

Aus dem Lungenzentrum der Kliniken St. Antonius Wuppertal

Direktor: Prof. Dr. med. Kurt Rasche

Akademisches Lehrkrankenhaus

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

**Schlafbezogene Atmungsstörungen im Senium:
Eine Longitudinalstudie zu Morbidität und Mortalität**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Meike Hinz

2009

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Joachim Windolf
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Kurt Rasche

Co-Referentin: PD Dr. Dr. med. Mira Schannwell

Inhaltsverzeichnis

1.0 Einleitung	7
1.1 Prävalenz	7
1.2 Gesundheitsökonomischer Aspekt	8
1.3 Ätiologie	9
1.4 Pathophysiologie:	11
1.5 Klinische Symptomatik und Auswirkungen auf den Gesamtorganismus	14
1.6 Diagnostik	20
1.7 Therapie	21
1.8 Hypothesen	23
2. Patienten und Methoden	25
2.1 Patientenkollektiv	25
2.2 Durchführung des ersten Studienabschnittes	27
2.3 Aufzeichnung und Analyse der nächtlichen Atmung	32
2.4 Definitionen	34
2.5 Durchführung des zweiten Studienabschnittes	36
2.6 Statistik	37
3.0 Ergebnisse	39
3.1 Erster Studienabschnitt	39
3.2 Hormonanalysen	45
3.3 Zweiter Studienabschnitt	52
4.0 Diskussion	59
4.1 Allgemeines	59
4.2 Prävalenz für schlafbezogene Atmungsstörungen von Männern und Frauen	59
4.3 Alter der Patienten und die Häufigkeit von SBAS	61
4.4 Arterielle Hypertonie	62
4.5 Auftreten von Diabetes mellitus in Kombination mit SBAS	63
4.6 SBAS und Adipositas	65
4.7 Hormon-Werte bei SBAS-Patienten und gesunden Kontrollen	66
4.8 Mortalität bei SBAS	69
4.9 Hospitalisation	71
5.0 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	73
Anhang 1: Literaturangaben	75
Anhang 2: Danksagung	89
Anhang 3: Lebenslauf	91
Anhang 4: Abstract	93

1.0 Einleitung

1.1 Prävalenz

Die epidemiologische Bedeutung schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS) ist heute unumstritten. 2% der Frauen und 4% der Männer (Young et al. 1993) im Alter zwischen 30 und 60 Jahren weisen klinisch relevante Symptome (Tagesmüdigkeit) einer SBAS¹ sowie einen erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI² >5/h) auf. Bei ihnen liegt per Definition ein Schlafapnoe-Syndrom vor. Ein Problem stellen in der Literatur die unterschiedlichen Definitionen der SBAS dar. Zum einen wird über die Schlafapnoe (AHI >5/h, SA³), zum anderen über das Schlafapnoe-Syndrom (AHI >5/h plus Tagesmüdigkeit, SAS⁴) gesprochen. Diese Vermischung der Definitionen macht die Betrachtung der Prävalenzen schwierig, da den Studien unterschiedliche Kriterien zugrunde gelegt werden.

In einer Studie von Anconi-Israel (Anconi-Israel et al. 1991) erfüllten 24% der Untersuchten die Mindestkriterien für eine SBAS von mehr als fünf Atemstillständen pro Stunde ohne über Symptome im Sinne einer Tagesmüdigkeit zu klagen, zeigten somit eine Schlafapnoe (SA). Gleiche Kriterien angewendet, fand Young (Young et al. 1993) bei 24% der Männer und bei 9% der Frauen einen AHI >5/h und damit ähnliche Werte wie Ancoli-Israel. Einige Studienergebnisse weisen auf eine Altersabhängigkeit in der Schwere der Schlafapnoe hin. Hoch (Hoch et al. 1990) untersuchte Patienten über 70 Jahre und konnte eine deutliche Zunahme des Apnoe-Indexes mit steigendem Alter feststellen: 2,9% der über 60 Jährigen, 33% der über 70 Jährigen und 39,5% der

¹ SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung

² AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index (Ereignisse pro Stunde)

³ SA: Schlafapnoe (AHI>5/h ohne Symptome)

⁴ SAS: Schlafapnoe-Syndrom (AHI>5/h plus Symptome wie Tagesmüdigkeit)

über 80 Jährigen wiesen einen AHI >5/h auf. Bei Männern wurde vier Mal so häufig ein AHI >10/h gemessen wie bei Frauen (22,4% vs. 5,4%). Ergebnisse einer Studie von Gottlieb (Gottlieb et al. 1999) unterstützen diese Hypothese. Es wurde jedoch der RDI⁵ der Untersuchung zugrunde gelegt, welcher die Apnoen und Hypopnoen im Schlaf zusammenfasst. Der RDI lag bei <55 jährigen Patienten bei 8,5/h und bei >75 jährigen bei 12,1/h. Die Untersuchungen zur Prävalenz beziehen sich meist auf vorselektierte Patienten aus Schlaflaboratorien, die sich dort einer Polysomnographie unterziehen. Dabei sind Frauen mit einem Anteil von 10% stark unterrepräsentiert (Orth et al. 1996).

1.2 Gesundheitsökonomischer Aspekt

Die wirtschaftliche Bedeutung der SBAS ist erheblich, da durch die exzessive Tagesmüdigkeit gehäuft Unfälle auftreten (Orth et al. 2002) und durch effektive Therapie viele Unfälle und Folgekosten verhindert werden könnten (Sassani et al. 2004). Er berechnete eine mögliche Verminderung der Unfälle um 70%, der verstorbenen Unfallopfer ebenfalls um 70% und der Unfallkosten um 50%. Die Unfallrate bei Schlafapnoe-Patienten lag 2,5fach höher als bei gesunden Autofahrern. Yee (Yee et al. 2002) untersuchte Autofahrer, die einen Unfall hatten und konnte zeigen, dass 36% der Fahrer einen RDI >5/h und damit per Definition eine SBAS hatten.

Untersuchungen zeigen eine hohe Belastung des Gesundheitssystems durch nicht-diagnostizierte OSAS⁶-Patienten. Im Design sehr ähnliche Studien führten Ronald (Ronald et al. 1989), Smith (Smith et al. 2002) und Peker (Peker et al. 1997) durch. Über einen Zeitraum von 10,5 bzw. 2 Jahren konnten sie eine

⁵ RDI: Respiratory Disturbance Index (Apnoen plus Hypopnoen pro Stunde Schlaf)

⁶ OSAS: Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

deutlich erhöhte Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen bei OSAS-Patienten, die noch nicht therapiert waren, erkennen. Die Kosten sowie die Krankenhaustage lagen bei OSAS-Patienten fast doppelt so hoch im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. Im Vordergrund der Behandlung standen bei Männern kardiovaskuläre Beschwerden und bei den Frauen obstruktive Lungenerkrankungen und Depressionen. Nach Berechnungen der European Lung Foundation (www.european-lung-foundation.org) sind die durchschnittlichen Behandlungskosten in Deutschland vor Diagnose eines OSAS doppelt so hoch wie bei Nicht-OSAS-Patienten.

1.3 Ätiologie

Für die SBAS macht man verschiedene Faktoren verantwortlich, die bei bestehender Prädisposition zu einem Schlafapnoe-Syndrom führen können. Es gibt jedoch keinen eindeutigen Hinweis, dass eine Korrelation zwischen Ausmaß des Risikofaktors und der Schwere der SBAS besteht. Es gibt intrinsische und extrinsische Faktoren.

1.3.1 Intrinsische Faktoren

- Anatomische Verhältnisse: Bei Apnoe-Patienten werden im Vergleich zur gesunden Bevölkerung häufiger kraniofaziale Dysproportionen gefunden (Retrognathie, Septumdeviationen, kurzer Hals, abgeflachtes Kinn). Hochban (Hochban et al. 1993) konnte bei 40% der Menschen mit Apnoen eine Veränderung des Gesichtsschädels nachweisen. Auch eine Makroglossie bei einer Akromegalie führt zu einer höheren Prävalenz von SBAS. Rosenow (Rosenow et al. 1996) untersuchte Akromegalie-Patienten, von denen 20-60% Symptome einer SBAS zeigten. Daniel (Daniel et al. 2007) zeigte in Magnet-Resonanz-Tomografien, dass Männer im Vergleich zu Frauen einen

längeren sagittalen Pharynxdurchmesser haben und Frauen so einen protektiven Faktor vor Schlafapnoen besitzen.

- Adipositas: Besonders die androide Fettverteilung bei der Adipositas, gekennzeichnet durch Betonung der oberen Körperhälfte, eine dicke subscapuläre Hautfalte, ein ungünstiges Verhältnis von Taille zu Hüftumfang und ein größerer Halsumfang hat einen negativen Einfluss auf das OSAS (Resta et al. 2001). Die Adipositas, mit 60% bei Männern und 50% bei Frauen weit verbreitet (Kuczmarski und Flegal 2000), scheint ein Bindeglied zwischen OSAS und arterieller Hypertonie zu sein, jedoch ist sie nicht allein für die Entstehung eines OSAS verantwortlich. Der Zusammenhang zwischen Adipositas und einem OSAS wird kontrovers diskutiert. Eine Studie von Ferini-Strambi (Ferini-Strambi et al. 2004) macht den Zusammenhang zwischen Adipositas und OSAS sehr deutlich: 10% Gewichtszunahme bedeuten 32% Zunahme im AHI. Dagegen nimmt der AHI um 26% ab, wenn der Patient sein Gewicht um 10% reduziert.
- Hormone: Das Schlafapnoe-Syndrom ist bei Patienten mit Hypothyreose relativ häufig. In Studien von Hira und Skjodt (Hira und Sibal 1998, Skjodt et al. 1999) litten 45% der Hypothyreose-Patienten gleichzeitig an einem OSAS. Ursächlich soll es an Mukopolysaccharid- Einlagerungen und interstitieller Ödembildung und in Folge dessen an einer Verengung der Atemwege liegen (Orr et al. 1981). Es gibt Hinweise, dass weibliche Sexualhormone protektiv wirken. So konnte Netzer in einer Studie (Netzer et al. 2003) bei Frauen mit OSAS deutlich erniedrigte Progesteron-, 17-OH- Progesteron- und Östrogen-Spiegel finden. Popovic (Popovic et al. 1998) wies nach, dass Progesteron einen positiven Einfluss auf die pharyngeale Muskulatur hat.

1.3.2 Extrinsische Faktoren:

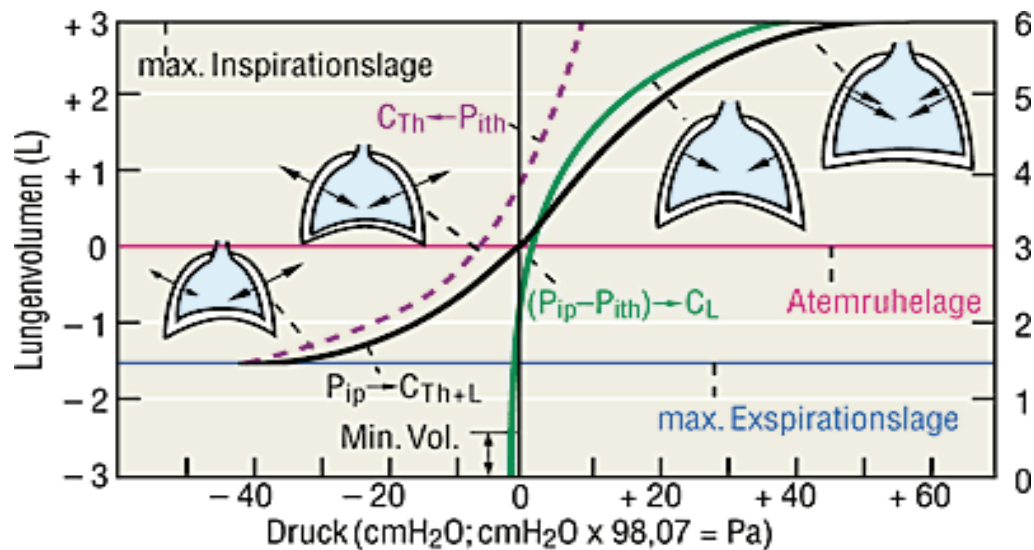
- Abendlicher Alkoholgenuss und Sedativa-Einnahme führen zu einer Muskelrelaxation (Guilleminault 1990) durch eine Imbalance der Pharynx- und Zwerchfellmuskulatur und zu einer Veränderung der Schlafarchitektur. Die Gesamtschlafdauer wird länger, ebenso der REM⁷-Schlaf. Die Tiefschlafphase wird verkürzt (Landolt und Borbely 2000). Durch den Einfluss von Alkohol und Sedativa treten häufiger Apnoephasen auf, die meist länger andauern als üblich.

1.4 Pathophysiologie:

Bei der Inspiration wird durch Kontraktionen der Interkostalmuskulatur und des Zwerchfells ein negativer intrathorakaler Druck aufgebaut. Der Luftstrom folgt diesem Gradienten und der Gasaustausch kann in der Peripherie der Atemwege stattfinden. Die Expiration erfolgt unter Ruhebedingungen passiv.

⁷ REM:rapid eye movement

In der nachfolgenden Zeichnung wird der Atemmechanismus dargestellt.



Elastisches Verhalten des Atemapparates:

- P_{ip} = intrapulmonaler Druck (Ruhedehnungskurve)
- - - P_{ith} = intrathorakaler Druck (Ruhedehnungskurve des Thorax)
- Dehnungskurve der Lungen (deren Steilheit die Compliance = Volumendehnbarkeit C_L angibt)

Abbildung 1: Pathophysiologie der Atmung

Aus: Gauer/Kramer/Jung: Physiologie des Menschen, Band 6, 2. Auflage Urban & Schwarzenberg Verlag München (genehmigte Kopie)

Obstruktive Apnoen entstehen durch eine Verlegung der oberen Atemwege durch die Zunge oder die hintere Pharynxwand. Guilleminault und Fogel (Guilleminault et al. 1981, Fogel et al. 2003) machen dafür eine verminderte Innervation der Pharynxmuskulatur verantwortlich. Eine reduzierte zentralnervöse Vigilanz im Schlaf, vor allem im REM-Schlaf und den Leichtschlafstadien eins und zwei (Okabe et al. 1994) führen zu einer instabilen respiratorischen Kontrolle der Atemmuskulatur und zu einer erhöhten Kollapsneigung der Atemwege. Adipositas, vor allem mit androider Fettverteilung und submukösen Fettansammlungen sowie die Fetteinlagerung in

der Halsmuskulatur erhöhen die Kollapsneigung der Pharynxmuskulatur (Schwab 1999).

Carrera (Carrera et al. 2004) nahm bei 34 Männern offene Biopsien aus dem Musculus genioglossus. Unter den Probanden fanden sich Männer mit OSAS, mit OSAS unter CPAP⁸-Therapie und gesunde Kontrollen. Patienten mit OSAS hatten einen signifikant höheren Anteil Myofibrillen vom Typ 2, den schnellen Muskelfasern. Diese zeigen rasch aufeinanderfolgende Kontraktionen, ermüden jedoch schnell.

Ein zusätzlich beeinflussender Faktor ist die Länge der Atemwege. Männer haben längere Atemwege und einen höheren Anteil an weichem Gaumen als Frauen, sodass die Atemwege schneller kollabieren können (Malhotra et al. 2002).

Durch die Okklusion der Atemwege können sich die Blutgase verändern. Der zyklisch gestörte Gasaustausch führt zu Hypoxien mit Sauerstoffentsättigungen <90% im Blut und zu Hyperkapnien. Über Chemorezeptoren in der Medulla oblongata wird eine Weckreaktion initiiert, das sogenannte Arousal. Diese Alarmreaktion führt zu einem Herzfrequenzanstieg, gesteigerter Vigilanz und damit besseren Kontrolle der Pharynxmuskulatur und letztendlich zu einer Beendigung der Apnoephase. Durch eine Hyperventilation können die Blutgase wieder in den Normbereich gebracht werden. Dieser Vorgang wiederholt sich zyklisch und kann pro Nacht mehrere hundert Mal auftreten. Die Weckreaktion stellt zwar einen lebensrettenden Mechanismus dar, führt aber zu einer Schlaffragmentation mit Verminderung des REM- und Tiefschlafes und infolgedessen zu den typischen Symptomen wie zum Beispiel der Tagesmüdigkeit (Grothe und Schneider 1996).

⁸ CPAP: Continuous positive airway pressure

Die Okklusion der Atemwege bei Schlafapnoe-Patienten führt zur kardialen und pulmonalen Belastung des Körpers. So kann es zu apnoeassoziierten tachy- und bradykarden Herzrhythmusstörungen (Fichter et al. 2002) und starken Schwankungen des arteriellen und pulmonalen Drucks (Zamarron et al. 1999, Moller et al. 2003) kommen. Diese zyklischen Veränderungen der intrathorakalen Drücke haben eine große Bedeutung als Trigger für weitere systemische Komplikationen wie zum Beispiel Arteriosklerose, arterielle Hypertonie, pulmonale Hypertonie, linksventrikuläre Funktionsstörungen und kardiale Arrhythmien. Durch die effektive Behandlung eines Schlafapnoe-Syndroms können viele dieser Komplikationen vermindert bzw. verhindert werden (Becker et al. 2003).

1.5 Klinische Symptomatik und Auswirkungen auf den Gesamtorganismus

1.5.1 Geschlechtsspezifische Leitsymptome

Leitsymptome eines Schlafapnoe-Syndroms sind das laute und unregelmäßige Schnarchen der Patienten sowie unterschiedlich lang andauernde Atempausen. Die Patienten selbst klagen über Tagesmüdigkeit, imperativen Schlafdrang bei monotonen Aufgaben, morgendliche Kopfschmerzen, Leistungsminderung sowie verminderte Konzentrationsfähigkeit. Persönlichkeitsveränderungen, depressive Verstimmungen und mögliche Libido- und Potenzstörungen (Margel et al. 2004) empfinden die Patienten als belastend und die Lebensqualität einschränkend. Nur selten berichten die Patienten über Atemnot während des Schlafens. Bei Männern steht die Tagesmüdigkeit im Vordergrund, während Frauen häufiger über morgendliche Kopfschmerzen, Einschlafstörungen und depressive Verstimmungen klagen. Die klinische Symptomatik bei den Frauen passt eher zu den Insomnien (Ambrogetti et al. 1991). Bei Frauen wurden

häufiger fehlende Energie, erschwertes Einschlafen und nächtliche Schweißausbrüche als Symptome genannt (Wahner-Roedler et al. 2007 und Valipour et al. 2007)

1.5.2 Morbidität und Mortalität

In Studien konnte gezeigt werden, dass das Schlafapnoe-Syndrom mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergeht. Dabei stehen kardiovaskuläre und kardiopulmonale Erkrankungen im Vordergrund. In einer Studie mit 385 OSA⁹-Männern berechnete He (He et al. 1988) die kumulative Überlebensrate über einen Zeitraum von acht Jahren. Bei Patienten mit AHI >20/h lag die Überlebens-Wahrscheinlichkeit bei 0.63 ± 0.17 vs. 0.96 ± 0.02 bei Patienten mit einem AHI <20/h. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben, war bei OSA-Patienten mit hohen AHI-Werten 1,5fach höher als bei einem AHI <20/h. Die erhöhte Mortalität ist durch Begleiterkrankungen zu erklären. Ancoli-Israel (Ancoli-Israel et al. 2003) beobachtete über einen Zeitraum von 17,5 Jahren 353 Männer über 60 Jahre. Die mittlere Überlebenszeit war bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentralen Apnoen am geringsten, im Mittel 2,7 Jahre, bei Herzinsuffizienz 4,0 Jahre, bei obstruktiven bzw. zentralen Apnoen 6,7 Jahre und bei gesunden Probanden 6,8 Jahre.

