

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie

der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. M. Kelm

CPAP versus APAP – ein Titrationsvergleich im Schlaflabor sowie ein
Vergleich mit der häuslichen Therapieeffektivität

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Hartmut Grüger

2012

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

gez.: Univ.-Prof. Dr. Joachim Windolf

Dekan

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Steiner

Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg Schipper

Wenn Schlaf und Wachen ihr Maß überschreiten, sind beide böse.

Hippokrates von Kos

Lehrsprüche II, 3

Zusammenfassung

In dieser prospektiven, randomisierten und einfach verblindeten cross-over Studie wurde die manuelle CPAP-Drucktitration im Schlaflabor mit der automatisch druckanpassenden PAP Therapie mittels Autoset-T-Gerät der Firma ResMed bei 60 Patienten, die in einer diagnostischen Polysomnographie eine obstruktive Schlafapnoe mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index >20 aufwiesen, verglichen. Ferner wurde die Effektivität der im Schlaflabor ermittelten CPAP-Druckeinstellung mit der häuslichen Therapie im APAP- und CPAP- Modus über einen Zeitraum von sechs Wochen verglichen. Die Fragestellungen untersuchten Unterschiede der Therapieeffektivität (Reduktion von Apnoen, Hypopnoen und respiratorisch induzierten Weckreaktionen, Anstieg der Sauerstoffsättigung, Veränderung der Schlafstadien und Gesamtschlafzeit) und der Druckhöhe. Im Schlaflabor zeigte sich im Titrationsvergleich unter dem APAP-Modus eine signifikante Verlängerung der Gesamtschlafzeit, der Tiefschlafstadien S3 und S4 sowie eine Verringerung der oberflächlichen Schlafstadien S1 und S2 gegenüber der CPAP-Titrationsnacht. Das maximale Druckniveau sowie das 95ste Druckperzentil waren unter APAP-Titration signifikant höher, der mittlere Druck signifikant niedriger als der erreichte CPAP-Druck. Es ergab sich kein Unterschied in Bezug auf den AHI, so dass die Effektivität des Autoset-Titrationsalgorithmus bestätigt wurde. Bereits in der ersten manuellen Titrationsnacht konnte ein effektiver CPAP Druck ermittelt werden, so daß bei einer späteren Kontrollnacht unter diesem CPAP-Druck kein relevanter Rest AHI bestand und eine zweite Titrationsnacht bei manueller Titration grundsätzlich nicht notwendig erscheint. Aus der automatischen Titration im Schlaflabor konnte nicht auf ein bestimmtes alternativ einstellbares CPAP-Druckniveau geschlossen werden.

Ein Vergleich der visuell-manuellen AHI-Auswertung der Polysomnographie und der pneumotachographischen AHI-Bestimmung durch das Autoset T-Gerät im Schlaflabor zeigte, daß der vom Autoset-T-Gerät bestimmte Hypopnoeindex über der visuell manuellen Hypopnoe-Indexbestimmung lag. Der HI wurde damit geräteseitig überhöht ermittelt.

In Bezug auf die APAP-Druckhöhe zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen der Titrationsnacht im Schlaflabor und der häuslichen Therapiephase.

Insgesamt hat sich in der vorliegenden Studie die APAP-Titration im Schlaflabor als klinisch gleichwertig zur manuellen CPAP-Titration in Bezug auf die Therapieeffektivität dargestellt. In Bezug auf die Schlafqualität erwies sie sich als überlegen. Der Einsatz des Autoset-T-Gerätes zur automatischen PAP Therapie bei mittel- und schwergradiger OSA kann daher empfohlen werden. Dieses ist von einer gesundheitsökonomischen Relevanz, da der Einsatz von APAP Geräten im Schlaflabor weniger personalintensiv als die manuelle Titration ist und in der häuslichen Therapie weniger Kontrolluntersuchungen zur Überprüfung der Therapieeffektivität durchgeführt werden müssen.

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ABD	abdominelle Atembewegungen
Ages	Gesamtzahl der Apnoephasen
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoe-Index
APAP; nAPAP	„automatic positive airway pressure“; nasal APAP
AR	Respiratory Arousal
ASDA	American Society of Sleep Disorders
Autoset-T	Gerätetypbezeichnung
AV-Block	Atrioventrikulärer Block
BMI	„Body Mass Index“
BUB	Bewertung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsverfahren
BV	Basales Vorderhirn
C/A; A/C	Reihenfolge der CPAP- und APAP-Therapie
C4A1 C3A2	Bipolare Ableitungen des Elektroenzephalogramms nach 10/20 System zur Mastoidreferenzelektrode
CA	zentrale Apnoe
CAPSO	Cautery Assisted Palatal Stiffening Operation
CPAP; nCPAP	„continous positive airway pressure“
CSA	Cheyne-Stokes-Atmung
D	Tag
desat	Sauerstoffdesaturation
Df	Differenz
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
ED	Erstdiagnostik
EEG	Elektroencephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
F	F-Test
Fa	Firma
FI	Flattening Index
FLOW	Luftstrom in ml/sec an Mund und Nase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
H	Hypopnoe
HDmax	maximale Hypopnoe-Dauer
HDmean	mittlere Hypopnoe-Dauer
HF mean	mittlere Herzfrequenz
Hges	Gesamtzahl der Hypopnoephasen
HI	Hypopnoe Index
HOMA-IR	homeostatic model assessment – insulin resistance
HRST	Herzrhythmusstörungen
HTA	Health Technology Assessment
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
KHK	Koronare Herzkrankheit
KRPSG	Kardiorespiratorische Polysomnographie
LEMG	Elektromyogramm M. tibialis anterior
LICHT an/aus	Belichtung im Zimmer
LZ	Langzeit-
M	Musculus

MA	gemischte Apnoe
max.	Maximal
MIKRO	Mikrofon zur Erfassung von Schnarchgeräuschen
mittl.	Mittlere
N	Number
N1; N2..	Nacht 1, Nacht 2
NEJM	New England Journal of Medicine
NISAS	Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study
NREM	„Non Rapid Eye Movement-Schlaf“
OA	obstruktive Apnoe
Obstruk	Obstruktiv
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAHS	Obstruktives Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndrom
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PaCO2	Kohlendioxidpartialdruck im arterialisierten Blut
PaO2	Sauerstoffpartialdruck im arterialisierten Blut
PAP	Positive Airway Pressure
Perzent.	Perzentile
PLM	Periodic limb movement
Pos	Körperposition während des Schlafes
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgher Schlafqualitätsindex
QOL	Quality of Life (Fragebogen)
REM	„Rapid Eye Movement“
RLS	Restless legs syndrom
RR	Blutdruck in mmHg
S1; S2...	Schlafstadium1, Schlafstadium 2...
SA-Block	Sinuatraler Block
SaO2	Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut
SaO2mean	durchschnittliche Sauerstoffsättigung
SaO2min	minimale Sauerstoffsättigung
SAS	Schlafapnoesyndrom
SBAS	schlafbezogene Atmungsstörung
SF-A	Schlaffragebogen A nach Görtelmeyer
SCN	suprachiasmatischen Nukleus
SD	Standardabweichung
Sig	Significance
SPSS-Programm	„Statistical Package for the Social Sciences“-Programm
ST Modus	Spontaneous timed Modus
Std	standard-
t90	Zeitdauer der Entsättigungen < 90Sättigungsprozent in Minuten
TE	Tonsillektomie
TN	Teilnehmer
TST	Total sleep time-Gesamtschlafzeit
T	T-Test
UPPP	Uvulo-Palato-Pharyngoplastik
VLPO	Ventrolaterale präoptische Region
VPAP	Variable Positive Airway Pressure
WV	Wiedervorstellung
Z	Mittlere Differenz

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Der physiologische Schlaf.....	1
1.2	Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) –Einteilung	2
1.3	Das Schlafapnoesyndrom (SAS) - Definition	2
1.4	Epidemiologie von obstruktiven Schlafstörungen	2
1.5	Die Entstehung schlafbezogener Atmungsstörungen - Pathophysiologie	3
1.5.1	Obstruktive Schlafapnoe	3
1.5.2	Andere Formen der Schlafapnoe	5
1.6	CPAP-Therapie: Entwicklungsgeschichte, Geräteaufbau, Einsatzbereiche	6
1.6.1	CPAP-Therapie in der Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe.....	8
1.6.2	Die Effektivität der CPAP-Therapie bei der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität.....	8
1.7	APAP-Therapie in der Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe.....	9
1.8	Vergleich APAP und CPAP-Therapie	11
1.9	Drucktitration im Schlaflabor	12
1.10	Gesundheitsökonomie.....	13
1.11	Fragestellungen.....	16
2	Material.....	18
2.1	Polysomnographie-Geräte	18
2.2	Pulsoximeter	18
2.3	Elektroden	18
2.4	Labor- und Verbrauchsmaterial.....	19
2.5	Fernsteuerung.....	19
2.5.1	Automatische Titration mit dem ResMed Autoset T im APAP-Modus.....	19

3	Methoden	22
3.1	Kardiorespiratorische Polysomnographie (KRPSG) nach DGSM-Standard	22
3.2	Patientenkollektiv	24
3.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	25
3.3	Anthropometrische Charakterisierung des Studienkollektivs (Altersverteilung, Geschlechtsverteilung, BMI, ESS, AHI) bei Erstdiagnostik.....	26
3.3.1	Altersverteilung.....	26
3.3.2	Geschlechtsverteilung	27
3.3.3	Body-Mass-Index (BMI).....	28
3.3.4	Epworth Sleepiness Scale- Score als Methode zur Erfassung der subjektiven Tagesschläfrigkeit und Schlafqualität.....	29
3.3.5	Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI)	31
3.4	Studienprotokoll	32
3.4.1	Studienverlauf	35
3.4.2	Polysomnographie und nächtliche Pulsoximetrie	38
3.4.3	Manuelle CPAP-Titration.....	39
3.4.4	APAP-Titration.....	40
3.5	Statistische Auswertung.....	40
4	Ergebnisse	41
4.1	Vergleich CPAP versus APAP-Titration im Schlaflabor (N1 zu N2).....	41
4.1.1	CPAP Effektivdruck (erreichter Enddruck)	41
4.1.2	Maximaldruck in mbar	41
4.1.3	95stes Druck-Perzentil	43
4.1.4	Mediandruck.....	44

4.1.5 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	45
4.1.6 Apnoe-Index	46
4.1.7 Obstruktiver Apnoe-Index (ohne zentrale Apnoen)	46
4.1.8 Hypopnoe-Index	46
4.1.9 Minimale Sauerstoffsättigung	47
4.1.10 Mittlere Sauerstoffentsättigung	47
4.1.11 Gesamtschlafzeit (TST)	47
4.1.12 Nächtliche Wachzeit (wake after sleep onset)	48
4.1.13 Schlafstadien	48
4.1.14 Gesamtweckreaktionen (Arousals)	49
4.1.15 Respiratorische Weckreaktionen	49
4.1.16 Subjektive Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Score (ESS)	50
4.2 Vergleich CPAP Nacht N1 bzw. N2 versus CPAP Kontrollnacht	51
4.2.1 Apnoe-Hypopnoe-Index	51
4.2.2 Obstruktiver Apnoe-Index	51
4.2.3 Minimale Sauerstoffsättigung	51
4.2.4 Durchschnittliche Sauerstoffentsättigung	52
4.2.5 Gesamtschlafzeit	52
4.2.6 Nächtliche Wachzeit (WASO)	52
4.2.7 Schlafstadien	53
4.2.8 Gesamtweckreaktionen	53
4.2.9 Respiratorische Weckreaktionen	54
4.3 Vergleich APAP Nacht N1 bzw. N2 versus CPAP-Kontrollnacht	54
4.3.1 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	55
4.3.2 Obstruktiver Apnoe-Index	55
4.3.3 Hypopnoe-Index	55
4.3.4 Minimale Sauerstoffsättigung	56
4.3.5 Durchschnittliche Sauerstoffentsättigung	56

4.3.6 Gesamtschlafzeit	56
4.3.7 Nächtliche Wachzeiten (WASO).....	56
4.3.8 Schlafstadien	57
4.3.9 Gesamtweckreaktionen	57
4.3.10 Respiratorische Weckreaktionen	58
4.4 Vergleich der Therapieeffektivität des im Schlaflabor ermittelten CPAP-Drucks mit der häuslichen CPAP-Therapie (AHI der CPAP-Kontrollnacht gegenüber AHI der CPAP Phase anhand der Autoset Daten).....	58
4.5 Vergleich der APAP-Titration im Schlaflabor mit der häuslichen APAP-Therapie (AHI und Druckhöhe der APAP-Titrationsnacht gegenüber der häuslichen Therapiephase anhand der Autoset Daten)	59
4.5.1 AHI.....	60
4.5.2 Maximale Druckhöhe.....	60
4.5.3 95 stes Druckperzentil	60
4.5.4 Mediandruck	60
4.6 Vergleich der AHI Detektion des Autoset T-Gerätes mit dem visuell ausgewerteten AHI der APAP-Titrationsnacht	60
5 Diskussion	62
5.1.1 Titrationsvergleich CPAP- versus APAP -Therapie im Schlaflabor	63
5.1.2 Vergleich der im Schlaflabor ermittelten CPAP- und APAP-Einstellung mit dem CPAP und APAP-Modus in der häuslichen Therapiephase	70
5.2 Gesundheitsökonomische Aspekte	74
5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	75
5.4 Limitationen der Arbeit	76
6 Literaturverzeichnis	80

7	Tabellenverzeichnis	90
8	Abbildungsverzeichnis	92
9	Lebenslauf	94
10	Danksagung.....	97
11	Eidesstattliche Versicherung.....	98

1 Einleitung

1.1 Der physiologische Schlaf

Seit dem Altertum ist die Faszination mit dem Phänomen Schlaf bezeugt. Hippokrates von Kos, ca. 460- 370 BC, lehrte die Bedeutung einer ausgewogenen Schlafdauer (Lehrsprüche II, 3). Aristoteles, ca. 384- 322 BC, beschrieb den Schlaf als eine Bindung der Sinne und Bewegungen, die deren Stärkung dient (De somno et vigilia).

Mit der Ableitung des ersten Elektro-Enzephalogramms (EEG) erfand Berger 1923 eine Methode zur Darstellung von Hirnstromwellen. Ab 1937 wurde die Technologie von Loomis, Kleitman und Aserinsky weiterentwickelt, und es konnte gezeigt werden, dass damit nicht nur verschiedene Stadien des Wachzustandes, sondern auch des Schlafes aufgezeigt werden konnten [1,2,3,4].

Man unterscheidet nach einer seit 1968 gültigen Klassifikation von Rechtschaffen und Kales 4 Nicht-Traumschlafstadien (Schlafstadium S1- S4), den REM-Schlaf und den Wachzustand. Diese verteilen sich bei einem jungen, gesunden Erwachsenen folgendermaßen [5]:

- 2 – 5 % NREM 1
- 45 – 55% NREM 2
- 3 – 8% NREM 3
- 10 - 15% NREM 4
- 20 – 25% REM

Neben dem Anteil an den Tiefschlafphasen S3 und S4 sowie dem REM-Schlaf wird die Erholungsfunktion des Schlafes durch die Anzahl von Weckreaktionen aus dem Schlaf heraus (sogenannte "Arousals") beeinflusst. Bei einem Gesunden liegt diese unter 21 pro Stunde. (Kriterien der American Academy of Sleep Medicine, AASM, 1999) [6].

Wesentliche Grundlagen der Schlafregulation wurden durch Borbely 1982, Cajochen 2009 und Saper 2005 beschrieben [7,8,9].

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) – Einteilung

Die SBAS wurden von der AASM in der International Classification of Sleep Disorders, ICSD 1990 folgendermaßen unterteilt:

SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege	SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege
zentrale Schlafapnoe	partielle Obstruktionen (Schnarchen, Hypopnoe)
primäre alveoläre Hypoventilation	komplette Obstruktionen (obstruktive und gemischte Apnoe)
sekundäre alveoläre Hypoventilation	
asynchrone Atmung	

Tabelle 1: SBAS - Einteilung

1.3 Das Schlafapnoesyndrom (SAS) - Definition

Das Schlafapnoesyndrom bezeichnet das Auftreten von mindestens 10 Apnoen und Hypopnoen/Stunde Schlafzeit (AHI) mit einer Störung des Schlafverlaufs und resultierenden Tagessymptomen wie Müdigkeit.

Nach der Definition der American Academy of Sleep Medicine (AASM) [6] werden als Apnoe vollständige Atemstillstände sowie eine Respirationsphase mit einer Reduktion der Atemflussamplitude um > 90 % gegenüber der Amplitude der vorangegangenen Atemzüge über mindestens 10 Sekunden Dauer bezeichnet. Für die Hypopnoe gilt, dass noch ein geringer Atemfluss vorhanden ist, welcher in der Amplitude um mehr als 50% über eine Dauer von mind. 10 Sek. Dauer reduziert ist und die pulsoximetrisch gemessene Sauerstoffsättigung um mehr als 3% abfällt (AASM Task Force 1999) [6].

Diese Definitionen wurden für die Apnoe- und Hypopnoebewertung in dieser Dissertationsarbeit übernommen.

1.4 Epidemiologie von obstruktiven Schlafstörungen

Allgemein ist die Vergleichbarkeit verschiedener epidemiologischer Studien durch die im Detail auf uneinheitliche Weise erfolgende Diagnostik der Obstruktionen erschwert. Die Diagnosestellung der Krankheit erfolgt meist durch die Überschreitung eines bestimmten Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) -Wertes und der Tagesbefindlichkeit [10].

Wird die Schlafapnoe ohne Tagessymptomatik mit einem AHI größer 15/h definiert, so sind bereits 5 % der Frauen und 10 % der Männer betroffen [11].

Das Geschlechterverhältnis von 1:2 von Frauen zu Männern wurde auch von Kapsimalis bestätigt [12].

Die Zunahme der Adipositas verursacht in den Industriestaaten eine steigende Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) [13].

Diese weite und progressive Verbreitung der obstruktiven Schlafstörungen weckt den Bedarf nach verstärkter Effizienz in der Therapie. Einen wertvollen Beitrag hierzu könnte die APAP-Therapie leisten.

1.5 Die Entstehung schlafbezogener Atmungsstörungen - Pathophysiologie

1.5.1 Obstruktive Schlafapnoe

Unter Obstruktion im Rahmen der Schlafforschung versteht man eine Verengung bzw. Verlegung im Bereich der oberen Atemwege von der uvulovelaren Ebene des Oropharynx, dem Retrolingualbereich, bis zur Epiglottis. Eine Obstruktion wird durch die im Schlaf geringere Muskelspannung des Musculus genioglossus und der Gaumenmuskeln begünstigt [12].

Mechanorezeptoren im Larynx, die Unterdruck-abhängig aktiviert werden, sowie Afferenzen aus dem Schlaf-Wachzentrum und dem Atmungszentrum der Medulla oblongata beeinflussen den Muskeltonus. Der Muskeltonus ist insbesondere im REM-Schlaf verringert. In diesem Schlafstadium ist zudem die Antwort auf den negativen Druck reduziert [14].

Auffällig ist, dass bei steigender Hyperkapnie oder Hypoxie sowohl die EMG-Aktivitäten des Musculus genioglossus als auch des Zwerchfells abnehmen, was die Obstruktion weiter verstärkt [15].

Eignet sich im Schlaf in Folge einer Obstruktion eine Apnoe, so wird die Abnahme des O₂-Gehalts (Sauerstoffentsättigung) von Sauerstoffrezeptoren im Bereich des Carotissinus und des Aortenbogens, die gleichzeitige Zunahme von CO₂ durch H₃O⁺ empfindliche Rezeptoren im Hirnstamm registriert, die zu einer kompensatorischen Zunahme der Atemanstrengung führen [16].

Die vermehrte Atemanstrengung geht mit einer Weckreaktion (Arousal) einher. Durch diese erhöht sich der Muskeltonus und die Obstruktion wird beseitigt. Durch die Arousals resultiert eine Schlaffragmentierung mit vermehrten Schlafstadienwechseln [17].

Der Begriff des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) wurde erstmals 1965 von Jung und Kuhlo in die Literatur eingeführt und beinhaltet neben dem Auftreten von obstruktiven Apnoen und Hypopnoen auch das Vorliegen einer Tagessymptomatik in Form vermehrter Tagesmüdigkeit und –schläfrigkeit [18].

Faktoren, die Obstruktionen der oberen Atemwege begünstigen sind anatomische Normabweichungen im HNO-Bereich [19], Übergewicht [20,21,17], Alkoholkonsum [22], atemdepressive oder muskelrelaxierende Medikamente [23,24,25,26], Hormonstatus [27], Alter [28], sowie eine nächtliche Flüssigkeitsumverteilung [29].

Bei vielen Patienten kommt es in Rückenlage zu vermehrten Apnoen. Man spricht hierbei von einer lageabhängigen Atmungsstörung [30,31].

Die häufigsten klinischen Symptome der obstruktiven Schlafapnoe sind unregelmäßiges Schnarchen, morgendliche Mundtrockenheit, vermehrte Tagesmüdigkeit, (morgendliche) Kopfschmerzen, Konzentrationsstörungen, Libidoverlust und Potenzstörungen, depressive Verstimmungen, Herzrhythmusstörungen, nächtliche Dyspnoe, Nykturie, verstärktes nächtliches Schwitzen, muskuläre Verspannungen, Sodbrennen [32,33].

Da diese Symptome nicht OSA spezifisch sind, ist eine Abgrenzung zu anderen Erkrankungen oft schwierig. Selbst schwere Fälle der Schlafapnoe bleiben oft unentdeckt, da typische Indikatoren fehlen [34].

Die SBAS stellen einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. So zeigen sich SBAS bei:

- 45% der Patienten mit arterieller Hypertonie [35]
- 80 % der Patienten mit schwer einstellbarer Hypertonie trotz Gabe von mindestens 3 Antihypertensiva [36]
- 50-70% der Herzinsuffizienz-Patienten [37,38]
- 30% der KHK Patienten [39]
- 25% der Patienten mit Absoluter Arrhythmie bei Vorhofflimmern [37]
- 20-30% der Patienten mit pulmonal arterieller Hypertonie [40]
- von den Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) weisen 10-30 % höhergradige Herzrhythmusstörungen (HRST) und fast 100% Sinusarrhythmien auf [41].

SBAS führen über eine endotheliale Dysfunktion zu vermehrter Arteriosklerose. Ferner kommt es mit einer hohen Prävalenz zu linksventrikulärer Hypertrophie und zur Zunahme der Septumdicke [38].

Ferner können die natürlichen Perfusionsschwankungen des Gehirns durch schlafbezogene Atmungsstörungen so verstärkt werden, dass zerebrale Ischämien oder Einblutungen auftreten. Auch die Entwicklung einer Demenz kann gefördert werden [41].

Verschiedene Studien [42,43] zeigen eine deutlich verringerte Lebenserwartung bei Patienten mit ausgeprägter unbehandelter Schlafapnoe.

Neuere Arbeiten zeigen auch einen Zusammenhang zur Insulinresistenz [44].

1.5.2 Andere Formen der Schlafapnoe

Neben der obstruktiven Schlafapnoe sind die zentrale, die gemischte sowie die komplexe Schlafapnoe zu unterscheiden. Diese Ausprägungen sollen hier nur kurz angesprochen werden, da sie im Folgenden nicht Kern der Betrachtung sein werden.

Bei der zentralen Schlafapnoe werden die Apnoen durch das zentrale Nervensystem

verursacht. Sie erscheinen auch bei Erschöpfung der Atemmuskulatur und treten kumuliert bei der Cheyne-Stokes-Atmung auf [45,46,47].

Beginnt eine Apnoe zentral und bleibt nach Wiedereinsetzen der muskulären Atemanstrengung ein Verschluss (Obstruktion) bestehen, bezeichnet man dieses als eine 'gemischte' Apnoe.

Der Begriff einer komplexen Schlafapnoe wurde 2005 eingeführt [48,49,50].

Hierunter fällt eine initial obstruktive Schlafapnoe, welche unter continuous positive airway pressure-(CPAP)-Therapie zunehmend zentrale Apnoen (CSA) zeigt oder initial gemischtförmige Apnoen, welche sich unter CPAP –Therapie nicht zurückbilden und zunehmend in zentrale Apnoen übergehen [15].

1.6 CPAP-Therapie: Entwicklungsgeschichte, Geräteaufbau, Einsatzbereiche

Die Atemwegsverlegung, die zur teilweisen oder vollständigen Obstruktion des Atemflusses führt, kann mechanisch behoben werden. Durch Tracheotomie, Intubation, Überdruckbeatmung oder Lagerung kann eine extrathorakale Obstruktion gebessert oder behoben werden, wobei Lagerung nur bei geringen Befunden in Frage kommt.

Das am häufigsten angewendete Therapieverfahren ist die Überdruckbeatmung mittels CPAP-Maske aufgrund ihrer geringen Invasivität.

Die CPAP-Therapie (continuous airway pressure) wurde 1981 durch den australischen Arzt Collin Sullivan als erste Form der Überdruckbeatmung zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe erfunden [51].



Abb. 1: Erstes von C. Sullivan eingesetztes CPAP Gerät „vertex blower,“ 1981, [Überlassung des Fotos durch H. Wöhrle, Fa. ResMed, Fraunhofer Str. 16, 82152 Martinsried]

Das CPAP-Therapiegerät besteht auch heute in den Hauptkomponenten aus einer Turbine, welche Raumluft durch einen Filter ansaugt und über eine Drehzahlsteuerung unterschiedliche Luftflüsse (l/sec) aufbauen kann. Die Luft wird über einen Kunststoffschlauch auf eine Nasen- oder Nasen-Mundmaske weitergeleitet. Durch Luftauslassöffnung in der Maske oder am Maskenansatz wird ein kontinuierlicher Abstrom von Kohlendioxid ermöglicht (sog. Leckagebeatmung). Sullivan konnte durch langsame Erhöhung des Beatmungsdrucks zeigen, dass der Übergang von der obstruktiven Apnoe über Hypopnoen und das Schnarchen zur gleichmäßigen Normalatmung fließend ist [51].

