sich aber auch gut interpretieren: Übergewichtige Personen haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.

Ebenfalls zu erwarten war der Unterschied in der ESH/ESC-Aufteilung bei den Probanden mit und ohne arterieller Hypertonie. Dass der ASI ebenfalls diesem Verteilungsmuster unterliegt, lässt eine Reaktion des kardiovaskulären Risikos auf einen anerkannten und wichtigen Risikofaktor – arterielle Hypertonie – vermuten. Genauso wie im Falle des BMI gibt es hier keine direkte Abhängigkeit, sodass eine Verfälschung der Ergebnisse sehr unwahrscheinlich erscheint.

Da alle Medikamente zur Behandlung der arteriellen Hypertonie erst beim Vorliegen der Erkrankung verschrieben werden, sollte man den Einfluss von ACE-Hemmern, β -Blockern und Diuretika mit Vorsicht deuten: Es kann unter Umständen nur ein scheinbarer Einfluss vorliegen, der in Wirklichkeit durch das eigentliche Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bedingt ist. Aus den Studiendaten geht hervor, dass Patienten, die Medikamente gegen hohen Blutdruck nehmen, auch höhere Werte von ASI und ESH/ESC haben. Es ist aber nicht klar, inwieweit dies der Einfluss der Medikamente oder der Grunderkrankung ist.

Sehr interessant ist der Einfluss der Hypertonie und ihrer Medikation auf die Schlafdauer, der sich sogar in beiden Systemen zur Risikoerfassung nachweisen lässt. Es könnte sich aber hier um die umgekehrte Kausalität handeln: Probanden, die weniger schlafen, haben häufig eine arterielle

Hypertonie sowie ein höheres kardiovaskuläres Risiko (s. auch Kap. 4.2.3). Es liegt momentan kein Weg vor, den primären Faktor in diesem Zusammenhang zu bestimmen.

Dagegen konnte ein zu erwartender Einfluss der Psycholeptika inklusive der Schlafmedikation auf die Schlafdauer nicht nachgewiesen werden. Dem einzigen nachgewiesenen Zusammenhang mit dem ASI wird kein klinischer Wert zugeschrieben.

Ebenfalls nicht zu erklären ist der fehlende Unterschied in der ASI-Verteilung zwischen Rauchern (auch ehemaligen) und Nichtrauchern. Bei einem so wichtigen kardiovaskulären Risikofaktor wie Rauchen würde man schon eine Auswirkung auf die Werte des Risikoscores erwarten.

Dies kommt bei ESH/ESC 2007 vor, lässt sich aber damit erklären, dass Nikotinabusus als einer der Risikofaktoren im ESH/ESC-System erfasst wird und damit die Risikostratifizierung direkt beeinflusst (Mancia et al., 2007).

4.2 Überprüfung der Hypothesen

4.2.1 Korrelation ASI : ESH/ESC

Die Berechnung der Korrelation zwischen den Risikoerfassungssystemen ist wichtig bei der Vorbereitung der vertieften Datenanalyse und Überprüfung der Arbeitshypothesen. Als Ergebnis präsentierte sich eine Korrelation von 0,501 ($p < 0,001$). Dies hat zur Folge, dass die Kreuzschlüsse zwischen den beiden Risikoscores nur bedingt möglich sind. Andererseits, da die Korrelation nicht sehr hoch ist, konnte überprüft werden, welcher der Indikatoren besser mit den Schlafparametern und der Atmung im Schlaf zusammenhängt.

4.2.2 Zusammenhang „Atmung – kardiovaskuläres Risiko“

Die Überprüfung der ersten Hypothese erfolgte zuerst durch die Berechnung der Korrelation zwischen den Risikoparametern und den Atmungsparametern im Schlaf (AHI, ODI). Die Berechnung der Korrelationen ergab einen viel besseren hochsignifikanten Zusammenhang zwischen ASI und AHI/ODI (0,420 bzw. 0,478). Die Korrelation zwischen ESH/ESC und der Atmung im Schlaf ist zwar ebenfalls hochsignifikant, aber deutlich geringer (0,242 bzw. 0,281). Im Falle des ASI muss man allerdings beachten, dass eine seiner Variablen der SpO₂-Index ist und er somit von der Ausprägung einer Schlafapnoe mitbeeinflusst wird. Dies ist eine wichtige Limitation für den ASI als Risikoerfassungssystem bei Patienten mit Schlafapnoe.