1.5.3 Arterielle Hypertonie

In engem Zusammenhang stehen das Auftreten von SBAS und arterieller Hypertonie. Kales (Kales et al. 1984) nahm eine SBAS-Prävalenz bei Hypertonikern von 30-50% an. 58% der Apnoeiker hatten eine arterielle Hypertonie. Peppard (Peppard et al. 2000) zeigte einen direkten Zusammenhang zwischen Schwere der SBAS und dem Auftreten einer Hypertonie. Moller und

⁹ OSA: Obstruktive Schlafapnoe (AHI>5/h für obstruktive Apnoen)

Zamarron (Moller et al. 2003, Zamarron et al. 1999) konnten deutlich erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerte bei SBAS-Patienten nachweisen. Bei diesen Patienten fehlte die physiologische nächtliche Absenkung des Blutdrucks um mindestens 10% („Dipping“). Fest steht, dass eine effektive CPAP-Therapie den Blutdruck senken kann und dass mit einer Verminderung des Blutdruckes um 10mmHg eine Verminderung des Risikos für KHK¹⁰ um 37% und für Schlaganfall um 58% erreicht werden kann (Becker et al. 2003). Sin (Sin et al. 2003) untersuchte 301 Patienten mit Herzinsuffizienz und wies bei 40% der Patienten obstruktive Apnoen (AHI >10/h) und bei 35% zentrale Apnoen nach. OSA-Patienten hatten ein 2,9fach höheres Risiko, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, die schwerer medikamentös einzustellen war als bei Nicht-OSA-Patienten. Schlanke OSA-Patienten hatten sogar ein 7,3fach höheres Risiko, eine arterielle Hypertonie zu bekommen als schlanke gesunde Kontrollen.

1.5.4 Apnoe-bedingte Herzrhythmusstörungen

Patienten mit obstruktiven Schlafapnoen haben gehäuft Arrhythmien. Charakteristisch kommt es während der Apnoe zu Bradykardien und während des Arousals zu Tachykardien. Fichter (Fichter et al. 2002) zeigte in einer Studie, dass Tachykardien während einer Apnoe vier Mal häufiger auftraten als während normaler Atmung. Die zyklischen Phasen von Brady- und Tachykardien korrelieren signifikant mit der Länge der Apnoen und den damit verbundenen Blutgasveränderungen (Shepard 1992). Vor allem bei Patienten mit sehr häufigen und langen Apnoephasen kann es zu supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen, AV¹¹-Blockierungen bis hin zur Asystolie kommen (Bolm-Audorff et al. 1984, Köhler et al. 1987, Schulz et al. 2001). Belov (Belov

¹⁰ KHK: Koronare Herzerkrankung

¹¹ AV: Atrioventrikulär

et al. 2004) fand einen Zusammenhang zwischen nächtlichen Arrhythmien und dem gehäuften Auftreten von SBAS heraus. Der AHI war bei Patienten mit Arrhythmien signifikant höher als bei den Kontrollen (29,2/h vs. 4,4/h).

1.5.5 Effekte am Myokard und Endothel

Das relative Risiko eines Patienten mit OSA für myokardiale Ischämien ist erhöht. Schäfer (Schäfer et al. 1997) fand heraus, dass bei 35% der Patienten nächtliche Ischämien auftraten. Diese ereigneten sich zu 85,7% während der Apnoe-Phase. In einer Studie von Peled (Peled et al. 1999) wurden Patienten mit OSA und KHK untersucht. Darin zeigten 20% der Patienten während der Apnoe-Phase nächtliche ST¹²-Strecken-Senkungen. Durch eine effektive CPAP-Therapie konnte die Dauer der ST-Strecken-Senkungen signifikant vermindert werden. In einer Studie von Koskenvuo (Koskenvuo et al. 1987) konnte gezeigt werden, dass das relative Risiko einen Apoplex oder eine ischämische Herzerkrankung zu bekommen 2,4fach erhöht war bei schnarchenden Personen.

Duchna (Duchna et al. 2001) untersuchte die Endothelfunktion bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom im Vergleich zu gesunden Kontrollen und fand eine gestörte endothelabhängige Vasodilatation aufgrund einer Schädigung der Endothelzellen bei OSAS. Nach zweimonatiger CPAP-Therapie konnte im Vergleich zur gesunden Kontrolle eine normale Vasodilatation gemessen werden.

1.5.6 Veränderungen des Hormonhaushaltes

Neben vaskulären Veränderungen gibt es auch Änderungen bei den Hormonen, insbesondere im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System. Bei OSA-Patienten

¹² ST: Abschnitt zwischen S-Zacke und T-Welle, normalerweise in der isoelektrischen Linie verlaufend

liegen die Werte von Aldosteron 1,5fach höher, bei Angiotensin sogar fast doppelt so hoch im Vergleich zur gesunden Population (Moller et al. 2003). Schlafapnoe-Patienten haben eine gesteigerte Sympathikusaktivität. Die erhöhten Katecholaminspiegel haben tagsüber und nachts Einfluss auf den Blutdruck. Durch eine CPAP-Therapie können diese Werte gesenkt werden (Somers et al. 1995).

1.5.7 OSAS und Apoplex

Patienten mit obstruktiven Apnoen sind gefährdet, einen Schlaganfall zu erleiden. Das Risiko ist im Vergleich zur Normalbevölkerung um das 10fache gesteigert (Koskenvuo et al. 1987). Bei 50% der Schlaganfall-Patienten wurde ein Schlafapnoe-Syndrom gefunden (Mohsenin 2004). Der Apnoe-Index scheint ein prognostischer Faktor in Bezug auf die Mortalität nach Schlaganfall zu sein (Parra et al. 2004). Meadows (Meadows et al. 2004) untersuchte in einer Studie die Veränderungen des cerebralen Blutflusses und Perfusionsdruckes. Die physiologische Steigerung des Blutflusses bei Hypoxie ist im Schlaf in dem Ausmaß nicht möglich, es kann sogar zur Verminderung des intracerebralen Flusses bei Hypoxie kommen. Yaggi (Yaggi et al. 2005) sah in seiner Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des AHI und der Wahrscheinlichkeit zu versterben oder einen Apoplex zu bekommen ($p=0,004$). Das ereignisfreie Überleben war bei Patienten mit $AHI < 5/h$ höher. Bassetti (Bassetti et al. 2006) führte eine Untersuchung an 152 Patienten nach Apoplex durch. Der initiale AHI war im Schnitt $18 \pm 16/h$. Er nahm in der subakuten Phase ab. Das Outcome der Patienten war unabhängig vom initialen AHI sowie von der Durchführung einer CPAP-Therapie. Bei Patienten mit einem $AHI < 10/h$ waren kardioembolische Ursachen für den Apoplex signifikant häufiger als bei OSA-Patienten ($p < 0,001$). Todesfälle traten bei zusätzlicher arterieller Hypertonie häufiger auf als bei Nicht-Hypertonikern (71% vs. 43%). Eine

Studie mit ähnlichem Design (Parra et al. 2004) zeigte entsprechende Ergebnisse: die Mortalität war bei SBAS und Apoplex erhöht, mit ansteigenden AHI-Werten stieg auch das Mortalitätsrisiko an.

1.5.8 Pulmonale Hypertonie

Bei etwa 20% der SBAS-Patienten kann man je nach Schwere eine fixierte, bei bis zu 50% der Patienten eine latente pulmonale Hypertonie feststellen (Podszus und von Wichert 1996). Unter konsequenter Behandlung mit CPAP kann in einigen Fällen der pulmonale Druck sinken.

1.5.9 SBAS und Störungen in der Insulin- und Glukoseregulation

Es wurden viele Studien bezüglich einer SBAS und dem gleichzeitigen Auftreten von Insulinresistenzen durchgeführt. Elmasry (Elmasry et al. 2001) fand signifikant häufiger hohe AHI-Werte ($>20/h$) bei diabetischen Patienten. Gruber (Gruber et al. 2006) sah in seinen Untersuchungen eine erhöhte Prävalenz vom metabolischen Syndrom (arterielle Hypertonie, Adipositas, Hypertriglyzeridämie, Insulinresistenz, erhöhter Nüchtern-Glukose-Spiegel) bei Patienten mit OSAS (74% vs. 24%, $p < 0,001$) im Vergleich zu Nicht-OSA-Patienten. Ähnliche Ergebnisse erzielte Coughlin (Coughlin et al. 2004) bei gleichem Studiendesign (87% vs. 35%). Ip (Ip et al. 2002) unterstützt diese Ergebnisse. Von 270 untersuchten Patienten, litten 185 an Schlafapnoe (AHI $>5/h$). Diese Patienten waren häufiger adipös und hatten höhere Insulinspiegel. Ebenso konnte Chasens (Chasens et al. 2002) eine Häufung von SBAS und Diabetes mellitus bei Patienten feststellen. Inwieweit die SBAS einen Diabetes mellitus beeinflussen bzw. ob eine Adipositas eine mögliche Verbindung zwischen beiden Erkrankungen darstellt, wird derzeit kontrovers diskutiert.

1.6 Diagnostik

Nach den Leitlinien zur obstruktiven Schlafapnoe der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie soll ein Stufenschema zur Diagnose herangezogen werden. Dabei steht im Vordergrund, die diagnostischen Maßnahmen dem klinischen Erscheinungsbild anzupassen.

- Stufe 1: Anamnese des Schlaf-Wachverhaltens, Differentialanamnese der Dyssomnien, möglicherweise unter Zuhilfenahme standardisierter Fragebögen, ausführliche internistisch orientierte klinische Untersuchung
- Stufe 2: Klinische Untersuchung insbesondere in Hinblick auf Stoffwechselstörungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Ventilationsstörungen, neurologische und psychiatrische Erkrankungen. Bei Verdacht auf eine o.g. Erkrankung gegebenenfalls zusätzliche Diagnostik wie EKG¹³, Lungenfunktion, laborchemische Untersuchungen, HNO¹⁴-ärztliche Untersuchung, ggf. Mund-Kiefer-Gesichts-Chirurgie
- Stufe 3: Ambulantes nächtliches Monitoring, wenn eine Dyssomnie nicht eindeutig einzuordnen ist
- Stufe 4: Polysomnografische Messung in einem Schlaflabor, um den Schweregrad einer OSA zu bestimmen und zu anderen Dyssomnien abzugrenzen (Restless-leg-Syndrom, Narkolepsie etc.).

Bei diesem Schema stehen die Anamnese und die klinische Untersuchung im Vordergrund. Sie sollten stets durch standardisierte Fragebögen zu Schlafgewohnheiten (Siegrist et al. 1987) sowie durch eine Fremdanamnese ergänzt werden. Die zweite Stufe der Diagnostik richtet sich nach begleitenden Erkrankungen. So ist bei jedem Patienten das Vorgehen individuell nach dem Risikoprofil zu planen. Das ambulante Screening gibt weitere Hinweise auf eine

¹³ EKG: Elektro-Kardiogramm

¹⁴ HNO: Hals-Nasen-Ohren

Atmungsstörung und soll bei pathologischen Ergebnissen durch eine stationäre Polysomnographie ergänzt werden, in der die Diagnose gesichert werden und das Ausmaß der SBAS bestimmt werden sollen. Die Polysomnographie ist damit ausschlaggebend für die Therapie der OSA (Rasche et al.1994)

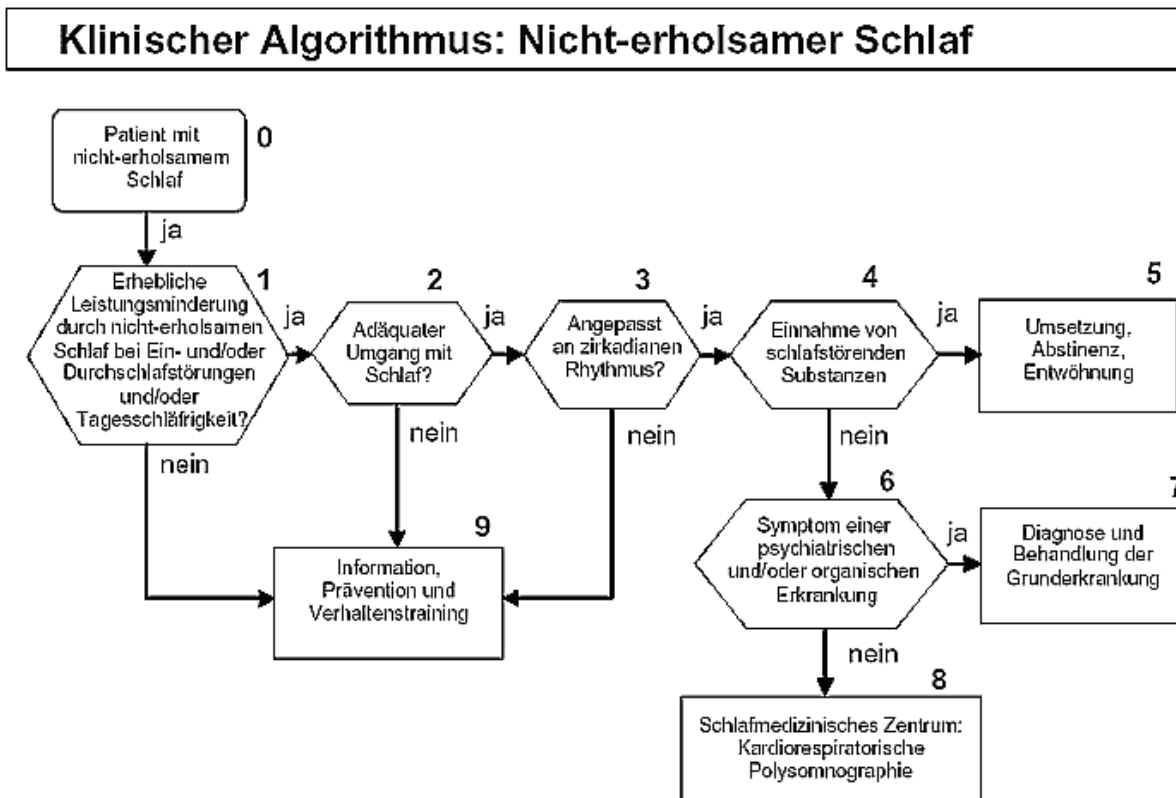


Abbildung 2: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) aus AWMF online, www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/063-001.htm

1.7 Therapie

Bei der Therapieplanung soll ein Stufenschema verfolgt werden. Der Änderung der Lebensführung und Schlafgewohnheiten wird ein hoher Stellenwert eingeräumt. Dazu zählen eine Gewichtsreduktion, Meiden von Alkohol und

Sedativa und Bevorzugung der seitlichen Schlafposition mit erhöhtem Oberkörper.

Bei hohem Apnoe-Index und schwerer klinischer Ausprägung steht die CPAP-Therapie seit 1981 (Sullivan et al. 1981) zur Verfügung. Mit einem CPAP-Gerät wird ein konstanter positiver Atemdruck erzeugt, der einem Kollaps der oberen Atemwege entgegen wirkt und diese pneumatisch schient. Durch das druckbedingte Offenhalten der Atemwege kann sich die gestörte Atmung normalisieren und die Patienten spüren schon nach wenigen Nächten den Erfolg, welches zu einer hohen Langzeitakzeptanz von bis zu 80% nach einem Jahr und 90% nach drei Jahren führt (Becker et al. 1989, Rasche et al. 1994). Als Alternative steht der Bilevel-Modus zur Verfügung. Bei dieser unterstützenden Therapie werden individuell für den Patienten zwei Druckniveaus eingestellt. Diese Therapie wird von Patienten oft besser toleriert und wirkt sich vor allem bei Patienten mit COPD¹⁵ und muskuloskeletalen Erkrankungen positiv aus, da die Atemanstrengung geringer ist als bei den CPAP-Geräten und die Patienten sich nicht körperlich verausgaben bei der Atmung.

Neben diesen Verfahren kommen für einige Patienten mit bestehender kraniofazialer Malformation, Septumdeviation oder Tonsillenhyperplasie eine chirurgische Therapie wie zum Beispiel die Tonsillektomie oder die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) in Frage, von der jedoch im Zuge der Hochfrequenzchirurgie zusehends Abstand genommen wird. Diese sollten nur nach sorgfältiger Indikationsstellung durchgeführt werden, da die Erfolgsaussichten meist nicht vorhersehbar und zahlreiche Nebenwirkungen möglich sind.

¹⁵ COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

1.8 Hypothesen

In dieser Studie sollen folgende Hypothesen bearbeitet werden:

- 1.) Schlafbezogene Atmungsstörungen sind bei Männern häufiger als bei Frauen
- 2.) Die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen nimmt im Alter zu
- 3.) Es gibt einen Zusammenhang zwischen arterieller Hypertonie und SBAS
- 4.) Es gibt einen Zusammenhang zwischen SBAS und Diabetes mellitus
- 5.) Es gibt einen Zusammenhang zwischen Höhe des AHI und dem BMI¹⁶
- 6.) Der Hormonstatus ist ein protektiver Faktor im Bezug auf die Entwicklung eines Schlafapnoe-Syndroms
- 7.) Patienten mit SBAS haben eine erhöhte Mortalität
- 8.) Patienten mit SBAS haben eine erhöhte Morbidität und längere Krankenhausaufenthalte

¹⁶ BMI: Body Mass Index in kg/m²

2. Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Allgemeines

Das Studiendesign der vorliegenden wissenschaftlichen Arbeit wurde von Herrn Professor Dr. K. Rasche, ehemals Ruhr-Universität Bochum, seit dem Jahre 2003 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, in Kooperation mit Herrn Professor Dr. G. Micklefield, Ruhr-Universität Bochum, und Herrn Professor Dr. J. Köbberling, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, entwickelt. Die Rekrutierung und die Untersuchungen der Patienten erfolgte am Ferdinand-Sauerbruch-Klinikum Wuppertal (ehem. Direktor: Professor Dr. J. Köbberling, Dr. A. Schroeder). Die Untersuchung wurde durch die Paul-Kuth-Stiftung, Wuppertal, gefördert. Die longitudinale Weiterverfolgung der Patienten erfolgte über die 2. Medizinische Klinik bzw. das Lungenzentrum der St. Antonius Kliniken (Direktor: Professor Dr. K. Rasche), Wuppertal, Akademisches Lehrkrankenhaus der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. Die wissenschaftliche Betreuung der Studie erfolgte durch Herrn Professor Dr. K. Rasche und Herrn Dr. C. Hader.