Die CPAP-Therapie wurde innerhalb weniger Jahre zur Standardbehandlung der obstruktiven Schlafapnoe (OSA). Neue Anwendungsbereiche, wie Obesitas-Hypoventilationssyndrome sowie ventilatorische Insuffizienz wurden durch die Entwicklung des Bilevel-Modus eröffnet.

Durch Hinzunahme einer Atemhintergrundfrequenz (ST-Modus = spontaneous timed) konnten auch zentrale Apnoen kompensiert werden. Dieses ermöglichte den Einsatz bei zentralen Schlafapnoe-Syndromen, komplexer Schlafapnoe sowie bei kombinierter Schlafapnoe.

Eine weitere Entwicklung stellte die automatische Druckregulation der APAP-Geräte dar.

Im Folgenden sollen jedoch nur die beiden häufigsten Therapieformen der obstruktiven Schlafapnoe, CPAP und APAP, näher beschrieben werden.

1.6.1 CPAP-Therapie in der Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe

Die CPAP-Therapie wird als first-line Therapie bewertet und anderen mechanischen, invasiven und medikamentösen Therapieansätzen vorgezogen [52].

Die benötigten Drücke sind von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Druckeinstellung, so z. B. Adipositas [53], AHI [54], Atemwiderstand [55], REM-Anteil des Schlafes [56], die Gaumensegel-Größe [57] und das Alter [57].

Folglich muss für jeden Patienten der individuell optimale Druck durch manuelle Titration ermittelt werden. Das Finden des niedrigsten Drucks, der die Atmung während des gesamten Schlafs normalisiert, ist hierbei das Ziel. Grundsätzlich wird ein AHI-Wert von kleiner 5/h als physiologisch angesehen sofern nicht vermehrte respiratorisch induzierte Weckreaktionen (normwertig bis ebenfalls 5/h) auftreten.

1.6.2 Die Effektivität der CPAP-Therapie bei der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität

Es besteht eine gute wissenschaftliche Datenlage bezüglich der grundsätzlichen Effektivität der CPAP-Therapie in Bezug auf die Besserung der kardiovaskulären Morbidität: Eine bestehende arterielle Hypertonie lässt sich unter CPAP-Therapie besser als unter einer sog. Shame-CPAP-Therapie (Maskentherapie mit subtherapeutischem Druck) rückbilden [58].

Sofern eine pulmonalarterielle Hypertonie vorliegt, kann diese durch CPAP verringert werden [59].

OSAS assoziierte HRST (z.B. in Form von AV- und SA- Blöcken) können durch CPAP rückgebildet werden [60].

Das Auftreten nächtlicher Angina Pectoris Anfälle kann bei KHK Patienten mit OSA durch CPAP verringert werden [61].

Bei OSA und Herzinsuffizienz wird durch CPAP die Ejektionsfraktion (EF) verbessert [62].

Die Apoplex-Rezidivhäufigkeit wird bei OSA-Patienten durch CPAP verringert [63].

Die Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkte und Schlaganfälle als Studienendpunkte konnte durch CPAP bei OSA Patienten reduziert werden [64].

Neben der angeführten Reduktion der kardiovaskulären Morbidität führt die CPAP-Therapie nach einer 2006 veröffentlichten Cochrane Database Analyse zu einer signifikanten Verbesserung der Schlafqualität, und damit der körperlichen und kognitiven Leistungsfähigkeit [65].

Die Effektivität dieser Therapieform kann allerdings durch Rest-Apnoen und -Hypopnoen eingeschränkt werden, die insbesondere bei Patienten mit mittel- bis schwergradigen Befunden verbleiben [66].

1.7 APAP-Therapie in der Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe

Im Jahr 1995 wurde durch die Firma DeVilbiss das erste serienmäßig hergestellte PAP-Gerät mit automatischer Druckanpassung (APAP) in den deutschen Markt eingeführt. (Horizon Autoadjust). Der derzeitige Marktführer für CPAP-Geräte, die Firma ResMed, entwickelte mit dem Autoset-T ein APAP-Gerät, welches Atmungsflußlimitationen erkennen konnte um damit frühzeitig das Auftreten von Hypopnoen zu erkennen und einer stärkeren Obstruktion der Atemwege zuvor zu kommen. Das Autoset-T-Gerät wurde im Jahr 2000 in Deutschland im Hilfsmittelverzeichnis gelistet und stand damit zur

Therapie zur Verfügung.

Bei der APAP-Therapie wird nicht ein konstanter, manuell titrierter Druck eingestellt, sondern eine Druckspanne vorgegeben, innerhalb derer das Therapiegerät automatisch den aktuell benötigten Druck ermittelt und aufbaut.

Eine immer wieder neu erfolgende Anpassung des Therapiedrucks an die jeweils aktuellen Patientenbedürfnisse soll gewährleistet werden. In Anbetracht von möglichen kurz- oder längerfristigen Veränderungen der Rahmenbedingungen wie einem Schlafstadienwechsel, einem Lagewechsel im Schlaf, Schwankungen der Widerstände in den oberen Atemwegen z. B. durch Allergien oder Infekte oder eine Körpergewichtsänderung kann so eine anhaltend effiziente Behandlung gewährleistet werden.

Technisch wird die Ermittlung des benötigten Therapiedrucks je nach APAP-Gerätehersteller auf verschiedene Weise umgesetzt: zum Beispiel nach dem Prinzip der oszillatorischen Impedanz, wobei mittels eines Lautsprechers oder einer Pumpe ein oszillierender Druck auf den Atemfluss aufgeprägt wird. Als Maß der Obstruktion können verschiedene aus Druckdifferenz und Fluss errechnete Größen dienen [67]. Dieses Verfahren ist vor allem in der Differenzialdiagnostik der zentralen Hypopnoen und Apnoen hilfreich, da die Verlegung der Atemwege registriert wird und nicht nur der fehlende Atemfluss.

Das in dieser Studie verwendete Autoset-T-Gerät verrechnet mit einer anderen Methode die Werte des Atemflusses zur Quantifizierung der Obstruktionen. Auf dieses Verfahren wird als Teil des Titrationsalgorithmus weiter unten genau eingegangen.

Die konkreten Titrationsalgorithmen von APAP-Geräten unterscheiden sich von Hersteller zu Hersteller stark [68]. Folglich waren auch in den Geschwindigkeiten des Druckanstieges in einer anderen Studie große Differenzen zu bemerken [69].



Abb. 2: Autoset T der Firma ResMed 2001 [Überlassung des Fotos durch C. Ziegenbein, Fa. ResMed, Fraunhofer Str. 16, 82152 Martinsried]

1.8 Vergleich APAP- und CPAP-Therapie

Mit der Markteinführung des Autoset-T-Gerätes stellte sich uns die Frage nach dem Nutzen des neu vorhandenen Drucksteuerungsmodus für die Drucktitration im Schlaflabor sowie der klinischen Versorgung von Schlafapnoe-Patienten.

In einer der ersten wissenschaftlichen Veröffentlichungen zum Stellenwert der APAP-Therapie hatten Beninati und Sanders im Februar 2001 die APAP-Therapie lediglich als Second line Therapie für die Patienten bewertet, die mit der CPAP-Therapie nicht effektiv eingestellt werden konnten oder die Therapie nicht tolerierten [70].

Es lagen aber keine vergleichenden Studien vor, die die Effektivität und Compliance der

APAP-Therapie mit der CPAP-Therapie untersucht hatten. Die vorliegende Studie wurde so konzipiert, dass die Therapieeffektivität des APAP Modus des Autoset-T-Gerätes mit dem alternativ einstellbaren CPAP-Modus verglichen werden kann. Diese Arbeit stellt damit auch eine Evaluationsstudie des Autoset-T-Gerätes bei mittel- und schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe dar.

Bis heute stehen bei der PAP-Therapie des OSAS die CPAP- und APAP-Geräte alternativ zur Verfügung, wobei die CPAP-Therapie weiterhin in Deutschland die Standardtherapie darstellt, der Anteil der APAP-Einstellungen aber immer weiter zunimmt.

Durch die Verfügbarkeit eines automatisch druckanpassenden PAP-Gerätes wurde ebenfalls die Frage aufgeworfen, ob hierdurch die Druckeinstellung im Schlaflabor vereinfacht werden kann. Zu der bis 2001 fast ausschließlich praktizierten manuellen Drucktitration in Schlaflaboren lagen keine kontrollierten größeren Studien vor, die unterschiedliche Drucktitrationsalgorithmen miteinander verglichen.

1.9 Drucktitration im Schlaflabor

Beim CPAP-Verfahren ist durch die manuelle Drucktitration zu Therapiebeginn eine optimale Versorgung gewährleistet, die vom geschulten Schlaflaborpersonal individuell auf den einzelnen Patienten abgestellt werden kann.

Zu bemängeln ist die Einmaligkeit dieser Titration, sodass Kontrollaufenthalte und Retitrationen im Schlaflabor unumgänglich sind, wenn sich Faktoren, welche das Druckniveau beeinflussen, ändern (z. B. Körpergewicht, Halsumfang, Atemwegswiderstände, Sedativa-Einnahme, Alkoholkonsum, erfolgte HNO-Operationen). Ferner ist der Titrationsvorgang äußerst personal- und damit kostenintensiv. Im Ausblick auf die oben beschriebene zukünftig weiter steigende OSAS - Prävalenz der Gesellschaft werden die bestehenden Kapazitäten der Schlaflabore daher nicht ausreichen.

Die automatische Titration mittels APAP-Gerät kann folglich eine zukunftsweisende

Alternative zur klassischen CPAP-Therapie darstellen:

Die manuelle Titration entfällt hierbei, sodass im Schlaflabor nur eine Überwachung des Therapieerfolges zu erfolgen hat und in Zukunft eine effizientere Versorgung realisiert werden kann.

1.10 Gesundheitsökonomie

Durch die Häufigkeit schlafmedizinischer Erkrankungen, die Zunahme der schlafmedizinisch ambulant und stationär tätigen Ärzte sowie die steigende Anzahl von schlafmedizinisch genutzten Klinikbetten sind in den vergangenen Jahren die Ausgaben für die Schlafmedizin deutlich angestiegen. 2008 wurde in Deutschland stationär zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherungen die OPS Prozedur für die kardiorespiratorische Polysomnographie (OPS 1-790) 144.403 mal sowie die Ersteinstellung einer PAP Therapie bei SBAS (OPS 8-717.0) 93.978 mal durchgeführt. Die Erhebung erstreckt sich auf alle Krankenhäuser, die nach dem DRG-Vergütungssystem abrechnen und dem Anwendungsbereich des § 1 KHEntgG unterliegen [71].

Die Ausgaben der GKV für Therapiegeräte der Schlafapnoe stellen nach der Langzeit – Sauerstoffversorgung den zweitgrößten Hilfsmittel-Ausgabenbereich dar. Aufgrund der begrenzten ökonomischen Ressourcen ist ein möglichst effizienter Einsatz der diagnostischen und therapeutischen Mittel notwendig.

Die medizinische Notwendigkeit sowie Zweckmäßigkeit schlafmedizinischer Leistungen sollte daher besonders bei kostenintensiven Leistungen überprüft werden. Hierzu gehören die Notwendigkeit und der Umfang stationärer und ambulanter Schlaflabor-Diagnostik sowie die Art der verordneten therapeutischen Hilfsmittel.

Den für die Diagnostik und Therapie der OSA anfallenden Kosten stehen volkswirtschaftlich die Folgekosten bei Nichtbehandlung der OSA gegenüber: Störungen des Schlafes können über die resultierende vermehrte Tagesmüdigkeit zu vermehrten Arbeits- und Verkehrsunfällen führen. So ist die Unfall-Wahrscheinlichkeit für einen

Schlafapnoe-Patienten um etwa das 5-7 fache gegenüber einem Gesunden erhöht [72].

Bei OSA Patienten ließ sich durch eine CPAP-Therapie die Unfallhäufigkeit reduzieren [73].

Kosten entstehen der Solidargemeinschaft aber auch durch die kardiovaskulären Folgeerkrankungen des Schlafapnoe-Syndroms. Zudem führen nicht behandelte Schlafapnoe-Syndrome längerfristig zu erheblichen sozialmedizinischen Mehraufwendungen durch Behandlungs- und Rehabilitationskosten sowie Frühberentungen.

Zur gesundheitsökonomischen Analyse der Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen wurde vom DIMDI 2003 ein Health Technology Assessment (HTA) Report erstellt [74]. Dieser belegte den Nutzen der nCPAP-Therapie bei der OSA sowie der Polysomnographie bei der Diagnostik von SBAS.

Sogar für den routinemäßigen Einsatz eines Schlafapnoe-Monitorings bei nicht vorselektionierten Patienten in internistischen Rehabilitationskliniken konnte eine positive Kosten-Nutzen-Relation gefunden werden. Im Falle einer anschließenden Behandlung der ermittelten SBAS Patienten hatten die Autoren in der Hochrechnung auf alle internistischen Reha-Patienten Deutschlands eines Jahres einen Nettogewinn von insgesamt 58,26 Mill. € für das erste Jahr sowie für die folgenden Jahre von 81,15 Mill. € per annum errechnet [75].

Eine APAP spezifische Arbeit berechnete die reinen Titrationskosten bei Ersteinstellung. Für eine manuelle CPAP-Titration ergaben sich 817,84 AU\$ gegenüber 132,09 AU\$ für die Heimitration mit APAP [76].

Insgesamt besteht also ein Spannungsfeld zwischen den Kosten für die Diagnostik und der Therapie einerseits und andererseits den möglichen Einsparungen durch eine frühzeitige Behandlung der Schlafapnoe mit Verhinderung von Folgeerkrankungen und der resultierenden Krankheitslast. Die APAP-Technologie könnte zur verbesserten Kosteneffizienz beitragen.

Es besteht derzeit keine wissenschaftliche Evidenz bezüglich der Notwendigkeit einer PAP-Therapieeinleitung unter polysomnographischer Überwachung. Die aktuelle Versorgung unterscheidet sich aktuell in Europa von Land zu Land sehr unterschiedlich. In Deutschland werden durch die Fachgesellschaft Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) weiterhin PAP Ersteinstellungen unter polysomnographischer Kontrolle gefordert.

Nach Barthlen [77] erscheint die Durchführung einer Polysomnographie angebracht, wenn folgende Voraussetzungen gegeben sind:

- schlafbezogene Atemaussetzer, Schnarchen, Hypertonie, Adipositas, Tagesmüdigkeit
- CO₂-Partialdruck tagsüber größer als 45 mm Hg, pulmonale Hypertonie über 20 mm Hg Mitteldruck mit Polyglobulie mit morgendlichen Kopfschmerzen und Tagesmüdigkeit
- restriktive Ventilationsstörungen und ein CO₂-Partialdruck tagsüber größer als 45 mm Hg oder einer pulmonalen Hypertonie über 20 mm Hg Mitteldruck mit Polyglobulie und morgendlichen Kopfschmerzen und Tagesmüdigkeit
- bei Patienten mit chronisch obstruktiven Ventilationsstörungen und CO₂-Partialdruck tagsüber größer als 45 mm Hg, der unter Sauerstoffgabe tagsüber ansteigt oder mit zunehmender Hyperventilation, Polyglobulie, morgendlichen Kopfschmerzen und Tagesmüdigkeit
- bei kardiovaskulären Störungen und nächtlichen Bradyarrhythmien, atrioventrikulären Überleitungsstörungen, ventrikulären Extrasystolen und niedriger Ejektionsfähigkeit unter 30% des Referenzwertes mit Verdacht auf Cheyne-Stokes-Atmung myokardialer Ursache.

Die Substitution der CPAP- durch die APAP-Therapie scheint also aus gesundheitsökonomischer Perspektive durch die Automatisierung der Titration erstrebenswert. Auf Grund der zeitgleichen Druckanpassung ist auch aus medizinischer Sicht eine Verbesserung der Therapieeffektivität von APAP gegenüber CPAP denkbar. Eine grundsätzliche medizinische Überprüfung der Gleichwertigkeit oder sogar

Überlegenheit der automatischen Titration in der PAP-Therapie im Vergleich mit der manuellen Titration stand bisher jedoch weitgehend aus.

Die hier durchgeführte Studie soll den objektiven Titrations- sowie Therapieerfolg beider Verfahren gegenüberstellen und somit eine Entscheidungsgrundlage für die Gestaltung zukünftiger first-line Therapien schaffen.

1.11 Fragestellungen

Fragestellung 1:

Unterscheidet sich eine automatische PAP-Titration (APAP) mit dem Autoset-T-Gerät der Fa. ResMed im Schlaflabor in Bezug auf die Therapieeffektivität (Reduktion von Apnoen, Hypopnoen und respiratorisch induzierten Weckreaktionen, Anstieg der SaO₂, Veränderung der Schlafstadien und Gesamtschlafzeit) von einer manuell ermittelte CPAP-Drucktitration?

Fragestellung 2:

Führt eine automatische PAP-Titration zu einer Reduktion des benötigten Druckes?

Fragestellung 3:

Lässt sich aus der automatischen Drucktitration auf ein benötigtes CPAP-Druckniveau schließen?

Fragestellung 4:

Ist der in der ersten manuellen Titrationsnacht ermittelte CPAP Druck ausreichend hoch, so dass bei einer Kontrollnacht unter diesem Druck kein relevanter Rest AHI besteht?

Fragestellung 5:

Unterscheidet sich die in der Titrationsnacht im Schlaflabor ermittelte CPAP-Druckeinstellung von der häuslichen CPAP-Therapie in Bezug auf den AHI?

Fragestellung 6:

Unterscheidet sich die APAP-Titrationsnacht im Schlaflabor von der häuslichen APAP-Therapie in Bezug auf die Druckhöhe und den AHI?

Durch die Beantwortung dieser Fragen kann geklärt werden, ob die APAP-Einstellung im Schlaflabor der manuellen Titration gleichwertig ist. Dieses ist gesundheitsökonomisch relevant, denn damit würde das Nachwachenpersonal im Schlaflabor entlastet und müsste Druckermittlungen nicht mehr manuell ausführen und dokumentieren.

Zudem kann geklärt werden, ob sich durch eine APAP-Einstellungsnacht im Schlaflabor auf die Therapieeffektivität und Druckhöhe der häuslichen APAP Therapie geschlossen werden kann. Hierdurch könnte bei Gleichwertigkeit der APAP-Therapie diese häufiger eingesetzt werden. Dadurch würden Kontrolluntersuchungsnächte im Schlaflabor, welche bisher unter CPAP-Therapie zur Überprüfung des Druckniveaus, z.B. nach Körpergewichtsänderung durchgeführt werden, überflüssig werden, wenn ein APAP-Modus alternativ gewählt wird. Zudem könnten auch Neutitrations ambulant mittels APAP-Titration durchgeführt werden.

Der APAP-Modus wäre damit auch in der Lage ohne polysomnographische Überwachung der Druckeinstellung als Therapieform eingesetzt zu werden. Damit könnten zukünftig betroffene OSA-Patienten, bei denen keine medizinische Notwendigkeit für eine Überwachung der Druckeinstellung besteht (ohne kardiovaskuläre Erkrankungen wie HRST, Herzinsuffizienz) oder neurologische Erkrankungen wie Epilepsie, PLMS), auch direkt ambulant behandelt werden.

Die im Autoset-T-Gerät verwendeten Drucksteuerungsalgorithmen wurden von der Fa. ResMed auch in die Nachfolgemodelle „Autoset spirit“ und „Autoset Spirit S8“ übernommen, so dass der Evaluation der Effektivität dieses Algorithmus auch weiterhin Bedeutung zukommt.

2 Material

Die Untersuchungen erfolgten in dem Schlaflabor des Florence Nightingale-Krankenhauses der Kaiserswerther Diakonie, einem von der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin akkreditierten Schlafmedizinischen Zentrum unter Einhaltung der von der DGSM geforderten Qualitätsstandards [78] (Einzelzimmer mit mehr als 12qm Größe, Verdunklungsmöglichkeit, Temperierung, ausreichende Lüftung).

2.1 Polysomnographie-Geräte

Die polysomnographischen Messungen wurden mit dem S7000 System der Firma Embla, Island durchgeführt.

Hardware Recording System:

- Embla SX und Embla Recorder (Messeinheit im Patientenzimmer)
- Embla Isolation (Zwischenadapter zum Netzwerk)
- ResControl

Software des Recording- und Auswertesystems:

- Somnologica Studio
 Rescan Software (Version 03.07.007; Launcher Version: 0.2.0.59; Clinical Version: 0.7.0.259)

2.2 Pulsoximeter

Medcare: Oximeter Fingerclip Sensor – 8000AA (Artikelnr.: 1431020)

2.3 Elektroden

Folgende Elektroden wurden verwendet: Ambu^R

- BlueSensor Q; Single Patient Use; REF: Q-00-A/25 (EKG- /Beinelektroden)
- Blue Sensor SE; Single Patient Use; REF: SE-00-S/50 (EMG)

- Neuoroline 720; Single Patient Surface Electrodes; REF: 72015-K/10 (EEG)

2.4 Labor- und Verbrauchsmaterial

- **Flow-Kanülen:**

Intersurgical^R Ltd.-Complete Respiratory Systems; REF: 1161

als Schlauchsystem zur Weiterleitung der Druckschwankungen im Bereich der Nasenlöcher zum elektronischen Drucktransducer des Recording Systems

- Induktionsplethysmographie-Bänder zur Messung der Bewegungen von Thorax und Abdomen

2.5 Fernsteuerung

Die manuelle Titration erfolgte mittels einer Fernbedienung (Rescontrol) die aus dem Überwachungsraum gesteuert wurde.

2.5.1 Automatische Titration mit dem ResMed Autoset-T im APAP-Modus

Für die APAP-Therapie wurde ein Autoset-T-Gerät der Fa. ResMed eingesetzt. Es erlaubt die Speicherung der Therapiedaten (Druck und Leckage jeweils im Median, 95 ste Perzentile und Maximalwerten sowie dem AHI, AI und HI) und Compliancedaten (Nutzungsstunden) über einen Zeitraum von 200 Tagen [79]. Die Therapiekontrolle und Langzeitbetreuung ist somit in ambulanter Form durch die Gerätedaten-Auslesung mittels Computer möglich.

Das Autoset-T-Gerät verfügt über eine zwischen 4 und 20 cm H₂O eingrenzbbare Druckspanne. Der Drucksteuerungsalgorithmus wurde von der Fa. ResMed entwickelt und konnte nicht geändert werden.

Der Titrationsalgorithmus des Autoset-T APAP-Gerätes der Firma ResMed beruht auf der Annahme, dass sich der kollabierende Oropharynx wie ein Starling Resistor verhält [80] und hierin die Hauptursache der Obstruktionen zu sehen ist. Nach

Herstellerangaben erfolgt eine Druckerhöhung vom Grunddruck (4 cm H_2O) in 0,3 cm H_2O Schritten abhängig vom Schweregrad der Obstruktion. Als Stellgrößen der Drucktitration dienen Flattening, Schnarchen und Obstruktionen, die anhand des Fluss-Signals vom Gerät erkannt werden. Die Quantifizierung der Abflachung des Atemflusses und Einteilung in die obigen Ereignisse erfolgt mittels des Flattening-Index, wobei folgende Abstufungen unterschieden werden:

FI	Status
0	vollständiger Verschluss
< 0,05	schwere UARS
< 0,1	starke UARS
< 0,15	signifikante UARS
> 0,2	Normalatmung im Schlaf
> 0,3	Normalatmung wach

Tabelle 2: Abstufungen des Flattening –Index des Autoset T Gerätes [82]

Dieser Flattening-Index wird rechnerisch aus der Differenz des Integrals der Flusskurve des gegenwärtigen Atemzuges und des Mittelwertes der Integrale der vorangegangenen fünf Atemzüge (mean flow) errechnet. Der Druck wird durch das Gerät ab einem FI von < 0,15 um 0.3 cm H_2O gesteigert je 0,01 Flattening-Index (FI). Eine Drucksenkung erfolgt ab FI > 0,15 in einer Zeitspanne von 20 Minuten. Es soll damit kontinuierlich der Druck an die gegenwärtigen Bedürfnisse angepasst und eine Druck-Übersorgung zu den meisten Zeitpunkten verhindert werden.

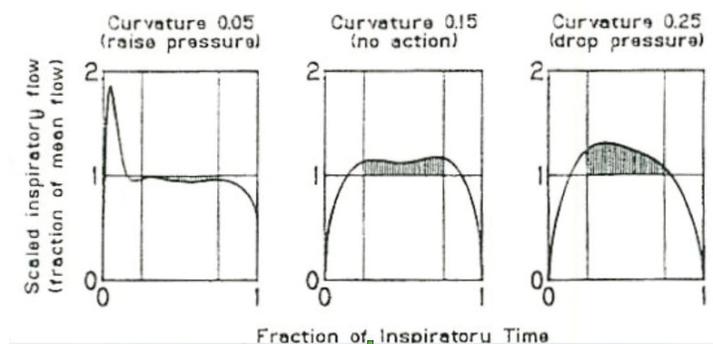


Abb. 3: Flußkurvenbeispiele nach Montserrat [82]

Bei der Berechnung der Mittelwerte der einzelnen Atemzüge wird zur

Artefaktvermeidung das erste und letzte Viertel außen vor gelassen.

Die letztendliche Reaktion des Gerätes auf verschiedene Flusskurven ist den zwei nachstehenden, beispielhaften Abbildungen zu entnehmen:

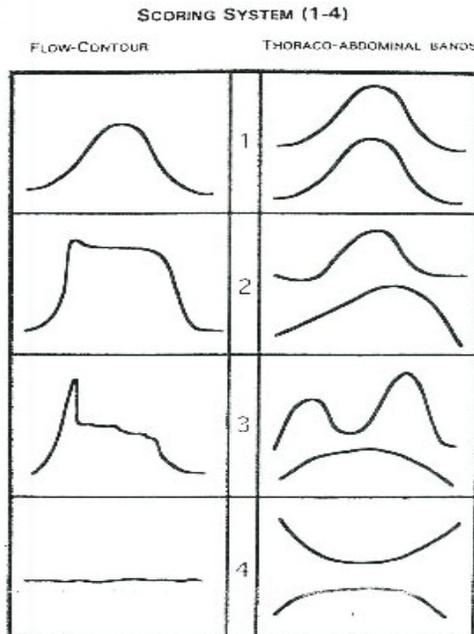


Figure 7. Definitions for qualitative variables and the score assigned to them. Inspiratory flow contour (upward direction) is classified as: 1 = well-contoured; 2 = partially limited; 3 = severely limited; 4 = no flow. The degree of thoracoabdominal motion paradox is classified as: 1 = no paradox; 2 = slight partial paradox; 3 = partial paradox; and 4 = complete paradox.