Diese Begrenzung konnte dadurch umgangen werden, dass auch partielle Korrelationen für den ASI und die Atmungsparameter AHI und ODI berechnet wurden. Die sind zwar deutlich schlechter als zuvor (0,171 bzw. 0,224), lassen sich aber durch die Vorselektion der ASI-Extremwerte, die, wie im Kap. 2.5.1 beschrieben, erst eine Aussage über das normale oder erhöhte kardiovaskuläre Risiko erlauben, verbessern (0,308 bzw. 0,245). Nach dem Ausschließen des Limitationsfaktors SpO₂-I erzielt man ähnliche Korrelationen bei den beiden Risikoscores.

Bei der Korrelationsanalyse in der graphischen Darstellung (Q-Q-Plots) fällt auf, dass die Werte nicht linear abhängig sind. Dabei kann es sich um einen systematischen Fehler handeln: Die Verteilung der Werte ähnelt einer hyperbolischen Kurve, was auf das Vorliegen einer gewissen Funktion deuten kann. Um die Korrelation zu verbessern, wäre es notwendig, diese Funktion in eine lineare umzuwandeln. Dies war allerdings im Rahmen dieser Studie unmöglich, könnte aber gegebenenfalls Anregung für eine weitere Studie sein.

Die zweite Möglichkeit, diesen Zusammenhang zu untersuchen, lag in dem Vergleich unterschiedlicher Gruppen. Die Population wurde dabei in vier Klassen entsprechend der AHI-Grenzwerte für Schlafapnoe aufgeteilt und im Kruskal-Wallis-Test in Bezug auf die Unterschiede in der Verteilung der beiden Risikoscores untersucht.

Sowohl im ASI- als auch im ESH/ESC-System lassen sich hochsignifikante Unterschiede nachweisen. Hiermit konnte besser als mit der Korrelation veranschaulicht werden, dass das kardiovaskuläre Risiko unabhängig vom Erfassungssystem mit steigender Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf ebenfalls ansteigt. Bei diesem Schritt lässt sich allerdings der direkte Einfluss von AHI durch den ODI-Index auf die ASI-Werte nicht nachvollziehen und somit nicht korrigieren. Da aber auch weitere Variablen mit steigenden AHI-Werten eine einheitliche Tendenz zur Erhöhung bzw. Reduktion aufweisen, kann davon ausgegangen werden, dass auch ohne AHI-ODI-Limitation ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestehen wird.

4.2.3 Zusammenhang „Schlafstruktur – kardiovaskuläres Risiko“

Mit der zweiten Hypothese der vorliegenden Studie sollte der Zusammenhang zwischen dem kardiovaskulären Risiko und der Schlafdauer bzw. Schlafstruktur untersucht werden. Es wurde ebenfalls in zwei Schritten, wie bei der Hypothese zuvor, vorgegangen.

Im ersten Schritt, der Korrelationsberechnung, stellte sich eine interessante Konstellation der Werte heraus. Die Korrelationen, die in einem Risiko-Erfassungssystem statistisch signifikant

sind, sind in dem anderen System nicht signifikant. So brachte der direkte Vergleich von ASI und Schlafstruktur signifikante Korrelationen mit den Anteilen unterschiedlicher Schlafstadien und somit mit der Schlafstruktur, beim ESH/ESC aber mit der Schlafdauer hervor.

Möglicherweise liegt dies daran, dass die Schlafdauer Risikofaktoren beeinflusst, die mehr im ESH/ESC-System repräsentiert sind. Auf der anderen Seite wird der ASI aus den Werten während einer Polysomnographieaufzeichnung erhoben und kann somit mehr den Einflüssen unterschiedlicher Schlafstadien unterliegen. Dies sind aber nur Vermutungen, der Unterschied in der Signifikanz lässt sich mit den vorliegenden Daten nicht vollständig erklären.

Wie erwartet, konnten auch in diesem Falle die Korrelationen durch die Vorselektion der Extremwerte beim ASI etwas verbessert werden. Interessant ist, dass dabei auch die dritte Korrelation mit der Schlafdauer signifikant wird.