Insgesamt wurden 90 Patienten untersucht, von denen 80 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Es wurden je 40 Frauen und 40 Männer zu Paaren gleichen BMIs zusammengefasst und statistisch ausgewertet. Für 10 Frauen fehlte ein im BMI passender Partner, sodass sie aus der Studie herausgenommen wurden. Diese Werte wurden in den Berechnungen nicht berücksichtigt.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Es wurden folgende Ausschluss-Kriterien festgelegt:

- Alter < 65 Jahre
- Zustand nach dekompensierter Herzinsuffizienz
- Obstruktive Atemwegserkrankung

Keiner der Patienten wurde wegen Schnarchens, Tagesmüdigkeit, gemessener nächtlicher Sauerstoff-Verminderungen oder beobachteter Apnoen eingewiesen oder behandelt.

2.1.3 Grunddaten

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Grunddaten der Patienten:

Tabelle 1: Anthropometrische Daten der Studienteilnehmer

	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	80	40	40
Alter (Jahre)	74,1± 6,3	74,9± 7,5	73,3± 4,8
BMI kg/m ²	26,8± 4,6	26,8± 4,5	26,8± 4,7

2.1.4 Aufklärung und Ethikkommission

Es erfolgte eine mündliche sowie schriftliche Aufklärung der Patienten über die Studie. Die anstehenden Untersuchungen, der Sinn und die Ziele der Studie wurden den Patienten auf verständliche Weise erklärt. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig. Eine Verweigerung hatte keine weiteren Konsequenzen. Alle Patienten erklärten sich schriftlich mit der Studienteilnahme einverstanden.

Die Studie wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ruhr-Universität Bochum vorgelegt und von dieser genehmigt.

2.2 Durchführung des ersten Studienabschnittes

2.2.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Es wurde eine allgemeine internistische Anamnese erhoben, insbesondere im Hinblick auf kardiale und bronchopulmonale Erkrankungen sowie apnoe-assoziierte Risikofaktoren. Die Anamnesen sowie die körperlichen Untersuchungen wurden immer von demselben Untersucher durchgeführt. Die klinische Untersuchung wurde mit besonderem Augenmerk auf pathologische Befunde im kardiovaskulären und kardiopulmonalen System sowie auf anatomische Veränderungen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich durchgeführt.

Der Datenerhebungsbogen enthielt folgende Punkte:

- Allgemeines:
 - Untersuchungsdatum
 - Alter
 - Geschlecht
 - Größe
 - Gewicht
 - BMI
- Diagnosen:
 - Arterielle Hypertonie
 - Diabetes mellitus
 - Niereninsuffizienz
 - Koronare Herzerkrankung
 - Sonstiges
- Rauchen:
 - Nie geraucht
 - Raucher (Anzahl der pack years)
 - Rauchen seit > 1Jahr
aufgegeben (Anzahl der
pack years)

2.2.2 Schläfrigkeit

Die Erfassung des Symptoms „Schläfrigkeit“ erfolgte mit der Epworth Sleepiness Scale, ESS¹⁷ (Young et al. 1993). Die Patienten gaben dabei jeweils die Wahrscheinlichkeit an, in definierten Situationen einzuschlafen oder einzudösen.

	0	1	2	3
Beim Sitzen und Lesen				
Beim Fernsehen				
Im Theater oder Kino				
Als Beifahrer nach mind. einer Stunde Autofahrt				
Wenn ich mich am Nachmittag hinlege				
Während eines Gesprächs (im Sitzen)				
Beim Sitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol)				
Als Fahrer eines Autos während eines Halts (z.B. im Stau)				

Ich würde niemals eindösen = 0

Es besteht eine leichte Chance, dass ich eindöse = 1

Es besteht eine mittlere Chance, dass ich eindöse = 2

Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass ich eindöse = 3

Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 24 Punkten. Ab einer Punktzahl von 9 wird eine erhöhte Einschlafneigung im Sinne der Tagesmüdigkeit angenommen.

In einer Studie von Johns (Johns 1992) wurde die Re-Test-Reliabilität untersucht. Dabei konnte eine Re-Test-Reliabilität von $r=0.82$ nach fünf

¹⁷ ESS: Epworth Sleepiness Scale

Monaten erreicht werden. Die interne Übereinstimmung betrug 0,88 (Cronbach's Alpha). Somit ist dieser Test zur Erfassung der subjektiven Schläfrigkeit als Screening-Methode geeignet.

2.2.3 Schlafanamnese

Die Patienten füllten einen standardisierten Schlafanamnesebogen aus. Die Antwortmöglichkeiten waren: nie, selten, manchmal, häufig und immer.

Der Fragebogen umfasst 20 Themen:

1. Einschlafstörungen
2. Durchschlafstörungen
3. Starkes Schnarchen
4. Beobachtete Apnoen
5. Nächtliche Mundtrockenheit
6. Häufig Halsschmerzen
7. Unruhiger, nicht erholsamer Schlaf
8. Motorische Unruhe im Schlaf
9. Bettnässen
10. Nykturie
11. Aufwachen mit Erstickungsangst
12. Morgendliche Kopfschmerzen
13. Vermehrte Müdigkeit und Einschlaf tendenz tagsüber
14. Intellektuelle Leistungseinbuße
15. Depressive Verstimmung
16. Beeinträchtigtes Erinnerungsvermögen
17. Gehäuft Unfälle
18. Ödeme der unteren Extremität
19. Regelmäßiger Alkoholenuss
20. Einnahme von Sedativa

Zur Erfassung der Schlafanamnese erhielten die Patienten einen speziellen Fragebogen, mit dem Apnoe-typische Kriterien abgefragt wurden und die Schwere der Apnoe ermittelt werden kann (Siegrist et al. 1987).

Fragebogen nach Siegrist

Tagesmüdigkeit:	(0) keine (1) gelegentlich (Graduierung 3) (2) regelmäßig (Graduierung 4+5)
Einschlafneigung:	(0) keine (1) gelegentlich (Graduierung 3) (2) regelmäßig (Graduierung 4+5)
Einschlafstörungen:	(0) keine (1) gelegentlich (Graduierung 3) (2) regelmäßig (Graduierung 4+5)
Durchschlafstörungen:	(0) keine (1) gelegentlich (Graduierung 3) (2) regelmäßig (Graduierung 4+5)
Nächtliche Luftnotanfälle:	(0) keine (1) vorhanden (Graduierung >3)
Apnoen:	(0) keine (1) nächtliche Atemstillstände (2) regelmäßig (Graduierung 4+5)
Schnarchen:	(0) keine (Graduierung 1-2) (1) gelegentlich (Graduierung 3) (2) regelmäßig (Graduierung 4+5)

2.2.4 Durchgeführte Untersuchungen

2.2.4.1 Labordiagnostik

Die klinische Untersuchung wurde durch apparative Verfahren ergänzt. Bei jedem Patienten wurden eine Lungenfunktionsprüfung, ein EKG, eine Röntgenaufnahme des Thorax sowie eine umfassende Blutuntersuchung gemacht. Ziel der Untersuchungen war es, endokrinologische Erkrankungen (Hypothyreose, Hira und Sibal 1998) bzw. SBAS-assoziierte Erkrankungen zu finden und in ihrer Ausprägung zu bestimmen. Neben einem Blutbild wurden Adrenalin, Noradrenalin, DHEAS¹⁸, Östrogen, Progesteron und Testosteron gemessen. Zur Beurteilung der Langzeit-Blutzucker-Einstellung wurde das glykolisierte Hämoglobin (HbA1c) im Blut bestimmt.

Die Hormonspiegel (Testosteron, Östrogen, Progesteron und TSH¹⁹) wurden mit dem ElectroChemiluminiszenz Immuno Assay (ECLIA) für den Analyseautomaten Elecsys Immunoassay 1010/1020 von Roche im Serum getestet. Dieser Test verwendet ein kompetitives Testprinzip mit monoklonalen bzw. polyklonalen Antikörpern, die spezifisch gegen die einzelnen Hormone gerichtet sind. Das DHEAS wurde in einem Radioimmunoassay mit radioaktiv markierten Jod-Tracern basierend auf dem kompetitiven Verdrängungsprinzip gemessen. Adrenalin sowie Noradrenalin wurden im Serum bestimmt.

Bei wenigen Patienten lagen die Werte von Adrenalin, Testosteron und Östrogen so niedrig, dass in der Auswertung <1,6ng/ml (Adrenalin), <0,02 ng/ml (Testosteron) bzw. <10pg/ml (Östrogen) angegeben wurden. Diese Werte

¹⁸ DHEAS: Dehydroepiandrosteron-Sulfat

¹⁹ TSH: Thyroideastimulierendes Hormon

wurden in der statistischen Analyse nicht berücksichtigt, da kein exakter Wert gegeben war.

2.2.4.2 Lungenfunktionstests

Die Lungenfunktionsprüfung enthielt eine Bodyplethysmographie, eine Spirometrie und eine Fluss-Volumen-Messung. Die Untersuchungen wurden in dieser Reihenfolge durchgeführt, um keine Verfälschungen durch forcierte Atemmanöver zu bekommen und dienten zur Diagnose einer obstruktiven Lungenerkrankung (Ausschlusskriterium).

Tabelle 2: Messwerte der Lungenfunktion

Bodyplethysmographie:	Atemwegswiderstand (R) in kPa*s/l
	Intrathorakales Gasvolumen (IGV) in %Soll
Spirometrie:	inspiratorische Vitalkapazität (IVC) in %Soll
	Forciertes expiratorisches Volumen in 1Sek. (FEV1) in %Soll
	Tiffeneau-Index (FEV1/IVC) in %Soll
Fluss-Volumen-Kurve:	maximale expiratorische Atemstromstärke bei 50% der forcierten Vitalkapazität (MEF50) in %Soll

2.3 Aufzeichnung und Analyse der nächtlichen Atmung

Die Messung der nächtlichen Atmung erfolgte mittels eines Polygrafiegerätes (Typ Merlin, Firma Heinen & Löwenstein, Bad Ems). Es bestand aus einer Anschlussbox sowie einer Datenaufzeichnungseinheit. Die registrierten Daten konnten an einem Computer ausgewertet und gegebenenfalls nachbearbeitet werden. Atemexkursionen wurden mittels Thorax- und Abdomengurte, die über Dehnungsstreifen Veränderungen aufzeichnen, gemessen. Zur Einordnung der

Apnoeformen mussten zusätzlich die In- und Expiration registriert werden. Um zwischen Inspiration und Expiration zu unterscheiden, wurde die Temperatur der Atemluft gemessen. Dies geschah durch einen Thermistor, der seinen spezifischen Widerstand temperaturabhängig ändert. Neben den unterschiedlichen Apnoeformen konnte die Zugehörigkeit der Ereignisse zu bestimmten Körperpositionen im Schlaf beurteilt werden.

Aus der Anzahl der Ereignisse wurden die Indices entsprechend der Standardkriterien errechnet. Der Index gab die Anzahl der Ereignisse pro Stunde an.

Bei diesem Polygrafie-Gerät wurde kein EMG²⁰ oder EOG²¹ aufgezeichnet. Die Gesamtschlafdauer beruhte somit nicht auf objektiv gemessenen Werten, sondern wurde von den Patienten angegeben. Jeder Patient bekam ein Protokoll, in dem er die Einschlafzeit, nächtliches Aufstehen und die Aufwachzeit vermerken sollte.

Während des Schlafes wurde zur Messung der Herzfrequenz und der Sauerstoffsättigung eine Pulsoxymetrie durchgeführt. An Finger, Zeh oder Ohr läppchen wurde ein Clip befestigt, der eine Lichtquelle und einen Fotosensor enthielt. Durch die unterschiedliche Färbung des Hämoglobins entstand für das Rotlicht eine unterschiedliche Absorption, die der Fotosensor maß. So wurden die durchschnittliche Sauerstoffsättigung, die Entsättigung und die minimale Sättigung bestimmt. Aus diesen Werten ließ sich die Zeit des Schlafes mit einer Sättigung unter 90% anteilig an der Gesamtschlafdauer errechnen. Es konnten die Relevanz einer Apnoe verifiziert und zyklische Entsättigungen, wie sie beim Schlafapnoe-Syndrom vorkommen, aufgezeichnet werden.

²⁰ EMG: Elektromyogramm

²¹ EOG: Elektrookulogramm

2.4 Definitionen

2.4.1 Apnoe/ Obstruktive Apnoe

Eine Apnoe besteht, wenn der Atemstrom an Mund und Nase über einen Zeitraum von mindestens zehn Sekunden sistiert (Stradling et al. 2004). Die Apnoeform wird anhand des Vorhandenseins von Atemexkursionen bestimmt. Bei vorhandenen Atemexkursionen liegt eine obstruktive Apnoe vor.

2.4.2 Zentrale Apnoe

Die zentrale Apnoe geht ohne Atembewegungen einher, da der zentrale Atemantrieb fehlt. Rein zentrale Apnoen kommen seltener vor. Sie sind oft in Kombination mit obstruktiven Apnoen zu finden.

2.4.3 Gemischte Apnoe

Gemischte Apnoen beginnen typischerweise mit einer zentralen Apnoe und setzen sich als obstruktive Apnoen fort.

2.4.4 Apnoe-Indices

Zur Vergleichbarkeit eines Apnoe-Syndroms wird der Apnoe-Index verwendet, der sich aus dem Quotienten der Gesamtzahl der Apnoe-Phasen und der Gesamtschlafdauer ergibt. Er wird in Anzahl der Ereignisse pro Stunde Schlaf angegeben.

2.4.5 Apnoen und Hypopnoen mit Indices

Neben Apnoen werden auch Hypopnoen aufgezeichnet, die als eine Verminderung des Atemstromes um mehr als 50% vom Ausgangswert über mindestens zehn Sekunden Dauer definiert sind. Der Hypopnoe-Index gibt die Hypopnoen pro Stunde Schlaf an.

Als Gesamtindex zur Bestimmung des Ausmaßes einer SBAS wird der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) hinzugezogen, der dem Quotienten aus Apnoe plus Hypopnoe im Verhältnis zur Gesamtschlafdauer entspricht. Wird ausschließlich der AH-Index zur Definition eines Schlafapnoe-Syndroms genutzt, kommt es zur Überschätzung der relevanten klinischen Ereignisse und die Inzidenz der Erkrankung ist deutlich höher.

In dieser Studie wurde die Kombination aus erhöhtem AHI ($AHI > 5/h$) und einem erhöhtem Index der Müdigkeit ($ESS > 9$) zur Diagnostik eines Schlafapnoe-Syndroms verwendet.

2.4.6 Gemessene Parameter

Tabelle 3: Zusammenfassung der relevanten Parameter der nächtlichen Überwachung mit Normwerten

Atmung:	Apnoe-Index	<(5)-10/h
	Apnoe-Hypopnoe-Index	<(5)-10/h
Pulsoxymetrie:	mittlere Sauerstoffsättigung	>90%
	Minimale Sauerstoffsättigung	>90%
	SaO ₂ < 90% der Gesamtschlafzeit	<3%

2.5 Durchführung des zweiten Studienabschnittes

Nach einem Zeitraum von drei Jahren wurde eine erneute Befragung der Studienteilnehmer durchgeführt. Die Teilnehmer wurden telefonisch informiert und der Sinn der Langzeitbeobachtung erklärt. Den Patienten wurde ein Fragebogen zugeschickt, der Fragen zu folgenden Bereichen enthielt: Gewicht, Körpergröße, Medikamentenanamnese, zwischenzeitliche Krankenhaus-Aufenthalte, bestehende Erkrankungen sowie Fragen zur subjektiven Einschätzung der Müdigkeit anhand des ihnen schon bekannten Fragebogens entsprechend der Epworth Sleepiness Scale (ESS). Die Patienten sollten diese Fragebögen ausfüllen und an das Krankenhaus zurücksenden. Bei Unklarheiten bestand die Möglichkeit der Nachfrage.

Die Auswertung der Fragebögen wurde vergleichend zu den vorherigen Daten aus dem Jahr 1999 unternommen.

Nicht alle Patienten konnten telefonisch erreicht werden. Zum Teil wurden der Anruf und die weitere Befragung abgelehnt, zum Teil waren Studienteilnehmer verzogen bzw. verstorben. Der Tod des Patienten konnte durch die Verwandten telefonisch oder auf Nachfrage beim Einwohnermeldeamt in Erfahrung gebracht werden. Genaue Todesursachen und der Todeszeitpunkt wurden nicht weiter erforscht. Die Verstorbenen wurden in den weiteren Auswertungen als Gruppe zusammengefasst und mit den lebenden Studienteilnehmern verglichen. Die in der zweiten Befragung nicht erreichten Patienten wurden unter dem Begriff „Verweigerung“ geführt und in der Follow-up-Untersuchung nicht weiter berücksichtigt.

2.6 Statistik

Neben der Ermittlung von Mittelwert, Standardabweichung und Median wurde jeweils die Signifikanz der einzelnen Ergebnisse überprüft. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von 5% angenommen ($p < 0,05$) um statistisch signifikante Abweichungen der beiden gebildeten Gruppen zu erfassen. Hoch signifikante Abweichungen wurden ab einem $p < 0,01$ angenommen.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen zwei Gruppen gibt im Bezug auf eine dichotome abhängige Variable (zum Beispiel Schlafapnoe-Syndrom ja/nein). Der T-Test wurde benutzt, um Unterschiede zwischen zwei Gruppen in Hinblick auf quantitative abhängige Variablen zu verdeutlichen, so konnten Mittelwerte der Gruppen verglichen werden. Varianzanalysen wurden für die Vergleiche von vier Gruppen durchgeführt, um die Mittelwerte der abhängigen Variablen zu vergleichen.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft Excel 2003 sowie dem Statistikprogramm SPSS 13.0 für Windows.

3.0 Ergebnisse

3.1 Erster Studienabschnitt

3.1.1 Grunddaten

Im ersten Studienabschnitt im Jahr 1999 wurden 80 Patienten untersucht. Das mittlere Alter der Frauen betrug $73,3 \pm 4,8$ Jahre, der Männer $74,9 \pm 7,5$ Jahre. Der Body mass Index lag bei den Frauen bei $26,82 \text{ kg/m}^2 \pm 4,7$, bei den Männern bei $26,8 \text{ kg/m}^2 \pm 4,6$.

In der folgenden Tabelle finden sich die anthropometrischen Daten der Patienten.

Tabelle 4: Grunddaten der Studienteilnehmer

	Gesamt	Männer	Frauen
Anzahl	80	40	40
Alter (Jahre)	$74,1 \pm 6,3$	$74,9 \pm 7,5$	$73,3 \pm 4,8$
BMI kg/m^2	$26,8 \pm 4,6$	$26,8 \pm 4,5$	$26,8 \pm 4,7$
HbA1c (%)	$6,9 \pm 2,4$	$7,3 \pm 2,8$	$6,5 \pm 2,1$

3.1.2 Prävalenz für schlafbezogene Atmungsstörungen bei Männern und Frauen im Vergleich

3.1.2.1 Schlafapnoe

Ein Polygrafiegerät zeichnete nächtliche Atmungsstörungen auf. Bei den Frauen wurde ein Apnoe-Index von $0,6 \pm 1,4/\text{h}$, bei den Männern von $2,8 \pm 4,1/\text{h}$

gemessen. Die Aufteilung in die einzelnen Apnoeformen zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 5: Apnoeformen

Apnoen (Ereignisse/h)	Männer	Frauen
Zentral	8,6±20,1	1,0±4,3
Obstruktiv	8,1±13,2	3,1±8,2
Gemischt	5,1±11,4	0,4±1,3

Der Apnoe-Hypopnoe-Index lag bei den Frauen im Mittel bei $4,8 \pm 3,9/h$ und bei den Männern bei $10,2 \pm 11,4/h$. Dieser Unterschied war mit $p=0,049$ signifikant. Definitionsgemäß liegt bei einem AH-Index von $>5/h$ eine Schlafapnoe (SA) vor. In diesem Patientenkollektiv hatten 14 Frauen (35%) und 20 Männer (50%) einen AH-Index $>5/h$ und erfüllten somit das Kriterium für eine Schlafapnoe. Das relative Risiko einer Schlafapnoe ist somit 1,33mal größer für Männer. Der Unterschied der beobachteten Prävalenz ist nicht signifikant ($p=0,26$).