Abb. 4: Reaktion des Autoset T-Gerätes auf Flußkurvenabflachungen nach Montserrat [82]

3 Methoden

3.1 Kardiorespiratorische Polysomnographie (KRPSG) nach DGSM-Standard

Die polysomnographischen Untersuchungen im Rahmen der vorliegenden Studie folgten dem von der DGSM angeregten, standardisierten Ablauf aus:

- a) Aufklärung, Anamnese und Untersuchung
- b) Vorbereitung des Patienten, Kleben der Elektroden und Anbringen der übrigen Messfühler
- c) Überwachung und eigentliche Messung während des Schlafes
- d) Auswertung der Schlafdaten

Dabei wurden die Patienten am Vormittag unter Verwendung eines standardisierten Anamnese-Fragebogens aufgenommen und körperlich untersucht. Gleichzeitig fand auch die Aufklärung über den weiteren Verlauf und die Messungen statt. Tagsüber konnten die Fragebögen ausgefüllt werden, und die Patienten konnten sich mit den Räumlichkeiten vertraut machen. Die Patienten sollten während des gesamten Aufenthalts ihre alltäglichen Bewegungsgewohnheiten beibehalten und sich im Krankenhausgelände bewegen. Die Vormedikation wurde fortgeführt.

Folgende Parameter wurden für die Polysomnographie abgeleitet:

- EEG (Elektroencephalographie). Nach den Empfehlungen von Rechtschaffen und Kales [5] wurden zwei EEG Ableitungen an den Positionen C3 und C4 jeweils zu der kontralateralen Referenz A2 und A1 abgeleitet.
- EOG (Elekrookulogramm) Um auch den Traumschlaf vom Nichttraumschlaf und dem Wachzustand besser abgrenzen zu können, werden zusätzlich die Augenbewegungen durch je 2 horizontal versetzte Elektroden abgeleitet
- EMG der Kinnmuskulatur (Muskulus digastricus anterior) zur Mitbeurteilung der Schlafstadien, der Arousals und Kaubewegungen
- EMG des M. tibialis anterior beider Beine

- Thorakale und abdominelle Atmungsexkursionen als Zeichen einer Atmungsanstrengung mittels Induktionsplethysmographie
- Einkanal-EKG
- Pulsoximetrie am Finger
- Nasale Staudruckmessung mittels Nasenkanüle in der Erstdiagnostiknacht N1
- Flowmessung während der Therapienächte mittels Pneumoflow-System (Pneumotachograph) der Fa. MAP/ResMed.
- Die Schnarchgeräusche wurden mittels Larynxmikrofon aufgezeichnet.
- Die Körperlageposition wurde mit einem separaten Lagesensor am Abdomen erfasst.

Die Klebung der Ableitungselektroden erfolgte in mehreren Schritten:

Zunächst wurde die Klebestelle mit Peeling-Paste abgerieben, dann entfettet und mit Kontaktgel versehen. Schließlich wurden die selbstklebenden Einmal-Elektroden appliziert.

Nach der erfolgreichen Biosignaleichung wurde der Patient in der Nacht von examinierten Krankenpflegern und MTAs mittels Infrarotkamera beobachtet und die Signalqualität fortlaufend überwacht.

Begleitend fertigten die Nachtwachen ein ausführliches Nachtprotokoll an, welches unter anderem nächtliche Medikamentengaben und Maskenbeschwerden des Patienten umfasste. Während der gesamten Nacht war für einen möglichen Notfall ein Arzt rufbereit.

Die Auswertung der Polysomnographien erfolgte durch einen DGSM akkreditierten Somnologen nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [5] computergestützt visuell in 30 Sekunden.

Durch Roehrs konnte gezeigt werden, dass für die Ausprägung der Tagesschläfrigkeit als Leitsyndrom der OSA die Erhöhung des Arousal Index und die damit verbundene Schlaffragmentierung bedeutsamer als die nächtliche Sauerstoffsättigung ist [83]. Der

Erfassung respiratorisch induzierter Arousals kommt daher besondere Bedeutung bei der Effektivitätsbeurteilung einer CPAP-Therapie zu, sodass diese polysomnographisch in der vorliegenden Arbeit mit erfasst wurden.

Die Auswertung der Arousals erfolgte nach den Kriterien der ASDA Task Force [84].

Die Ableitung und Auswertung der kardiorespiratorischen Parameter erfolgte konform mit den Empfehlungen der DGSM [85].

3.2 Patientenkollektiv

Die vorliegenden Studiendaten wurden im Untersuchungszeitraum von Juni 2001 bis Juli 2003 erhoben.

Die Patientengruppe rekrutierte sich aus Patienten, welche von Pneumologen und HNO-Ärzten im Großraum Düsseldorf mittels ambulantem Schlaf-Apnoe-Monitorings im Rahmen der Bewertung von neuen Untersuchungs- und Behandlungsverfahren (BUB) Stufendiagnostik zur Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen voruntersucht worden waren und bei denen die Verdachtsdiagnose eines Schlaf-Apnoe-Syndroms gestellt worden war. Alle Patienten, die in der polysomnographischen Erstdiagnostiknacht im Schlaflabor einen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von $\geq 20/h$ aufwiesen und die vorab definierten u. g. Einschlusskriterien erfüllten, wurden zu der Teilnahme an der Studie eingeladen.

Die Teilnahme an der Studie war mit keinen finanziellen Kosten für die Teilnehmer verbunden. Diese wurden ebenfalls über Datenschutzaspekte aufgeklärt und darauf hingewiesen, dass ein Widerruf der Teilnahme zu jedem Zeitpunkt ohne negative Sanktionen für die Behandlung möglich war.

Alle im Rahmen der Stufendiagnostik für geeignet befundenen Patienten erhielten eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie, die von insgesamt 78 Patienten nach detaillierter Aufklärung unterschrieben wurde, und die damit an der Studie teilnehmen konnten.

3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Aufgrund der in höherem Alter als Folge von Begleiterkrankungen häufiger auftretenden zentralen Apnoen wurde eine grundsätzliche Altersbeschränkung von ≤ 80 Jahren festgesetzt sowie als Altersuntergrenze ≥ 18 Jahre.

Eingeschlossen wurden konsekutiv alle Patienten, die ins Schlaflabor zu einer positive airway pressure (PAP)-Therapieeinleitung eingewiesen wurden, in der diagnostischen Polysomnographie einen Gesamt - AHI ≥ 20 zeigten, an der Studie teilnehmen wollten und keine Ausschlusskriterien aufwiesen. Patienten mit einem zentralen AHI von >5 wurden nicht in die Studie aufgenommen um die Fragestellungen auf die obstruktive Schlafapnoe zu begrenzen und ein homogeneres Krankheitsbild zu untersuchen. Zur effektiven Therapie zentraler Apnoen wäre zudem u. U. die Einleitung einer BILEVEL ST-Therapie notwendig geworden. Ein entsprechender Modus war in dem verwendeten Autoset-T-Gerät nicht vorhanden.

Ausschlusskriterien waren unzureichende deutsche Sprachkenntnisse, Schwangerschaft, bekannte Insomnie oder Sedativa-Einnahme sowie behandlungsbedürftige pulmonale sowie kardiale Begleiterkrankungen, welche durch Bodyplethysmographie, Spirometrie und Blutgasanalyse sowie Echokardiographie, Ruhe-EKG und Ergometrie diagnostiziert wurden.

Des Weiteren wurden Patienten ausgeschlossen, welche in der HNO-ärztlichen Voruntersuchung eine Therapie-Empfehlung zu einem primären oder adjuvanten operativen Eingriff bekommen hatten (z. B. zur Tonsillektomie oder Uvulo-Palato-Pharyngoplastik bei Tonsillen- und/ oder Uvulahypertrophie).

Da bei ca. 45% der Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung eine arterielle Hypertonie vorliegt, stellte diese kein grundsätzliches Kriterium für einen Studienausschluss dar. Lediglich Patienten mit nicht ausreichend eingestellter arterieller Hypertonie wurden nicht aufgenommen.

Die Studie nimmt für die Zeitspanne der ersten drei Monate Bezug auf 60 therapierte

Patienten (9 Frauen, 51 Männer).

Die anfänglich 78 Patienten verringerten sich durch das Ausscheiden von 18 Personen aufgrund nachfolgender Konditionen: In der „run in“- Phase wegen Therapieinakzeptanz (5), schwere Erkrankung unabhängig von der Therapie (1), bei Wiedervorstellung nach 6 Wochen Gerätedefekt (1) und unter Therapie auftretende Ein- und Durchschlafstörungen (4), nach 12 Wochen Inakzeptanz des Moduswechsels (4), Sonstiges (3). Die Rate der Studienteilnehmer, die die Studie nicht vollständig beendet haben, betrug damit rund 23%.

Im Anschluss an die Untersuchungen im Rahmen der Studie erfolgte die definitive langzeittherapeutische Verordnung der Geräte. Der Modus für die Dauertherapie wurde so eingestellt, wie der Patient es im Abschlussgespräch wünschte, sofern dies auch medizinisch vertretbar war.

3.3 Anthropometrische Charakterisierung des Studienkollektivs (Altersverteilung, Geschlechtsverteilung, BMI, ESS, AHI) bei Erstdiagnostik

3.3.1 Altersverteilung

Das Alter der Patienten lag zwischen 31 und 78 Jahren, das mittlere Alter bei 54,6 Jahren (Standardabweichung: 9,16). Die folgende Abb. 5 veranschaulicht die Altersverteilung.

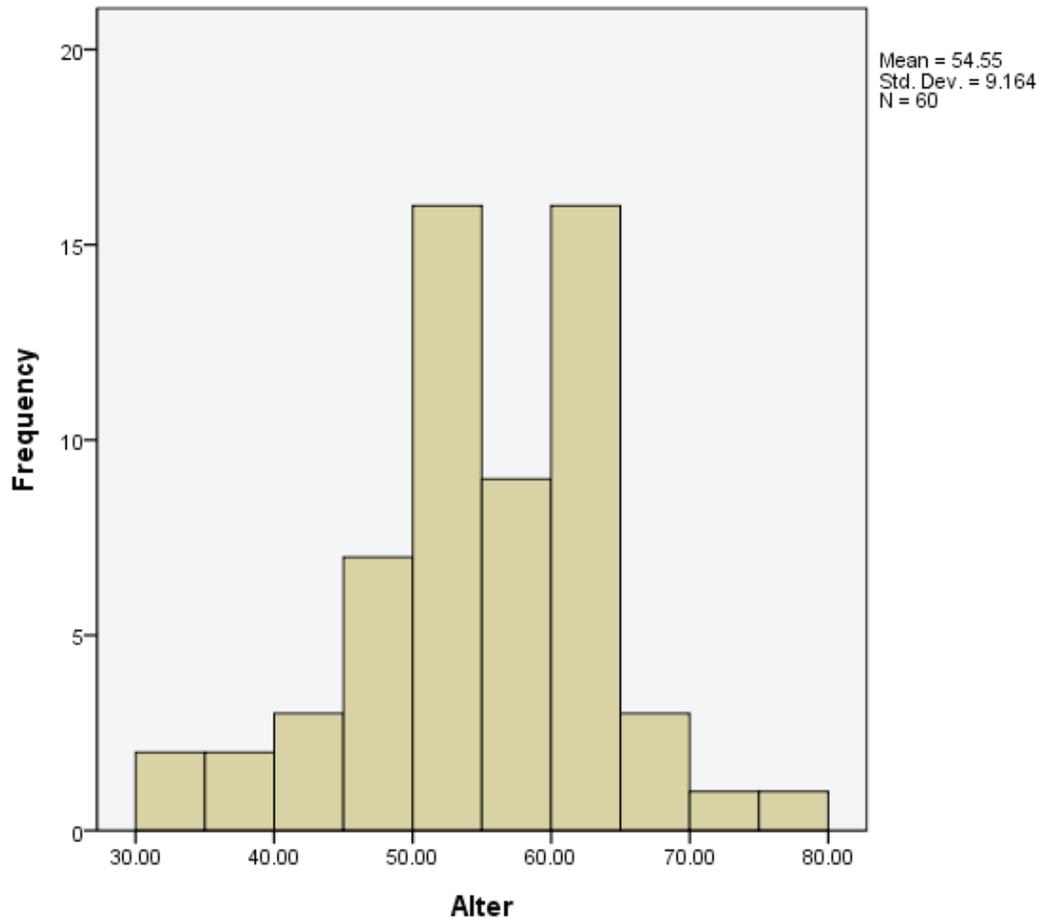


Abb. 5: Altersverteilung des Studienkollektivs in 5 Jahresintervallen

3.3.2 Geschlechtsverteilung

In die Studie wurden 51 Männer (84,7%) und 9 Frauen (15,3%) eingeschlossen. Dieses Verhältnis spiegelt die Geschlechterverteilung der Patienten in unserem Schlaflabor wieder. Gegenüber der epidemiologischen Studie von T. Young [11], welche ein Verhältnis von Männern zu Frauen von 2:1 zeigte, sind Frauen allerdings unterrepräsentiert. Neben der Selektion durch die zuweisenden Ärzte liegt eine weitere Ursache möglicherweise im Einschlusskriterium $AHI \geq 20$. Bei Frauen finden sich häufiger leichte Apnoeausprägungen mit geringerem AHI.

3.3.3 Body-Mass-Index (BMI)

Der Body-Mass-Index eignet sich als Maßzahl für die Bewertung des Körpergewichts eines Menschen in Bezug zu seiner Größe und wird mit $\text{kg Körpergewicht}/\text{m}^2$ Körpergröße² angegeben. Das Normalgewicht eines Menschen liegt zwischen 18,5 und 24,99 kg/m^2 . Mit einem mittleren BMI von 32,33 und einer Standardabweichung von 6,2 zeigte sich konform zu epidemiologischen Daten ein adipöses Patientenkollektiv. Gemäß der WHO-Definition zur Adipositas [86] liegt bei einem BMI >30 und <35 eine Adipositas Grad I vor. Die Verteilung des BMI im untersuchten Patientenkollektiv ist aus Abb. 6 ersichtlich:

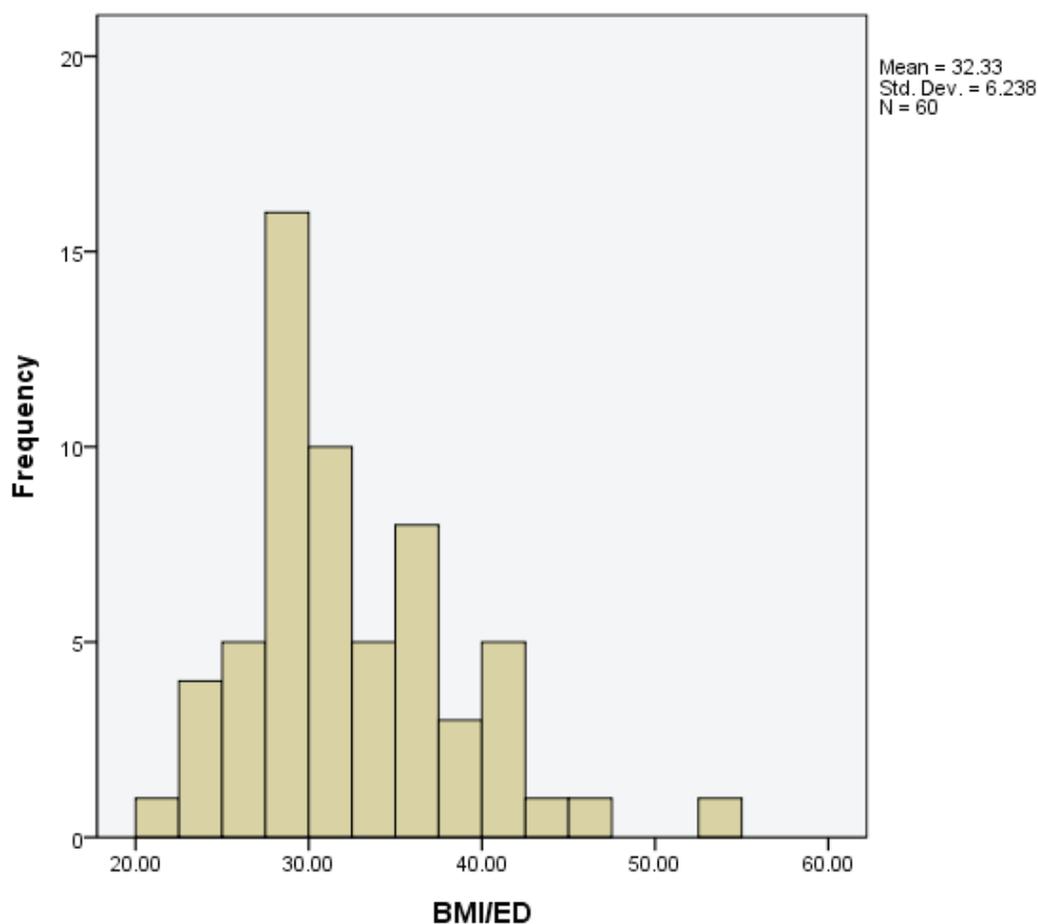


Abb. 6: Verteilung des BMI beim untersuchten Patientenkollektivs

Nach Literaturangaben [20,21,17] besteht häufig eine Korrelation zwischen der AHI

Ausprägung zum BMI. In dem untersuchten Kollektiv konnte diese Beziehung nicht reproduziert werden. Dieses ist vermutlich durch die Vorauswahl der Patienten mit Festlegung auf einen AHI ≥ 20 der Fall sowie durch das im Schlaflabor zur Untersuchung angemeldete überwiegend männliche und adipöse Patientenkollektiv. Die Abb. 7 zeigt die Korrelation des BMI mit dem AHI der untersuchten Patienten bei Studieneinschluß:

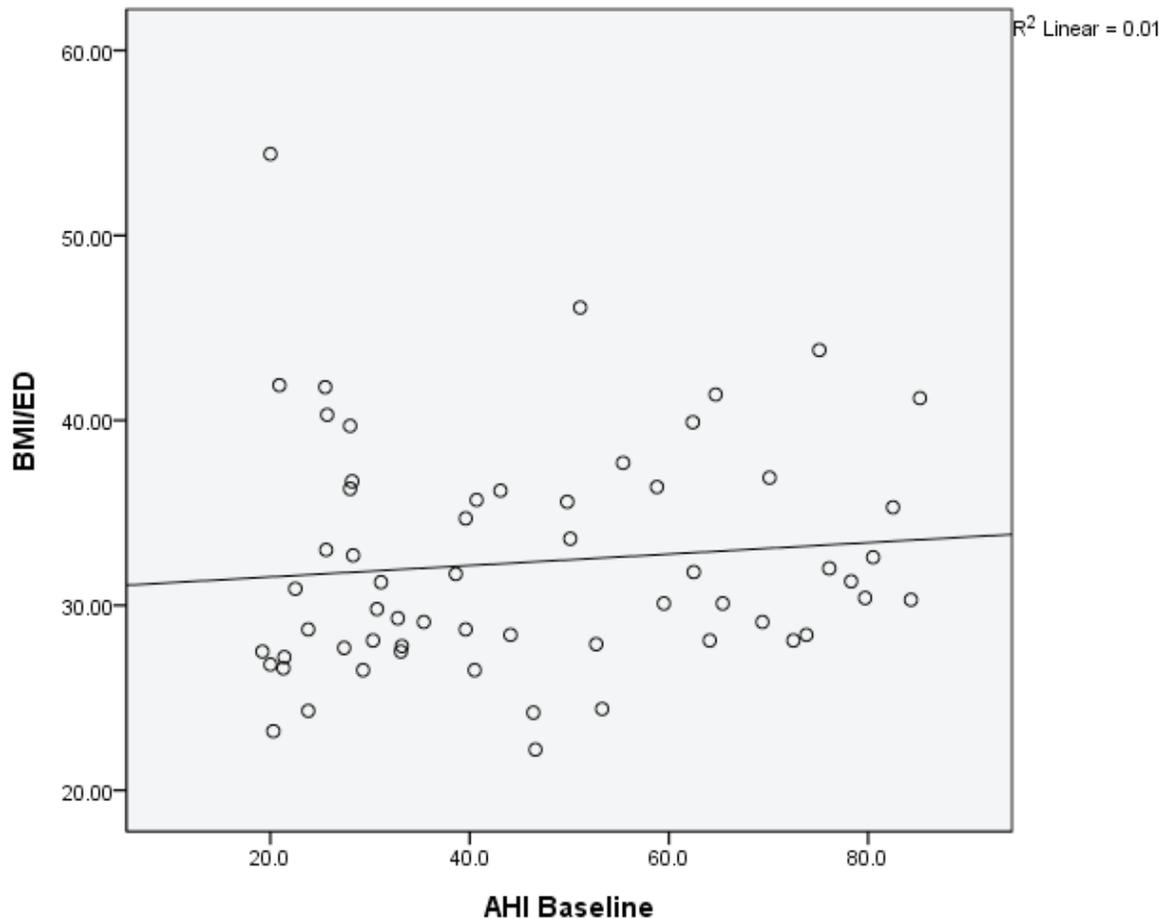


Abb. 7: Korrelation des BMI und AHI bei Studieneinschluß

3.3.4 Epworth Sleepiness Scale- Score als Methode zur Erfassung der subjektiven Tagesschläfrigkeit und Schlafqualität

Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)

Dieser Test quantifiziert auf einfache Weise die explizite Einschlafneigung des Patienten

in Alltagssituationen. Er wurde 1991 durch Johns [87] validiert und wird in unserem Schlaflabor routinemäßig bei allen Patienten mit SBAS angewendet.

In Bezug auf acht Alltagssituationen werden die Patienten auf ihre Wahrscheinlichkeit zum Einschlafen hin befragt. Diese Wahrscheinlichkeit wird abgestuft eingeschätzt von 0 = gar nicht bis 3 = hoch. Durch Addition der Einzelbewertungen zu einem Gesamtscore zwischen 0 und 24 wird eine Einschätzung der Schlafatenz möglich.

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnostik-Nacht betrug der niedrigste Epworth- Sleepiness-Scale (ESS)-Wert bei 1, der höchste bei 24. Die folgende Abbildung veranschaulicht die ESS-Wert-Verteilung bei Studieneinschluß.

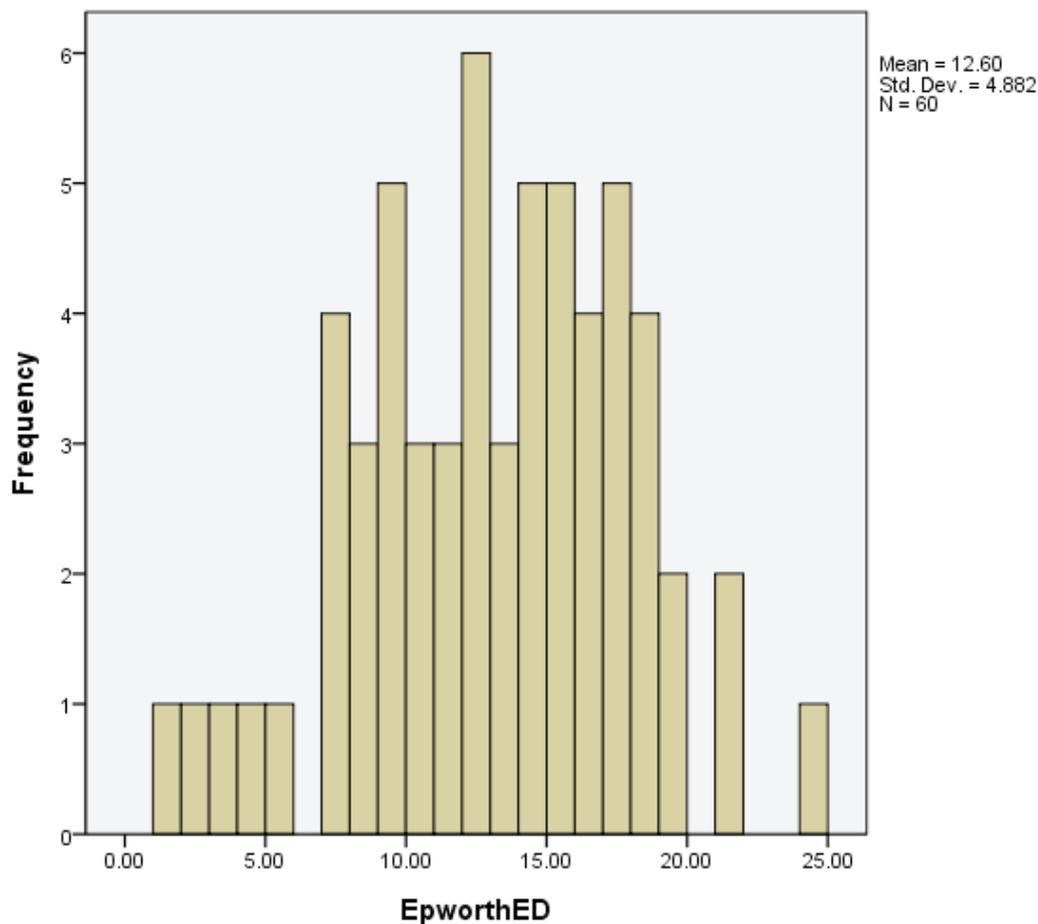


Abb. 8: Ess-Score Verteilung des Studienkollektivs bei Studieneinschluß

Der mittlere ESS-Score Wert des Patientenkollektivs lag bei Studieneinschluss bei 12,6 Punkten mit einer Standardabweichung von 4,9 Punkten. Damit lag gegenüber der Normalbevölkerung [87] ein deutlich erhöhter Schläfrigkeitsscore vor. Für Patienten mit einer mittel- schwergradigen OSA ist dieser Ausgangswert typisch. Die Tabelle 3 zeigt die Verteilung des ESS-Wertes zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses:

EpworthED			
Mean	Median	Percentile 25	Percentile 75
12.60	13.00	9.00	16.00

Tabelle 3: Verteilung des ESS-Wertes bei Studieneinschluß

3.3.5 Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI)

Der AHI gibt die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit an (events/h). Aus der Abb. 9 ist die Verteilung der AHI-Werte zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses ersichtlich:

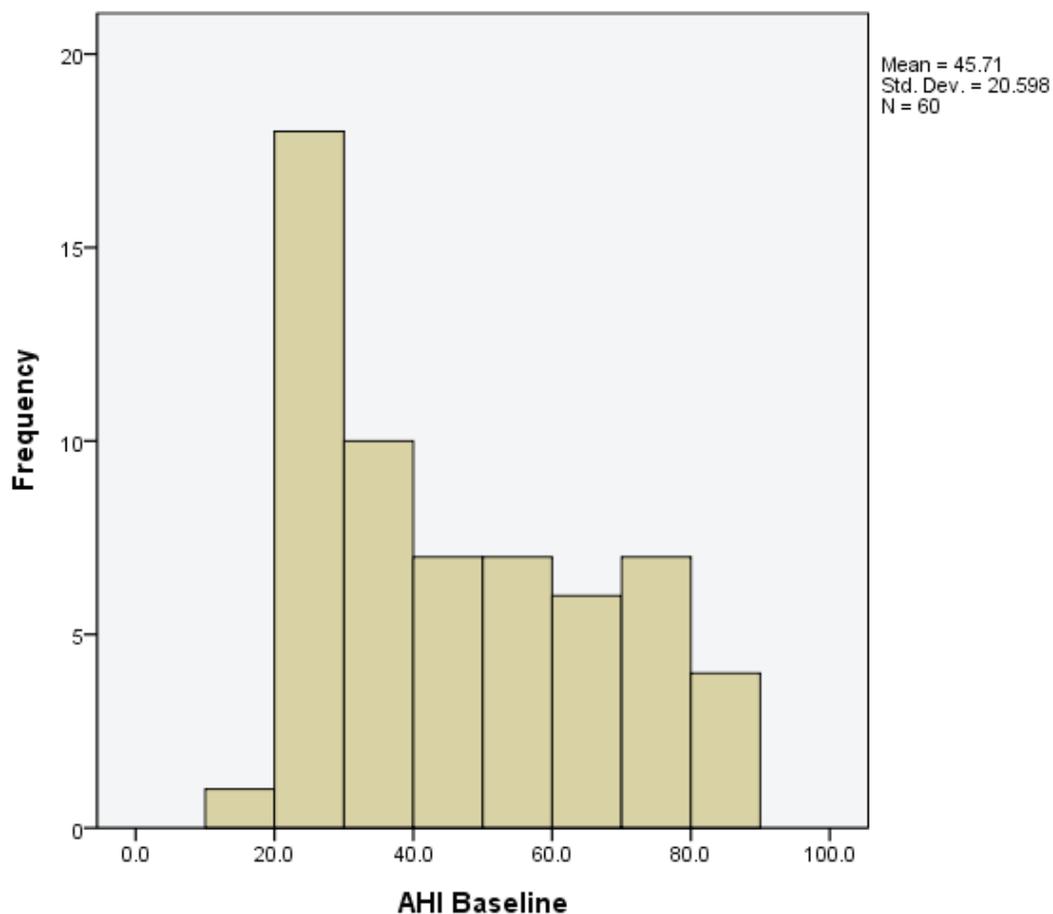


Abb. 9: Verteilung der AHI-Werte in 10 er Intervallen bei Studieneinschluß.