Im zweiten Schritt wurden auch hier unterschiedliche Gruppen miteinander verglichen. Bei ESH/ESC fiel auf, dass die Mediane der Schlafdauer in den einzelnen ESH/ESC-Gruppen vom durchschnittlichen kardiovaskulären Risiko hin zum sehr hohen Risiko nicht linear abfallen, sondern zwischendurch leicht ansteigen, auch wenn die letzte Gruppe im Durchschnitt weniger geschlafen hatte als die erste. Bei der Aufteilung der Probanden in zwei Gruppen (niedriges kardiovaskuläres Risiko mit ESH/ESC = 1-2 und hohes mit ESH/ESC = 4-5) war die Tendenz eindeutig: Die letztere Gruppe hatte im Durchschnitt weniger geschlafen. Im ASI-System war der Zusammenhang gleich. Dies lässt sich gut mit der aktuellen Studienlage vereinbaren, der zufolge gestörter Schlaf als einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren gilt (Bagai, 2010, Bansil et al., 2011, Grote et al., 1999).

Die Schlafstruktur in Form von Anteilen an Tief- und REM-Schlaf übt auch ihren Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko aus. Sowohl im ASI- als auch im ESH/ESC-System lässt sich feststellen, dass die Verringerung des Tiefschlafanteils zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führt. Beim REM-Anteil unterscheiden sich die Risikosysteme jedoch: Der Unterschied im ASI-System bleibt bestehen, der bei ESH/ESC wird insignifikant.

Dieser Unterschied lässt wieder darauf schließen, dass der ASI als ein unmittelbar an eine Polysomnographie gebundenes System mehr von den unterschiedlichen Schlafstadien beeinflusst wird. Dafür gibt es aber in den vorliegenden Daten keine Beweise, sodass diese Vermutung sich aktuell nicht überprüfen lässt.

Bei der Aufteilung der Studienpopulation in Gruppen nach der jeweiligen Schlafdauer fällt auf, dass die Randgruppen (das heißt sowohl Kurzschläfer mit Schlafdauer unter fünf Stunden als auch Langschläfer, die in der Nacht der Aufzeichnung um die acht Stunden geschlafen haben) die höchsten kardiovaskulären Risikowerte aufweisen. Die bereits im Kap. 1.5 zitierte Studie von

Sabanayagam und Shankar, die auf den Daten der National Health Interview Survey von 2009 basierte, hatte ähnliche Ergebnisse geliefert.

Trotz des unterschiedlichen Studiendesigns (in der besagten Studie wurden alle Daten mit Hilfe der Fragebogen erhoben; es wurden keine kardiovaskulären Scores bestimmt, sondern direkt nach den kardiovaskulären Ereignissen gefragt; die Schlafdauer stellte einen erfragten gewöhnlichen Durchschnittswert dar) kamen die Forscher ebenfalls zu dem Schluss, dass sowohl kurze als auch lange Schlafdauer das kardiovaskuläre System gefährden. Als optimal galt in der Studie die Schlafdauer von 7-8 Stunden (Sabanayagam and Shankar, 2010).

Da in der vorliegenden Studie das Probandenkollektiv aus den Patienten der unterschiedlichen Schlaflabors besteht, bei denen die Schlafdauer zum Teil auch von exogenen Faktoren beeinflusst werden konnte, ist der Anteil an Langschläfern eher gering. Es ist aber trotzdem sehr interessant, dass die von Sabanayagam und Shankar beschriebene Tendenz bestehen bleibt.

4.2.4 Zusammenhang „Schläfrigkeit am Tage – kardiovaskuläres Risiko“

Bei der Untersuchung der Schläfrigkeit am Tage in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko fällt auf, dass nur für ESH/ESC ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden kann. Der ASI scheint von der berichteten Schläfrigkeit gar nicht beeinflusst zu sein.

Die berechnete Korrelation von ESS und ESH/ESC ist zwar nicht sehr hoch, aber negativ und widerlegt somit die erwartete Tendenz: Bei höherem kardiovaskulärem Risiko ist man nicht schläfriger, sondern munterer. Wie es dazu kommen kann, lässt sich aus der Boxplots-Darstellung der Gruppen gut ableiten (Abb. 3.23). Auf dem Bild erkennt man eine symmetrische Verteilung: Die schläfrigsten Probanden sowie die im Probandenkollektiv maximale Schläfrigkeit mit 23 Punkten im ESS-Fragebogen befinden sich in der Gruppe mit ESH/ESC = 3. Der Grund für dieses Phänomen bleibt bisher unerkannt.

Sowohl bei der Berechnung der Korrelation als auch bei der Überprüfung der Unterschiedshypothese: Im ESH/ESC-System erzielt man hochsignifikante Werte. Dies könnte damit zusammenhängen, dass ESH/ESC als komplexes System mit Berücksichtigung mehrerer Risikofaktoren einem durch Fragebogen erhobenen Wert näher steht als ASI, der mehr technisch und gerätgebunden und somit objektiv ausfällt. Einen anderen Aspekt bildet die Tatsache, dass ESH/ESC ein über längere Zeit berechnetes Risikosystem darstellt, während ASI eher als Momentaufnahme in einer konkreten Nacht betrachtet werden kann.