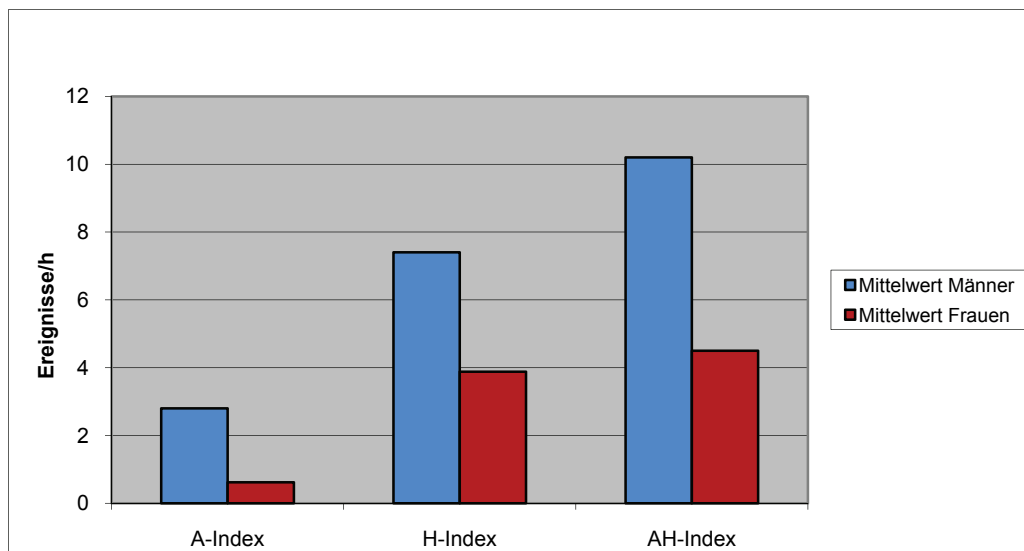


Abbildung 2 : Apnoe- und Hypopnoe-Indices bei Frauen und Männern im Vergleich

3.1.2.2 Schlafapnoe-Syndrom

Ein Schlafapnoe-Syndrom (SAS) ist als $AHI > 5/h$ und gleichzeitiger bestehender exzessiver Tagesmüdigkeit mit einem $ESS > 9$ definiert.

Die Prävalenz für ein manifestes Schlafapnoe-Syndrom lag bei 7,5% der Frauen (3 von 40) und 15% der Männer (6 von 40). Das relative Risiko liegt für Männer 2,0mal höher, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant ($p=0,288$).

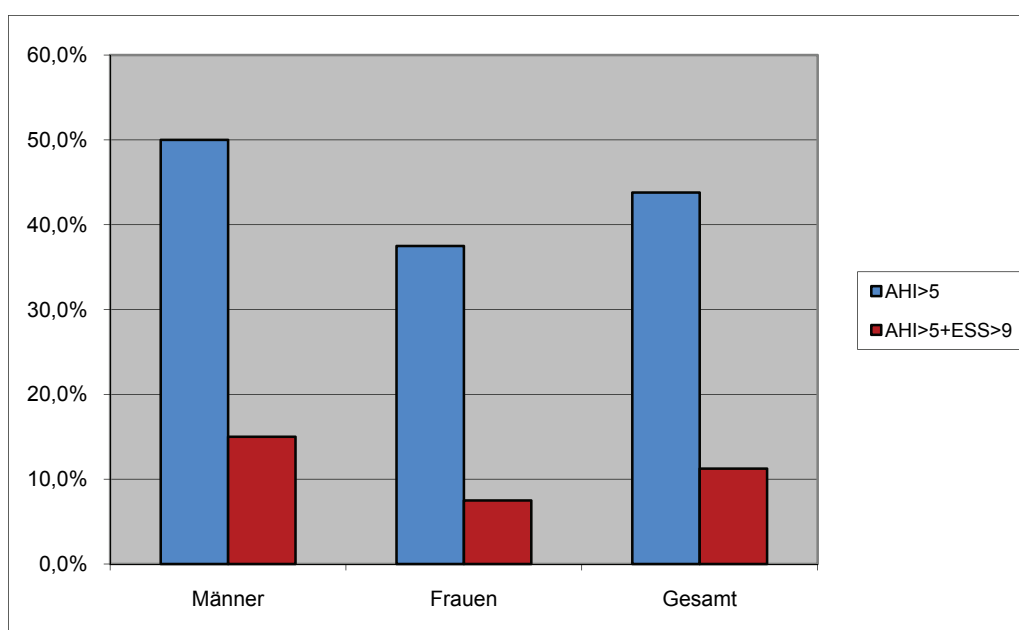


Abbildung 3: Anteil der Schlafapnoe und des Schlafapnoe-Syndroms

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeit von schlafbezogenen Atmungsstörungen nach ihrer Ausprägung bei Männern und Frauen.

Tabelle 6: Ausprägung der schlafbezogenen Atmungsstörungen

Variablen	Alle	Männer	Frauen
Apnoe Index (AI)	1,7 +/- 2,5	2,8 +/- 4,1	0,6 +/- 1,4
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	7,5 +/- 7,1	10,2 +/- 11,4	4,8 +/- 3,9
AHI $\geq$ 5 (SA)	34 (43%)	20 (50%)	14 (35%)
AHI $\geq$ 10	15 (18%)	12 (30%)	3 (8%)
AHI $>$ 5+ ESS $>$ 9 (SAS)	9 (11,25%)	6 (15%)	3 (7,5%)

3.1.3 Epworth Sleepiness Scale

Die Häufigkeit und die Intensität der Tagesmüdigkeit (nach der Epworth Sleepiness Scale, ESS) wurde von den Frauen mit $6,7 \pm 2,7$ und von den Männern mit $6,8 \pm 3,5$ angegeben und unterscheidet sich nicht signifikant.

3.1.4 SBAS im höheren Alter

Es wurde die Abhängigkeit zwischen Alter und dem Auftreten von schlafbezogenen Atmungsstörungen untersucht. Das durchschnittliche Alter (M) bei Personen mit Schlafapnoe oder Schlafapnoe-Syndrom lag niedriger als bei Patienten ohne SBAS (M=73,0 mit Schlafapnoe (SA) vs. 73,03 ohne SA bzw. M=70,22 mit Schlafapnoe-Syndrom (SAS) vs. 74,69 ohne SAS). Patienten mit SAS sind jünger ($p=0,48$) als gesunde Kontrollpatienten.

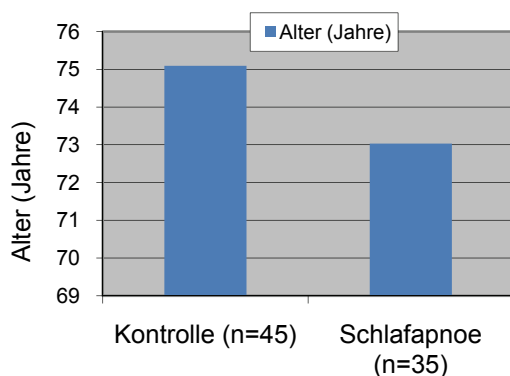


Abbildung 4:
Altersabhängigkeit bei
Schlafapnoe

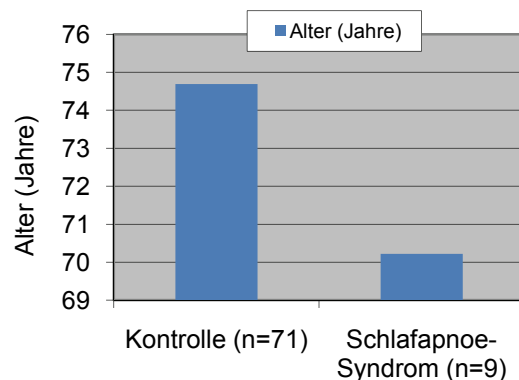


Abbildung 5:
Altersabhängigkeit bei
Schlafapnoe-Syndrom

3.1.5 SBAS und das Auftreten von arterieller Hypertonie

Es wurden 35 Patienten mit SBAS gezählt. Von diesen wurden 80% (N=28) antihypertensiv behandelt im Gegensatz zu 82,2% der Nicht-OXA-Gruppe ($p=0,80$). Patienten mit manifestem Schlafapnoe-Syndrom unterschieden sich ebenfalls nicht von den Nicht-OXA-Patienten (77,8% vs. 81,7%, $p=0,78$). Bei SBAS gibt es in unserem Patientenkollektiv keine Häufung von arterieller Hypertonie im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne SBAS.

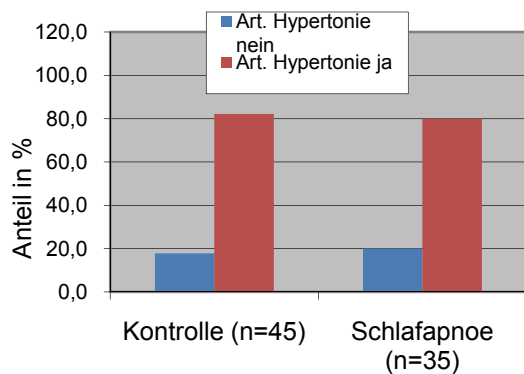


Abbildung 6: Anteil der Hypertoniker bei Schlafapnoe

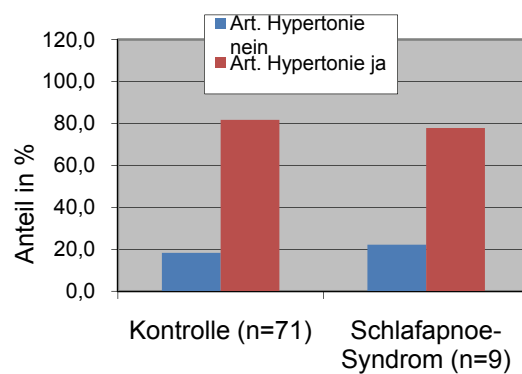


Abbildung 7: Anteil der Hypertoniker bei Schlafapnoe-Syndrom

3.1.6 Diabetes mellitus als Kofaktor der SBAS

In unserem Kollektiv gab es 43 Diabetiker (53,8%). Der Anteil an Diabetikern mit gleichzeitig bestehender Schlafapnoe lag bei 68,6% im Vergleich zu Patienten ohne schlafbezogene Atmungsstörungen (42,2%). Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant ($p=0,19$). Bei Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom lag häufiger ein Diabetes mellitus vor als bei Patienten ohne SBAS, allerdings ist diese Differenz ebenfalls statistisch nicht signifikant (66,7% vs. 42,1%, $p=0,41$).

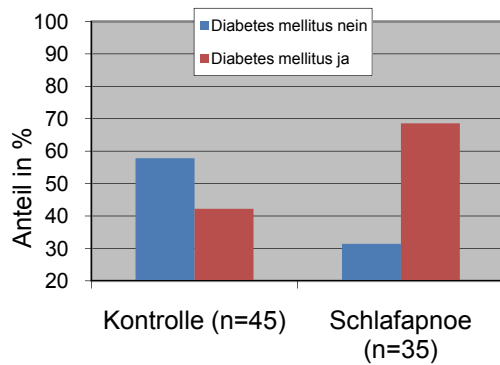


Abbildung 8: Anteil der Diabetiker bei Schlafapnoe

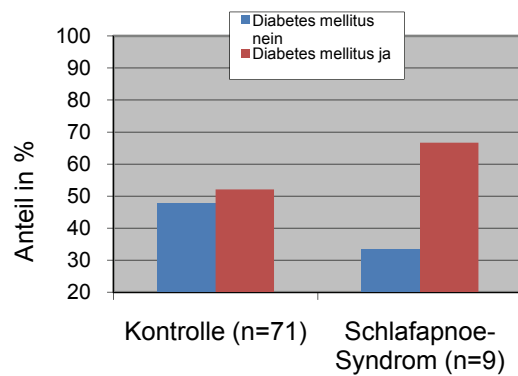


Abbildung 9: Anteil der Diabetiker bei Schlafapnoe-Syndrom

3.1.7 Adipositas und schlafbezogene Atmungsstörungen

Man geht bei schlafbezogenen Atmungsstörungen von einem gehäuften Auftreten von gleichzeitiger Adipositas aus. Diese Tendenz konnten wir in unserem Kollektiv nachvollziehen, wenn auch keine statistische Signifikanz bestand. Vergleicht man den Body mass Index (BMI) von Patienten mit und ohne Schlafapnoe, so zeigen sich erhöhte Werte bei Apnoe-Patienten (mittlerer BMI 27,94kg/m² vs. 26,01kg/m², p=0,65). Eine ähnliche Tendenz sieht man bei dem manifesten Schlafapnoe-Syndrom (mittlerer BMI 28,11kg/m² vs. 26,69kg/m², p=0,39).

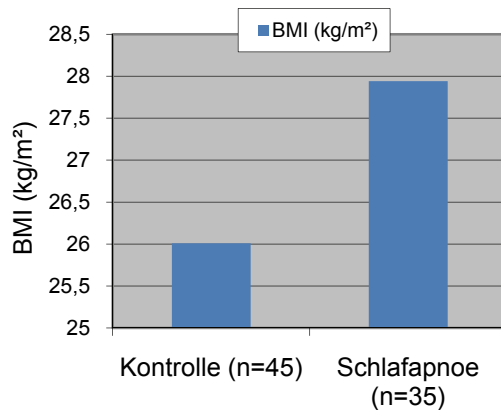


Abbildung 10: BMI-Vergleich bei Schlafapnoe

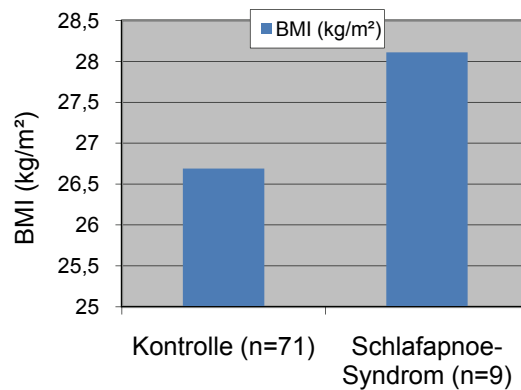


Abbildung 11: BMI-Vergleich bei Schlafapnoe-Syndrom

3.2 Hormonanalysen

Im ersten Studienabschnitt wurden bei den Patienten Blutproben für die Bestimmung von Hormonen abgenommen. Nachfolgend werden die einzelnen Werte in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Schlafapnoe bzw. eines Schlafapnoe-Syndrom dargestellt.

3.2.1 Adrenalin

Der gemessene durchschnittliche Adrenalin-Wert in ng/ml liegt bei Männern ohne Schlafapnoe im Vergleich zu Männern mit Schlafapnoe bzw. Schlafapnoe-Syndrom bei 8,35ng/ml vs. 3,02ng/ml bzw. 3,68ng/ml. Die Differenz zwischen diesen Patienten und SA-Patienten ist signifikant ($p=0,031$). Bei Schlafapnoe-Syndrom kommt es zu nicht signifikanten Unterschieden ($p=0,53$). Bei Frauen zeigen sich jeweils keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen ($p=0,98$ bzw. $p=0,54$).

Bei 74 Patienten wurde der Adrenalin-Wert bestimmt. Nachfolgend werden die einzelnen Werte aufgelistet.

Tabelle 7: Adrenalin

Adrenalin ng/ml	Männer	Frauen
Kontrolle ohne SBAS	8,35	4,65
Schlafapnoe	3,02	4,57
Schlafapnoe-Syndrom	3,68	1,97

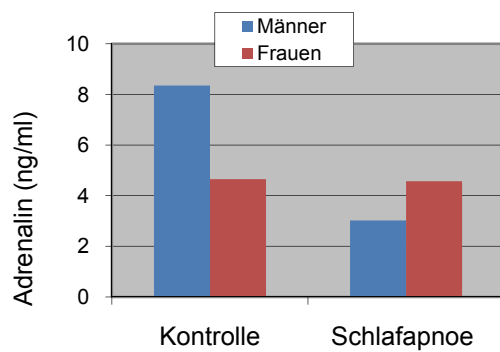


Abbildung 12: Vergleich der Adrenalinwerte bei Schlafapnoen

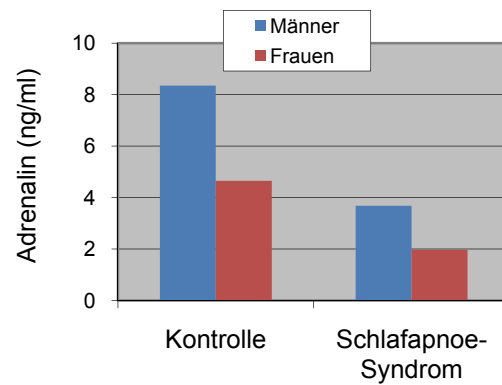


Abbildung 13: Vergleich der Adrenalinwerte bei Schlafapnoe-Syndrom

3.2.2 Noradrenalin

Bei insgesamt 74 Patienten wurden Daten für das Noradrenalin aufgezeichnet. Bei Männern ohne SBAS wurde ein durchschnittlicher Noradrenalin-Wert von 48,58ng/ml gemessen im Vergleich zu Frauen mit 33,76ng/ml ($p=0,08$). Der Wert bei den gesunden Männern lag um 25% über dem Wert der Männer mit Schlafapnoe (48,58ng/ml vs. 38,42ng/ml), diese Differenz ist jedoch nicht signifikant mit einem $p=0,25$. Im Gegensatz dazu war der Noradrenalin-Wert bei Frauen mit Schlafapnoe leicht erhöht zu den Frauen ohne Schlafapnoe (36,9ng/ml vs. 33,76ng/ml, $p=0,73$). Lag ein Schlafapnoe-Syndrom vor, so war das Noradrenalin deutlich erniedrigt (23,63ng/ml vs. 33,76ng/ml). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p=0,45$). Auch bei den Männern mit Schlafapnoe-Syndrom war der Wert erniedrigt im Vergleich zu den Männern ohne SBAS (43,17ng/ml vs. 48,58ng/ml, $p=0,26$).