Der mittlere AHI lag bei 45,7/h mit einer Standardabweichung von 20,59/h.

68,3% des Kollektivs hatte bei Baseline einen AHI \geq 30/h.

Damit weist das Studienkollektiv eine überwiegend schwergradige OSA auf.

3.4 Studienprotokoll

Das Studiendesign wurde mit dem Institut für Statistik in der Medizin der Heinrich Heine Universität Düsseldorf unter Leitung von Herrn Prof. Mau abgestimmt. Es wurde ein prospektives, randomisiertes und einfach-verblindetes cross-over Design gewählt.

Die Daten wurden im Rahmen eines Drittmittelprojektes mit der Firma ResMed,

Deutschland erhoben.

Da der CPAP-Modus die derzeitige Standardtherapie darstellte und zu dem APAP-Modus bereits Veröffentlichungen vorlagen, welche auf günstige Effekte in Bezug auf Reduktion der durchschnittlichen Druckhöhe und Verbesserung der Compliance schließen ließen, ohne dass dabei zusätzliche Komplikationen zu erwarten (siehe 1.8.3) waren, wurden von der klinikinternen Ethikkommission keine ethischen Bedenken gegen dieses klinische Studienprotokoll geäußert. Die Teilnehmer wurden zudem umfassend mündlich und schriftlich über die Studiendurchführung aufgeklärt und erklärten alle schriftlich ihr Einverständnis. Die Studie wurde im Protocol Registration System „ClinicalTrials.gov“ registriert (NCT01303198).

Randomisierung:

Die zum Zeitpunkt T1 und T3 zu treffende Entscheidung, ob die Therapie im APAP- oder CPAP- Modus fortzusetzen war, wurde durch Würfeln gefällt. Hierbei führten gerade Ziffern (2, 4, 6) zu einer CPAP-, ungerade Zahlen (1, 3, 5) zu einer APAP- Einstellung.

Die Abb. 10 zeigt das Studienprotokoll mit dem zeitlichen Ablauf der jeweiligen Untersuchungen:

Zeitpunkt	Standardisierte Aktion	Prozedur der cross over Gruppe
T0 1. Nacht	Polysomnographie (PSG) - Erstdiagnostik	Idem
Folgender Tag	bei $AHI > 20/h$, Erfüllung der Einschluß- und Ausschlußkriterien, Studienaufklärung und Einschluß. Fragebögen: ESS, PSQI, QoL Randomisierung	Idem
T1 2. Nacht	Manuelle Drucktitration (30 Patienten) ab 5 mbar unter PSG	Autoset-Titration 4-20 mbar (30 Patienten) unter PSG
T2 3. Nacht	Autoset-Titration 4-20 mbar unter PSG	Manuelle Drucktitration (30 Patienten) ab 5 mbar unter PSG
T3	Am Vormittag nach Nacht 3 Entlassung nach Hause nach Geräteerklärung. Erneute Randomisierung für den ersten häuslichen Therapiemodus	Idem
Tag 4-11 Run in Phase	Therapie im APAP- Modus. (nicht in Statistik übernommen) Tag 4-11: bei Problemen Wiedervorstellung im Schlaflabor, ggf. Maskenkorrektur und Warmluftbefeuchter-Ausgabe	Therapie im CPAP-Modus Run in Phase (nicht in Statistik übernommen) Tag 4-11: bei Problemen Wiedervorstellung im Schlaflabor, ggf. Maskenkorrektur und Warmluftbefeuchter-Ausgabe
T4 nach 7 Wochen Therapie (1 W run in + 6 W Therapie)	Nach 7-wöchiger Therapie ambulante WV; Modus-Wechsel und Gerätedatenauslesung	Idem
	Fragebögen: ESS, PSQI, QoL	Idem
T5 nach Woche 13	Nach run in Phase und anschließender 13-wöchiger Therapie PSG- Kontrollnacht unter manuell ermitteltem CPAP aus T1/T2 und Autoset Datenauslesung	Idem
	Fragebögen: ESS, PSQI, QoL	
T6 Folgetag nach T5	Abschlussgespräch: Entscheidung über definitive Therapie, Drücke und Geräteverordnung	

Abb. 10: Studienprotokoll mit dem zeitlichen Ablauf der jeweiligen Untersuchungen

T3: Durch die einwöchige Run-in-Phase, welche in beiden Gruppen nicht in die Statistik aufgenommen wurde, wurden Probleme mit einem schlechten Maskensitz durch Druckstellen oder zu hohe Leckagen reduziert. Mit Beginn der Therapiephase verfügte jeder Patient über eine ausreichend angepasste Maske und ggf. über einen Warmluftbefeuchter. Da insbesondere durch Mundatmung eine hohe Leckage auftreten kann und hieraus Schleimhaut- Austrocknung und Therapieineffektivität durch Druckverlust resultiert, sollte dieser Störfaktor minimiert werden. Patienten mit Luftleckagen von mehr als 26l/min wurden daher auf eine Full-Face-Maske umgestellt. Jeder Patient, der über eine Austrocknung oder Unterkühlung von Mund oder Rachenschleimhäute klagte, wurde mit einem Warmluftbefeuchter ausgerüstet.

3.4.1 Studienverlauf

Die tatsächlichen Teilnehmerzahlen sowie die Abbrecheranzahl der jeweiligen Therapiearme der Studie sind aus der nachstehenden Abbildung 11 ersichtlich:

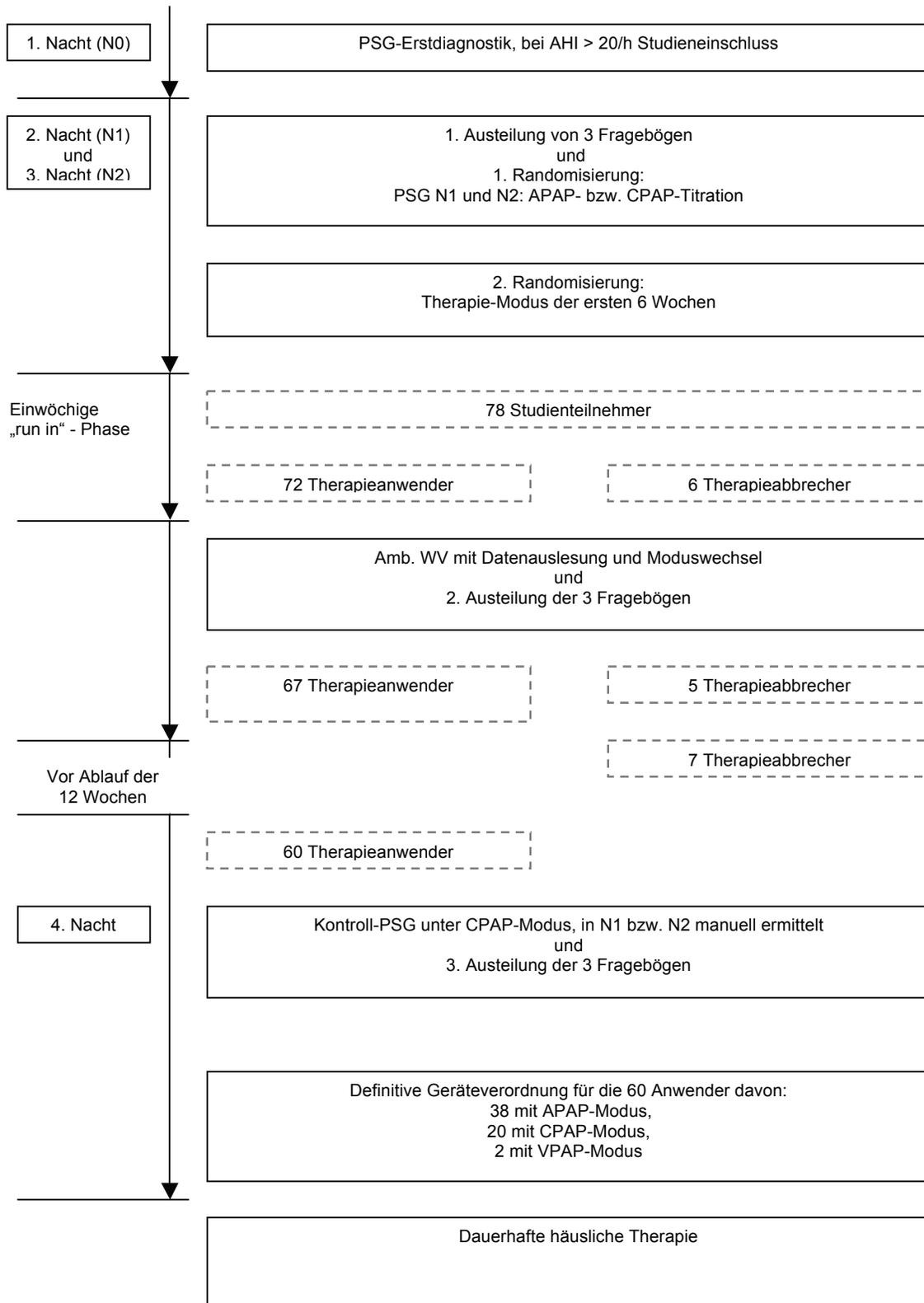


Abb. 11: Studienprotokoll, tatsächliche Teilnehmerzahl und Abbrecherzahl der jeweiligen Therapiearme

Die obigen Abbildungen zeigen, dass im Anschluss an die PSG-Erstdiagnostik die Reihenfolge des nun folgenden Therapieverlaufs randomisiert wurde. Je nach Würfelergbnis (Würfelverfahren: siehe oben) wurde in N2 die automatische (APAP-Modus 4 – 15 mbar) und in N3 die manuelle Titration (CPAP-Titration beginnend bei 5 mbar) durchgeführt oder umgekehrt. Im Anschluss an diese ersten Therapienächte wurde bei auftretender Trockenheit der Mund- und Nasenschleimhäute ein Atemgasanfeuchter verordnet. Die Studienpatienten wurden schriftlich wie auch mündlich ausführlich in die Geräteanwendung unterwiesen. Danach erfolgte durch erneutes Würfeln die Entscheidung, ob in den ersten sechs Therapiewochen der APAP-Modus mit 4-15mbar oder der konstante Therapedruck zu wählen sei, der in der manuellen Titration von N1 bzw. N2 ermittelt wurde.

Die erste Woche nach der Entlassung konnte von den Patienten bei eventuell auftretenden Anwendungsproblemen (zum Beispiel mit der Maske) zur Rücksprache genutzt werden. Diese „run-in“-Phase wurde den sich anschließenden sechs Therapiewochen nicht zugerechnet, um die Validität der Daten durch eventuelle anfängliche Nutzungsschwierigkeiten nicht zu beeinträchtigen.

Nach sechs Wochen der Gerätenutzung wurden ambulant die Gerätedaten ausgelesen und die Fragebögen beantwortet. Hierbei wurde die Umstellung auf den jeweils anderen Modus vorgenommen, mit dem in den sich anschließenden weiteren sechs Wochen therapiert wurde.

13 Wochen nach der Entlassung wurde die stationäre, polysomnographische Untersuchung zur Kontrolle im Schlaflabor vorgenommen (N3) unter dem anfangs manuell titrierten CPAP-Enddruck. Die Beantwortung der Fragebögen bezüglich des zweiten sechs-Wochen-Intervalls der Therapie wie auch die erneute Gerätedatenauslesung wurden im Zuge dessen ausgeführt. Als Abschluss wurde nach erfolgter Kontroll-Polysomnographie in einem ausführlichen Gespräch die endgültig zu wählende Einstellung des Therapiemodus beschlossen. In die Wahl flossen sowohl die objektiv ermittelten Daten der Messungen im Schlaflabor und der Gerätedatenauslesungen wie auch die subjektiven Empfindungen der Studienpatienten

bezüglich der Akzeptanz der Modi mit ein.

Bei zwei (3,3%) Personen wurde ein Wechsel zum variable positive airway pressure (VPAP) -Modus vorgenommen, da eine weitere Druckerhöhung wegen Restapnoen erforderlich wurde und die Reduktion des Ausatemdruckes zur Erhaltung der Therapieakzeptanz erforderlich wurde. Bei diesen beiden Patienten wurde für die Dauertherapie ein VPAP II Gerät verordnet, welches einen Bilevel-Modus (VPAP) erbringen kann. Von den 60 Studienteilnehmern führten 20 (30,0%) die Therapie im CPAP-Modus fort; bei 38 (66,7%) Personen fiel die Wahl auf den APAP-Modus.

Im Rahmen einer weiteren Dissertationsarbeit [88], die die Therapiecompliance und beeinflussende Faktoren sowie die häusliche Therapiephase dieser Studie untersuchte, wurden die Studienteilnehmer im Verlauf der Untersuchung mehrmals um die Beantwortung standardisierter Fragebögen gebeten. Dies erfolgte im Anschluss an die Erstdiagnostik-Nacht N0 sowie nach sechs (ambulant) und nach 12 Wochen (stationär), wobei die Beantwortung der Fragebogen nach deren Erläuterung durch den Arzt selbständig erfolgte. Mitarbeiter des Schlaflabors standen hierbei stets zur Unterstützung im Nebenraum bereit. Die Fragebögen bezogen sich auf Tagesmüdigkeit (Epworth Sleepiness Scale (ESS)), Schlafeffizienz und -Qualität (Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI)) sowie das subjektive Wohlbefinden (Quality of Life-Fragebogen (QoL), vom Bundesverband der Pneumologen).

3.4.2 Polysomnographie und nächtliche Pulsoximetrie

Kardiorespiratorische Polysomnographien im Schlaflabor wurden im Rahmen der Erstdiagnostik, der Therapie-Einstellungsnächte und bei der Kontrollpolysomnographie nach drei Monaten der Therapie vorgenommen. Bei jedem Studienteilnehmer wurden daher 4 Polysomnographien durchgeführt. In die gesamte Studie wurden 78 TN eingeschlossen, bei denen nach der Erstdiagnostiknacht die beiden CPAP- und APAP-Titrationsnächte erfolgten. 60 Teilnehmer schlossen mit der Kontroll-CPAP-Nacht nach 12 wöchiger häuslicher Therapie die Studie vollständig ab. Insgesamt wurden für die Studie 294 Polysomnographien durchgeführt.

Die Auswertung der Polysomnographien erfolgte nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [5].

3.4.3 Manuelle CPAP-Titration

Die Drucktitration erfolgte durch geschulte Nachtwachen (examinierte Krankenpfleger und Krankenschwestern) mit mehrjähriger Erfahrung im Nachtdienst des Schlaflabors. Die Drucksteigerungen erfolgten gemäß eines schriftlich fixierten Titrationsalgorithmus des Schlaflabors in 0,2 cm H₂O Schritten, beginnend bei 5 cm H₂O gemäß dem anliegenden Protokoll. Als Druckstufen sollten immer innerhalb von 30 Sekunden volle Zahlen erreicht werden (5-20 cm H₂O), die Titrationsschritte in 0,2 cm H₂O erfolgten technisch durch die Rescan Einstelleinheit bedingt. Zudem wäre durch die Erhöhung in 1 cm H₂O Stufen evtl. die Auslösung von Weckreaktionen erfolgt. Nach der Druckerhöhung um 1 cm H₂O wurde jeweils mindestens zwei Minuten das neue Druckniveau beibehalten um den Effekt beurteilen zu können, bevor eine weitere Drucksteigerung erfolgte. Die Drucksteigerung sollte so lange erfolgen bis obstruktive Apnoen, obstruktive Hypopnoen und Schnarchgeräusche beseitigt waren. Bei Auftreten zentraler Apnoen erfolgte keine Drucksteigerung. Bei Auftreten von gemischten Apnoen wurde der Druck wie bei obstruktiven Apnoen weiter erhöht.

Dieser Algorithmus fixierte das bis dahin im Schlaflabor im Sinne eines „good clinical practice“ praktizierte Titrationsvorgehen.

Bis September 2011 existierte keine Empfehlung einer Fachgesellschaft bezüglich der Titration im Schlaflabor [89]. Weder zu dem Startdruck noch der Druckstufenhöhe oder den Kriterien für eine Druckerhöhung wurde eine Empfehlung ausgesprochen. Die Art und Weise der Druckerhöhung ist daher oft von den individuellen Erfahrungen der titrierenden Schlaflabormitarbeiter abhängig.

Die durchschnittliche Dauer der manuellen Drucktitration bis zum Erreichen des Enddrucks betrug in dieser Studie 197 Minuten.

3.4.4 APAP-Titration

Zur APAP Titration wurde ausschließlich das Autoset-T Gerät der Fa. ResMed mit folgender Einstellung verwendet:

- APAP-Modus
- Druckspanne 4-20 mbar
- Ausregelzeit/Einschlaframpe (Verzögerungszeit bis das Gerät beginnt auf detektierte Ereignisse zu reagieren): ausgeschaltet

3.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS, Version 11, 2002 sowie SPSS, Version 18, 2009. Hersteller: IBM SPSS, Somers, New York, USA. Aus den Einzeldaten der Experimente wurden zur statistischen Auswertung der Mittelwert und die Standardabweichung errechnet. Zur Untersuchung der Signifikanz der Ergebnisse wurde beim Vergleich zweier Gruppen bei Vorliegen einer Normalverteilung der t-Test für abhängige Stichproben, bei Nichtvorliegen einer Normalverteilung der nicht parametrische Zwei-Stichproben-Test für unverbundene Stichproben nach Mann-Whitney-Wilcoxon durchgeführt. Die Normalverteilungsannahme wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Für die Signifikanzbeurteilung wurde ein p-Wert von $<0,05$ als signifikant bewertet.

4 Ergebnisse

4.1 Vergleich CPAP- versus APAP-Titration im Schlaflabor (N1 zu N2)

Beim Vergleich der Untersuchungsparameter zwischen der manuellen (CPAP) und automatischen Titration im Schlaflabor zeigten sich folgende Ergebnisse:

4.1.1 CPAP Effektivdruck (erreichter Enddruck):

Der CPAP Enddruck, eingestellt gemäß der oben beschriebenen Methodik, rangierte zwischen 5 und 13 mbar und war über das Patientenkollektiv normalverteilt. Der mittlere Enddruck lag bei 8,9 mbar mit einer SD von $\pm 1,9$ mbar.

4.1.2 Maximaldruck in mbar

Die nachfolgende Abb. 12 zeigt die Verteilung der erreichten maximalen Drücke im Autoset-Modus sowie im CPAP-Modus:

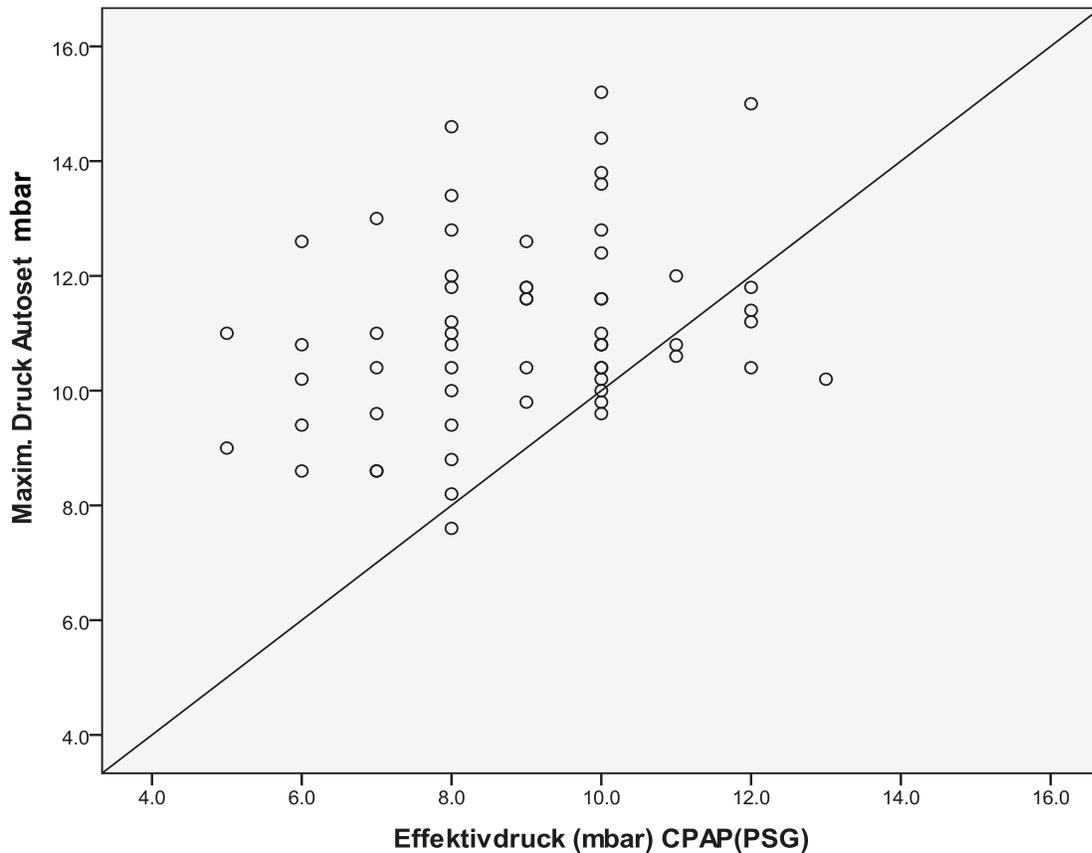


Abb. 12: Graphische Darstellung der maximalen in der CPAP-Titrationsnacht erreichten Drücke und der maximalen in der APAP-Titrationsnacht erreichten Drücke in mbar.

Beurteilung: Der durchschnittliche durch das APAP-Gerät aufgebaute Maximaldruck war mit 11,1 mbar mit einer SD von $\pm 1,7$ signifikant höher als der manuell ermittelte CPAP-Druck mit 8,9 mbar mit einer SD von $\pm 1,9$ ($p=0,023$).