4.2.5 Zusammenhang „Überdruckbeatmung – kardiovaskuläres Risiko“

Die These über den Nutzen der Therapie in Bezug auf das kardiovaskuläre Risiko konnte aufgrund einer gewissen Vorselektion der Therapie-Gruppe nicht untersucht werden. Die Ausgangssituationen für die Probanden in diesen beiden Gruppen (Diagnostik und Therapie) sind viel zu unterschiedlich: Einer angeordneten Überdruckbeatmung liegt vor allem $AHI > 5$ zugrunde, während die Diagnostikgruppe eine zufällige Anordnung der AHI-Werte aufweist.

Diese Frage bleibt aber nach wie vor sehr interessant. Man kann ihr gegebenenfalls im Rahmen einer weiteren Studie nachgehen, wenn zum Beispiel bei den Probanden die Werte des ASI-Scores zweimal (vor und während der Therapie) berechnet werden.

4.3 Vergleich mit Studien zur Erforschung des Zusammenhangs von kardiovaskulärem Risiko und Schlaf

Unter den Studien, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung beschäftigen, fällt ein Projekt auf, bei dem das Framingham-Risiko-Erfassungssystem als kardiovaskuläres Risikoscore sowie ein Maß an der Kalzifizierung der Koronararterien als apparative Beschreibung des kardiovaskulären Risikos verwendet wurden. Es wurde unter 224 Probanden im Alter zwischen 45 und 75 Jahren ebenfalls nach einem Zusammenhang dieser zwei Parameter mit den Charakteristika des Schlafs (Apnoe-Hypopnoe-Index, Schlafdauer, Anteil an Tiefschlaf) gesucht. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten mit höheren Framingham-Werten auch höhere Werte von AHI, geringere Schlafzeit und einen niedrigen Anteil an Tiefschlaf hatten (Matthews et al., 2011). Diese Ergebnisse kamen auch in der vorliegenden Studie vor.

Die MORGEN-Studie, die eine Studienkohorte von 20 432 Probanden mit 10-15 Jahren Follow-up untersuchte, zeigte, dass Kurzschläfer mit Schlafdauer unter 6 Stunden ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufwiesen (Hoevenaer-Blom et al., 2011). Dies wurde ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Studie gezeigt.

Nicht nur die Atmung im Schlaf, sondern auch die Schlafdauer und die Schlafstruktur hängen mit dem kardiovaskulären Risiko zusammen. Im Zeitalter der steigenden Mortalität aufgrund der kardiovaskulären Ereignisse kann das beachtliche klinische Folgen haben, sodass vor allem kardiologischen Patienten die Wichtigkeit des gesunden Schlafes nahegelegt werden sollte.

III. Abstract

Zusammenfassung

Gestörter Schlaf ist als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen anzusehen. Patienten mit obstruktiven Atemstörungen erleiden häufiger einen Herzinfarkt. Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen der Schlafstruktur bzw. der Atmung im Schlaf sowie der Schläfrigkeit am Tage und dem kardiovaskulären Risiko.

Es wurden insgesamt 601 Probanden in fünf Studienzentren im Rahmen der internationalen Multi-Center-Studie „Oximeter-Based Autonomic State Indicator Algorithm for Cardiovascular Risk Assessment“ untersucht. Das kardiovaskuläre Risiko wurde mit Hilfe des etablierten Risikoscores (ESH/ESC) und durch einen neuen Algorithmus zur Risikoerfassung (ASI) berechnet. Die Erfassung der Schlafstruktur (Schlafdauer, Anteil an Tief- und REM-Schlaf) sowie der Atmung im Schlaf erfolgte mit Hilfe einer Polysomnographie bzw. Polygraphie. Die Schläfrigkeit am Tage wurde mit dem standardisierten ESS-Fragebogen quantifiziert.