Tabelle 8: Noradrenalin

Noradrenalin ng/ml	Männer	Frauen
Kontrolle ohne SBAS	48,58	33,76
Schlafapnoe	38,42	36,9
Schlafapnoe-Syndrom	43,17	23,63

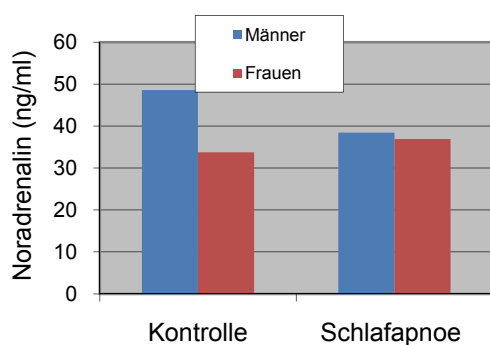


Abbildung 14:
Noradrenalinwerte bei
Schlafapnoe

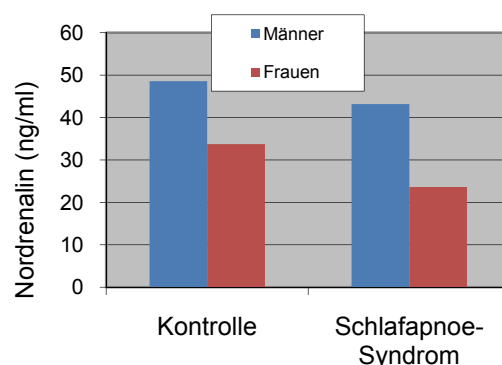


Abbildung 15:
Noradrenalinwerte bei
Schlafapnoe-Syndrom

3.2.3 Testosteron

Männer ohne SBAS haben einen Testosteron-Wert von 3,02ng/ml im Vergleich zu Frauen von 0,20ng/ml. Der Unterschied ist hoch signifikant ($p \leq 0,01$). Bei gleichzeitig vorhandener Schlafapnoe bzw. Schlafapnoe-Syndrom sind bei den Männern die Testosteron-Werte erhöht (3,63ng/ml bzw. 3,24ng/ml), zeigen jedoch keine Signifikanz ($p=0,23$ bzw. $p=0,88$).

Frauen mit Schlafapnoe haben erhöhte Testosteron-Werte im Vergleich zu Frauen ohne Schlafapnoe (0,37ng/ml vs. 0,20ng/ml), es ist jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,75$). Nur geringe Unterschiede gibt es zwischen Frauen mit Schlafapnoe-Syndrom und Frauen ohne SAS (0,18ng/ml vs. 0,20ng/ml, $p=0,93$). Diese Werte können jedoch durch den geringen Anteil an Frauen mit SAS verzerrt sein.

Tabelle 9: Testosteron

Testosteron ng/ml	Männer	Frauen
Kontrolle ohne SBAS	3,02	0,20
Schlafapnoe	3,63	0,37
Schlafapnoe-Syndrom	3,24	0,18

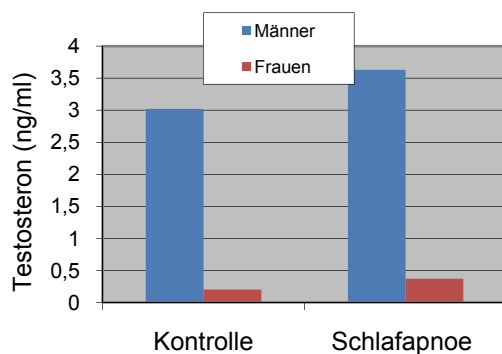


Abbildung 16:
Testosteronwerte bei
Schlafapnoen

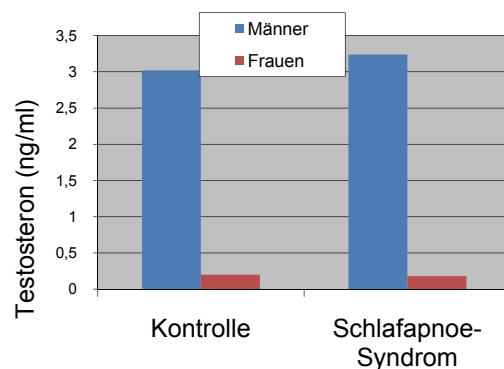


Abbildung 17:
Testosteronwerte bei
Schlafapnoen-Syndrom

3.2.4 Progesteron

In unserem Studienkollektiv haben Männer gegenüber Frauen höhere Progesteron-Spiegel (0,32ng/ml vs. 0,20ng/ml, $p=0,06$). Die Werte bei gesunden Männern zu Männern mit Schlafapnoe oder Schlafapnoe-Syndrom unterscheiden sich nur marginal (0,32ng/ml vs. 0,30ng/ml bzw. 0,29ng/ml, $p=0,72$ bzw. 0,48).

Bei Frauen mit Schlafapnoe oder Schlafapnoe-Syndrom zeigen sich erhöhte Werte gegenüber Frauen ohne SA bzw. SAS (0,36 bzw. 0,43 vs. 0,20; $p<0,01$).

Tabelle 10: Progesteron

Progesteron ng/ml	Männer	Frauen
Kontrolle ohne SBAS	0,32	0,20
Schlafapnoe	0,30	0,36
Schlafapnoe-Syndrom	0,29	0,43

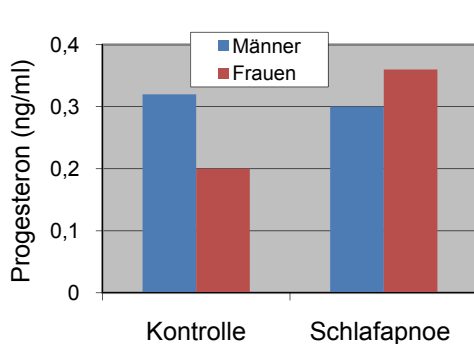


Abbildung 18:
Progesteronwerte bei
Schlafapnoe

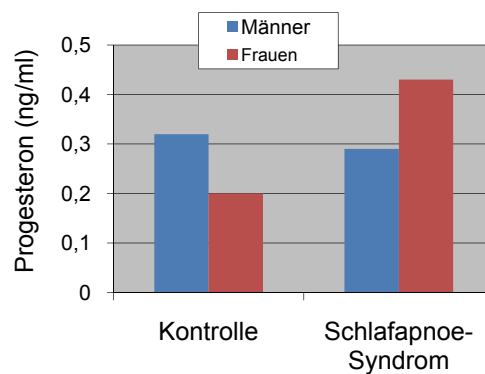


Abbildung 19:
Progesteronwerte bei
Schlafapnoe-Syndrom

3.2.5 Östrogen

Erhöhte Östrogen-Spiegel sollen vor SBAS schützen. In unserem Kollektiv konnten wir diese Aussage nicht nachvollziehen. Bei Männern ohne SBAS wurden im Vergleich zu Männern mit SA bzw. SAS niedrigere Werte gemessen (25,86pg/ml vs. 39,33pg/ml bzw. 38,86pg/ml). Der Unterschied zur Schlafapnoe war mit $p=0,013$ signifikant, nicht jedoch zum Schlafapnoe-Syndrom mit $p=0,35$. Die Werte im Nicht-SBAS-Kollektiv lagen bei den Männern höher als bei den Frauen (25,86 vs. 16,54, $p=0,07$).

Frauen mit SA hatten niedrigere Östrogen-Werte im Gegensatz zu Frauen ohne SA (13,30pg/ml vs. 16,54, $p=0,57$), während die Werte bei Frauen mit SAS nur leicht niedriger waren (15,99pg/ml vs. 16,54pg/ml, $p=0,93$).

Tabelle 11: Östrogen

Östrogen pg/ml	Männer	Frauen
Kontrolle ohne SBAS	25,86	16,54
Schlafapnoe	39,33	13,30
Schlafapnoe-Syndrom	38,86	15,99

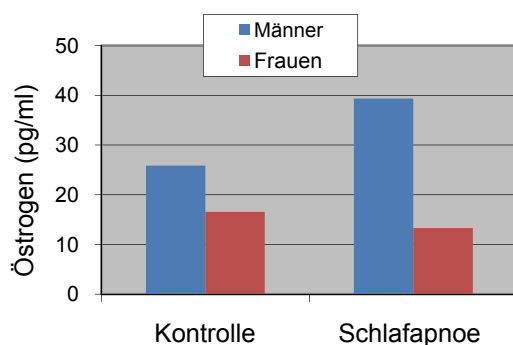


Abbildung 20: Östrogenwerte bei Schlafapnoe

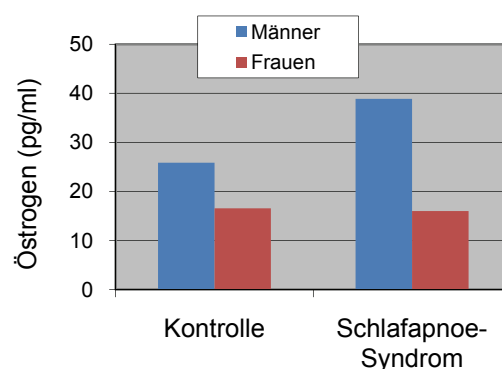


Abbildung 21: Östrogenwerte bei Schlafapnoe-Syndrom

3.2.6 DHEAS

Sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit Schlafapnoe liegen die DHEAS-Spiegel im Serum höher als bei Patienten ohne SBAS (120,95 μ Mol/l vs. 81,14 μ Mol/l, $p=0,28$). Der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Obwohl der mittlere DHEAS-Wert bei Männern etwas höher liegt als bei Frauen (84,00 μ Mol/l vs. 78,87 μ Mol/l) ist dieser Wert ebenfalls nicht signifikant ($p=0,53$). Ebenso ist die Differenz zwischen Personen mit und ohne Schlafapnoe-Syndrom (ungeachtet des Geschlechts) nicht signifikant ($p=0,31$).

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Werte im Einzelnen:

Tabelle 12: DHEAS

DHEAS μ Mol/l	Männer	Frauen
Kontrolle ohne SBAS	84,00	78,87
Schlafapnoe	128,35	111,07
Schlafapnoe-Syndrom	143,08	105,95

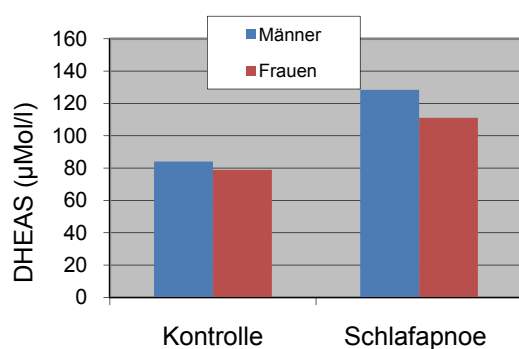


Abbildung 22: DHEAS-Werte bei Schlafapnoe

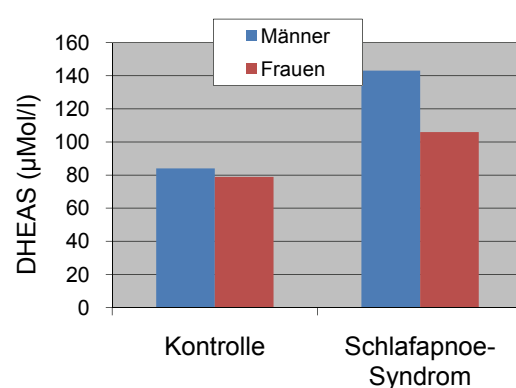


Abbildung 23: DHEAS-Werte bei Schlafapnoe-Syndrom

3.3 Zweiter Studienabschnitt

3.3.1 Demografische Daten aus dem Jahr 2003

Der zweite Studienabschnitt fand im Jahr 2003 statt. Alle Patienten, die 1999 an der Studie teilgenommen hatten, wurden telefonisch informiert und angeschrieben. 64 Studienteilnehmer nahmen an der Follow-up-Befragung teil. 9 Patienten (11,25%) lehnten eine erneute Befragung ab, 7 Patienten wurden nicht erreicht, es war unklar, ob sie noch leben.

Tabelle 13: Anzahl der zurückgesendeten Fragebögen

	absolut	prozentual
Gesamtanzahl 1999	80	100%
Rücklauf 2003	64	80%
Verweigerung	9	11,25%
Unbeantwortet	7	8,75%

Im Mittelpunkt der Auswertungen 2003 stand ein Vergleich zwischen den Patienten, bei denen 1999 ein Schlafapnoe-Syndrom diagnostiziert wurde (AHI >5/h und ESS >9) und den Patienten ohne SBAS. Ziel war, Unterschiede in Morbidität, Mortalität und Hospitalisation zwischen den Gruppen zu untersuchen.

Es wurden zwei Gruppen gebildet:

1. SBAS (AHI ≥ 5 plus exzessive Tagesmüdigkeit ESS >9)
2. Kontrollgruppe ohne SBAS

Die folgende Tabelle zeigt die demografischen Daten der Teilnehmer, die auswertbare Befragungsbögen zurück geschickt hatten (nicht beachtet sind neun Verweigerungen):

Tabelle 14: Demografische Daten der Studienteilnehmer

Variablen zu Beginn der Studie	Alle	Patienten mit SBAS	Kontrollen ohne SBAS
N	64	8	56
Mittleres Alter (Jahre)	73,8±6,7	69,9±4,1	74,4±6,4
Männer (%)	53,8%	75%	51,8%
Frauen (%)	46,2%	25%	48,2%
BMI (Kg/m ²)	26,8 ±4,4	28,1±6,8	26,9±4,4
HbA1c (%)	6,6±2,3	7,7±2,3	6,5±2,2
Schlafapnoe (AHI)	7,5±9,1	24,8±10,7	5,1±5,4
Schläfrigkeit (ESS)	5,2±3,3	8,4±2,3	4,8±3,2

Von den 64 Patienten, die in der Follow-up-Untersuchung befragt wurden, waren 1999 acht Patienten von einer SBAS betroffen. Im Schnitt waren die SBAS-Patienten 3,5 Jahre jünger ($p=0,103$) als die Patienten mit normalen AHI-Werten ($<5/h$). Die Blutzuckereinstellung, gemessen als Langzeitzucker HbA1c in Prozent zeigte in beiden Gruppen (SBAS vs. gesunde Kontrollgruppe) keine wesentlichen Unterschiede ($p=0,177$). Das Gleiche galt für den BMI.

Signifikante Differenzen gab es beim AHI und dem ESS. Der AHI lag bei den SBAS-Patienten bei $24,8 \pm 10,7/h$ im Gegensatz zu $5,1 \pm 5,4/h$ bei der Kontrollgruppe ($p < 0,01$). Auch der ESS als Ausdruck der Schläfrigkeit unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant: $8,4 \pm 2,3$ in der SBAS-Gruppe vs. $4,8 \pm 2,3$ in der Kontrollgruppe ohne SBAS ($p=0,019$).

3.3.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Mortalität

80 Patienten wurden im Follow-up befragt, von denen 64 Patienten auswertbare Antwortbögen zurückschickten. Neun Patienten sendeten die Bögen unter der Aussage Verweigerung zurück. Diese Personen können als lebend gezählt werden. Bei sieben Patienten konnte nicht geklärt werden, ob sie verstorben waren oder noch lebten, diese wurden in der Auswertung der Mortalität nicht mitgerechnet.

Die Gesamtmortalität bei unseren Studienteilnehmern lag in dem Zeitraum von 1999-2003 bei 19,2% (14 von 73). Aus der Gruppe mit Schlafapnoe verstarben in diesem Zeitraum neun Patienten, aus der Kontrollgruppe ohne SBAS verstarben fünf Patienten (29% vs. 11,9%, $p=0,06$). Die Wahrscheinlichkeit zu versterben war bei den Schlafapnoe-Patienten fast drei Mal so hoch wie bei der Kontrollgruppe ohne SBAS.

Tabelle 15: Anzahl der Todesfälle bei Schlafapnoe

		Zustand		Gesamt
		lebend	verstorben	
Schlafapnoe	Nein	37 (88,1%)	5 (11,9%)	42 (100%)
	Ja	22 (71,0%)	9 (29,0%)	31 (100%)
Gesamt		59 (80,8%)	14 (19,2%)	73 (100%)

Von 73 Patienten zeigten neun ein manifestes Schlafapnoe-Syndrom (12,3%). Drei der SAS-Patienten und 11 der Patienten ohne SBAS verstarben (33,3% vs. 17,2% der Gesamt-Todesfälle). Dieser Unterschied ist allerdings ebenfalls nicht signifikant. Obwohl die Prozentzahlen eine Signifikanz vermuten lassen, kann diese nicht nachgewiesen werden. Das ist am ehesten auf die niedrige Anzahl

der Todesfälle in den Kategorien bzw. auf die Gesamtanzahl der Todesfälle zurückzuführen.

Tabelle 16: Anzahl der Todesfälle bei Schlafapnoe-Syndrom

		Zustand		Gesamt
		lebend	verstorben	
Schlafapnoe-Syndrom	Nein	53 (82,8%)	11 (17,2%)	64 (100%)
	Ja	6 (66,7%)	3 (33,3%)	9 (100%)
Gesamt		59 (80,8%)	14 (19,2%)	73 (100%)

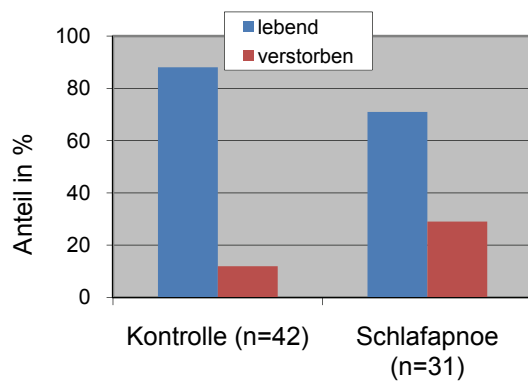


Abbildung 24: Anteil der Todesfälle bei Schlafapnoe

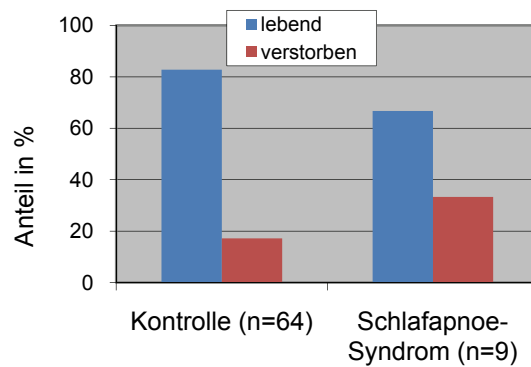


Abbildung 25: Anteil der Todesfälle bei Schlafapnoe-Syndrom

Tabelle 17: Anthropometrische Daten der lebenden und verstorbenen Patienten

Variablen zu Beginn der Studie	Alle	lebend	verstorben
N	64	50	14
Mittleres Alter (Jahre)	77,8±6,7	76,7±6,0	82,9±7,3
Männer (%)	53,8	45,1	85,7
BMI (Kg/m ²)	27,5±4,5	27,5±4,5	26,6±3,6
HbA1c (%)	6,6±2,3	6,5±2,3	7,2±2,4
Schlafapnoe (AHI)	7,5±9,1	5,7±6,7	14,3±12,6
Schläfrigkeit (ESS)	5,2±3,3	5,2±3,3	7,9±3,7

Vergleicht man die beiden Gruppen miteinander sieht man signifikante Unterschiede im Bezug auf die AHI-Werte (AHI/h 14,3±12,6 bei den verstorbenen Patienten vs. 5,7±6,7 bei den lebenden Patienten, p=0,03). Zudem konnte in der Gruppe der verstorbenen Teilnehmer eine erhöhte Schläfrigkeit festgestellt werden (ESS bei den Verstorbenen 7,9±3,7 vs. 5,2±3,3 bei den Lebenden, p=0,03)

3.3.3 Hospitalisation bei SBAS und Probanden ohne SBAS

Aufgrund von Nebenerkrankungen verbringen Patienten mit SBAS mehr Zeit im Krankenhaus als Nicht-SBAS-Patienten. Die Krankenhauszeit deutet so indirekt auf eine erhöhte Morbidität der Patienten hin. In diesem Kollektiv wurden die Krankenhaustage (KH²²) der SBAS-Patienten mit den Kontrollen mit normalem AHI-Wert verglichen.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Ergebnisse.