Die Verteilung des 95sten Druckperzentil in mbar sowie des Mediandrucks im Autoset-Modus und CPAP-Modus werden in den folgenden Abbildungen 13 und 14 dargestellt:

4.1.3 95stes Druck-Perzentil in mbar

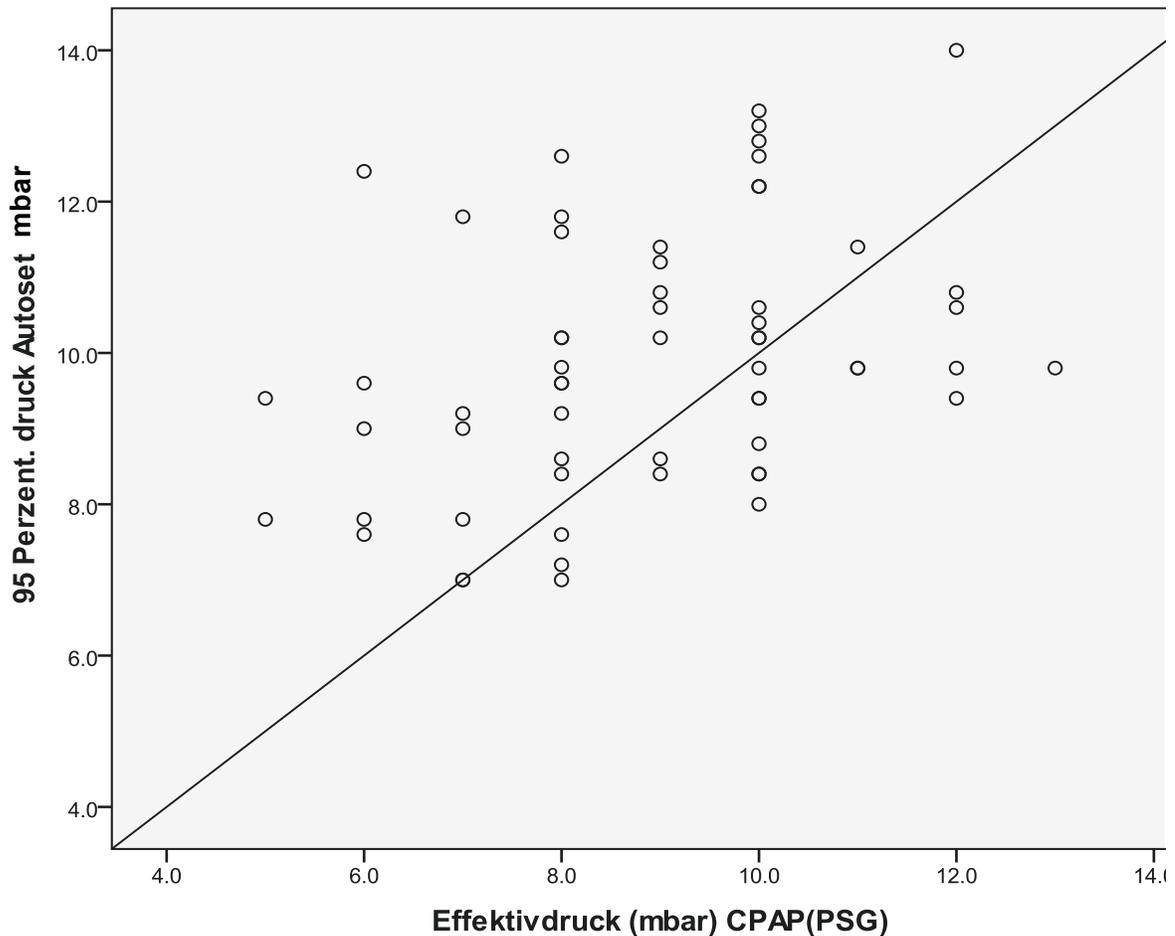


Abb. 13: Graphische Darstellung der Verteilung des 95sten Druckperzentil in der APAP- und CPAP-Titrationsnacht.

Das 95ste Druckperzentil des APAP-Gerätes lag bei 9,9 mbar mit einer SD von $\pm 1,7$. Dieses bedeutet, dass während 5% der Zeit der Therapiedruck über 9,9 mbar lag. Damit war das 95. Druckperzentil unter APAP hoch signifikant ($p=0,004$) höher als der ermittelte effektive CPAP-Druck (8,9 mbar).

4.1.4 Mediandruck in mbar

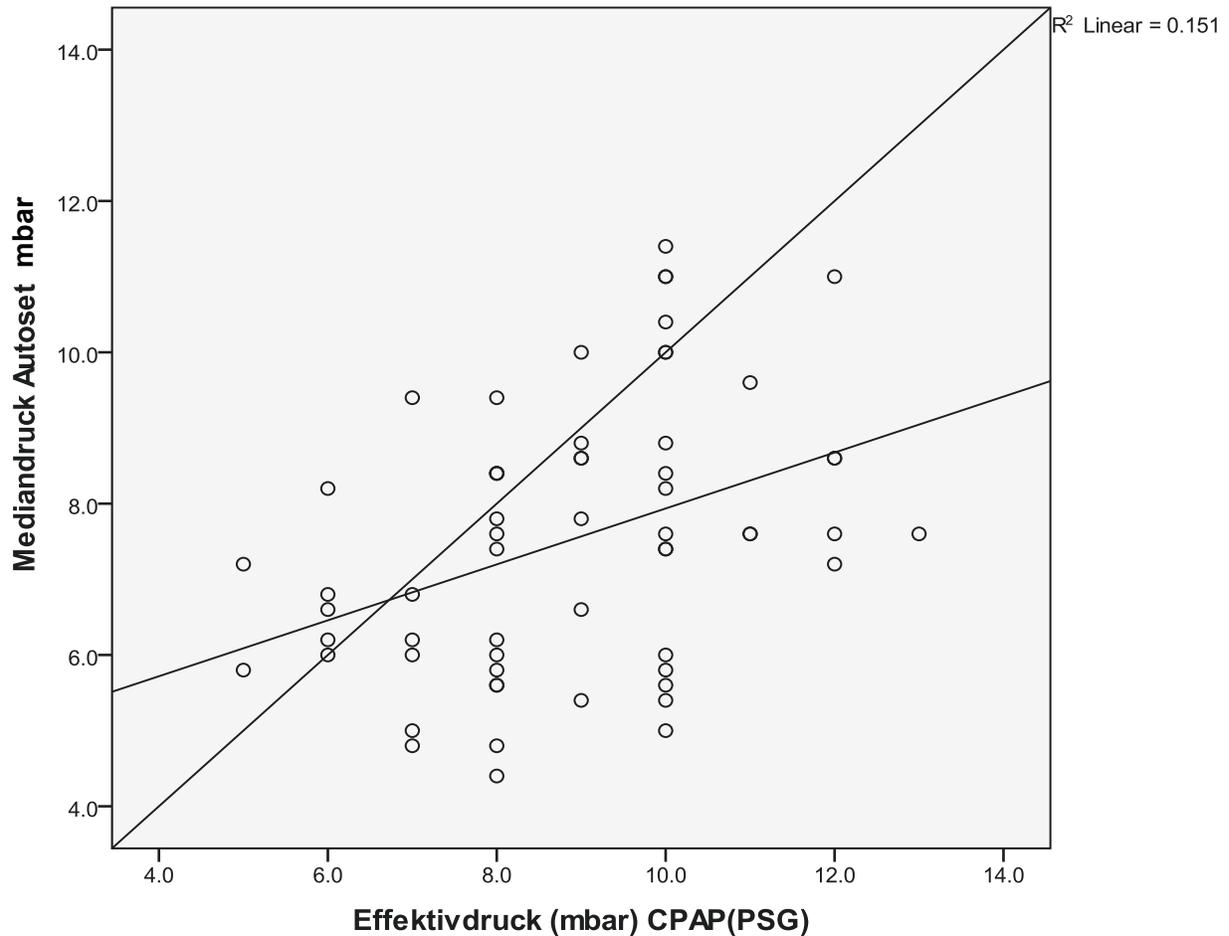


Abb. 14: Verteilung der medianen APAP-Drücke und der effektiven CPAP-Drücke in der Ersttitrationsnacht.

Der mediane Druck während der APAP-Titration war mit 7,5 mbar und einer SD von $\pm 1,8$ hoch signifikant niedriger als der ermittelte effektive CPAP-Druck (8,9 mbar mit einer SD von $\pm 1,9$).

Den Vergleich des in der Ersteinstellungsnacht erreichten effektiven CPAP-Drucks mit den erreichten APAP-Drücken veranschaulicht die Abb. 15:

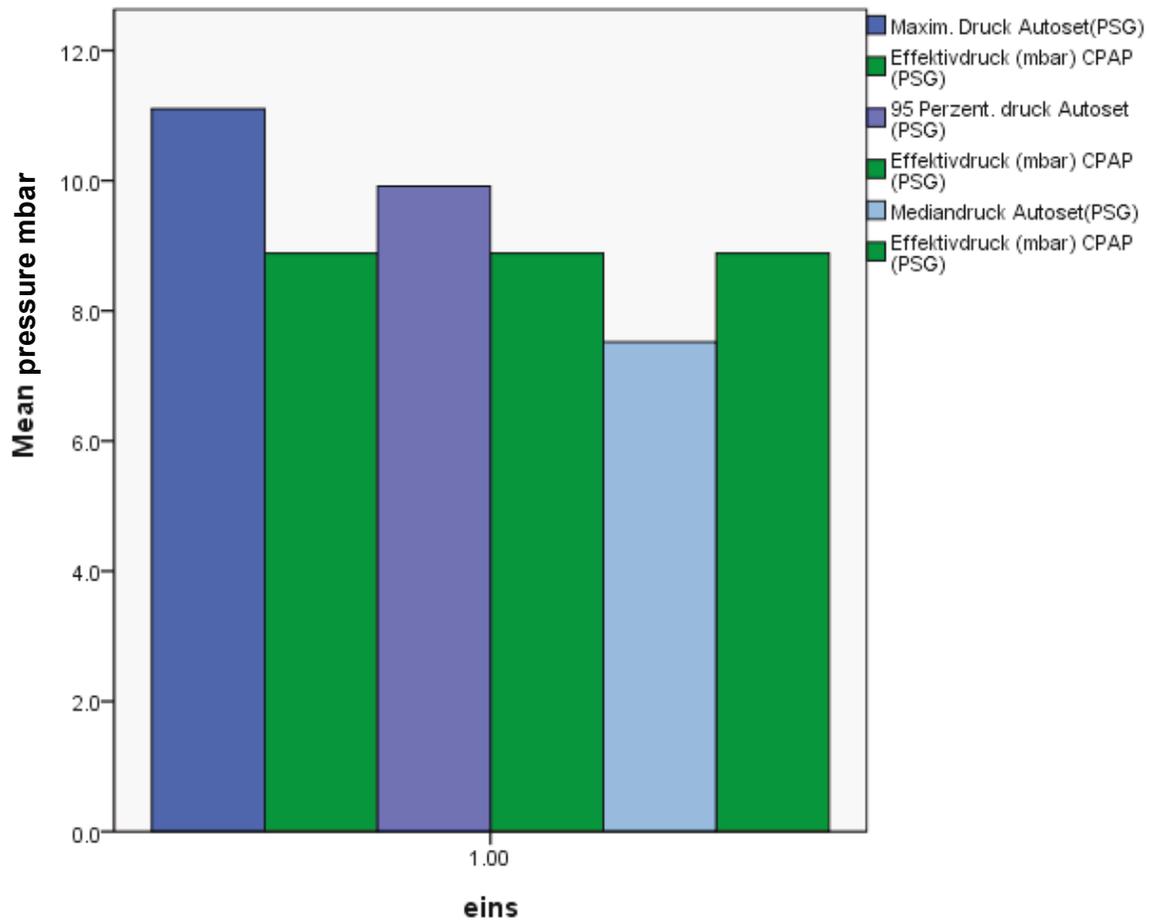


Abb. 15: Vergleich der Druckhöhe in der Ersteinstellungsnacht: erreichter effektiver CPAP-Druck (grün) sowie APAP-Druckwerte (blau).

4.1.5 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Die Effektivität der CPAP-Titrationsnacht gegenüber der APAP-Titrationsnacht in Bezug auf die Apnoe- und Hypopnoe-Häufigkeit werden in der Tabelle 4 gegenübergestellt:

Variable	CPAP-Titration	APAP-Titration	p-Wert
AHI (events/h)	5,65±6,4	5,08±4,8	0,477
AI (Apnoen/h)	1,73±3,7	1,70±2,3	0,953
oAI (obstr. Apnoen/h)	0,98±3,2	0,58±0,9	0,344
HI (Hypopnoen/h)	3,92±4,65	3,38±3,16	0,405

Tabelle 4: Vergleich des AHI, AI, OAI und HI in der CPAP-Titrationsnacht mit der APAP-Titrationsnacht.

Der durchschnittliche AHI der CPAP-Titrationsnacht lag bei 5,65/h mit einer Standardabweichung (SD) von $\pm 6,4/h$ und unterschied sich damit nicht signifikant von dem visuell-manuell bestimmten AHI der APAP-Titrationsnacht. In Dieser lag der AHI bei 5,08/h mit einer SD von $\pm 4,8/h$.

4.1.6 Apnoe-Index

Der mittlere Apnoe-Index der CPAP-Titrationsnacht lag bei 1,73/h mit einer SD von $\pm 3,7/h$. In der Autoset-Titration lag der AI bei 1,7/h mit einer SD von $\pm 2,3/h$.

4.1.7 Obstruktiver Apnoe-Index (ohne zentrale Apnoen)

Der mediane (visuell-manuell bestimmte) rein obstruktive Apnoe-Index (oAI) der Autoset-Titrationsnacht lag bei 0,6/h mit einer SD von $\pm 0,9/h$. Der mediane oAI unter der manuellen CPAP-Titration lag bei 1,0/h mit einer SD von $\pm 3,2/h$.

4.1.8 Hypopnoe-Index

Der mediane, (visuell-manuell bestimmte) Hypopnoe-Index (HI) der Autoset-Titrationsnacht lag bei 3,4/h mit einer SD von $\pm 3,2/h$. Der mediane HI unter der manuellen CPAP-Titration lag bei 3,9/h mit einer SD von $\pm 4,6/h$.

Beurteilung: Weder Apnoeindex (AI) noch rein obstruktiver Apnoeindex (oAI) noch Hypopnoeindex (HI) unterschieden sich signifikant in der Titrationsnacht mit APAP gegenüber CPAP.

4.1.9 Minimale Sauerstoffsättigung

Die minimale Sauerstoffsättigung in der CPAP- und APAP-Titrationsnacht werden aus der Tabelle 5 ersichtlich:

Variable	CPAP-Titration	APAP-Titration	p-Wert
Min SaO ₂ (%)	92,1±2,5	90,6±2,5	0,005
Mittl. SaO ₂ -Entsätt. (%)	2,9±1,1	3,3±1,3	0,015
TST (min)	184,8±101,2	315,8±56,1	0,000
WASO (min)	28,1±37,2	46±38,8	0,06

Tabelle 5: CPAP- vs. APAP-Titrationsnacht

Die mediane minimale Sauerstoffsättigung unter APAP war mit 90,6 % bei einer SD von ±2,5% signifikant niedriger als unter der CPAP-Titration (92,1 % mit einer SD von ±3,8%).

4.1.10 Mittlere Sauerstoffentsättigung

Beurteilung: Der mittlere Sauerstoffsättigungsabfall, der in Folge von Apnoen und Hypopnoen auftritt, lag unter APAP-Titration bei 3,3% (mit SD ± 1,3 %) und damit signifikant höher als unter CPAP-Titration (2,9 % mit SD von ± 1,1 %).

4.1.11 Gesamtschlafzeit (TST)

Die mittlere Gesamtschlafzeit unter Autoset-Titration lag bei 315,8 Minuten (mit SD

±56,1 min.) und war hoch signifikant länger als unter CPAP-Titration (184,8 Minuten mit SD ±101,2 min.).

4.1.12 Nächtliche Wachzeit (wake after sleep onset)

Die nächtliche Wachzeit (Wachzeit nach dem ersten Einschlafen bis zum morgendlichen Erwachen) war unter Autoset-Therapie mit 46 Minuten (SD ±38,8 min.) länger als unter CPAP-Therapie (28,1 Minuten mit einer SD von ±37,2 min.).

4.1.13 Schlafstadien

Der Vergleich der prozentualen Schlafstadienverteilung der CPAP- und APAP-Titrationsnacht wird durch die Tabelle 6 veranschaulicht:

Variable	CPAP-Titration	APAP-Titration	p-Wert
S1 (%)	10,2±13,3	6,5±7,2	0,022
S2 (%)	49,1±14,7	45,1±10,5	0,018
S3 (%)	13,1±10,2	18,9±6,5	0,000
S4 (%)	5,2±8,2	10,2±9,0	0,000
REM (%)	22,3±12,0	19,3±6,5	0,75

Tabelle 6: Schlafstadienvergleich CPAP- vs. APAP-Titrationsnacht

Der prozentuale Anteil an dem Einschlafstadium S1 war unter CPAP-Titration mit 10,2% signifikant gegenüber der APAP-Titration (6,5%) erhöht.

Der prozentuale Anteil am Schlafstadium S2 war unter der CPAP-Titration (49%) signifikant gegenüber der Autoset-Titration mit 45% erhöht.

Der Tiefschlafanteile S3 und S4 waren unter APAP-Titration hoch signifikant größer als unter CPAP-Titration. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den prozentualen REM-Schlafanteil.

4.1.14 Gesamtweckreaktionen (Arousals)

Der Häufigkeit der Gesamtweckreaktionen sowie der respiratorischen Arousals in der CPAP- und APAP-Titrationsnacht stellt die folgende Tabelle 7 gegenüber:

Variable	CPAP-Titration	APAP-Titration	p-Wert
Gesamt-Arousals (events/h)	25,1±15,0	24,9±14,4	0,936
Resp. Arousals (events/h)	4,6±5,2	4,6±4,2	0,994

Tabelle 7: Weckreaktionen in der CPAP- vs. APAP-Titrationsnacht

Die Häufigkeit der Gesamtarousals unterschied sich nicht signifikant zwischen der APAP- und der CPAP-Titration.

4.1.15 Respiratorische Weckreaktionen

Die Häufigkeit respiratorischer Arousals unterschied sich nicht signifikant zwischen APAP- und CPAP-Titration.

4.1.16 Subjektive Tagesschläfrigkeit mittels Epworth Sleepiness Score (ESS)

Die deutliche Absenkung des ESS-Scores nach den Therapienächten gegenüber dem Studieneinschlußzeitpunkt wird durch die nachfolgende Abb. 16 ersichtlich:

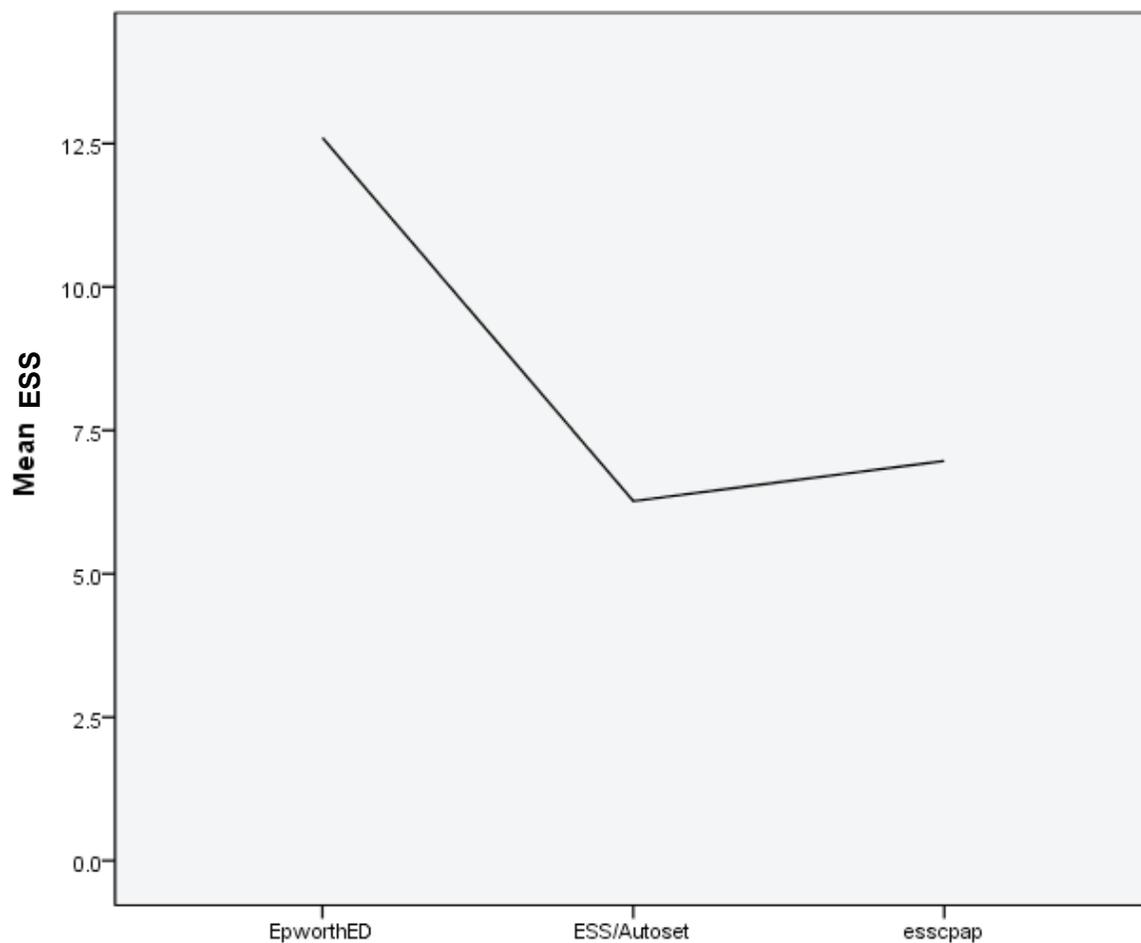


Abb. 16: Vergleich der durchschnittlichen ESS- Werte bei Studieneinschluß (ED), nach der APAP-Therapiephase (ESS/Autoset) und nach der CPAP-Therapiephase (esscpap).

Der Baseline-Wert war signifikant höher als die Werte nach Autoset- und CPAP-Therapie. Der Wert nach Autoset-Therapie war signifikant niedriger als der nach CPAP-Therapie ($p < 0,05$).

4.2 Vergleich CPAP Nacht N1 bzw. N2 versus CPAP-Kontrollnacht

Inwieweit durch eine zweite manuelle CPAP-Titrationsnacht die Effektivität der CPAP-Titration in Bezug auf die Apnoe- und Hypopnoe-Häufigkeit sowie die Sauerstoffsättigung gebessert werden kann zeigen die folgenden Tabellen 8 und 9:

4.2.1 Apnoe-Hypopnoe-Index

Variable	CPAP-Titration	PSG-Kontrolle (N4)	p-Wert
AHI (events/h)	5,65±6,4	4,9±4,5	0,424
oAI (obstr. Apnoen/h)	1,0±3,2	0,5±1,0	0,241

Tabelle 8: AHI und OAI CPAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4) unter CPAP

Der AHI unterschied sich nicht signifikant zwischen der manuellen CPAP Ersttitrationsnacht und der CPAP-Kontrollnacht nach 13 wöchiger Therapie.

4.2.2 Obstruktiver Apnoe-Index

Der OAI unterschied sich nicht signifikant zwischen der CPAP-Ersttitrationsnacht und der CPAP-Kontrollnacht.

4.2.3 Minimale Sauerstoffsättigung

Variable	CPAP-Titration	PSG-Kontrolle (N4)	p-Wert
Min SaO ₂ (%)	92,1±2,5	90,7±3,2	0,004

Mittl. SaO ₂ -Entsätt. (%)	2,9±1,1	3,2±1,1	0,104
TST (min)	184,8±101,2	326,4±63,6	0,000
WASO (min)	28,1±37,2	43,1±32,8	0,06

Tabelle 9: Sauerstoffsättigung, Gesamtschlafzeit und nächtliche Wachzeit in der CPAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4) unter CPAP-Therapie

Die minimale Sauerstoffsättigung in der CPAP-Kontrollnacht war signifikant niedriger als in der CPAP-Titrationsnacht.

4.2.4 Durchschnittliche Sauerstoffentsättigung

Die mediane Sauerstoffentsättigung unterschied sich nicht signifikant zwischen der CPAP-Ersttitrationsnacht und der CPAP-Kontrollnacht.

4.2.5 Gesamtschlafzeit

Die Gesamtschlafzeit in der CPAP-Kontrollnacht nach 13 Wochen häuslicher Therapie war mit 326,4 Minuten mit SD von ±63,6 min. hoch signifikant länger als in der CPAP-Ersteinstellungsnacht (184,8 Minuten mit SD ±101,2min.).

4.2.6 Nächtliche Wachzeit (WASO)

Die nächtliche Wachzeit in Minuten (Zeit nach dem ersten Einschlafen bis zum morgendlichen Aufwachen) war unter der APAP-Titration mit 43,1 Minuten signifikant länger als unter der manuellen CPAP-Titration (28,1 Minuten). Allerdings war auch die Gesamtschlaf (TST) unter APAP-Therapie deutlich länger. In Bezug auf den prozentualen Anteil der nächtlichen Wachzeiten an der Aufzeichnungszeit (TST und WASO) ergab sich folgendes Ergebnis.

Der Anteil der nächtlichen Wachzeit (WASO) war unter APAP- und CPAP-Titration in Bezug auf die Aufzeichnungszeit (WASO+Gesamtschlafzeit) nicht signifikant unterschiedlich.

4.2.7 Schlafstadien

Unterschiede in der prozentualen Schlafstadienzusammensetzung der ersten und zweiten manuellen CPAP-Titrationsnacht werden aus der nachfolgenden Tabelle 10 ersichtlich:

Variable	CPAP-Titration	PSG-Kontrolle (N4)	p-Wert
S1 (%)	10,2±13,3	9,0±7,0	0,27
S2 (%)	49,1±14,7	48,3±12,0	0,78
S3 (%)	13,1±10,2	16,9±7,2	0,007
S4 (%)	5,2±8,2	8,9±7,9	0,012
REM (%)	22,3±12,0	18,2±11,0	0,037

Tabelle 10: Schlafstadien CPAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4) unter CPAP

In Bezug auf die Schlafstadienanteile S1 und S2 bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der CPAP-Ersteinstellungsnacht und der Kontrollnacht.

Die Tiefschlafstadien S3 und S4 nahmen in der Kontrollnacht mit 16,9 % und 8,9% einen signifikant größeren Anteil der TST in Anspruch als in der CPAP-Titrationsnacht (13,1 und 5,2%). Der REM-Schlaf nahm mit 18,2 % einen signifikant kürzeren Anteil an der Kontrollnacht als an der Erstitrationsnacht (22,3%) ein.

Möglicherweise ist der REM-Rebound unter Ersteinstellung hierfür verantwortlich, dieser lag mit 22,3% leicht über dem zu erwartenden altersentsprechenden Normwert.