Die Ergebnisse haben gezeigt:

- Es liegen signifikante Unterschiede in der Ausprägung der Schlafapnoe in den unterschiedlichen kardiovaskulären Risikogruppen vor. Dieser Unterschied lässt sich sowohl im ESH/ESC- als auch im ASI-System nachweisen. Der Zusammenhang zwischen der Überdruckbeatmung während der Nacht und den Risikowerten konnte aufgrund fehlender Daten nicht untersucht werden.
- Probanden mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko im ASI-System schlafen im Durchschnitt weniger, sie weisen auch prozentual weniger REM- und Tiefschlaf auf. Dies lässt sich zum Teil (Schlafdauer, Tiefschlafanteil) im ESH/ESC-System bestätigen.
- Sowohl Kurz- (Schlafdauer <5 Stunden) als auch Langschläfer (Schlafdauer >8 Stunden) haben im ESH/ESC-System ein signifikant erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.
- Im ESH/ESC-System besteht ebenfalls ein Zusammenhang mit der Schläfrigkeit am Tage, Probanden mit mäßig erhöhtem kardiovaskulärem Risiko sind im Durchschnitt schläfriger.

Alles in allem lässt sich zusammenfassen, dass nicht nur die Atmung im Schlaf, sondern auch die Schlafdauer und die Schlafstruktur mit dem kardiovaskulären Risiko zusammenhängen. Im Zeitalter der steigenden Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse kann das beachtliche klinische Folgen haben, sodass vor allem kardiologischen Patienten die Wichtigkeit des gesunden Schlafes nahegelegt werden sollte.

Summary

Sleep troubles are to be viewed as an important risk factor for cardiovascular diseases. Patients with sleep apnoea suffer more often from myocardial infarction. This study explores the relationship between the structure of sleep, and sleep disordered breathing, as well as daytime sleepiness, and the cardiovascular risk.

The test subjects were recruited from the study population of the international multi-center-study “Oximeter-Based Autonomic State Indicator Algorithm for Cardiovascular Risk Assessment”, a total of 601 subjects in five study centres. The cardiovascular risk was calculated through two assessment systems: an already established ESH/ESC and a new ASI, who bases upon the photoplethysmographic pulse wave. For the assessment of the sleep apnoea, sleep structure (the percentages of deep and REM-sleep) and the sleep duration, each test subject underwent a polysomnography or polygraphy. Daytime sleepiness was explored with the standardised ESS-Questionnaire.

Our results are:

- There was significant difference in apnoea severity between the risk groups. This difference could be seen both in the ESH/ESC- and in the ASI-System. The effect of the positive air pressure when sleeping and the risk values could not be investigated because the correspondent data were missing.
- Test persons who had increased ASI-cardiovascular risk do sleep less on average, and they have decreased percentage of REM- and deep sleep. This could partly (sleep duration, percentage of deep sleep) be seen in the ESH/ESC-System.
- Both short (total sleep time less than 5 hours) and long sleepers have a significantly increased cardiovascular risk in the ESH/ESC-System.
- In the ESH/ESC-System, too, a coherence between the daytime sleepiness and cardiovascular risk could be found. Test persons with moderate added risk are more sleepy at daytime.

Overall, we could see, that there is a coherence between the cardiovascular risk and both the sleep disordered breathing and sleep structure. At times of an increasing mortality due to the cardiovascular diseases, this outcome can have remarkable clinical consequences. Therefore the importance of healthy sleep should be emphasized particularly to cardiac patients.

IV. Literaturverzeichnis

- Al-Delaimy, W. K., Manson, J. E., Willett, W. C., Stampfer, M. J. and Hu, F. B. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol*, 2002, 155: 387-93.
- ASDA. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep*, 1997, 20: 406-22.
- Augner, C. Associations of subjective sleep quality with depression score, anxiety, physical symptoms and sleep onset latency in students. *Cent Eur J Public Health*, 2011, 19: 115-7.
- Bagai, K. Obstructive sleep apnea, stroke, and cardiovascular diseases. *Neurologist*, 2010, 16: 329-39.
- Bansil, P., Kuklina, E. V., Merritt, R. K. and Yoon, P. W. Associations between sleep disorders, sleep duration, quality of sleep, and hypertension: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2005 to 2008. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011, 13: 739-43.
- Blumenthal, J. A., Babyak, M. A., O'Connor, C., *et al.* Effects of exercise training on depressive symptoms in patients with chronic heart failure: the HF-ACTION randomized trial. *Jama*, 2012, 308: 465-74.
- Bortz, J. *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2005.
- Bühl, A. *PASW 18: Einführung in die moderne Datenanalyse*. Pearson Studium, München, 2010.
- Califf, R. M., Sanderson, I. and Miranda, M. L. The future of cardiovascular clinical research: informatics, clinical investigators, and community engagement. *Jama*, 2012, 308: 1747-8.
- Callow, A. D. Cardiovascular disease 2005 - the global picture. *Vascul Pharmacol*, 2006, 45: 302-7.
- Canessa, N. and Ferini-Strambi, L. Sleep-disordered breathing and cognitive decline in older adults. *Jama*, 2011, 306: 654-5.
- Drake, C. L., Roehrs, T., Richardson, G., Walsh, J. K. and Roth, T. Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*, 2004, 27: 1453-62.