²² KH: Krankenhaus

Tabelle 18: Krankenhausverweildauer

	Schlafapnoe		Schlafapnoe-Syndrom	
	Ja	Nein	Ja	nein
KH-Tage	21,1	21,8	35,6	19,8

In diesem Patientengut gibt es praktisch keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Schlafapnoe (mittlere KH-Tage 21,1 vs. 21,8, $p=0,91$). Im Gegensatz dazu besteht eine deutliche Differenz zwischen Patienten mit und ohne Schlafapnoe-Syndrom (35,6 vs. 19,8). Obwohl die Differenz deutlich ist, erreicht sie keine statistische Signifikanz ($p=0,105$). Dieses Ergebnis könnte auf die geringe Anzahl der lebenden SAS-Patienten zurückzuführen sein.

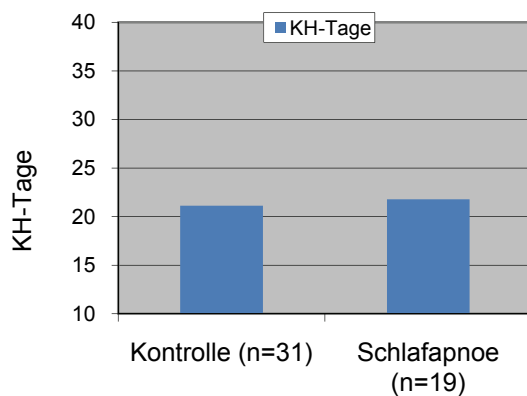


Abbildung 26: KH-Tage bei Schlafapnoe

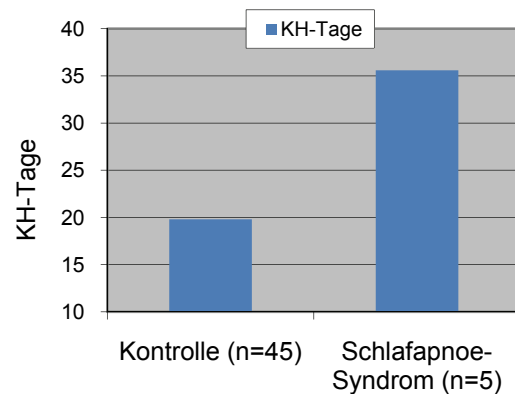


Abbildung 27: KH-Tage bei Schlafapnoe-Syndrom

4.0 Diskussion

4.1 Allgemeines

In der vorliegenden Studie soll die Häufigkeit von schlafbezogenen Atmungsstörungen im Senium (>65 Jahren) und die Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit von SBAS untersucht werden. Die Bedeutung von Schlafstörungen ist aufgrund der exzessiven Tagesmüdigkeit und der nachgewiesenen erhöhten Mortalität immens.

In dieser Studie wurden 80 Patienten über einen Zeitraum von 4 Jahren beobachtet. Zu Studienbeginn wurden eine allgemeine körperliche Untersuchung, Lungenfunktionstests, Bluttests und eine nächtliche Polygrafie durchgeführt. Drei Jahre später wurden die Studienteilnehmer erneut schriftlich befragt. Die Ergebnisse der Studie werden im Einzelnen nachfolgend diskutiert.

4.2 Prävalenz für schlafbezogene Atmungsstörungen von Männern und Frauen

4.2.1 Schlafapnoe

In unserem Kollektiv wurde bei 35% der Frauen und 50% der Männer ein AHI >5/h gemessen und es lag per Definition eine Schlafapnoe vor. Das relative Risiko für eine Schlafapnoe ist für Männer 1,33mal größer. Ähnliche Werte liest man in einer Studie von Wahner-Roedler (Wahner-Roedler et al. 2007). Die Prävalenz für obstruktive Schlafapnoe (OSA) lag bei den Männern bei 65,8% und bei den Frauen bei 34,2%. Bei Frauen wurden neben OSA häufiger Depressionen, Fibromyalgie, Migräne und Adipositas diagnostiziert.

Unsere Ergebnisse werden grundlegend durch eine Studie von Young (Young et al. 1993) bestätigt. Young untersuchte 602 Patienten und errechnete eine Prävalenz für schlafbezogene Atmungsstörungen (AHI >5/h) von 9% bei den Frauen und 24% bei den Männern. Die Prävalenz für schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) war bei den Frauen unserer Studie vierfach und bei den Männern doppelt so hoch wie bei Young. Diese Unterschiede könnten in der Größe der Stichprobe und in der Auswahl der Patienten begründet sein. Das Alter der Probanden bei Young lag zwischen 30 und 60 Jahren, unser Patientengut war über 65 Jahre alt. Zudem stammten unsere Studienteilnehmer aus einem Kollektiv, welches zur stationären Aufnahme kam und somit potentiell Begleiterkrankungen hatte. Young unterstützt mit ihren Ergebnissen unsere Arbeit, die Prävalenzen von SBAS sind jedoch in unserem älteren Kollektiv deutlich höher.

Parish (Parish et al. 2007) untersuchte 228 Patienten und fand eine Prävalenz für Schlafapnoe von 64%. Die Prävalenz ähnelt der in unserer Studie gefundenen Prävalenz. Diese Werte unterstützt eine weitere Studiengruppe (Yaggi et al. 2005). Yaggi untersuchte 1022 Patienten. 68% hatten eine obstruktive Schlafapnoe (AHI $\geq$ 5/h). Der mittlere AHI in der SA-Gruppe lag bei 35/h im Gegensatz zu 2/h in der gesunden Kontrollgruppe.

Diese Studien unterstützen die von uns gefundenen Werte und verdeutlichen die enorme Bedeutung der Erkrankung.

4.2.2 Schlafapnoe-Syndrom

Ein manifestes Schlafapnoe-Syndrom (AHI >5/h plus Tagesmüdigkeit ESS-Wert >9) lag bei 7,5% der Frauen und bei 15% der Männer in unserem Kollektiv (Relation 1:2) vor. Unter einem manifesten Schlafapnoe-Syndrom (AHI >5/h

und ESS >9) litten 2% der Frauen und 4% der Männer in der Studie von Young (Young et al. 1993). Unsere Prävalenz für ein Schlafapnoe-Syndrom ist bei den Frauen und Männern fast vierfach so hoch wie bei Young. Diese deutlichen Unterschiede könnten auf die Auswahl der Patienten zurückgeführt werden. Einschlusskriterium in unserer Studie war ein Alter >65 Jahre, während die Probanden von Young zwischen 30 und 60 Jahre alt waren und damit potentiell gesünder.

Unsere Daten zeigen die Altersabhängigkeit des Auftretens eines Schlafapnoe-Syndroms. Diese Abhängigkeit verdeutlicht auch Resta (Resta et al. 2003) in seiner Studie. Die Prävalenz liegt jedoch deutlich über unserem Ergebnis. Er verglich unter und über 55 jährige übergewichtige Männer und Frauen miteinander. 40,8% der Frauen bzw. 84,5% der Männer der unter 55 Jährigen erfüllten die Kriterien eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSA) mit einem AHI >10/h und exzessiver Tagesmüdigkeit. Bei den über 55 Jährigen lag der Anteil eines OSAS sogar bei 73,1% der Frauen und 70,8% der Männer. In der Studie von Resta wurden bei den Frauen fast 15fach und bei den Männern fast 5fach höhere Prävalenzen gemessen im Vergleich zu unseren Patienten. Dieser deutliche Unterschied ist durch die Einschlusskriterien bei Resta zu erklären. Alle Patienten waren übergewichtig (mittlerer BMI 42,1kg/m² bei den Frauen und 42,6kg/m² bei den Männern), während der mittlere BMI in unserem Kollektiv bei 26,8kg/m² bei Frauen und Männern lag.

4.3 Alter der Patienten und die Häufigkeit von SBAS

Patienten mit Schlafapnoe oder Schlafapnoe-Syndrom waren in unserem Kollektiv jünger als gesunde Patienten (mittleres Alter M=73,0 mit Schlafapnoe (SA) vs. 73,0 ohne SA bzw. M=70,2 mit Schlafapnoe-Syndrom (SAS) vs. 74, 7 ohne SAS). Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu der Studie von Hoch (Hoch

et al. 1990), in der er 105 Probanden untersuchte. Er fand eine Korrelation zwischen Lebensalter und ansteigenden AHI-Werten. Bei den bis 69 Jahre alten Patienten lag die Prävalenz für Schlafapnoe (AHI >5/h) bei 2,9%, bei den bis 79 Jährigen bei 33% und bei den über 80 Jährigen bei 39,5%. Ein AHI >10/h war bei 22,4% der Männer und 5,4% der Frauen zu finden.

Die Ergebnisse von Hoch bestätigen die Prävalenz in unserem Patientengut (Frauen 8% vs. 5,4%, Männer 30% vs. 22,4%), tendenziell liegen unsere Werte höher. Die Korrelation zwischen Alter und dem Anstieg der SBAS-Prävalenz können wir jedoch in unserem Patientenkollektiv nicht nachvollziehen.

4.4 Arterielle Hypertonie

In unserem Kollektiv konnten wir keinen Unterschied zwischen der Prävalenz von arterieller Hypertonie bei Patienten mit und ohne Schlafapnoe bzw. mit Schlafapnoe-Syndrom feststellen.

In einer Untersuchung von Bedialauneta (Bedialauneta et al.2007) hatten nur 19% der SBAS-Patienten eine arterielle Hypertonie. Diese Untersuchung unterstützt den nicht konkret zu sehenden Zusammenhang in unserem Kollektiv. Im Gegensatz dazu stehen diverse andere Studien. Parish (Parish et al. 2007) untersuchte 228 Patienten. 77% der OSA-Patienten hatten eine arterielle Hypertonie im Vergleich zu 51% der gesunden Kontrollen (p=0,001). Männer über 50 Jahre hatten ein deutlich erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie und metabolisches Syndrom im Vergleich zu den jüngeren Männern und den Frauen. Ambrosetti (Ambrosetti et al. 2006) untersuchte 89 SBAS-Patienten und fand bei 89% der Patienten eine arterielle Hypertonie. Sjöström (Sjöström et al. 2002) verglich 102 hypertensive mit 102 normotensiven Patienten miteinander.

In der hypertensiven Gruppe wurden höhere AHI-Werte gemessen (mittlerer AHI 10,8/h vs. 7,3/h, AHI ≥ 10 : 37%vs.24%, $p < 0,05$).

Das gehäufte Auftreten von SBAS mit arterieller Hypertonie kann auch bei Studien zur CPAP-Therapie nachvollzogen werden. Robinson und Becker (Robinson et al. 2008, Becker et al. 2003) konnten in Studien die Abnahme des mittleren Blutdrucks unter CPAP-Therapie nachweisen (mittlerer 24h-Blutdruck 101,0mmHg vs. 96,1mmHg nach sechs Monaten bzw. Minderung um im Schnitt $9,9 \pm 11,4$ mmHg nach neun Wochen).

Haas (Haas et al. 2005) untersuchte in der Sleep Heart Health Study 6120 Personen. Er konnte einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und SBAS bei Patienten unter 60 Jahren feststellen, während es bei den über 60 Jährigen keinen Zusammenhang gab. Die Ergebnisse dieser Studie unterstützen unsere Studie, jedoch gibt es bisher keine Eindeutigkeit in der Bedeutung der arteriellen Hypertonie im Hinblick auf schlafbezogene Atmungsstörungen.

4.5 Auftreten von Diabetes mellitus in Kombination mit SBAS

In unserem Kollektiv gab es einen Diabetiker-Anteil von 53,8%. Eine Schlafapnoe und gleichzeitig Diabetes mellitus traten bei 68,6% der Probanden auf. Bei einem Schlafapnoe-Syndrom war ebenfalls häufiger ein Diabetes zu finden, jedoch war dies nicht signifikant (66,7% vs. 52,1%, $p=0,41$). Elmasry (Elmasry et al. 2001) befragte im Jahr 1994 2668 Männer in Hinblick auf Schnarchen, Diabetes und Bluthochdruck. Von diesen wurden 116 Personen einer Polysomnografie unterzogen. 36% der Diabetiker hatten eine schwere Schlafapnoe im Vergleich zu 14,5% der Nicht-Diabetiker ($p < 0,05$). Elmasry unterstützt mit seiner Arbeit unsere gefundenen Prävalenzen von Diabetes und

SBAS, in unserem Kollektiv war das Auftreten von Diabetes und SBAS jedoch insgesamt deutlich höher.

Ambrosetti (Ambrosetti et al. 2006) untersuchte SBAS-Patienten im Bezug auf ein metabolisches Syndrom (arterielle Hypertonie, Bauchumfang, Veränderung der Blutfette, Insulinresistenz) und konnte bei 53% der OSA-Patienten ein gehäuftes Auftreten feststellen. Zudem waren die Patienten mit metabolischem Syndrom jünger und hatten einen höheren AHI.

In einer Studie von West (West et al. 2006) wurden Diabetiker auf die Prävalenz von SBAS hin untersucht. Die Prävalenz für obstruktive Schlafapnoe war bei den Diabetikern 17%. Dieses Ergebnis liegt deutlich unter der von uns gefundenen Prävalenz von 68,6%. Dieser Unterschied mag an der Auswahl der Patienten liegen, da unser Kollektiv deutlich älter war als die Patienten von West. In einer Nebenanalyse der Wisconsin Heart Studie wurde gezeigt, dass 14,7% der Patienten mit einem $AH \geq 15/h$ vs. 2,8% der Patienten mit einem $AHI \leq 5/h$ einen Diabetes mellitus hatten (Reichmuth et al. 2005).

Einhorn (Einhorn et al. 2007) untersuchte 279 Patienten mit Diabetes und fand eine Prävalenz von Schlafapnoe in Abhängigkeit von der Höhe des AHI ($AHI \geq 10/h$ 48%, $AHI \geq 15/h$ 36%, $AHI \geq 20/h$ 29%). Weitere Faktoren waren assoziiert mit dem Auftreten einer Schlafapnoe (Alter >62 Jahre, männliches Geschlecht, Body mass Index >30kg/m² und Schnarchen). Fragmentierter Schlaf und eine verkürzte Gesamtschlafzeit erhöhen die Prävalenz für Diabetes mellitus und verminderter Glukosetoleranz wie Gottlieb in einer Studie mit 722 Männern und 764 Frauen nachweisen konnte (Gottlieb et al. 2005). In drei unterschiedlichen Studien untersuchten Hassaballa, Harsch und Babu (Hassaballa et al. 2005, Harsch et al. 2004, Babu et al. 2005) den Effekt von CPAP-Therapie auf den HbA1c-Wert und die Blutzucker-Werte bei Patienten

mit Diabetes mellitus und SBAS. Unter CPAP-Therapie verminderten sich die Werte signifikant.

Alle diese Studien zeigen den engen Zusammenhang zwischen SBAS und Diabetes mellitus und verdeutlichen die enorme Wichtigkeit, Diabetiker auf zusätzlich bestehende SBAS hin zu untersuchen.

4.6 SBAS und Adipositas

Vergleicht man den Body mass Index (BMI) von Patienten mit und ohne Schlafapnoe, so zeigen sich erhöhte Werte bei Apnoe-Patienten (mittlerer BMI 27,94kg/m² vs. 26,01kg/m², p=0,65). Eine ähnliche Tendenz sieht man bei den Studienteilnehmern mit manifestem Schlafapnoe-Syndrom (mittlerer BMI 28,11kg/m² vs. 26,69kg/m², p=0,39).

Newman (Newman et al. 2005) unterstützt mit seiner Studie unsere Ergebnisse. Bei der Analyse von 2968 Patienten konnte er einen Zusammenhang zwischen Schwere des RDI und dem Körpergewicht herausarbeiten. Etwas andere Ergebnisse erzielte Lavie in seiner Studie (Lavie et al.2005). Er untersuchte 13853 Patienten über einen Zeitraum von neun Jahren. Der RDI zeigte keine signifikante Interaktion mit dem BMI (p=0,54), jedoch waren die BMI-Werte bei den verstorbenen Patienten deutlich erhöht und stiegen mit der Höhe des RDI kontinuierlich aber nicht signifikant an. Das Gewicht allein scheint nicht das Auftreten einer SBAS zu beeinflussen, es sind eher die Begleiterkrankungen, die bei Adipositas zusätzlich auftreten wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus.

4.7 Hormon-Werte bei SBAS-Patienten und gesunden Kontrollen

4.7.1 Adrenalin und Noradrenalin

Die gemessenen Adrenalin-Werte in den SA- und SAS-Gruppen lagen in unserer Studie niedriger als bei den gesunden Kontrollen. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Studien. Man geht davon aus, dass der Patient bei SBAS einem erhöhten Stress ausgesetzt ist und dementsprechend die Noradrenalin-Werte erhöht sind. Mansfield (Mansfield et al. 2003) untersuchte Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Bei gleichzeitig bestehender zentraler Schlafapnoe waren die Norepinephrin-Werte erhöht ($p=0,03$). McArdle (McArdle et al. 2007) verglich in einer Fall-Kontroll-Studie Patienten mit und ohne SBAS miteinander. SBAS-Patienten hatten eine höhere 24h-Norepinephrin-Produktion im Urin bzw. höhere nächtliche Norepinephrin-Werte als die gesunden Kontrollen. In einer Studie, die sich auf die CPAP-Therapie der SBAS bezieht, konnte gezeigt werden, dass unter CPAP-Therapie die Noradrenalin-Werte sinken (Mansfield et al. 2004).

4.7.2 Testosteron

In unserer Studie wurden die Hormonwerte in Abhängigkeit der SBAS untersucht. Männer und Frauen mit SBAS hatten deutlich erhöhte Testosteron-Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne SBAS.

In einem Fallreport beschrieb Cistulli (Cistulli et al. 1994) den negativen Einfluss von Testosteron auf ein bestehendes Schlafapnoe-Syndrom. Er unterstützt mit dieser Untersuchung unsere Ergebnisse. Luboshitzky (Luboshitzky et al. 2002 und 2005) verglich in zwei Studien OSA-Patienten mit

gesunden Kontrollen in Bezug auf Testosteron- und LH²³-Werte. Bei OSA-Patienten wurden niedrigere Werte gemessen als bei gesunden Kontrollen. Die Abnahme der Werte wird auf eine Störung der Hypophysen-Achse zurückgeführt bei Schlaffragmentation und Adipositas. Es scheinen jedoch noch weitere Untersuchungen notwendig zu sein, um den Einfluss von Testosteron auf SBAS zu klären, bzw. um zu klären, ob sich durch SBAS die Testosteron-Werte verändern.