4.2.8 Gesamtweckreaktionen

Bezüglich der Gesamtweckreaktionen sowie der respiratorisch induzierten

Weckreaktionen zeigte sich die in Tabelle 11 dargestellte Häufigkeit:

Variable	CPAP-Titration	PSG-Kontrolle (N4)	p-Wert
Gesamt-Arousals (events/h)	25,1±15,0	24,2±8,5	0,683
Respiratorische Arousals (events/h)	4,6±5,2	4,1±4,1	0,572

Tabelle 11: Weckreaktionen CPAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4) unter CPAP

Die Gesamtweckreaktionen unterschieden sich nicht signifikant zwischen der CPAP-Ersteinstellungsnacht und der CPAP-Kontrollnacht.

4.2.9 Respiratorische Weckreaktionen

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der CPAP-Ersteinstellungsnacht und der CPAP-Kontrollnacht in Bezug auf die respiratorischen Weckreaktionen.

4.3 Vergleich APAP Nacht N1 bzw. N2 versus CPAP-Kontrollnacht

Auch durch die zweite manuelle CPAP-Einstellungsnacht konnte keine signifikante Verbesserung der Apnoe- oder Hypopnoe-Häufigkeit sowie der minimalen Sauerstoffsättigung und der Gesamtschlafzeit gegenüber der APAP-Einstellungsnacht erreicht werden. Die einzelnen Parameter sind in Tabelle 12 und 13 gegenübergestellt:

Variable	APAP-Titration	PSG-Kontrolle (N4)	p-Wert
AHI (events/h)	5,08±4,8	4,9±4,5	0,810
OAI (obstr. Apnoen/h)	0,58±0,9	0,52±1,0	0,588
HI (Hypopnoen/h)	3.38±3,16	4,1±3,6	0,226

Tabelle 12: AHI, OAI und HI in der APAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4)

4.3.1 Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Es bestand keine signifikante Differenz zwischen dem AHI in der APAP-Einstellungsnacht und der CPAP-Kontrollnacht.

4.3.2 Obstruktiver Apnoe-Index

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen dem obstruktiven AI in der APAP-Ersteinstellungsnacht und der CPAP-Kontrollnacht.

4.3.3 Hypopnoe-Index

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem HI in der APAP-Titrationsnacht (3,4) und der CPAP-Kontrollnacht (4,1).

4.3.4 Minimale Sauerstoffsättigung

Variable	APAP-Titration	PSG-Kontrolle (N4)	p-Wert
Min SaO ₂ (%)	90,6±2,5	90,7±3,2	0,721
Mittl. SaO ₂ -Entsätt. (%)	3,3±1,3	3,2±1,1	0,560
TST (min)	315,8±56,1	326,4±63,6	0,253
WASO (min)	46±38,8	43,1±32,8	0,497

Tabelle 13: Sauerstoffsättigung, Gesamtschlafzeit und nächtliche Wachzeit in der APAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4)

Die durchschnittliche minimale Sauerstoffsättigung unterschied sich nicht signifikant zwischen der APAP-Ersteinstellungsnacht (90,6%) und der Kontrollnacht nach 13 wöchiger Therapie (90,7%).

4.3.5 Durchschnittliche Sauerstoffentsättigung

Die durchschnittliche Sauerstoffentsättigung betrug in der Autoset-Titrationsnacht 3,3 % und der CPAP-Kontrollnacht 3,2 %. Der Unterschied war damit nicht signifikant.

4.3.6 Gesamtschlafzeit

Die Gesamtschlafzeit unterschied sich nicht signifikant zwischen der APAP-Titrationsnacht und der CPAP-Kontrollnacht.

4.3.7 Nächtliche Wachzeiten (WASO)

Die nächtliche Wachzeit betrug in der APAP-Einstellungsnacht 46,4 Minuten und in der CPAP-Kontrollnacht 43,1 Minuten. Der Unterschied war damit nicht signifikant.

4.3.8 Schlafstadien

Die prozentuale Verteilung der Schlafstadien in der APAP-Titrationsnacht gegenüber der CPAP-Kontrollnacht zeigt die folgende Tabelle 14:

Variable	APAP-Titration	PSG-Kontrolle (N4)	p-Wert
S1 (%)	6,5±7,2	9,0±7,0	0,006
S2 (%)	45,1±10,5	48,3±12,0	0,062
S3 (%)	18,9±6,5	16,9±7,2	0,085
S4 (%)	10,2±9,0	8,9±7,9	0,344
REM (%)	19,3±6,5	18,2±11,0	0,427

Tabelle 14: Schlafstadien in der APAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4)

In der CPAP-Kontrollnacht war der Anteil am Einschlafstadium S1 signifikant höher als in der APAP-Ersteinstellungsnacht.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der APAP-Ersteinstellungsnacht und der CPAP-Kontrollnacht in Bezug auf die Schlafstadienanteile S2, S3, S4 und REM.

4.3.9 Gesamtweckreaktionen

Auch die Häufigkeit der Gesamtweckreaktionen sowie die respiratorisch induzierten Weckreaktionen der APAP-Titrationsnacht wurden mit der CPAP-Kontrollnacht verglichen und in Tabelle 15 dargestellt:

Variable	APAP-Titration	PSG-Kontrolle (N4)	p-Wert
Gesamt-Arousals (events/h)	24,9±14,4	24,2±8,5	0,744
Respiratorische Arousals (events/h)	4,6±4,2	4,1±4,1	0,532

Tabelle 15: Weckreaktionen in der APAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4)

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen der APAP-Ersteinstellungsnacht und der CPAP-Kontrollnacht in Bezug auf die Gesamtweckreaktionen.

4.3.10 Respiratorische Weckreaktionen

Die Anzahl der respiratorischen Weckreaktionen waren zwischen der APAP-Ersttitrationsnacht (4,6/h) und der CPAP-Kontrollnacht (4,1/h) nicht signifikant verschieden.

4.4 Vergleich der Therapieeffektivität des im Schlaflabor ermittelten CPAP-Drucks mit der häuslichen CPAP-Therapie (AHI der CPAP-Kontrollnacht gegenüber AHI der CPAP-Phase anhand der Autoset Daten)

Wie in Tabelle 16 gegenübergestellt, lag der AHI in der häuslichen CPAP-Therapiephase bei 7,0/h mit einer SD von ±5,2/h.

Der AHI in der Kontrollnacht unter CPAP betrug 4,90/h mit einer SD von ±4,5/h.

Die Differenz ist signifikant verschieden mit einem p-Wert von 0,002.

Variable	Gerätedaten aus häuslicher CPAP-Phase	PSG-Kontrolle (N4)	p-Wert
AHI (events/h)	6,7±3,8	4,9±4,5	0,002

Tabelle 16: Vergleich des AHI der CPAP-Kontrollnacht mit der häuslichen CPAP-Phase

4.5 Vergleich der APAP-Titration im Schlaflabor mit der häuslichen APAP-Therapie (AHI und Druckhöhe der APAP-Titrationsnacht gegenüber der häuslichen Therapiephase anhand der Autoset Daten)

Der Vergleich der APAP-Therapieeinstellung im Schlaflabor mit der sechswöchigen APAP-Therapiephase in häuslicher Umgebung in Bezug auf den AHI und die erreichten Druckwerte ist in der Tabelle 17 zusammengefasst:

Variable	APAP-Titration SL	Gerätedaten häusliche APAP-Phase	p-Wert
AHI (events/h)	5,1±4,8	6,7±3,8	0,003
Max. Druckhöhe (mbar)	11,1±1,7	11,1±1,6	n.s.
95 stes Druckperzentil (mbar)	9,9±1,7	10,1±1,7	0,360
Mediandruck (mbar)	7,5±1,8	7,8±1,9	0,240

Tabelle 17: Vergleich APAP-Titration im Schlaflabor mit häuslicher APAP-Therapie

4.5.1 AHI

Bei der APAP-Titration im Schlaflabor zeigte sich ein AHI von 5,1/h bei einer SD von $\pm 4,8/h$. Der AHI lag in der häuslichen APAP-Therapiephase bei 6,7/h mit einer SD vom $\pm 3,8/h$. Die Werte sind signifikant verschieden mit einem p-Wert von 0,003.

4.5.2 Maximale Druckhöhe

Der durchschnittliche maximale APAP Druck lag während der häuslichen Therapiephase bei 11,1 mbar mit einer SD von $\pm 1,6$ mbar.

In der APAP-Ersteinstellungsnacht lag der durchschnittliche maximale Druck ebenfalls bei 11,1 mbar mit einer SD von $\pm 1,7$ mbar. Damit bestand kein signifikanter Unterschied.

4.5.3 95 stes Druckperzentil

Das 95 ste Druckperzentil während der APAP-Titrationsnacht lag mit 9,9 mbar und einer SD von $\pm 1,7$ mbar nicht signifikant ($p=0,360$) niedriger als in der häuslichen APAP-Phase (10,1 mbar mit einer SD von $\pm 1,7$ mbar).

4.5.4 Mediandruck

Der mediane APAP-Druck lag während der häuslichen Therapiephase bei 7,8 mbar bei einer SD von $\pm 1,9$ mbar.

Der mediane Druck lag während der APAP-Titration im Schlaflabor bei 7,5 mbar mit einer SD von $\pm 1,8$ mbar.

Die medianen Drücke sind damit nicht signifikant verschieden ($p=0,240$).

4.6 Vergleich der AHI Detektion des Autoset-T-Gerätes mit dem visuell ausgewerteten AHI der APAP-Titrationsnacht

Neben dem von den Auswertern nach den o.g. Apnoe- und Hypopnoe-Definitionen visuell-manuell ausgewerteten AHI, wurde durch den Pneumotachographen des

Autoset-T-Gerätes ebenfalls ein AHI, AI und HI registriert. Dieser wurde für die APAP-Titrationsnacht verglichen und in Tabelle 18 gegenübergestellt:

Variable	APAP-Gerät	Visuell-manuelle Auswertung	p-Wert
AHI (events/h)	8,8±5,6	5,1±4,8	0,000
AI (Apnoen/h)	1,4±1,5	1,7±2,3	0,125
HI (Hypopnoen/h)	7,4±4,7	3,4±3,2	0,000

Tabelle 18: Vergleich AHI-Erkennung in der APAP-Titrationsnacht durch Gerät versus Auswerter

Der vom Autoset-T-Gerät gemessene AHI war in der APAP-Titrationsnacht im Schlaflabor mit 8,8/h und einer SD von $\pm 5,6/h$ signifikant höher als der von den PSG-Auswertern visuell-manuell ermittelte AHI (5,1/h mit einer SD von $\pm 4,8/h$). Die Abweichung geht auf den in der Gerätedetektion höheren HI zurück. Für den AI ergab sich keine signifikante Abweichung zwischen der Gerätedetektion AI 1,4/h mit SD $\pm 1,5/h$ mit der visuell-manuellen AI-Bestimmung (1,7/h mit SD $\pm 2,3/h$).

5 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war ein Vergleich des automatischen Drucktitrationsalgorithmus des Autoset-T-Gerätes der Firma ResMed mit einer manuellen Druckeinstellung nach dem bis dahin im Schlaflabor der Kaiserswerther Diakonie verwendeten Protokoll. Ferner sollte die Effektivität der im Schlaflabor manuell ermittelten Druckeinstellung in einer Kontrollnacht nach 13 wöchiger häuslicher Therapie überprüft werden.

Die Hauptfragestellung (Fragestellung 1) untersuchte die Unterschiede der Titrationsformen in Hinblick auf die Reduktion von Apnoen, Hypopnoen und respiratorisch induzierten Weckreaktionen, den Anstieg der SaO₂, die Veränderung der Schlafstadien und der Schlafzeit sowie hinsichtlich der erforderlichen Druckhöhen.

Wir entschieden uns bei der Gerätewahl für das Modell Autoset-T, welches zum Untersuchungszeitpunkt durch die Firma ResMed neu in den Markt eingeführt wurde und im Jahr 2000 die Hilfsmittelzulassung erhalten hatte. Da APAP-Geräte unterschiedlicher Hersteller aufgrund verschiedener Drucksteuerungsalgorithmen unterschiedlich effektiv arbeiten [90], können die hier gewonnenen Erkenntnisse nicht uneingeschränkt auf andere APAP-Geräte übertragen werden.

Der Autoset-Algorithmus wird weltweit am häufigsten verwendet und wurde von der Herstellerfirma auch in den zwischenzeitlich eingeführten Nachfolgemodellen Autoset spirit verwendet.

Durch die Auswahl eines Patientenkollektivs mit einem AHI \geq 20 sollte untersucht werden, ob auch bei mittel- bis schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe die APAP-Therapie der CPAP-Therapie hinsichtlich der Therapieeffektivität gleichwertig ist. Frühere Arbeiten hatten den Stellenwert der APAP-Therapie insbesondere bei leichtgradiger Schlafapnoe gesehen, bei der eine Rücken- und Schlafstadienabhängigkeit der Apnoe- und Hypopnoe-Ausprägung vorliegt [91,92,93,94,95].

In einer anderen Dissertationsarbeit [88] wurde die häusliche APAP- und CPAP-Therapiephase in Bezug auf verschiedene Faktoren (AHI, Druckhöhe, Leckagen, Nutzungszeiten) untersucht sowie die Compliance-Ergebnisse der gleichen Patientengruppe anhand der Gerätedatenauslesung erfasst und durch zusätzliche Fragebögen (PSQI, ESS, QoL) auch subjektive Compliance-Faktoren untersucht.

5.1.1 Titrationsvergleich CPAP- versus APAP -Therapie im Schlaflabor

Beide Titrationsmodi waren effektiv gegenüber dem Ausgangsbefund, gemessen am Apnoe-Hypopnoe-Index. Der durchschnittliche AHI unter CPAP-Therapie unterschied sich mit 5,7/h (\pm SD) nicht signifikant von der APAP-Titrationsnacht (5,1/h \pm SD).

Teschler demonstrierte bereits 1996 in einer Arbeit unter Verwendung des Autoset-T Vorläufermodells Autoset Clinical eine effektive Reduktion der AHI bei Betrieb des Autoset-Algorithmus [92].

Auch andere CPAP/APAP Vergleichsstudien zeigten diese AHI Reduktion. So zeigte Randerath bereits 2001, dass der AHI in einer Studie mit 37 Teilnehmern von 32,8/h \pm 18,1/h auf 4,6/h \pm 4,9/h im CPAP-Modus ($p < 0.01$) beziehungsweise auf 5,0/h \pm 4,1/h im APAP-Modus ($p < 0.01$) gesenkt werden konnte [96].

Die Marburger Arbeitsgruppe um Stammnitz hatte 2004 eine vergleichende Cross over Studie mit jeweils 6 polysomnographisch überwachten Nächten im Schlaflabor veröffentlicht. Nach einer Erstdiagnostiknacht folgte eine manuelle Titration und dann randomisierte Kontrollen mit ermitteltem CPAP-Druck sowie APAP Modus dreier unterschiedlicher Geräte: Autoset-, Horizon- und Virtuoso-Gerät. Hierbei zeigte sich, dass der AHI unter dem Autoset-Gerät von 67,3/h \pm 21,7/h signifikant auf 3,0/h \pm 2,9/h gesenkt wurde. Unter der manuellen Titration lag der AHI noch etwas niedriger bei 0,7/h \pm 1,2/h. Der durchschnittliche Druck war unter dem Autoset-Gerät und dem Virtuoso-Gerät signifikant niedriger als der manuell ermittelte CPAP-Druck, nicht aber unter dem Horizon Modell. Eine Studienlimitation bestand in den relativ kleinen Fallzahlen. So waren nur 10 Patienten in dem Studienarm mit Autoset-Gerät untersucht worden [90].

Hertegonne und Mitarbeiter führten 2008 eine CPAP/APAP doppelt verblindete Vergleichsstudie mit dem REMstar Auto-Gerät der Firma Respironics an 54 Patienten durch [97,98]. Im direkten Vergleich war der CPAP-Modus mit geringeren Restereignissen etwas überlegen. Bei der APAP-Einstellung wurden 7.7 Ereignisse/h sowie beim fixierten CPAP 5.4 Ereignisse/h ($p=0.061$) registriert.

McArdle veröffentlichte 2010 eine mit dem Autoset-Gerät durchgeführte Vergleichsarbeit, die die manuelle Titration im Schlaflabor mit dem APAP-Modus im Schlaflabor verglich. Eine dritte Gruppe wurde direkt mit einem APAP-Gerät zu Hause titriert. Hierbei zeigten die ersten beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf die Gesamtschlafzeit, die Schlafstadienverteilung, den AHI, die durchschnittliche Sauerstoffsättigung und die Gesamtarousals [76].

Ueno konnte 2010 in einer Autoset Validierungsarbeit zeigen, dass der von dem Autoset-S8-Gerät, einem Nachfolgemodell des Autoset-T-Gerätes, erkannte AHI gut mit dem gefundenen AHI einer visuell/manuellen PSG Auswertung übereinstimmt [100].

Da sich bezüglich der APAP- und CPAP-Therapie ein inhomogenes Studienbild aufgrund unterschiedlicher Gerätemodelle und Titrationsalgorithmen bot, wurden 2009 von der Cochrane Collaboration ein systematisches Review veröffentlicht, welches die APAP-Therapie mit der CPAP-Therapie in Bezug auf die Effektivität und Adhärenz verglichen hat [101].

In die Analyse wurden 11 cross-over Studien einbezogen. Im Outcome zeigte sich in Bezug auf den AHI kein signifikanter Unterschied. Der AHI war unter APAP-Therapie um 0,13/h höher als in der CPAP-Gruppe. Dieser Unterschied ist auch klinisch unerheblich, so dass damit beide Verfahren in Bezug auf den AHI gleichwertig erscheinen.

Bezüglich der Sauerstoffsättigung zeigten sich in der hier vorgelegten Arbeit unter der manuellen Druckeinstellung geringere Sauerstoffentsättigungen. Der mittlere Sauerstoffsättigungsabfall, der in Folge von Apnoen und Hypopnoen auftritt, lag unter APAP-Titration bei $3,3\% \pm 1,3\%$ und damit statistisch signifikant höher als unter CPAP-Titration ($2,9\% \pm 1,1\%$). Klinisch erscheint diese Differenz nicht relevant.

Die geringeren Sauerstoffentsättigungen unter CPAP sind möglicherweise durch den höheren durchschnittlichen Druck erklärbar. Ein höheres Druckniveau führte über eine Öffnung von Mikroatelektasen zu einer besseren Oxygenierung. Die mit 90,6 % signifikant niedrigere durchschnittliche minimale Sauerstoffsättigung unter APAP-Titration gegenüber der CPAP-Titration mit 92,1 % erscheint als nicht klinisch bedeutsam, da hypoxische Gewebeschäden oder eine Verschlechterung der kardialen Funktion erst bei länger anhaltenden SaO₂ Werten von <88% zu erwarten sind.

In Bezug auf die polysomnographisch gemessene Schlafqualität zeigte in dieser Arbeit eine deutlich längere Gesamtschlafzeit unter APAP-Therapie bei nicht signifikant längeren nächtlichen Wachzeiten. Dieses ist durch eine längere Einschlaf latenz sowie Wiedereinschlafdauer nach nächtlichem Erwachen unter CPAP-Therapie verglichen mit APAP-Therapie zu erklären. Die kurzfristige Druckabsenkung unter APAP-Titration im Wachzustand (aufgrund ausbleibender Apnoen und Hypopnoen) könnte die subjektive Therapieakzeptanz verbessern und neben der besseren Schlafqualität erklären, warum 67% der Patienten bei der Wahl der Dauertherapie beim Studienabschluss den APAP-Modus bevorzugten.

In der Titrationsnacht fand sich unter APAP eine signifikante Verbesserung der Schlafqualität mit Reduktion der Leichtschlafstadien 1 und 2 sowie Zunahme der Tiefschlafstadien 3 und 4. Die hierdurch erlebte Verbesserung der Schlafqualität kann möglicherweise eine positive Einstellung der Patienten zur APAP-Therapie begünstigt haben und damit die Compliance verbessern. In Bezug auf den prozentualen REM-Schlafanteil zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Auch die Häufigkeit der Gesamtarousals unterschied sich nicht signifikant zwischen der APAP- und der CPAP-Titration. Ebenfalls bestand kein signifikanter Unterschied in Bezug auf respiratorisch induzierte Arousals, die die Unterschiede in der Schlafqualität erklären könnten.

Die Gleichwertigkeit des APAP- und CPAP-Modus in Bezug auf die REM-Schlafverlängerung gegenüber dem Ausgangsbefundes wurde auch in der Arbeit von Randerath [96] gezeigt, gleiches galt für die Reduktion der respiratorisch induzierten

Arousals. Allerdings wurde in der Studie von Randerath das APAP_{FOT}-Gerät Somnosmart der Firma Weinmann verwendet, welches mittels FOT-Signal (forced oscillation technique) arbeitet und einen anderen Titrationsalgorithmus aufweist.

Von Fuchs war 2002 das vermehrte Auftreten von Micro-Arousals in Epochen mit mehr als 0,5 mbar Drucksteigerung unter APAP Therapie mittels Somnosmart Gerät der Firma Weinmann beschrieben worden [102]. Unter dem Autoset-Algorithmus traten dagegen keine vermehrten Micro-Arousals auf.

Passend zu der besseren Schlafqualität waren auch die ESS-Werte nach der häuslichen Autoset-Therapiephase signifikant niedriger als nach der CPAP-Therapiephase [96].

Weiterhin untersuchte die Studie die Fragestellung (Frage 2), ob eine automatische PAP-Titration zu einer Reduktion des benötigten Druckes führt.

Die Einstellung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms mittels Autoset-T-Gerät gegenüber einer manuellen Drucktitration führte zu einem mit 11,1 mbar signifikant höheren Maximaldruck als der manuell ermittelte CPAP-Druck mit 8,9 mbar.

Auch das 95ste Druckperzentil des APAP-Gerätes lag mit 9,9 mbar signifikant höher als der ermittelte effektive CPAP-Druck (8,9 mbar mit einer SD von 1,9).

Allerdings war der mediane Druck während der APAP-Titration mit 7,5 mbar um 1,2 mbar hoch signifikant niedriger als der ermittelte effektive CPAP-Druck. Eine niedrigere mittlere Druckhöhe ist klinisch bedeutungsvoll, da hierdurch die subjektive Therapieakzeptanz gebessert werden kann und Therapienebenwirkungen wie Schleimhautaustrocknung mit steigendem Druck zunehmen können.

Auch Randerath zeigte, dass unter Impedanz-kontrolliertem APAP der mittlere Therapiedruck bei 5,7mbar \pm 1,7 mbar und damit signifikant niedriger als der konstante CPAP-Druck (8,3 mbar \pm 1,4 mbar, $p < 0.01$) lag [96].

Im Wachzustand kann diese Druckdifferenz von einem Patienten wahrgenommen werden und die Therapieakzeptanz beeinflussen. Für den Schlafzustand ist dieser

Druckunterschied fraglich klinisch relevant, da Folgeschäden am Lungengewebe durch CPAP-Drücke bis 20 mbar nicht bekannt sind. Gleiches gilt für das 95ste Druckperzentil. Durch den signifikant höheren maximalen Druck unter APAP-Therapie könnten prinzipiell Weckreaktionen auftreten. Bei nicht signifikant verschiedenem Arousal-Indices fand sich hierfür jedoch kein Anhalt.

Massie veröffentlichte 2003 eine Studie zum Autoset-T Einsatz bei 44 Patienten, welche einen in der manuellen Titration ermittelten CPAP-Druck von mehr als 10 mbar benötigten. Hierbei zeigte sich in einer anschließenden jeweils sechswöchigen häuslichen Therapiephase eine signifikant längere Gerätenutzung im APAP-Modus als im CPAP-Modus sowie ein niedrigerer medianer Druck und niedrigeres 95. ste Druckperzentil unter dem APAP-Modus [103]. Das in der Arbeit von Massie entgegen den hier gefundenen Werten das 95. ste Druckperzentil unter APAP- niedriger als unter der CPAP-Therapie war, ist durch die Auswahl von Patienten erklärbar, die alle ein höheres CPAP-Druckniveau als 10 mbar benötigten.

Auch die Arbeitsgruppe um Neil Douglas bewertete eine APAP-Titration zu Hause gegenüber der CPAP-Titration im Schlaflabor in Bezug auf Tagesmüdigkeit, Druckhöhe sowie Nutzungsdauer als mindestens gleichwertig [99].

Weiterhin untersuchten wir die Fragestellung (Frage 3), ob sich aus der automatischen Drucktitration auf das benötigte CPAP-Druckniveau schließen lässt.

Weder der Mediandruck noch das 95ste Druckperzentil, welche von der Autoset-T Software angegeben werden, stimmten mit dem effektiven manuell ermittelten CPAP-Druck überein. Für den klinisch gelegentlich auftretenden Fall, dass während der häuslichen Therapie ein Moduswechsel von einem APAP-Modus auf einen CPAP-Modus erfolgen soll, kann keine eindeutige Empfehlung für die Druckhöhe ausgesprochen werden.

In der Studie von Hertegonne wurde 2008 an 45 Patienten untersucht, ob das unter APAP ermittelte 95ste Druckperzentil mit dem manuell titrierten CPAP-Druck korreliert. Hierbei zeigte sich, dass der unter APAP ermittelte mediane Druck näher an dem

manuell titrierten CPAP Druck lag, als das 95 ste Druck Perzentil [97,98].

Durch Torre-Bouscoulet wurde 2009 in einer vergleichenden Studie der Wert des 95sten APAP-Druckperzentil als Effektivdruck für die CPAP-Einstellung untersucht.

Das 95ste Druckperzentil wurde mit verschiedenen Formeln zur Vorhersage des benötigten CPAP-Drucks verglichen, in die unter anderem der Halsumfang, der BMI, der Ausgangs-AHI, der Ausgangs-ESS – Wert oder der Entsättigungsindex eingingen. Hierbei zeigte sich über jeweils 6 Nächte häuslicher Therapie ein Druck von 11 ± 2 mbar ermittelt. Das 95ste Druckperzentil zeigte sich zur Vorhersage des benötigten CPAP-Druckes geeigneter als die alternativ verwendeten Formeln. Diese Studie untersuchte 100 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 49 ± 11 Jahren, einem body mass index von 34 ± 4 kg/m², einem Epworth Sleepiness Scale score bei Diagnostik von 14 ± 7 und einem diagnostischen AHI von 56 ± 28 Ereignisse/h. Der Rest-AHI lag bei 5 ± 2 Ereignisse/h.