- Dziewas, R., Humpert, M., Hopmann, B., *et al.* Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol*, 2005, 252: 1394-8.
- Eggermont, L. H., De Boer, K., Muller, M., Jaschke, A. C., Kamp, O. and Scherder, E. J. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review. *Heart*, 2012, 98: 1334-40.
- Gaber, E. Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. In: *Gesundheitsberichterstattung des Bundes - Heft 52*. Robert Koch-Institut, Berlin, 2011: 27-39.
- Gami, A. S., Pressman, G., Caples, S. M., *et al.* Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2004, 110: 364-7.
- Genders, T. S., Steyerberg, E. W., Hunink, M. G., *et al.* Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *Bmj*, 2012, 344: e3485.
- Grote, L., Ploch, T., Heitmann, J., Knaack, L., Penzel, T. and Peter, J. H. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999, 160: 1875-82.
- Grote, L., Sommermeyer, D., Zou, D., Eder, D. N. and Hedner, J. Oximeter-based autonomic state indicator algorithm for cardiovascular risk assessment. *Chest*, 2011, 139: 253-9.
- Gruber, A., Horwood, F., Sithole, J., Ali, N. J. and Idris, I. Obstructive sleep apnoea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state. *Cardiovasc Diabetol*, 2006, 5: 22.
- Guiraud, T., Nigam, A., Gremeaux, V., Meyer, P., Juneau, M. and Bosquet, L. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med*, 2012, 42: 587-605.
- Hall, M. H., Muldoon, M. F., Jennings, J. R., Buysse, D. J., Flory, J. D. and Manuck, S. B. Self-reported sleep duration is associated with the metabolic syndrome in midlife adults. *Sleep*, 2008, 31: 635-43.
- Hoeveraar-Blom, M. P., Spijkerman, A. M., Kromhout, D., Van Den Berg, J. F. and Verschuren, W. M. Sleep duration and sleep quality in relation to 12-year cardiovascular disease incidence: the MORGEN study. *Sleep*, 2011, 34: 1487-92.
- Huang, T., Yang, B., Zheng, J., Li, G., Wahlqvist, M. L. and Li, D. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. *Ann Nutr Metab*, 2012, 60: 233-40.

- Huang, W., Ramsey, K. M., Marcheva, B. and Bass, J. Circadian rhythms, sleep, and metabolism. *J Clin Invest*, 2011, 121: 2133-41.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. and Quan, S. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, 2007 (1st edition).
- Ikehara, S., Iso, H., Date, C., *et al.* Association of sleep duration with mortality from cardiovascular disease and other causes for Japanese men and women: the JACC study. *Sleep*, 2009, 32: 295-301.
- Ip, M. S., Lam, B., Ng, M. M., Lam, W. K., Tsang, K. W. and Lam, K. S. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 165: 670-6.
- Jackson, M. L., Howard, M. E. and Barnes, M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res*, 2011, 190: 53-68.
- Janssen, J. L., W. *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows*. Springer, Berlin Heidelberg, 2007.
- Janszky, I. and Ljung, R. Shifts to and from daylight saving time and incidence of myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1966-8.
- Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 1991, 14: 540-5.
- Kanagala, R., Murali, N. S., Friedman, P. A., *et al.* Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, 2003, 107: 2589-94.
- Kaneko, Y., Hajek, V. E., Zivanovic, V., Raboud, J. and Bradley, T. D. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*, 2003, 26: 293-7.
- Kang, M. Y., Park, H., Seo, J. C., *et al.* Long working hours and cardiovascular disease: a meta-analysis of epidemiologic studies. *J Occup Environ Med*, 2012, 54: 532-7.
- Kim, J. K., Lee, J. H., Lee, S. H., Hong, S. C. and Cho, J. H. School performance and behavior of Korean elementary school students with sleep-disordered breathing. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2011, 120: 268-72.
- Kivimaki, M., Nyberg, S. T., Batty, G. D., *et al.* Job strain as a risk factor for coronary heart disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet*, 2012, 380: 1491-7.