4.7.3 Progesteron

Die Progesteron-Werte in unserem männlichen Kollektiv waren bei SBAS im Vergleich zu Männern ohne SBAS unverändert. Bei den Frauen verzeichneten wir signifikant erhöhte Werte bei SBAS im Vergleich zum Kollektiv mit normwertigen AHI-Werten. Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zur bisher veröffentlichten Literatur. Es wird im Allgemeinen eine Abnahme der Progesteron-Spiegel bei SBAS beschrieben.

Netzer (Netzer et al. 2003) untersuchte Frauen mit und ohne SBAS und konnte zeigen, dass bei SBAS die Werte von Progesteron, 17-OH-Progesteron und Östradiol gemindert waren im Vergleich zu gesunden Frauen, unabhängig vom Menopausenstatus.

D'Ambrosio (D'Ambrosio et al. 2005) untersuchte den Einfluss von Menopause auf Schlafarchitektur, AHI und Schnarchen. Bei 12 prämenopausalen Frauen wurden medikamentös die Sexualhormone unterdrückt. Es kam zu keiner Änderung der Schlafgewohnheiten oder der AHI-Werte, während man in den Hormonanalysen einen postmenopausalen Status sehen konnte. In unserer Studie konnte nicht geklärt werden, aus welchem Grund die Progesteron-Spiegel

²³ LH: luteinisierendes Hormon

deutlich erhöht waren. Es handelte sich um ausschließlich postmenopausale Frauen. Ob eine Hormonersatztherapie eingenommen wurde, war jedoch nicht Untersuchungsgegenstand. Falls einige Frauen Hormone eingenommen hätten, so würde das die Bestimmung der Progesteron-, Östrogen- und Testosteron-Spiegel verzerren.

4.7.4 Östrogen

Männer mit SBAS hatten in unserer Studie im Vergleich zu den Männern ohne SBAS erhöhte Östrogen-Werte. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. SBAS-Frauen hatten im Gegensatz dazu leicht erniedrigte Östrogen-Werte im Vergleich zu den Nicht-SBAS-Frauen.

Manber (Manber et al. 2003) untersuchte in einer kleinen Studie den Effekt von Hormonersatztherapien bei Frauen mit SBAS. Unter Östrogentherapie kam es zu einem Absinken des AHI von 22,7/h auf 12,2/h. Gab man den Frauen zusätzlich Progesteron so fiel der AHI-Wert auf 16,2/h. Im Gegensatz dazu steht die Studie von Plywaczewski (Plywaczewski et al. 2007). Er untersuchte 147 Frauen mit SBAS und verglich postmenopausale Frauen mit prämenopausalen Frauen bzw. mit Frauen unter Hormonersatztherapie. In der Gruppe der prämenopausalen Frauen bzw. Hormonersatztherapie lag der AHI bei $42 \pm 26,6/h$ vs. $33,9 \pm 18,4/h$, $p=0,04$. Zudem lag der BMI der prämenopausalen Frauen höher ($37,6 \pm 10,1 kg/m^2$ vs. $32,8 \pm 6,7 kg/m^2$, $p=0,001$). In einer weiteren Studie wurden prä- mit postmenopausalen Frauen verglichen. Anttalainen (Anttalainen et al. 2006) konnte keinen Unterschied feststellen bei Cofaktoren wie Adipositas oder bei Symptomen. Der Anteil an SBAS war bei den postmenopausalen Frauen höher (86,2% vs. 79,4%).

Insgesamt sind die Ergebnisse zur Beeinflussung der SBAS-Häufigkeit und Schwere durch Östrogen sehr unterschiedlich. In der Fachliteratur wird kontrovers diskutiert, ob es Zusammenhänge gibt. Auch hier sind weitere Untersuchungen an großen Kollektiven notwendig, um bestehende Zusammenhänge zu bestätigen oder zu verneinen.

4.7.5 DHEAS

Die Werte für DHEAS liegen bei unseren Patienten mit Schlafapnoe bzw. Schlafapnoe-Syndrom höher als in der Kontrollgruppe ohne SBAS, zeigen jedoch keine Signifikanz.

Ancoli-Israel beschrieb 1991 (Ancoli-Israel et al. 1991) eine erhöhte Mortalität bei Männern mit erniedrigten DHEAS-Spiegeln bei SBAS. Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz dazu, da in unserem Kollektiv die Werte bei SBAS erhöht waren. Eine Aussage zur Mortalität im Bezug auf die Höhe des DHEAS können wir nicht machen.

4.8 Mortalität bei SBAS

Die Gesamtmortalität bei unseren Studienteilnehmern lag in dem Zeitraum von 1999-2003 bei 19,2% (14 von 73). Aus der Gruppe mit Schlafapnoe verstarben in diesem Zeitraum neun Patienten, aus der gesunden Kontrollgruppe fünf Patienten (29% vs. 11,9%). Drei der Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom und 11 der Patienten ohne SBAS verstarben (33,3% vs. 17,2% der Gesamt-Todesfälle).

Yaggi (Yaggi et al. 2005) untersuchte 1022 Patienten auf das Auftreten von SBAS (68% SBAS-Anteil). Das relative Risiko für Schlaganfall oder Tod lag bei 2,24. Ähnliche Werte fand Sahlin (Sahlin et al. 2008) heraus. Im Kollektiv

von Schlaganfall-Patienten war die höchste Todesfallrate bei den Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Im Gegensatz dazu hatten zentrale Apnoen keinen Einfluss auf die Sterblichkeit.

Lavie (Lavie et al. 2007) fand einen Zusammenhang zwischen dem RDI und der Mortalität. Bei Männern unter 62 Jahren waren Interaktionen zwischen RDI, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD²⁴) und Body mass Index deutlich, während bei älteren Männern im Falle des Versterbens eher chronische Herzinsuffizienz, COPD und Diabetes in Kombination mit erhöhten RDI-Werten auftraten. In unserem Kollektiv waren die Todesursachen nicht Gegenstand der Untersuchung, so dass man diese Aussage nicht machen kann, zudem wurden in unserer Studie nur Patienten über 65 Jahren untersucht. In einer weiteren Studie fand Lavie (Lavie et al. 2004) eine erhöhte Mortalität bei SBAS, vor allem bei jüngeren Männern (Alter 20-29 Jahre). Im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe war die Mortalität bei diesen Männern 10fach erhöht. Die höchste Mortalität war in der Gruppe mit einem BMI $\geq 31 \text{ kg/m}^2$ und RDI ≥ 40 zu finden mit 11,47/1000 Patientenjahre im Vergleich zur Gesamtmortalität bei allen Teilnehmern von 5,5/1000 Patientenjahre. In einer weiteren Studie (Lavie et al. 1995) konnte Lavie eine erhöhte Mortalität bei Männern mit SBAS in der vierten und fünften Lebensdekade nachweisen.

Bei Patienten, die wegen SBAS in Behandlung waren, konnte Marti (Marti et al. 2002) eine Angleichung der Mortalität zeigen, im Gegensatz zur erhöhten Mortalität bei Patienten ohne Behandlung. Am höchsten war jedoch die Mortalität bei zusätzlich bestehender chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

²⁴ COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Alle Studien verdeutlichen die Wichtigkeit der Erkennung und Behandlung der SBAS um die Morbidität und die Mortalität der Patienten durch optimale Behandlungsstrategien zu verringern.

4.9 Hospitalisation

In unserer Studie wurde die Krankenhausverweildauer als Hinweis auf die Morbidität der Patienten bei Studienteilnehmern mit und ohne SBAS verglichen. Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom waren im Schnitt 35,6 Tage im Krankenhaus vs. 19,8 Tage bei den Patienten ohne SBAS ($p=0,105$). Die längeren Krankenhausaufenthalte deuten auf eine erhöhte Morbidität der SBAS-Patienten hin, verdeutlichen jedoch auch die höheren Kosten, die ein SBAS-Patient im Gesundheitssystem verursacht.

Die Bedeutung der Kosten wird immer größer. Studien dazu zeigen eine deutlich erhöhte Inanspruchnahme von ärztlichen Leistungen bei noch nicht-diagnostizierten SBAS-Patienten. Tarasiuk (Tarasiuk et al. 2008) zeigte in seiner Arbeit, dass die Kosten für Gesundheitsleistungen in den zwei Jahren vor Diagnosestellung fast doppelt so hoch waren wie in der Kontrollgruppe. Kardiovaskuläre Erkrankungen und Psychopharmaka waren die größten Kostenpunkte. Eine ähnliche Studie führte Greenberg-Dotan (Greenberg-Dotan et al. 2007) durch. Die Kosten waren ebenfalls fast zwei fach höher als bei den gesunden Kontrollen. Die Ausgaben für die SBAS-Frauen waren 1,3fach höher als für Männer, im Vordergrund standen Psychopharmaka (antipsychotisch und anxiolytisch) sowie die Behandlung von Asthma.

Die einzelnen Ergebnisse der Studien weichen zum Teil von unseren Ergebnissen ab, jedoch zeigt sich in allen Untersuchungen die enorme Wichtigkeit der Behandlung der Patienten mit SBAS. Im Vordergrund sollte die

Therapie der SBAS stehen, jedoch genauso wichtig ist die Behandlung von Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus um die Morbidität und Mortalität der Patienten zu verringern.

5.0 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) stellen ein relevantes Gesundheitsproblem dar. Viele Menschen leiden unter verschiedenen Formen von SBAS mit den hieraus resultierenden Folgen wie gesteigerte Tagesmüdigkeit und erhöhte Morbidität und Mortalität. Die Prävalenz von SBAS im Alter ist erhöht.

Die vorliegende Arbeit untersuchte in einem longitudinalen Studiendesign Morbidität und Mortalität von Frauen und Männern im Senium. Hierzu wurden insgesamt 80 Personen (40 Frauen, 40 Männer) im Alter über 65 Jahre in die Studie eingeschlossen und in Bezug auf den Body Mass Index (BMI) zu „matched pairs“ zusammengefasst.

Im ersten Studienabschnitt wurde bei den Patienten Anamnese, körperliche Untersuchung, Laborbestimmungen, Lungenfunktionstests sowie eine Polysomnografie durchgeführt. Der zweite Studienabschnitt nach einem Zeitraum von vier Jahren hatte zum Ziel, neu aufgetretene Erkrankungen, BMI-Änderungen, Krankenhaus-Aufenthalte und Todesfälle zu erfassen. In der weiteren Auswertung wurde ein Gruppenvergleich gezogen: verglichen wurden Patienten mit SBAS mit Studienteilnehmern ohne SBAS in Bezug auf BMI, Häufigkeit von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hospitalisierung und Mortalität. Zusätzlich wurden die verstorbenen Studienteilnehmer mit den noch lebenden Probanden verglichen, um eventuell bestehende Zusammenhänge zwischen Mortalität und SBAS aufdecken zu können.

In untersuchten Patientenkollektiv fand sich eine Prävalenz für ein Schlafapnoe-Syndrom ($AHI > 5/h$ und $ESS > 9$) von 7,5% bei Frauen und 15% bei Männern. Eine Schlafapnoe ($AHI > 5/h$) wurde bei 35% der Frauen und 50% der Männer

beobachtet. Männer waren deutlich häufiger von Schlafapnoe sowie einem manifesten Schlafapnoe-Syndrom betroffen als Frauen.

Bei Patienten mit SBAS wurden eine erhöhte Mortalität sowie ein höherer Hospitalisierungsgrad nachgewiesen. Schlafapnoe-Patienten waren durchschnittlich 35,6 Tage in stationärer Behandlung, während Studienteilnehmer ohne SBAS 19,8 Tage im Krankenhaus verbrachten. Die Gesamtmortalität der Studienteilnehmer über einen Zeitraum von vier Jahren lag bei 19,2 %. 29,0 % der Patienten mit einem Schlafapnoe-Syndrom verstarben, bei den Nicht-SBAS-Kontrollen waren es 11,9%. Bei den verstorbenen Patienten zeigten sich hoch signifikant gesteigerte AHI-und ESS-Werte im Vergleich zu den Studienteilnehmern ohne SBAS.

Entgegen der allgemeinen Beobachtung war der Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie bei Vorliegen einer SBAS geringer als in der Kontrollgruppe ohne SBAS (80% vs. 82,2%). Diabetiker waren in der SBAS-Gruppe häufiger vertreten (68,6% vs. 42,2%).

Ein Teil der Studie bestand in der Analyse von Laborwerten, insbesondere der Hormon-Werte bei Patienten mit und ohne Schlafapnoe. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede gefunden werden.

Die vorliegende Studie belegt die hohe klinische Relevanz von SBAS im höheren Lebensalter mit gesteigerter Morbidität, Hospitalisierung und Mortalität. Patienten mit bestehender arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder nach Schlaganfall sollten daher einer schlafmedizinischen Untersuchung unterzogen werden. Das nachgewiesene schlechtere „Outcome“ der Patienten mit SBAS könnte durch eine effektive Therapie der SBAS vermieden werden.

Anhang 1: Literaturangaben

- Ambrosetti M, Lucioni AM, Conti S, Pedretti RF, Neri M:
Metabolic syndrome in obstructive sleep apnea and related cardiovascular risk
J Cardiovascular Med (Hagerstown) 2006; 7(11): 826-829
- Ancoli-Israel S, DuHamel E, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M:
The Relationship between Congestive Heart Failure, Sleep Apnea and Mortality in Older Men
Chest 2003; 124:1400-1405
- Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O:
Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly
Sleep 1991; 14: 495-496
- Ancoli-Israel S, Kripke D:
Prevalent sleep problems in the aged
Biofeedback and selfregulation 1991; Vol.16, No.4
- Anttalainen U, Saaresranta T, Aittokallio J, Kalleinen N, Vahlberg T, Virtanen I, Popo O:
Impact of menopause on the manifestation and severity of sleep disordered breathing
Acta Obstet Gynecol Scand. 2006; 85(11):1381-1388
- Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T:
Type 2 diabetes, glycemic control and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea
Arch Intern Med. 2005; 165:447-452
- Bassetti C, Milanova M, Gugger M:
Sleep-Disordered Breathing and Acute Ischemic Stroke, Diagnosis, Risk Factors, Treatment, Evolution and Long-Term Clinical Outcome
Stroke 2006; 37: 967-972
- Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH:
Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea
Circulation 2003; 107(1): 68-73
- Bedialauneta JRI, Montoya FS, Alonso EM, Ibargüen AM, Fernandez J:
Analysis of anthropometric, epidemiological, and clinical parameters in patients with snoring and obstructive sleep apnoea
Acta Otorrinolaringol Esp 2007; 58(9): 413-420

- Belov AM, Zakharov VN, Gorenkova MN, Voronin IM:
Obstructive respiration disorders during sleep and disorders of cardiac rhythm
Ter Arkh 2004; 76(3):55-59
- Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A:
Prevalence of sleep-disordered breathing in women, Effects of gender
Am J Respir Crit Care Med 2001; Vol. 163: 608-613
- Bolm-Audorff U, Köhler U, Becker E, Fuchs E, Mainzer K, Peter JH, Wichert P von:
Nächtliche Herzrhythmusstörungen bei Schlafapnoesyndrom
Dtsch Med Wschr 1984; 109: 853-856
- Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, Mc Ghee S, Grunstein RR, Sullivan CE, Yue DK:
Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness
J Clin Endocrinol Metab 1994; 79(6):1681-1685
- Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A:
Mortality in obstructive sleep-apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure
Chest 2005; 128(2): 624-633
- Carrera M, Barbe F, Sauleda J, Gomez C, Santos C, Agusti AG:
Effects of obesity upon genioglossus structure and function in obstructive sleep apnoea
Eur Respir J 2004; 23(3): 425-429
- Chasens ER, Umlauf MG, Pillion DJ, Wells JA:
Nocturnal polyuria in type 2 diabetes: a symptom of obstructive sleep apnea
The Diabetes Educator 2002; 28(3):424-434
- Cistulli PA, Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE:
Effect of short term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnoea in postmenopausal women
Thorax 1994; 49: 699-702
- Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE:
Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep
Am J Respir Crit Care Med 1994; 149(2Pt1):530-532

- Coughlin S, Mawdsley L, Mugarza J, Calverley P, Wilding J:
Obstructive sleep apnea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome
European Heart Journal 2004; 25: 735-741
- D'Ambrosio C, Stachenfeld NS, Pisani M, Mehseini V:
Sleep, breathing and menopause: the effect of fluctuating estrogen and progesterone on sleep and breathing in women
Gend Med 2005; 2(4):238-245
- Dancey DR, Hanly P, Soong C, Lee B, Hoffstein V:
Impact of Menopause on the Prevalence and Severity of Sleep apnea
CHEST 2001; 120: 151-155
- Daniel MM, Lorenzi MC, da Costa Leite C, Lorenzi-Filho G:
Pharyngeal dimensions in healthy men and women
Clinics 2007; 62(1): 5-10
- Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs A, Orth M, de Zeeuw J, Schultze-Werninghaus G, Rasche K:
Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom: Ein kardiovaskulärer Risikofaktor?
Zeitschrift für Kardiologie 2001; Vol 90: 568-575
- Einhorn D, Stewart DA, Ermann MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E:
Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus
Endocr Pract 2007; 13(4): 355-362
- Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, Boman G:
Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study
J Intern Med 2001; 249(2): 153-161
- European Lung Foundation: www.european-lung-foundation.org
- Ferini-Strambi L, Fantini ML, Castronovo C:
Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome
Minerva Med 2004; 95:187-202
- Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW:
Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator
Chest 2002; 122(2): 558-561
- Fogel RB, White DP, Pierce RJ, Malhotra A, Edwards JK, Dunai J, Kleverlaan D, Trinder J:
Control of upper airway muscle activity in younger versus older men during sleep onset
J Physiol 2003; 1:533-544

- Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, Nieto FJ, Rosenberg CE:
Relation of Sleepiness to Respiratory Disturbance Index, The Sleep Heart Health Study
Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 502-507
- Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Tarasiuk A:
Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients
Sleep 2007; 30(9): 1173-1180
- Guillemineault C:
Benzodiazepines, breathing and sleep
Amer Journ of Medicine 1990; 88: 25-28
- Guillemineault C, Simons F, Motta J, Cummiskey J, Rosekind M, Schroeder JS, Dement WC:
Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term-follow-up experience
Arch Inter Med 1981; 141: 985-988
- Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, Nieto FJ:
Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance
Arch Intern Med 2005; 25, 165(8):863-867
- Gottlieb D, Whitney C, Bonekat W, Iber C, James G, Lebowitz M, Nieto J, Rosenberg C:
Relation of Sleepiness to Respiratory Disturbance Index
Am J Respir Crit Care Med 1999; Vol. 159: 502-507
- Grassi G, Facchini A, Trevano F, Dell'Óro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M, Mancia G:
Obstructive Sleep Apnea-Dependent and-Independent Adrenergic Activation in Obesity
Hypertension 2005; 46: 321-325
- Greenberg-Dotan S, Reuveni H, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Tarasiuk:
Gender differences in morbidity and health care utilization among adult obstructive sleep apnea patients
Sleep 2007; 30(9): 1173-1180
- Grothe L, Schneider H:
Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1996