Bei der Einschätzung des 95sten Druckperzentil als Referenz zur Bemessung eines konstanten CPAP-Drucks war jedoch bisher niemals der Vergleich mit einer überwachten, manuellen Drucktitration im Schlaflabor erfolgt [104].

In der Arbeit von McArdle [76] wurde das mit APAP ermittelte 95 ste Druckperzentil für die häusliche CPAP-Therapiephase verwendet. Der Titrationsvergleich im Schlaflabor zeigte mit 11,2 mbar in der manuellen Druckermittlung keinen signifikanten Unterschied zu dem unter APAP ermittelten 95sten Druckperzentil (11,5 mbar). Allerdings wurde kein detailliertes Drucktitrationsprotokoll veröffentlicht, welches die Geschwindigkeit der manuellen Druckanpassungen offenlegte, bei genannten Druckschritten von 1-2 mbar wurde aber offenbar eine relativ schnelle manuelle Drucksteigerung vorgenommen, die den relativ hohen ermittelten effektiven CPAP-Druck erklärt.

Vennelle veröffentlichte 2010 eine Autoset-Vergleichsstudie, bei der allerdings ohne PSG-Kontrolle eine APAP-Einstellung erfolgte und nachfolgend für jeweils 6 Wochen das 95 ste Druckperzentil als fixer CPAP-Druck eingestellt wurde bzw. der APAP-Modus genutzt wurde. Der Rest AHI war unter APAP nicht signifikant höher als unter CPAP

[105].

Mit der **Fragestellung 4** „*Ist der in der ersten manuellen Titrationsnacht ermittelte CPAP-Druck ausreichend hoch, so dass bei einer Kontrollnacht unter diesem Druck kein relevanter Rest AHI resultiert?*“ sollte untersucht werden, ob der in der ersten CPAP-Titrationsnacht ermittelte Enddruck ausreichend effektiv war. Es zeigte sich in der Kontrollnacht nach 13 wöchiger Therapie, kein signifikanter Unterschied beim AHI und AI zu der CPAP-Ersttitrationsnacht. Eine zweite Titrationsnacht erscheint daher bei Wahl einer manuellen Titration grundsätzlich nicht erforderlich.

Die minimale Sauerstoffsättigung in der CPAP-Kontrollnacht war signifikant niedriger als in der CPAP-Titrationsnacht. Aufgrund der in der Kontrollnacht applizierten effektiven Druckhöhe wäre bei einer angenommenen gleichen Schlafzeit, Schlafstadienverteilung und Körperlageposition eine bessere Sauerstoffsättigung zu erwarten gewesen. Es zeigte sich aber in der Kontrollnacht eine signifikant längere Schlafdauer. Diese könnte Folge der Eingewöhnung in die PAP-Therapie sein und zu einer geringeren minimalen Sauerstoffsättigung geführt haben, da die Sauerstoffsättigung im Wachzustand höher als im Schlafzustand ist. Sofern eine unzureichende ApnoeEinstellung in der Ersttitrationsnacht vorgelegen hätte, hätte die minimale Sauerstoffsättigung in der Kontrollnacht höher gewesen sein müssen.

Diese Annahme wird auch dadurch gestützt, dass die mediane Sauerstoffentsättigung sich nicht signifikant zwischen der CPAP-Ersttitrationsnacht und der CPAP-Kontrollnacht unterschied, die Sauerstoffentsättigungen durch die Apnoen und Hypopnoen also nicht ausgeprägter waren. Hieraus kann geschlossen werden, dass die durchschnittliche Sauerstoffgrundsättigung in der Kontrollnacht niedriger war. Da davon ausgegangen werden kann, dass nicht zwischenzeitlich kardiale oder pneumologische Erkrankungen aufgetreten sind, die diese Änderung erklären könnten, ist die Ursache am ehesten in der längeren Schlafzeit und dem kürzeren Wachanteil zu sehen.

5.1.2 Vergleich der im Schlaflabor ermittelten CPAP- und APAP-Einstellung mit dem CPAP- und APAP-Modus in der häuslichen Therapiephase

In der häuslichen Therapiephase erhielten alle Patienten im Cross over design je 6 Wochen lang den im Schlaflabor ermittelten effektiven CPAP-Druck sowie einen APAP-Modus mit 4-20 mbar Druckspanne.

Im Rahmen der **Fragestellung 5** „*Unterscheidet sich die in der Titrationsnacht im Schlaflabor ermittelte CPAP-Druckeinstellung von der häuslichen CPAP-Therapie in Bezug auf den AHI?*“ sollte überprüft werden, ob der in der manuellen Titrationsnacht ermittelte Druck auch in der häuslichen CPAP-Therapie effektiv ist. In der CPAP-Kontrollnacht betrug der AHI 4,9/h mit einer SD von 4,5/h. In der häuslichen Therapiephase lag der AHI mit 7,0/h mit einer SD von 5,18/h signifikant höher.

Damit ist der vom Autoset-T-Gerät erfasste AHI im CPAP-Modus höher als in der manuell visuell bestimmten AHI Kontrolle im Schlaflabor. Auch die direkte Kontrolle des in der APAP-Titrationsnacht vom Autoset-T-Gerät ermittelten AHI durch den PSG-Auswerter bestätigt diese Differenz. Diese resultiert am ehesten aus einer sensitiveren und damit z.T. falsch positiven Hypopnoe- Detektion des Autoset-T-Gerätes. Hier könnte über eine weitere Forschungsstudie die Abweichungen in der AHI Detektion zwischen dem Autoset-Gerät und der polysomnographischen Aufzeichnung und Auswertung genauer untersucht werden. So kann vermutet werden, das insbesondere Atemflußlimitationen die im Wachzustand durch Husten, Schlucken oder Bewegungsartefakte bedingt sind vom APAP-Gerät als respiratorische Ereignisse gewertet werden. Der Polysomnographieauswerter hat aber die Möglichkeit über die EEG-Beurteilung den Wachzustand zu erkennen und diese Ereignisse als Artefakte zu werten. Obwohl die Abweichung statistisch signifikant ist, ist der vom Gerät ermittelte AHI von 7,04/h klinisch als ausreichend gut eingestellten zu werten. So zeigte z.B. Randerath in einer Studie zur CPAP-Einstellung ebenfalls einen gegenüber dem noch als normal angesehenen Grenzwert von 5 einen Rest AHI unter PAP-Therapie von $8,3/h \pm 1,4/h$, $p < 0.01$ [96].

Mit der **Fragestellung 6** „**Unterscheidet sich die APAP-Titrationsnacht im Schlaflabor von der APAP-Therapie in der häuslichen Therapie in Bezug auf die Druckhöhe und den AHI?**“ sollte geklärt werden ob sich Unterschiede in der APAP-Einstellung im Schlaflabor und dem APAP-Modus während der häuslichen Therapie zeigen.

Der durchschnittliche maximale Druck während der APAP-Titration im Schlaflabor lag bei 11,1 mbar mit einer SD von 1,7 mbar. Während der häuslichen APAP-Therapie lag der durchschnittliche Maximaldruck ebenfalls bei 11,1 mbar mit einer SD von 1,6 mbar. Damit bestand kein signifikanter Unterschied.

Das 95 ste Druckperzentil während der APAP-Titrationsnacht lag mit 9,9 mbar und einer SD von 1,7 mbar nicht signifikant niedriger als in der häuslichen APAP-Phase. (10,1 mbar mit einer SD von 1,7 mbar).

Der mediane Druck lag während der APAP-Titration im Schlaflabor bei 7,5 mbar mit einer SD von 1,8 mbar. In der häuslichen Therapie betrug der mediane Druck 7,8 mbar bei einer SD von 1,9 mbar.

Es zeigten sich damit keine signifikanten Druckunterschiede zwischen der APAP-Titration im Schlaflabor und der häuslichen Therapiephase. Dieses überraschte, da die Höhe des benötigten effektiven Druckniveaus, welches zur Öffnung der oberen Atemwege benötigt wird, in Abhängigkeit von den Widerständen in den oberen Atemwegen schwankt. Insbesondere im REM-Schlaf sowie in Rückenlage werden höhere Drücke benötigt. Neben der Körperlage und schlafstadienabhängigen Schwankungen des benötigten Druckniveaus können aber auch Nacht zu Nacht-Schwankungen z. B. durch Schwellungen der Nasenschleimhäute, Alkoholkonsum und Gewichtsänderungen auftreten. Die Nacht zu Nacht Schwankungen sind damit deutlich geringer als die Druckschwankung innerhalb einer Nacht. Dieses hat klinische Relevanz, da die im APAP-Gerät in der Titrationsnacht eingestellte Druckspanne für die häusliche Therapie beibehalten werden kann, wenn diese effektiv war. Eine prophylaktische Erweiterung der Druckspanne für die häusliche Therapie ist offensichtlich nicht notwendig.

Die Therapieeffektivität in Bezug auf den AHI war wie bei dem Vergleich der APAP-Titration mit der häuslichen APAP-Phase ebenfalls signifikant verschieden. Auch hier detektierte das Autoset-T-Gerät in der häuslichen APAP-Therapiephase einen höheren AHI (6,7/h mit einer SD von 3,8/h) als dieses in der Schlaflabor Nacht unter APAP von dem Gerät selbst detektiert wurde (5,1/h mit SD von 4,8/h).

Für die Klärung dieser Differenz wurde ein Vergleich der in der APAP-Titrationsnacht im Schlaflabor vom Autoset-Gerät gefundenen AHI-Werte mit der visuell-manuellen Auswertung des AHI angestellt. Dieser zeigte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den AI sondern nur einen signifikanten Unterschied bei der HI Erkennung. Hier erfolgt durch das Autoset-T-Gerät eine falsch positive Detektion von Hypopnoen, die der Auswerter nicht gezählt hätte. Insbesondere die Artefakterkennung und Atmungsunregelmäßigkeiten im Wachzustand können diese Differenz erklären. Hier könnte durch eine weitergehende Studie mit Vergleich der Bewertungen der einzelnen Hypopnoen die Gerätedetektion möglicherweise weiter verbessert werden. Die Erkenntnis, dass der vom Autoset-T-Gerät ermittelte AI sehr gut mit der visuell-manuellen Auswertung korreliert, der HI aber vom Gerät überschätzt wurde, ist für die klinische Arbeit in der Schlaflabor-Ambulanz von großem Nutzen. Hiermit können die unter häuslicher Therapie ermittelten AHI-Werte besser bewertet werden.

Für den Vergleich unserer Ergebnisse mit anderen Studien ist insbesondere eine aktuelle systematische Metaanalyse [106] zum CPAP und APAP Vergleich relevant. Diese fasste sowohl die Einstellnächte im Schlaflabor als auch die häusliche Therapie zusammen und erbrachte folgendes in Tabelle 19 dargestellte Ergebnis:

Endpunkt	Studienanzahl	Teilnehmerzahl	Effekt APAP vers. CPAP
AHI	18	744	+1,29 [+0,44, +2,14]
Aufwach- Index (pro h)	7	284	+1,1 [-0,29, +2,49]
Nutzung pro Nacht in h	16	749	+0,07 [-0,16, +0,3]
ESS	11	527	-0,17 [-0,91, +0,56]
Min. SaO2 in %	5	216	-0,27 [-3,04, +2,51]
Mittl. SaO2 in %	5	192	-0,06 [-1,03, +0,91]
mittlerer Druck in mbar	19	900	-1,96 [-2,57, -1,34]
Schlafzeit in Minuten	9	341	-3,77 [-15,99, +8,44]

Tabelle 19: Metaanalysen des Vergleichs APAP gegen CPAP.

Der Effekt wird als mittlere Differenz (mean difference) gemessen, in den Klammern ist das 95% Konfidenzintervall angegeben. Der Wert Null als mittlere Differenz steht für keinen Unterschied. Die Apnoe-Hypopnoe-Häufigkeit war damit um 1,29/h im APAP-Modus höher als im CPAP-Modus.

Da hier jedoch Geräte unterschiedlicher Hersteller gemeinsam bewertet werden, ist die Aussagekraft für das Verhalten des ResMed Autoset-T-Gerätes gering.

Eine andere, in dieser Metaanalyse noch nicht berücksichtigte Studie zeigte in Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen die gleiche Effizienz der CPAP- und APAP-Therapie und ebenfalls ein niedrigeres Durchschnittsdruckniveau im APAP-Modus [107,108].

Von Cross konnte ferner gezeigt werden, dass es für die Effektivität unerheblich ist, ob die initiale, automatische Titration im Schlaflabor oder zu Hause beim Patienten stattfindet [99].

Ein 2009 von der Cochrane Collaboration zum APAP und CPAP-Vergleich veröffentlichtes Review [101] erbrachte folgendes Ergebnis bezüglich der Druckhöhe: Sowohl bei den Parallel- als auch bei den Cross-Over-Studien zeigte sich ein signifikant heterogenes Bild. Durch Analyse mit Hilfe eines Random-Effects-Modells konnte ein um 1,6 mbar bei den Parallel-Studien und um 2,08 mbar bei den Cross-Over-Studien niedrigerer Druck bei APAP- gegenüber der CPAP- Therapie ermittelt werden.

Bei der abschließenden Wahl des Gerätemodus durch die Studienteilnehmer für die häusliche Dauertherapie entschieden sich 66,7% der TN in unserer Studie für den Autoset-Modus.

Diese subjektive Favorisierung konnte auch in einer zusammenfassenden Arbeit gezeigt werden, die insgesamt 45 Studien und 1874 Patienten beschrieb. Hiervon erfassten 10 Studien [109,110,111,112] die Therapiepräferenz, wobei 7 zum Ergebnis der APAP-Bevorzugung kamen. Befriedigende Erklärungen für dieses Ergebnis stehen jedoch aus [101].

Der in dieser Dissertationsarbeit erfolgte Druckvergleich ergibt einen Ausblick auf weitere sinnvolle APAP-Anwendungsstudien: Der Gerätehersteller könnte zukünftig durch die Angabe eines 90sten Druckperzentil einen Parameter etablieren der für eine Umstellung zwischen APAP und CPAP eine bessere Vorgabe liefert.

Damit könnten Druckneutitrationsen (u. U. durch Umstellung des verwendeten Gerätes, wenn dieses beide Modi ermöglicht) von CPAP auf APAP im häuslichen Umfeld erfolgen und nachfolgend der CPAP-Druck– sofern dauerhaft nur ein CPAP-Modus gewünscht wird- aufgrund der APAP-Daten angepasst werden. Die Druckneutitration im Schlaflabor könnte damit überflüssig werden.

Die klinisch häufigere Konstellation dass eine Modusänderung von CPAP auf APAP erfolgen soll, erscheint aufgrund der hohen Effektivität des APAP-Gerätes verantwortbar durchführbar, ohne eine erneute Kontroll-Polysomnographienacht im Schlaflabor in Anspruch zu nehmen.

Weitere Studien erscheinen sinnvoll, welche das medizinische Outcome, insbesondere unerwünschte Wirkungen (wie z. B. Insomnie oder Hypotonie) und die Kosten des Behandlungsprozesses einer nicht polysomnographisch überwachten direkten APAP-Einleitung bei OSA mit dem bisher in Deutschland praktizierten Standard einer stationären Behandlungseinleitung vergleichen. Möglicherweise würde hierdurch eine grundlegende Änderung des Behandlungspfades zu einer zukünftigen ambulanten Diagnostik und Therapie der OSA initiiert werden.

5.2 Gesundheitsökonomische Aspekte

Die APAP-Titration im Schlaflabor hat sich in der vorliegenden Studie als klinisch gleichwertig zur CPAP-Titration in Bezug auf die Therapieeffektivität dargestellt. In Bezug auf die Schlafqualität erwies sie sich als überlegen. Der Einsatz des Autoset-T-Gerätes zur automatischen PAP-Therapie bei mittel und schwergradiger OSA kann daher empfohlen werden.

Die Vorteile der APAP-Titration liegen in der Ökonomie und der besseren subjektiven

Akzeptanz.

Durch den direkten Einsatz eines APAP-Gerätes in der ersten Titrationsnacht im Schlaflabor wird das Nachtwachenpersonal zeitlich entlastet.

Kostenintensive Kontrolluntersuchungen im Schlaflabor zur späteren Druckmodifikation, wie diese im Falle von Veränderungen der oberen Atemwegswiderstände oder des Körpergewichtes bisher üblich waren, können entfallen.

Die hohe Effektivität der APAP-Titration lässt zudem erwarten, dass diese auch überwachungsunabhängig direkt für die Therapieinitiierung eingesetzt werden kann. Hierdurch könnten die seit Jahren in Deutschland bestehenden Schlaflabor-Wartezeiten für Patienten reduziert werden. Weitere Untersuchungen werden benötigt, die klären müssen, für welche Patienten (z.B. mit bestimmten kardialen, pulmonalen oder neurologischen Erkrankungen) weiterhin eine im Schlaflabor überwachte APAP- oder CPAP-Titration vorteilhaft ist.

Dieser Kostenvorteil der automatischen Druckeinstellung gegenüber der manuellen Titration konnte zudem neuerdings in einer Studie bestätigt werden [76,99].

5.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Titrationsvergleich APAP versus CPAP im Schlaflabor ergab sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf den AHI. Es zeigte sich unter APAP-Therapie eine signifikante Verlängerung der Gesamtschlafzeit, der Tiefschlafstadien S3 und S4 sowie eine Verringerung der oberflächlichen Schlafstadien S1 und S2 gegenüber der CPAP-Titrationsnacht. Das maximale Druckniveau sowie das 95ste Druckperzentil sind unter APAP-Titration signifikant höher als der erreichte CPAP-Druck. Das mittlere Druckniveau unter APAP-Titration ist signifikant niedriger als der erreichte CPAP-Enddruck.

Die minimale Sauerstoffsättigung ist unter APAP-Titration signifikant niedriger, der mittlere Sauerstoffsättigungsabfall signifikant höher als unter CPAP-Titration.

Die statistisch signifikanten Unterschiede im Titrationsvergleich werden bezüglich der Sauerstoffsättigung und des AHI als klinisch nicht relevant bewertet. Die Titrationsergebnisse der Titrationsverfahren erscheinen klinisch beide ausreichend effektiv.

Der vom Autoset-T-Gerät gemessene AHI war in der APAP-Titrationsnacht im Schlaflabor mit 8,8/h und einer SD von 5,6/h signifikant höher als der von den PSG-Auswertern visuell-manuell ermittelte AHI (5,1/h mit einer SD von 4,8/h). Die Abweichung geht auf den in der Gerätedetektion höheren HI zurück. Für den AI ergab sich keine signifikante Abweichung zwischen der Gerätedetektion AI 1,4/h mit SD 1,5/h mit der visuell-manuellen AI-Bestimmung (1,7/h mit SD 2,3/h).

Die Effektivität der Drucktitration im Schlaflabor mittels Autoset-T-Gerät ist nach den hier gefundenen Ergebnissen als klinisch gleichwertig gegenüber der bisher üblichen manuellen Drucktitration anzusehen.

5.4 Limitationen der Arbeit

Methodisch wurde durch das cross-over Design eine optimale Vergleichbarkeit der Patientengruppen erzeugt. Durch die Randomisierung wird eine Verringerung von zeitlichen Reihenfolgeeffekten erreicht. Da CPAP-Compliance-Probleme insbesondere in den ersten Tagen und Wochen der Nutzung auftreten, wäre ein erheblicher Reihenfolgeeffekt anzunehmen, wenn alle Teilnehmer mit dem gleichen Modus (CPAP oder APAP) begonnen hätten. Hierdurch wäre die Abbrecherrate wahrscheinlich in der ersten Gruppe deutlich größer gewesen und die Aussagekraft in Bezug auf die Compliance erheblich eingeschränkt worden. Die Bedeutung der ersten Therapiewochen war in früheren Arbeiten eindrucksvoll gezeigt worden [113,114].

Durch die einfache Verblindung der Studie sollte sichergestellt werden, dass die Patienten nicht bewusst zugunsten einer Therapieform ihre Beurteilung ändern. Den Patienten wurde daher nur mitgeteilt, dass sie zwei unterschiedliche Modi der Druckeinstellung nutzen werden, sie wussten aber nicht, welcher Modus jeweils eingestellt wurde. Die Datenerhebung und Auswertung erfolgte streng nach dem

Studienprotokoll. Protokollverletzungen traten nicht auf.

Oft wird zu Beginn der Therapie eine verstärkte Tendenz zu dem zuvor unterdrückten Schlafstadium beobachtet [115]. Da die Schlafstadien-Abhängigkeit des AHI evident ist (vor Allem durch den niedrigen Muskeltonus im REM-Schlaf), wird durch diesen Rebound bei der CPAP-Titration der REM- und Tiefschlafanteil in den ersten beiden Therapienächten erhöht. Aus diesem Grund war ein cross-over Studiendesign ebenfalls notwendig um Verzerrungen in den Schlafstadienanteilen zwischen der APAP- und CPAP-Titrationsnacht zu vermeiden.

Zur weiteren Differenzierung der insgesamt längeren Gesamtschlafzeit bei APAP-Therapie wäre eine weiterführende Studie sinnvoll, die fortlaufend die Druckhöhe und Schlaftiefe sowie Weckreaktionen aufzeichnet, so dass diese zeitlich hochauflösend (auf Subepochenebene) korreliert werden können.

Leckagen können die Therapieeffektivität beeinträchtigen. Während der Titrationsnächte konnten diese über die Reslink-Einheit zwar durch die Nachtwachen eingesehen, kontrolliert und ggf. behoben werden, die Datenspeicherung der Leckagen war jedoch mit technisch vertretbarem Aufwand nicht möglich, so dass diesbezüglich keine statistischen Angaben gemacht werden können.

Auch konnten Leckagen von dem Titrationsgerät im Schlaflabor nicht aufgezeichnet werden und wurden daher für die Schlaflabor Titrationsvergleiche nicht berücksichtigt.

Die unterschiedliche Geschwindigkeit der Druckerhöhung während der Titration im Schlaflabor (0.2 mbar Schritte im Rahmen der manuellen Titration, 0,3 mbar Schritte durch das Autoset-Gerät) stellt möglicherweise einen geringen Confounder dar. Weder eine Änderung der Titrationsschritte auf 0,2 mbar im Autoset-T-Gerät noch eine Erhöhung des Druckes in 0,3 mbar Schritten war jedoch technisch möglich. Beide Titrationsen gaben das übliche klinische Vorgehen wieder. Ob durch die unterschiedlichen Titrationsalgorithmen ein Unterschied in der Therapieeffektivität resultiert, sollte ausdrücklich untersucht werden. Da die Druckstabilität der Geräte nach Herstellerangaben bis max. 1 mbar schwanken kann, liegt hier eine weitere potentielle

Störgröße vor. Druckdifferenzen von bis zu einen mbar werden aber als klinisch nicht relevant eingeschätzt und daher Therapiedrücke für die häusliche Therapie üblicherweise auch nur in vollen mbar Einheiten angegeben (z.B. 11 mbar).

2008 veröffentlichte Kushida [116] ein Drucktitrationsprotokoll, welches nicht nur eine Druckabsenkung nach nächtlichem Erwachen sondern auch bei 30 Minuten Ereignisfreiheit vorsieht. Wenngleich durch eine zwischenzeitliche Druckreduktion das Wiedereinschlafen vereinfacht werden könnte, ist doch pathophysiologisch nicht nachvollziehbar, warum eine Druckabsenkung bei Nichtauftreten von Apnoen erfolgt, da der kritische Verschlussdruck von der Körperlage und Schlafstadien abhängt und ereignisfreie Intervalle z. B. durch eine Lagepositionsänderung bedingt sein können. Die Dauer der Drucktitration verlängert sich durch ein derartiges Vorgehen, ohne dass der letztendlich notwendige Therapiedruck anders sein dürfte. In zukünftigen Studien könnten aber unterschiedliche Algorithmen der manuellen Drucktitration verglichen werden um zu klären, ob hierdurch eine Differenz in dem ermittelten Druckniveau resultiert.



Kaiserswerther Diakonie · Florence-Nightingale-Krankenhaus
Kreuzbergerstraße 79 · 40489 Düsseldorf

Florence-Nightingale-Krankenhaus

**Klinik für Pneumologie,
Allergologie und Schlafmedizin
- Schlaflabor -**

Chefarzt Dr. med. Rainer Kappes

Postanschrift:
Kreuzbergstraße 79
40489 Düsseldorf

Telefon 02 11 · 409 - 0
Durchwahl 02 11 · 409 - 2181
Telefax 02 11 · 409 - 2182
Datum

16.08.2001

**Anleitung für die manuelle Titration von
konstantem positivem Atemwegsdruck (CPAP)**

Ausgangsdruck 4 mbar

bei Auftreten von

2 obstruktiven oder gemischten Apnoen oder
3 obstruktiven Hypopnoen oder
Flußkurvenabflachung über 2 Minuten mit
respiratorischen Weckreaktionen oder
2 Minuten Schnarchen

Druck in 0,2 mbar Schritten innerhalb von 30 Sek. um 1 mbar steigern

**Nachfolgend zwei Minuten neues Drucklevel beibehalten. Wenn weiter-
hin o.g. obstruktive Ereignisse auftreten, weitere Drucksteigerung nach
dem o.g. Schema bis maximal 20 mbar.**

Bei Auftreten von zentralen Apnoen keine Drucksteigerung vornehmen.