- Klem, G. H., Luders, H. O., Jasper, H. H. and Elger, C. The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999, 52: 3-6.
- Laugsand, L. E., Vatten, L. J., Platou, C. and Janszky, I. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study. *Circulation*, 2011, 124: 2073-81.
- Liu, J., Hay, J., Joshi, D., Faught, B. E., Wade, T. and Cairney, J. Sleep difficulties and obesity among preadolescents. *Can J Public Health*, 2011, 102: 139-43.
- Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., *et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*, 2007, 25: 1105-87.
- Marino, B. S., Lipkin, P. H., Newburger, J. W., *et al.* Neurodevelopmental outcomes in children with congenital heart disease: evaluation and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2012, 126: 1143-72.
- Matthews, K. A., Strollo, P. J., Jr., Hall, M., *et al.* Associations of Framingham risk score profile and coronary artery calcification with sleep characteristics in middle-aged men and women: Pittsburgh SleepSCORE study. *Sleep*, 2011, 34: 711-6.
- Mayer, G., Fietze, I., Fischer, J., *et al.* S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*, 2009, 13: 4-160.
- Mosca, M. and Aggarwal, B. Sleep Duration, Snoring Habits, and Cardiovascular Disease Risk Factors in an Ethnically Diverse Population. *J Cardiovasc Nurs*, 2011.
- Ng, C. Y., Liu, T., Shehata, M., Stevens, S., Chugh, S. S. and Wang, X. Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*, 2011, 108: 47-51.
- Ng, S. M., Wang, C. W., Ho, R. T., *et al.* Tai chi exercise for patients with heart disease: a systematic review of controlled clinical trials. *Altern Ther Health Med*, 2012, 18: 16-22.
- Patt, B. T., Jarjoura, D., Haddad, D. N., *et al.* Endothelial dysfunction in the microcirculation of patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 1540-5.
- Pavy, B., Iliou, M. C., Verges-Patois, B., *et al.* French Society of Cardiology guidelines for cardiac rehabilitation in adults. *Arch Cardiovasc Dis*, 2012, 105: 309-28.
- Peker, Y., Carlson, J. and Hedner, J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*, 2006, 28: 596-602.
- Penzel, T. Kardiorespiratorische Polysomnographie. In: H. Peter, T. Penzel and J. H. Peter (Eds), *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007a: 590-601.

- Penzel, T. Polysomnographie und Hypnogramm. In: H. Peter, T. Penzel and J. H. Peter (Eds), *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007b: 930-36.
- Penzel, T., Peter, H. and Peter, J. Schlafstörungen. In: *Gesundheitsberichtserstattung des Bundes - Heft 27*. Robert Koch-Institut, Berlin, 2005: 7.
- Peter, H. and Peter, J. H. Arousal. In: H. Peter, T. Penzel and J. H. Peter (Eds), *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007: 67-70.
- Rechtschaffen, A. and Kales, A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects*. Brain Information Service/Brain Research Institute, University of California, Los Angeles, 1968.
- Redline, S., Kirchner, H. L., Quan, S. F., Gottlieb, D. J., Kapur, V. and Newman, A. The effects of age, sex, ethnicity, and sleep-disordered breathing on sleep architecture. *Arch Intern Med*, 2004, 164: 406-18.
- Redline, S., Yenokyan, G., Gottlieb, D. J., *et al.* Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 182: 269-77.
- Ried, K., Sullivan, T. R., Fakler, P., Frank, O. R. and Stocks, N. P. Effect of cocoa on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 8: CD008893.
- Roeters Van Lennep, J. E., Westerveld, H. T., Erkelens, D. W. and Van Der Wall, E. E. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res*, 2002, 53: 538-49.
- Sabanayagam, C. and Shankar, A. Sleep duration and cardiovascular disease: results from the National Health Interview Survey. *Sleep*, 2010, 33: 1037-42.
- Sauvet, F., Leftheriotis, G., Gomez-Merino, D., *et al.* Effect of acute sleep deprivation on vascular function in healthy subjects. *J Appl Physiol*, 2010, 108: 68-75.
- Schlittgen, R. *Einführung in die Statistik: Analyse und Modellierung von Daten*. Oldenbourg Wissenschaftsverlag, München, 2000.
- Selvi, Y., Smolensky, M. H., Boysan, M., *et al.* Role of patient chronotype on circadian pattern of myocardial infarction: a pilot study. *Chronobiol Int*, 2011, 28: 371-7.
- Shea, S. A., Hilton, M. F., Hu, K. and Scheer, F. A. Existence of an endogenous circadian blood pressure rhythm in humans that peaks in the evening. *Circ Res*, 2011, 108: 980-4.
- Steinberg, R., Weeß, H.-G. and Landwehr, R. *Schlafmedizin - Grundlagen und Praxis*. UNI-MED Verlag AG, Bremen, 2010 (2nd edition).
- Takase, B., Akima, T., Uehata, A., Ohsuzu, F. and Kurita, A. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clin Cardiol*, 2004, 27: 223-7.