- Gruber A, Horwood F, Sithole J, Ali NJ, Idris I:
Obstructive sleep apnea is independently associated with the metabolic syndrome but not insulin resistance state
Cardiovascular Diabetology 2006; 5: 22
- Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG:
Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discrimination between systolic/diastolic hypertension and isolated hypertension in the Sleep Heart Health Study
Circulation 2005; 111(5): 614-621
- Hamilton GS, Solin P, Naughton MT:
Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease
Internal Medicine Journal 2004; 34: 420-426
- Harsch IA, Schahin SP, Brückner K, Radespiel-Tröger M, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, Lohmann T, Ficker JH:
The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes
Respiration 2004; 71(3): 252-259
- Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B:
The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea
Sleep Breath 2005; 9(4): 176-180
- He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T:
Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients
Chest 1988; 94, 9-14
- Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, Grote L, Rastam L, Lindblad U:
Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control-study
Eur Respir J 2006; 27:564-570
- Hira HS, Sibal L:
Sleep apnea syndrome among patients with hypothyroidism
JAPI 1999; Vol. 47, 615-618
- Hoch CC, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Byusse DJ, Yeager AL, Houck PR, Kupfer DJ:
Comparison of sleep-disordered breathing among healthy elderly in the seventh, eighth, and ninth decades of life
Sleep 1990; 13(6): 502-11

- Hochban W, Kunkel M, Brandenburg U:
Functional anatomy of the upper airway: cephalometric and reflective acoustic studies
Pneumologie 1993; 47 (4): 766-772
- Ip M, Lam B, Ng M, Lam W, Tsang K, Lam K:
Obstructive Sleep apnea is Independently Associated with Insulin Resistance
Am J Respir Crit Care Med 2002; Vol. 165: 670-676
- Johns MW:
Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale
Sleep 1992; 15(4): 376-381
- Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC^{3rd}, Locke TW, Vela-Bueno A, Soldatos CR:
Sleep apnoea in a hypertensive population
Lancet 1984; 2(8410): 1005-1008
- Köhler U, Becker H, Borrmann R, Faust M, Himmelmann H, Liesendahl K, Peter JH, Wichert P von:
Das EKG bei Patienten mit schlafbezogenen Atemregulationsstörungen- Seine Stellung in Diagnostik und Therapie
Prax Klin Pneumol 1987; 41: 380-384
- Koskenvuo M, Kaprio J, Telakivi T, Partinen M, Heikkilä K, Sarna S:
Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men
Br Med J 1987; 3, 294:16-29
- Kuczmarski RJ, Flegal KM:
Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States
Am J Clin Nutr 2000; 72 (5): 1074-1081
- Landolt HP, Borbely AA:
Alcohol and sleep disorders
Therap. Umschau 2000; 57: 241-5
- Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AH:
Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors
Sleep 1995; 18(3):149-157
- Lavie P, Herer P, Hoffstein V:
Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk for hypertension: population study
BJM 2000; Volume 320: 479-482
- Lavie P, Herer P, Lavie L:
Mortality risk factors in sleep apnea: a matched case-control study
J Sleep Res 2007; 16(1):128-134

- Lavie P, Lavie L, Herer P:
All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age
Eur Respir J 2005; 25:514-520
- Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, Handelsman DJ:
The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing and function in older men
J Clin Endocrinol Metab 2003; 88(8):3605-3613
- Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, Lavie P:
Decreased Pituitary-Gonadal Secretion in Men with Obstructive Sleep Apnea
The Journal of Clinical Endocrinology&Metabolism 2002; 87(7):3394-3398
- Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P:
Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea
Obes Res. 2005; 13(4):780-786
- Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH, White DP:
The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length
Amer Journ of Crit Care med 2002; 166: 1388-1395
- Manber R, Kuo TF, Cataldo N, Colrain IM:
The effects of hormone replacement therapy on sleep-disordered breathing in postmenopausal women: a pilot study
Sleep 2003; 15, 26(2):163-168
- Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT:
Controlled trial of positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure
Am J Respir Crit Care Med 2004; 1,169(3):361-366
- Mansfield D, Kaye DM, Brunner La Rocca H, Solin P, Esler MD, Naughton MT:
Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity
Circulation 2003; 8,107(10): 1396-1400
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG:
Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study
Lancet 2005; 19-25, 365(9464): 1046-1053

- Margel D, Cohen M, Livne P, Pillar G:
Severe, but not mild, obstructive sleep apnea syndrome is associated with erectile dysfunction
Urology 2004; 63: 545-549
- Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagales T, Quesada P, Morell F:
Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment
Eur Respir J 2002; 20(6): 1511-1518
- McArdle N, Hillman D, Beilin L, Watts G:
Metabolic risk factor for vascular disease in obstructive sleep apnea: a matched controlled study
Am J Respir Crit Care Med 2007; 15, 175(2):190-195
- Meadows GE, O'Driscoll DM, Simonds, Morrell MJ, Corfield D:
Cerebral blood flow response to isocapnic hypoxia during slow-wave sleep and wakefulness
Journ Appl Physiology 2004; 97: 1343-1348
- Mohsenin V:
Is Sleep Apnea a Risk Factor for Stroke? A Critical Analysis Minerva Med. 2004; 95: 291-305
- Møller D, Lind P, Strunge B, Pedersen E:
Abnormal Vasoactive Hormones and 24-Hour Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea
Amer Journal of Hypertension 2003, 16: 274-280
- Münzer T, Brändle M:
Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und Insulinresistenz
Schweiz Med Forum 2006; 6:1071-1073
- Netzer N, Eliasson AH, Strohl KP:
Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones
Sleep and Breathing 2003; 7(1):25-29
- Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T:
Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the sleep heart health study
Arch Intern Med 2005; 14, 165(20):2408-2413
- Okabe S, Hida W, Kikuchi Y, Taguchi O, Takishima T, Shirato K:
Upper airway muscle activity during REM and non-REM sleep of patients with obstructive sleep apnea
Chest 1994; 106(3): 767-773
- Orr WC, Males JL, Imes NK:
Myxedema and obstructive sleep apnea
Am J Med 1981; 70(5): 1061-1066

- Orth M, Rasche K, Kollhosser P, Duchna HW, Bauer TT, Schultze-Werninghaus G:
Sex-specific sleep anamnesis in obstructive sleep apnea syndrome?
Wien Med. Wochenschr 1996; 146 (13-14): 357-58
- Parish JM, Adam T, Facchiano L:
Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea
J Clin Sleep Med 2007; 15, 3(5): 467-472
- Parra O, Arboix A, Montserrat JM, Quinto L, Bechich S, Garcia-Eroles L:
Sleep-related breathing disorders: impact of mortality of cerebrovascular disease
Eur Respir J 2004; 24(2):267-272
- Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M:
Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment
Sleep 1997; 20(8): 645-653
- Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P:
Nocturnal Ischemic Events in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Ischemic Heart Disease
Journal of the American College of Cardiology 1999; 34:1744-1749
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J:
Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension
New Engl Journ of Med 2000; 342(19): 1378-1384
- Plywaczewski R, Bednarek M, Bielen P, Jonczak L, Gorecka D, Sliwinski P:
Menopausal status and severity of obstructive sleep apnoea (OSA) in females
Pneumonol Alergol Pol 2007; 75(2):129-133
- Podszus T, Wichert P von:
Schlafapnoe und Herzinsuffizienz- Pathophysiologie und Epidemiologie
Prax Klin Pneumol 1987; 41: 394-396
- Popovic R, White D:
Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status
Journ of Appl Physiol 1998; 84: 1055-1062
- Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb D, Givelber R, Resnick H:
The Sleep Heart Health Study, Sleep disordered breathing, glucose tolerance and insuline resistance
Amer Journal of Epidemiology 2004; Vol 160, No 6: 521-530

- Rasche K, Orth M, Duchna HW, Ullrich HU, Schultze-Werninghaus G:
CPAP-Therapie bei obstruktiven Schlafapnoesyndrom. Nebenwirkungen und Akzeptanz im Langzeitverlauf
Med Klin 1994; 89: 86-88
- Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T:
Association of sleep apnea and type 2 diabetes: a population-based study
Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(12): 1590-1595
- Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo , Bonfitto P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, De Pergola G:
Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects
International Journal of Obesity 2001; 25: 669-675
- Resta O, Caratozzolo G, Pannacciulli N, Stefano A, Giliberti T, Carpagnano GE, de Pergola G:
Gender, age and menopause effects on the prevalence and the characteristics of obstructive sleep apnea in obesity
Europ Journ of Clinical Investigation 2003; 33: 1084-1089
- Resta O, Bonfitto P, Sabato R, De Pergola G, Barbaro MP:
Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause
Diabetes Nutr Metab 2004; 17(5): 296-303
- Robinson GV, Langford BA, Smith DM, Stradling J:
Predictors of blood pressure fall with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA)
Thorax 2008; 3
- Ronald J, Delaive K, Roos L, Manfreda J, Kryger M:
Obstructive Sleep Apnea Patients Use More Health Care Resources Ten Years Prior to Diagnosis
Sleep Research Online 1998; 1(1):71-74
- Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szelies B, Hilgers RD, Winkelmann W, Heiss WD:
Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors
Clin Endocrinol 1996; 45 (5): 563-569
- Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA:
Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10 year follow up
Arch Intern Med 2008; 11, 168(3): 297-301

- Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davodson TM:
Reducing motor-vehicle collisions, costs and facilities by treating obstructive sleep apnea syndrome
Sleep 2004; 27(3): 453-458
- Schäfer D, Schläfke ME:
Klinik und Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen im Kindesalter
aus: Rasche K, Konermann M, Schäfer T, Schläfke ME, Sturm A, Schultze-Werninghaus G (Hrsg.):
Schlafbezogene Atmungsstörungen in Klinik und Praxis 198-202,
Blackwell Wissenschaft 1999; 198-202
- Schulz R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W:
Obstruktive Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen-Hypothese pathophysiologischer Zusammenhänge
Pneumologie 2001; 55:295-301
- Schwab RJ:
Sex differences and sleep apnea
Thorax 1999; 54: 284-285
- Shahar E, Redline S, Young T, Boland L, Baldwin C, Nieto J, O'Connor G, Rapoport D, Robbins J:
Hormon replacement therapy and sleep-disordered breathing
Am J Respir Crit Care Med 2003; Vol 167: 1186-1192
- Shepard JW:
Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnea
Clin Chest Med 1992; 13: 437-458
- Siegrist J, Peter J, Himmelmann J, Geyer S:
Erfahrungen mit dem Anamnesebogen zur Diagnostik der Schlafapnoe
Prax Klin Pneumol 1987; 41: 357-63
- Sin D, Fitzgerald F, Parker J, Newton G, Logan A, Floras J, Bradley D:
Relationship of Systolic BP to Obstructive Sleep Apnea in Patients with Heart Failure
Chest 2003; 123:1536-1543
- Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K, Janson C:
Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study
Thorax 2002; 57(7): 602-607
- Skjodt NM, Atkar R, Easton PA:
Screening for hypothyroidism in Sleep Apnea
Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 732-735

- Smith R, Ronald J, Delaive K, Walld R, Manfreda J, Kryger M:
What are Obstructive Sleep Apnea Patients Being Treated for Prior to this Diagnosis?
Chest 2002; 121:164-172
- Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM:
Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea
Journ of Clinical Investig 1995; 96: 1897-1904
- Stradling JR., Davies RJO.:
Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history
Thorax 2004; 59: 73-78
- Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L:
Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure through the nares
Lancet 1981; 1: 862-865
- Tarasiuk A, Greenberg-Dotan S, Simon-Tuval T, Oksenberg A, Reuveni:
The effect of obstructive sleep apnea on morbidity and health care utilization of middle-aged and older adults
J Am Geriatr Soc 2008; 56(2):247-254
- Ulmer WT, Reif E:
Die obstruktiven Erkrankungen der Atemwege
Deutsche Medizinische Wochenschrift 1965; 90: 1803-1809
- Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, Zwick H, Burghuber OC, Lavie P:
Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: a clinical population study using the sleep disorders questionnaire
Sleep 2007; 30(3):312-319
- Wahner-Roedler DL, Olson EJ, Narayanan S, Sood R, Hanson AC, Loehrer LL, Sood A:
Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome
Gend Med 2007; 4(4):329-338
- West SD, Nicoll DJ, Stradling JR:
Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes
Thorax 2006; 61(11): 945-950
- Wolk R, Shamsuzzaman A S M, Somers V:
Obesity, Sleep apnea and Hypertension
Hypertension 2003; 42:1067-1074
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass L, Mohsenin V:
Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death
N Engl J Med 2005; 353:19

- Yee B, Campbell A, Beasley R, Neill A:
Sleep disorders: a potential role in New Zealand motor vehicle accidents
Internal Medicine Journal 2002; 32:297-304
- Young T, L. Finn:
Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients
Thorax 1998; 53: 16-19
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S:
The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults
New England Journal of Medicine 1993; 17: 1230-1235
- Zamarron C, Gude F, Otero Y, Alvarez JM, Golpe A, Rodriguez JR:
Prevalence of sleep disordered breathing and sleep apnea in 50-to 70-year- old individuals
Respiration 1999; 66: 317-322

Anhang 2: Danksagung

Mein herzlicher Dank geht an Prof. Dr. med. Rasche, für das Überlassen des Themas dieser Dissertation und für Möglichkeit, in diesem interessanten Gebiet arbeiten zu können. Er begleitete mich stets in seiner freundlichen und hilfsbereiten Art über den gesamten Zeitraum meiner Arbeit. Für die zahlreichen wissenschaftlichen Anregungen und das Interesse am Fortgang dieser Arbeit danke ich ihm sehr.

Außerdem möchte ich mich bei Herrn Dr.med. Hader bedanken, der mich tatkräftig unterstützte, mir regelmäßig Feedback gab und mich so in der Durchführung einer wissenschaftlichen Arbeit mit konstruktiver Kritik anleitete.

Für die Entwicklung des Studiendesigns möchte ich mich bei Prof. Dr. med. Micklefield und Prof. Dr. med. Rasche bedanken. Die Finanzierung des Projektes erfolgte durch die Paul-Kuth-Stiftung in Wuppertal. Auch hier mein herzlicher Dank.

Anhang 3: Lebenslauf

PERSÖNLICHE INFORMATION

- Geburtsdatum: 20. Juli 1978
- Geburtsort: Haan
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Familienstand: ledig

TÄTIGKEIT

Seit 01/2006	Assistenzärztin Gynäkologie und Geburtshilfe Bethesda Krankenhaus	Wuppertal
--------------	--	-----------

SCHULLAUFBAHN

08/1989 – 07/1998	Carl-Fuhlrott-Gymnasium Abschluss: Allgemeine Hochschulreife	Wuppertal
-------------------	---	-----------

AUSBILDUNG

10/1998 – 03/1999	Krankenpflegeausbildung Bethesda Krankenhaus	Wuppertal
-------------------	---	-----------

STUDIUM

04/1999 – 10/2004	Medizinstudium Heinrich-Heine-Universität	Düsseldorf
10/2004 – 11/2005	Medizinstudium Ruhr-Universität	Bochum

PRAKTISCHES JAHR

10/2004 – 09/2005	Bethesda Krankenhaus Chirurgie Gynäkologie Innere Medizin	Wuppertal
-------------------	--	-----------

FAMULATUREN

02/2002 – 03/2002	Innere Medizin Petrus Krankenhaus	Wuppertal
02/2003 – 04/2003	Pädiatrie Helios Kliniken Barmen	Wuppertal
08/2004 – 09/2004	Chirurgische Ambulanz Bethesda Krankenhaus	Wuppertal

VERÖFFENTLICHUNGEN

Hader C, Schroeder A, Hinz M, Micklefield GH, Rasche K:
Sleep disordered breathing in the elderly: comparison of women and men
J Physiol Pharmacol 2005; 56(4): 85-91

Hader C, Hinz M, Welz-Barth A, Rasche K:
Sleep disordered breathing in the elderly: a three year longitudinal cohort study
J Physiol Pharmacol 2006; 57(4): 119-129

Anhang 4: Abstract

Schlafbezogene Atmungsstörungen stellen in der heutigen Zeit ein großes Gesundheitsproblem dar. Immer mehr Menschen leiden unter obstruktiven, zentralen und gemischten Schlafapnoen mit den daraus folgenden Problemen wie Tagesmüdigkeit, Depressionen, erhöhter Morbidität und Mortalität. In unserer Longitudinalstudie wurden 80 Personen (davon 40 Frauen und 40 Männer) über 65 Jahre untersucht und in Bezug auf den BMI (kg/m^2) zu matched pairs zusammengefasst. Im ersten Studienabschnitt wurden Anamnese, körperliche Untersuchung, Blutentnahme, Lungenfunktionstests sowie eine Polysomnografie bei den Patienten durchgeführt. Ziel dieses Studienabschnittes war, bei Männer und Frauen mit gleichem BMI die Häufigkeit von schlafbezogenen Atmungsstörungen zu untersuchen. Der zweite Studienabschnitt nach einem Zeitraum von vier Jahren hatte zum Ziel, neu aufgetretene Erkrankungen, Krankenhaus-Aufenthalte und Todesfälle zu erfassen. In der weiteren Auswertung wurde ein Gruppenvergleich gezogen: man verglich Patienten mit und ohne SBAS im Bezug auf BMI, Häufigkeit von arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Hospitalisierung und Mortalität. Zudem wurde die Gruppe der verstorbenen Patienten mit den lebenden Patienten verglichen im Hinblick auf SBAS.

Die Prävalenz für ein Schlafapnoe-Syndrom (Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $>5/\text{h}$ und ESS >9) betrug 7,5% bei Frauen und 15% bei Männern. Eine Schlafapnoe (AHI $>5/\text{h}$) wurde bei 35% der Frauen und 50% der Männer beobachtet. Bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen konnten eine erhöhte Mortalität und Morbidität nachgewiesen werden. Die Gesamtmortalität der Studienteilnehmer über einen Zeitraum von vier Jahren lag bei 19,2%. 29% der Patienten mit einem Schlafapnoe-Syndrom verstarben, bei den Patienten ohne SBAS waren es 11,9%.

Bei den verstorbenen Patienten zeigten sich hoch signifikant gesteigerte AHI-Werte. Entgegen der allgemeinen Beobachtung war der Anteil an Hypertonikern bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen geringer als in der gesunden Kontrollgruppe (80% vs. 82,2%). Diabetiker waren in der SBAS-Gruppen häufiger vertreten (68,6% vs. 42,2%). Patienten mit SBAS waren länger hospitalisiert als Patienten ohne SBAS (35,6 Tage vs. 19,8 Tage).

Die vorliegende Studie unterstützt die enorme Bedeutung der schlafbezogenen Atmungsstörungen in Bezug auf die gesteigerte Morbidität und Mortalität und die vermehrten Kosten im Gesundheitssystem aufgrund vermehrter Hospitalisation. Patienten mit bestehender arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder nach Schlaganfall sollten sich nach Möglichkeit einer polysomnografischen Untersuchung unterziehen. Die Verschlechterungen des Gesundheitszustandes des Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom könnte durch effektive CPAP-Behandlungen vermieden werden und der Patient gewänne eine verbesserte Lebensqualität.