**Bei Erwachen: Bei letztem Druck > 10 mbar, Druckabsenkung auf 10
mbar zur Erleichterung des Einschlafens. Nach Wiedereinschlafen
Druckanhebung auf das vor Erwachen eingestellte Drucklevel**

H. Grüger
Oberarzt Schlaflabor

6 Literaturverzeichnis

- [1] Loomis AL, Harvey EN, Hobart G (1935): Further observations on the potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 82(2122): 198-200
- [2] Loomis AL, Harvey EN, Hobart G (1935): Potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 81(2111): 597-8
- [3] Aserinsky E, Kleitman N (1953): Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 4 (118): 273-4
- [4] Colrain IM (2005): The K-complex: a 7-decade history. *Sleep* 28(2): 255-73
- [5] Rechtschaffen A, Kales A (1968): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Brain Information Service/Brain Research Institut. University of California. Los Angeles
- [6] American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999): Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22: 667–89
- [7] Borbely AA (1982): A two process model of sleep regulation. *Human Neurobiology* 1(3): 195-204
- [8] Cajochen C (2009): Schlafregulation. *Somnologie* 13: 64-71
- [9] Saper CB, Scammell TE, Lu J (2005): Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437(7063): 1257-63
- [10] Konietzko N, Teschler H, Freitag L (1993): Schlafapnoe. Springer Verlag Berlin: 10
- [11] Young T, Peppard P E, Gottlieb D J (2002): Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165(9): 1217-39
- [12] Kapsimalis F, Kryger MH (2002): Gender and obstructive sleep apnea syndrome. Part A: clinical features. *Sleep* 25(4): 412-9
- [13] Banno K, Walld R, Kryger M H (2005): Increasing obesity trends in patients with sleep-disordered breathing referred to a sleep disorders center. *J Clin Sleep Med* 1(4): 364-6
- [14] White DP (2005): Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172(11): 1363-70
- [15] Rühle KH (1987): Schlaf und gefährdete Atmung. Georg Thieme Verlag Stuttgart:

48

- [16] Scheid P (1994, 2001): Atmung. Lehrbuch der Physiologie. In: Klinke R, Silbernagel S (Hrsg.). Georg Thieme Verlag Stuttgart: 217-86
- [17] Douglas NJ, Polo O (1994): Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 344 (8923): 653-5
- [18] Jung R, Kuhlo W (1965): Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrom. *Progr Brain Res* 18: 140-59
- [19] Davies RJO, Ali NJ, Stradling JR (1992): Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Thorax* 47(2): 101-5
- [20] Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, Eveloff SE, Levinson PD (1995): Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest* 107(2): 362-6
- [21] Strobel RJ, Rosen RC (1996): Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea. *Sleep* 19(2): 104-15
- [22] Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW (1981): Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 71: 240-5
- [23] Roth T, Roehrs T (1990): Pharmacological effects of sedative-hypnotics, narcotic analgesics, and alcohol during sleep. *Med Clin North Am* 69(6) 1281-8
- [24] Guilleminault C (1990): Benzodiazepines, breathing, and sleep. *Am J Med* 88(3A): 25S-28S
- [25] Hillman DR (2010): Anesthesia, sleep, und upper airway collapsibility. *Anesthesiol Clin* 28(3): 443-55
- [26] Rishi MA (2010): Atypical antipsychotic medications are indepently associated with severe obstructive sleep apnea. *Clin Neuropharmacol* 33(3): 109-13
- [27] Banno K, Kryger MH (2007): Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med* 8: 400-26
- [28] Bielicki P, Byskiniewicz K, Kumor M, Korczynski P, Chazan R (2006): Obstructive sleep apnoea syndrome in younger and older age groups - differences and similarities. *Pneumonol Alergol Pol* 74: 56-8
- [29] Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD (2010): Nocturnal restral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 121(14): 1598-1605

-
- [30] Cartwright RD (1984): Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 7: 110-14
- [31] Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H (1999): The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure: relationship with rapid eye movements and non-rapid eye movements sleep, body mass index, respiratory disturbance index and age. *Chest* 116: 1000-6
- [32] Peter JH, Amend G, Faust M, Meinzer K, Penzel T, Schneider H, Schultze B, von Wichert P: Schnarchen und Schlafapnoesyndrome. *Wien Med Wschr* 1989; 11:264-73
- [33] Orth M, Kotterba S, Raschke K, Walther JW, Schulze-Werninghaus G, Duchna HW (2007): Sleep apnoea in woman? – The forgotten gender. *Pneumologie* 61(11): 725-9
- [34] Mercado JC (2003): Identifying obstructive sleep apnea: a highly prevalent and underdiagnosed disease. *Physician Assistant* 27: 39-45
- [35] Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG (2000): Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 283(14): 1829-36
- [36] Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TS (2001): High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 19(12): 2271-7
- [37] Javaheri S (1999): A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 341: 949-54
- [38] Steiner S, Willinghöfer R (2010): Kardiale Auswirkungen der obstruktiven Schlafapnoe. *Der Internist* 51(7): 857-62
- [39] Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B (1999): Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology* 92(2): 79-84
- [40] Schulz R, Grebe M, Eisele HJ, Mayer K, Weissmann N, Seeger W (2006): Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease. *Med Klin (Munich)* 101(4): 321-7
- [41] DGSM; Schulz H. et al. (Hrsg.): *Kompodium Schlafmedizin VII – 2.1.7: Göran Hajak: Zerebrale Durchblutung und schlafbezogene Atemstörungen*; S.1-4 ecomed Verlagsgesellschaft, Landsberg (1997)
- [42] Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C (1988): Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* 94: 1200-4

-
- [43] Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagales T, Quesada P, Morrell F (2002): Mortality in severe sleep apnoe/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *EurRespJ* 20(6): 1511-8
- [44] Iiyorni N., Alonso LC, Li J, Sanders MH, Garcia-Ocana A, O'Doherty RM, Polotsky VY, O'Donnell CP (2007): Intermittent hypoxia causes insulin resistance in lean mice independent of autonomic activity. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 851-7
- [45] Kohnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW (2002): Central sleep apnoea syndrome in patients with chronic heart disease: a critical review of the current literature. *Thorax* 57(6): 547-54
- [46] Bradley TD, Floras JS (2003): Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 107(13): 1822-6
- [47] Bradley TD, Floras JS (2003): Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 107(12): 1671-8
- [48] Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ (2005): Recognition and management of complex sleep-disorder breathing. *Curr Opin Pulm Med* 11 (6): 485-93
- [49] Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA (2006): Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 29(9): 1203-9
- [50] Pusalavidyasagar SS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI (2006): Treatment of complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparative review. *Sleep Med* 7(6): 474-9
- [51] Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L (1981): Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1(8225): 862-5
- [52] Hirshkowitz M, Sharafkhaneh A (2005): Positive airway pressure therapy of OSA. *Semin Respir Crit Care Med* 26(1): 68-79
- [53] Miljeteig H, Hoffstein V (1993): Determinants of continuous positive airway pressure level for treatment of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147(6 Pt 1): 1526-30
- [54] Nino-Murcia G, McCann CC, Bliwise DL, Guilleminault C, Dement WC (1989): Compliance and side effects in apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *West J Med* 150(2): 165-9
- [55] Sforza E, Krieger J, Bacon W, Petiau C, Zamagni M, Boudewijns A (1995): Determinants of effective continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. Role of respiratory effort. *Am J Respir Crit Care Med* 151(6): 1852-6

-
- [56] Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, McCauley VB, Costas LJ (1984): Home treatment of obstructive sleep apnoea with continuous positive airway pressure applied through a nose-mask. *Bull Eur Physiopathol Respir* 20(1): 49-54
- [57] Lindberg E (2010): Epidemiology of OSA. In: McNicholas WT, Bonsignore MR (eds): *European Respi. Monograph* 51-68
- [58] Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH (2003): Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 107(1): 68–73
- [59] Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD (2002): Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 152–8
- [60] Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P (1995): Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 215–8
- [61] Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P (1999): Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive airway pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 34: 1744–9
- [62] Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD (2003): Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 348 (13): 1233–41
- [63] Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ, Cabro-Salt L, Salcedo-Maiques E (2005): Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 128: 2123–9
- [64] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG (2005): Longterm cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with and without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study. *Lancet* 365: 1046–53
- [65] Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ (2006): Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst* 3: CD001106
- [66] Mulgrew AT, Lawati NA, Ayas NT, Fox N, Hamilton P, Cortes L, Ryan CF (2010): Residual sleep apnea on polysomnography after 3 months of CPAP therapy: Clinical implications, predictors and patterns. *Sleep Medicine* 11: 119–25
- [67] Rühle KH (1996): „Oszillatorische Impedanz bei schlafbezogenen

Atemregulationsstörungen“; Georg Thieme Verlag Stuttgart: 1-5

- [68] Henri Mondor Teaching Hospital (2006): Bench evaluation of flow limitation detection by automated continuous positive airway pressure devices. *Chest* 130(2): 312-4
- [69] Rühle KH, Karweina D, Nilius G (2009): Regulationsverhalten von Auto-CPAP-Geräten während der Simulation von schlafbezogenen Atemflussmustern. *Pneumologie* 63: 390-8
- [70] Beninati W, Sanders MH (2001): Optimal continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea. *Sleep Med Rev* 5(1): 7-23
- [71] Statistisches Bundesamt (20.11.2009): Gesundheit Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren und Fallpauschalen der vollstationären Patientinnen und Patienten 2008. Artikel-Nr.: 5321401087014. Wiesbaden: 16
- [72] Findley L, Unverzagt M, Guchu R, Fabrizio M, Buckner J, Suratt P (1995): Vigilance and automobile accidents in patients with sleep apnea or narcolepsy. *Chest* 108: 619-24
- [73] Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, von Wichert P (1996): Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J* 9(12): 2606-11
- [74] Perleth M, von der Leyen U, Schmitt H, Dintson CM, Felder S, Schwartz FW, Teske S (Hrsg.) (2003): Das Schlafapnoe-Syndrom Systematische Übersichten zur Diagnostik. Therapie und Kosten-Effektivität. Schriftenreihe des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information. „Health Technology Assessment“. Band 25. Asgard Verlag St. Augustin
- [75] Fischer J, Raschke F (2002): Kosten-Nutzen-Analyse bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen; *Biomed. Technik* 47: 245-51
- [76] McArdle N, Singh B, Murphy M, Gain KR, Maguire C, Mutch S, Hilman DR (2010): Continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnoea: automatic versus manual titration. *Thorax* 65(7): 606-11
- [77] Barthlen G, Virchow G, Matthys H: Handbuch Schlafmedizin (2000), Dusterl-Vergag Dr. Karl Feistle, München/Deisenhofen: 33-4
- [78] Penzel T, Hein H, Rasche K, Weeß HG, Fischer J, Hajak G, Mayer G, Wiater A, Zulle J (2000): Leitfaden für die Akkreditierung von Schlafmedizinischen Zentren der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie* 4: 181-7

-
- [79] RESMED: "AutoScan 3.12 – Umfassende Patientenmanagement Software" Präsentation April 2001, Fa. ResMed, Fraunhofer Str. 16, 82152 Martinsried
- [80] RESMED: „Was verbirgt sich hinter der ResMed Auto-Set-Technologie?"; Präsentation; 2001, Fa. ResMed, Fraunhofer Str. 16, 82152 Martinsried
- [81] RESMED: „Flattening – Flusslimitierung; Die Physiologie; Das Signal; die AutoSet Reaktion"; Präsentation; April 2001, Fa. ResMed, Fraunhofer Str. 16, 82152 Martinsried
- [82] Montserrat JM, Ballester E, Olivi H, Reolid A, Lloberes P, Morello A, Rodriguez-Roisin R (1995): Time-course of stepwise CPAP titration - behavior of respiratory and neurological variables. *Am J Respir Crit Med* 152: 1854-9
- [83] Roehrs T, Zorick F, Wittig R, Conway W, Roth T (1989): Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders. *Chest* 95: 1202–6
- [84] ASDA Task Force (1992): EEG arousals: Scoring rules and examples. *Sleep* 15: 173-84
- [85] Penzel T, Hajak G, Hoffmann RM, Lund R, Podszus T, Pollmächer T, Schäfer T, Schulz H, Sonnenschein W, Spieweg I (1993): Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. *Z. EEG – EMG* 24: 65-70
- [86] Report of a WHO consultation (2000): Obesity: preventing and managing the global epidemic. *World Health Organ Tech Rep Ser* 894: i-xii, 1-253
- [87] Johns MW (1991): A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14(6): 540-5
- [88] Kischk A (2011): Vergleich der Compliance CPAP- -versus APAP-Therapie in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe. Dissertationsstudie, HHU Düsseldorf
- [89] Stepanski EJ (2005): The need for a standardized CPAP titration protocol and follow-up procedures. *J Clin Sleep Med* 1(3): 311
- [90] Stammnitz A, Jerrentrup A, Penzel T, Peter JH, Vogelmeier C, Becker HF (2004): Automatic CPAP titration with different self-setting devices in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 24(2): 273-8
- [91] Lloberes P, Ballester E, Monserrat JM, Botifoll E, Ramirez A, Reolid A, Gistau C, Rodriguez-Roisin R (1996): Comparison of manual and automatic CPAP titration in patients with sleep apnea/hypopnea syndrom. *Am. J Respir Crit Care* 154(6 Pt 1): 1755-8

-
- [92] Teschler H, Berton-Jones M, Thompson AB, Henkel A, Henry J, Konietzko N (1996): Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154(3 Pt 1): 734-40
- [93] Behbehani K, Yen F, Lucas EA, Burk JR (1998): A sleep laboratory evaluation of an automatic positive airway pressure system for treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 21(5): 485-91
- [94] Meurice JC, Marc I, Series F (1996): Efficacy of auto-CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 153(2): 794-8
- [95] Series F, Marc I (2001): Importance of sleep stage- and body position-dependence of sleep apnea in determining benefits to auto-CPAP therapy. *Eur Respir J* 18: 170-5
- [96] Randerath WJ, David M, Feldmeyer F, Galetke W, Rühle KH (2001): Automatic CPAP Based on Impedance-Comparison of Constant CPAP with an Individual Pressure Range. *Somnologie* 5(3): 121-5
- [97] Hertegonne KB, Rombaut B, Houtmeyers P, Van Maele G, Pevernagie DA (2008): Titration efficacy of two auto-adjustable continuous positive airway pressure devices using different flow limitation-based algorithms. *Respiration* 75(1): 48-54
- [98] Hertegonne KB, Volna J, Portier S, De Pauw R, Van Maele G, Pevernagie DA (2008): Titration procedures for nasal CPAP: automatic CPAP or prediction formula? *Sleep Med* 9(7): 732-8
- [99] Cross MD, Vennelle M, Engleman HM, White S, Mackay TW, Twaddle S, Douglas NJ (2006): Comparison of CPAP titration at home or the sleep laboratory in the sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep* 29(11): 1451-5
- [100] Ueno K, Kasai T, Brewer G, Takaya H, Maeno K, Kasagi S, Kawana F, Ishiwata S, Narui K (2010): Evaluation of the apnea-hypopnea index determined by the S8 auto-CPAP, a continuous positive airway pressure device, in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 6(2): 146-51
- [101] Smith I, Lasserson TJ (2009): Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnea. *Cochrane Database Syst Rev* 4: 1-18
- [102] Fuchs F, Wiest GH, Frank M, Harsch IA, Schahin SP, Hahn EG, Ficker JH (2002): Auto-CPAP therapy for obstructive sleep apnea: Induction of microarousals by automatic variations of CPAP pressure? *Sleep* 25(5): 514-8
- [103] Massie C (2003): Comparison between automatic and fixed positive airway pressure therapy in the home. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 20-3

-
- [104] Torre-Bouscoulet L, Castorena-Maldonado A, López-Escárcega E, Vázquez-García JC, Pérez-Padilla R (2009): Agreement between 95th percentile pressure based on a 7-night auto-adjusting positive airway pressure trial vs. equation-based predictions in sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 5(4): 311-6
- [105] Vennelle M, White S, Riha RL, Mackay TW, Engleman HM, Douglas NJ (2010): Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep* 33(2): 267-71
- [106] Gerhardy HJ (2010): Systematisches Review und Metaanalyse kontrollierter Studien zum nichterholsamen Schlaf. Marburg; archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2010/0374/-/; 40-43
- [107] Fietze I, Glos M, Moebus I, Witt C, Penzel T, Baumann G (2007): Automatic pressure titration with APAP is as effective as with CPAP in patients with obstructive sleep apnea. *Respiration* 74(3): 279–86
- [108] Hertegonne KB, Bauters F (2010): The value of auto-adjustable CPAP devices in pressure titration and treatment of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 14(2): 115-9
- [109] d'Ortho MP, Grillier-Lanoir V, Levy P, Goldenberg F, Corriger E, Harf A, Lofaso F (2000): Constant vs. automatic continuous positive airway pressure therapy: home evaluation. *Chest* 118(4): 1010-7
- [110] Hussain SF, Love L, Burt H, Fleetham JA (2004): A randomized trial of auto-titrating CPAP and fixed CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea. *Respir Med* 98(4): 330-3
- [111] Marrone O, Resta O, Salvaggio A, Giliberti T, Stefano A, Insalaco G (2004): Preference for fixed or automatic CPAP in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 5(3): 247-51
- [112] Massie CA, Hart RW, Peralez K, Richards GN (1999): Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea patients using continuous positive airway pressure. *Chest* 116(2): 403-8
- [113] McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ (1999): Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1108-14
- [114] Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, Deschaux C, Grillier V, Levy P (1999): Effective compliance during the 3 months of continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 160: 1124-9
- [115] Barthlen G, Virchow C, Matthys H: *Handbuch Schlafmedizin* (2000) Dustri-Verlag

Dr. Karl Feistle, München/Deisenhofen: 6

- [116] Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA (2008): Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 4(2): 157-71

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	SBAS - Einteilung	2
Tabelle 2:	Abstufungen des Flattening –Index des Autoset T Gerätes [82]:	20
Tabelle 3:	Verteilung des ESS-Wertes bei Studieneinschluß.....	31
Tabelle 4:	Vergleich des AHI, AI, OAI und HI in der CPAP-Titrationsnacht mit der APAP-Titrationsnacht.....	46
Tabelle 5:	CPAP- vs. APAP-Titrationsnacht	47
Tabelle 6:	Schlafstadienvergleich CPAP- vs. APAP-Titrationsnacht	48
Tabelle 7:	Weckreaktionen in der CPAP- vs. APAP-Titrationsnacht	49
Tabelle 8:	AHI und OAI CPAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4) unter CPAP	51
Tabelle 9:	Sauerstoffsättigung, Gesamtschlafzeit und nächtliche Wachzeit in der CPAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4) unter CPAP	51-52
Tabelle 10:	Schlafstadien CPAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4) unter CPAP	53
Tabelle 11:	Weckreaktionen CPAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4) unter CPAP	54
Tabelle 12:	AHI, OAI und HI in der APAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4)	55
Tabelle 13:	Sauerstoffsättigung, Gesamtschlafzeit und nächtliche Wachzeit in der APAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4)	56
Tabelle 14:	Schlafstadien in der APAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4)...	57

Tabelle 15: Weckreaktionen in der APAP-Titrationsnacht vs. PSG-Kontrollnacht (N4)	58
Tabelle 16: Vergleich des AHI der CPAP-Kontrollnacht mit der häuslichen CPAP-Phase	59
Tabelle 17: Vergleich APAP-Titration im Schlaflabor mit häuslicher APAP-Therapie .	59
Tabelle 18: Vergleich AHI Erkennung der APAP-Titrationsnacht Gerät versus Auswerter	61
Tabelle 19: Metaanalysen des Vergleichs APAP gegen CPAP.....	72

8 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Erstes von C. Sullivan eingesetztes CPAP Gerät „vertex blower,“ 1981, [Überlassung des Fotos durch H. Wöhrle, ResMed]	7
Abb. 2: Autoset T der Firma ResMed 2001 [Überlassung des Fotos durch C. Ziegenbein, ResMed]	11
Abb. 3: Flußkurvenbeispiele nach Montserrat [82]	20
Abb. 4: Reaktion des Autoset T-Gerätes auf Flußkurvenabflachungen nach Montserrat [82]	21
Abb. 5: Altersverteilung des Studienkollektivs in 5 Jahresintervallen	27
Abb. 6: Verteilung des BMI beim untersuchten Patientenkollektivs.....	28
Abb. 7: Korrelation des BMI und AHI bei Studieneinschluß	29
Abb. 8: Ess-Score Verteilung des Studienkollektivs bei Studieneinschluß.....	30
Abb. 9: Verteilung der AHI-Werte in 10 er Intervallen bei Studieneinschluß.	32
Abb. 10: Studienprotokoll mit dem zeitlichen Ablauf der jeweiligen Untersuchungen ..	34
Abb. 11: Studienprotokoll, tatsächliche Teilnehmerzahl und Abbrecherzahl der jeweiligen Therapiearme	36
Abb. 12: Graphische Darstellung der maximalen in der CPAP-Titrationsnacht erreichten Drücke und der maximalen in der APAP-Titrationsnacht erreichten Drücke..	42
Abb. 13: Graphische Darstellung der Verteilung des 95sten Druckperzentil in der APAP- und CPAP-Titrationsnacht.	43
Abb. 14: Verteilung der medianen APAP-Drücke und der effektiven CPAP-Drücke in der Ersttitrationsnacht.....	44

-
- Abb. 15:** Vergleich der Druckhöhe in der Ersteinstellungsnacht: erreichter effektiver CPAP-Druck (grün) sowie APAP-Druckwerte (blau). 45
- Abb. 16:** Vergleich der durchschnittlichen ESS Werte bei Studieneinschluß, nach der APAP- Therapiephase und nach der CPAP-Therapiephase..... 50

9 Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum: 26.01.1969
 Geburtsort: Düsseldorf
 Konfession: evangelisch
 Eltern: Peter Grüger, Rechtsanwalt
 Gisela Grüger, geb. Tröbs, Sekretärin
 Ehefrau: Dr. med. Andrea Wiesenborn, Dermatologin

Ausbildung:

Schulbildung:

1975 - 1979 Besuch der Friedrich-von-Spee- Grundschule in Düsseldorf-Angermund
 1979 - 1988 Besuch des Theodor-Fliedner-Gymnasiums in Düsseldorf-Kaiserswerth
 1988 Erlangung der allgemeinen Hochschulreife

Zivildienst:

1988 - 1989 Zivildienst im Schlaflabor des Psychotherapeutischen Instituts Burg Bergerhausen e.V. in Duisburg-Huckingen

Studium:

1990 - 1996 Heinrich-Heine Universität Düsseldorf
 1996 III. Staatsexamen Humanmedizin

Stipendium:

1990-1992 Stipendium der Studienstiftung des Deutschen Volkes
 Praktisches Jahr:
 1. Tertial: Chirurgie der HHU-Düsseldorf, Prof. Dr. Röher
 2. Tertial: Psychiatrie/Rheinische Landeslinik, Prof. Dr. Gaebel
 3. Tertial: Innere Medizin, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Prof. Dr. Grabensee

Arzt im Praktikum: 15.01.1997 - 15.07.1998
Nightingale-Krankenhaus Kaiserswerth (FNK), Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin unter Leitung von CA Dr. med. Rainer Kappes.

Facharztweiterbildung:

Seit 16.07.98 Assistenzarzt Innere Medizin, FNK Kaiserswerth, Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin.

Vollapprobation seit dem 06.08.1998

Seit 01.10.2000 Oberarzt des Schlaflabors der Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, FNK.

01.04.2005-31.12.2005, Klinik für Innere Medizin, FNK, CA Prof. Dr. med. J. Erckenbrecht.

Seit 01.01.2006 Oberarzt, Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, FNK.

19.04.2007 Erlangung der Gebietsbezeichnung Innere Medizin Schwerpunkt Pneumologie.

Zusatzweiterbildungen: 31.08.2001 Somnologie (DGSM)
14.06.2005 Allergologie
14.06.2007 Schlafmedizin

01.04.2008-30.09.2008 Rotation auf die Internistische Intensivstation Klinik für Innere Medizin, FNK, CA Prof. Dr. med. J. Erckenbrecht.

Seit 01.11.2008 Leitender Oberarzt der Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin der Kaiserswerther Diakonie

Publikationen:

Veröffentlichungen:

H.W. Geßmann, D. Bahn, H. Gröger, Th. Leißing: Übungstest für medizinische Studiengänge (ÜTMS); 1991, 1992/93, 1995/96;; Jungjohann-Verlagsgesellschaft

H.W. Geßmann, M. Ehren, H. Gröger, Th. Leißing: Übungslehrbuch ÜTMS-L; 3. Auflage, 1993; Jungjohann-

Verlagsgesellschaft

Plettenberg, Grüger: "Ist die Tonsillektomie bei der kindlichen Tonsillenhyperplasie und klinisch sichtbarer Schlaf-Apnoe sinnvoll?" Poster DGSM Jahrestagung 2007, Somnologie Vol.11:1 (2007)

Plettenberg, Grüger: „Neue Krankenhausorganisationskonzepte in der Diagnostik und Therapie von Schlafapnoe-Erkrankungen und Ronchopathien“, Poster DGSM Jahrestagung 2007, Somnologie Vol.11:1 (2007)

Konermann, Grüger, Warmuth: „Modafinil, Ergebnisse einer multizentrischen Anwendungsbeobachtung“, Somnologie 11:291-298, 2007

Grüger, H: "Workflow-Management im Schlaflabor", Poster DGSM Jahrestagung 2008, Somnologie Vol.12:1 (2008)

Grüger H.: Basisinformation außerklinische Beatmung, MEDICPROOF GmbH, 2009

10 Danksagung

Für die Beratung bei der Studiendesignplanung danke ich Herrn Univ.-Prof. Dr. Mau, Heinrich Heine Universität Düsseldorf. Für die Betreuung der Arbeit danke ich Herrn Dr. Andreas Schwalen und Herrn PD Dr. Stephan Steiner, Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie der Universität Düsseldorf sowie meinem Mentor Herrn Dr. Rainer Kappes, Klinik für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin der Kaiserswerther Diakonie. Zu besonderem Dank bin ich Frau Antje Kischk verpflichtet, welche mich bei der Studienorganisation, Datenerhebung, Polysomnographie-Auswertung und Dokumentation unterstützte.

Die statistische Auswertung begleitete mit viel Geduld Frau Andrea Graml, Fa. ResMed sowie Herr Dr. med. Adrian Mondry.

Bei der Literaturrecherche und Quellenverwaltung half Herr Gerd Schrörs, Meerbusch.

Die Formatierung der Arbeit kontrollierte Frau RA Henrike Fröhlich, Düsseldorf und Frau Magdalena Blümel, Düsseldorf.

Für die kritische Durchsicht des Manuskriptes danke ich PD Dr. Thomas Lauer, Universitätsklinik Düsseldorf sowie Herrn Dr. Dr. Heinz Giesen, Münster.

Ohne die Unterstützung meiner Frau Dr. Andrea Wiesenborn wären die zeitlichen Forschungsfreiräume für diese Arbeit nicht möglich gewesen.

11 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt worden ist und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

10.05.2012, Hartmut Grüger