- Van Leeuwen, W. M., Lehto, M., Karisola, P., *et al.* Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP. *PLoS One*, 2009, 4: e4589.
- Vernooij, J. W., Kaasjager, H. A., Van Der Graaf, Y., *et al.* Internet based vascular risk factor management for patients with clinically manifest vascular disease: randomised controlled trial. *Bmj*, 2012, 344: e3750.
- Vyas, M. V., Garg, A. X., Iansavichus, A. V., *et al.* Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2012, 345: e4800.
- Wilkins, J. T., Ning, H., Berry, J., Zhao, L., Dyer, A. R. and Lloyd-Jones, D. M. Lifetime risk and years lived free of total cardiovascular disease. *Jama*, 2012, 308: 1795-801.
- Wingard, D. L., Suarez, L. and Barrett-Connor, E. The sex differential in mortality from all causes and ischemic heart disease. *Am J Epidemiol*, 1983, 117: 165-72.
- Winkelmann, J., Kotagal, S. and Olson, E. *ICSD-2-International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois., 2006 (2nd edition).
- Yaffe, K., Laffan, A. M., Harrison, S. L., *et al.* Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *Jama*, 2011, 306: 613-9.
- Yaggi, H. K., Concato, J., Kernan, W. N., Lichtman, J. H., Brass, L. M. and Mohsenin, V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*, 2005, 353: 2034-41.
- Young, T., Finn, L., Peppard, P. E., *et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*, 2008, 31: 1071-8.
- Zomer, E., Owen, A., Magliano, D. J., Liew, D. and Reid, C. M. The effectiveness and cost effectiveness of dark chocolate consumption as prevention therapy in people at high risk of cardiovascular disease: best case scenario analysis using a Markov model. *Bmj*, 2012, 344: e3657.

V. Tabellarischer Lebenslauf

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

VI. Selbständigkeitserklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Anastasia Reich geb. Emeljanova, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „ASI und ESH/ESC als Risikomarker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei Patienten mit 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 Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

VII. Publikationsliste

Reich, A. and Penzel, T. Kardiovaskuläres Risiko und Schlaf. *Somnologie*, 2012, 16 [Suppl 1], 68-9.

Reich, A., Fietze, I., Grote, L., Sommermeyer, D. and Penzel, T. ASI and ESH/ESC as markers for cardiovascular risk assessment: Association with sleep structure and sleep quality (*in Vorbereitung*)

VIII. Danksagung

An erster Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. Penzel und Herrn Prof. Dr. Fietze für die Überlassung des Themas danken. Ferner danke ich ganz herzlich Herrn Prof. Dr. Penzel für seine außerordentlich gute Betreuung sowie sein offenes Ohr für die Verbesserungsvorschläge und schnelle Hilfeleistung bei Schwierigkeiten oder Problemen.

Mein Dank gilt außerdem dem Team des Schlaflabors unter Leitung von Prof. Dr. Fietze – unter anderem Frau Schiecke, Frau Pritsche und Frau Stollwerk sowie Herrn Schöbel für die erfolgreiche Mitarbeit bei der Patientenrekrutierung, den medizinisch-technischen Assistenten für die stetige zeitnahe Auswertung der Aufzeichnungen, Herrn Glos für sein Engagement und die technische Unterstützung des Projektes.

Vielen Dank den Leitern und Koordinatoren der zentralen Studie, Herrn Prof. Dr. Grote und Herrn Dr.-Ing. Sommermeyer, für ihre fachliche Unterstützung und die Beantwortung zahlreicher Fragen sowie allen Mitarbeitern der Studienzentren für die ausführliche Erhebung der Daten.

Ich danke den Probanden für ihre Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, für ihre Geduld beim Ausfüllen des Dokumentationsbogens und ihr reges Interesse an unserer Fragestellung.

Mein Dank gilt auch meiner Familie (Angelika Reich, Dr. Thomas Reich, Mathias Reich) für die Hilfe bei der statistischen Verarbeitung der Daten, für unzählige Verbesserungsvorschläge, interessante und fruchtbare Diskussionen sowie die ständige Unterstützung bei allem, was die Arbeit betraf.