

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. L. Christian Rump

**Verlauf der obstruktiven Schlafapnoe und nächtlichen
Blutdruckwerte nach Einleitung einer spezifischen
antihypertensiven Therapie**

Dissertation

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

vorgelegt von

Daniel Klaus Ludwig

2018

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

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Ivo Quack

Zweitgutachter: Prof. Dr. rer. nat. Norbert Gerdes

Zusammenfassung

Ein Zusammenhang zwischen dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom und der arteriellen Hypertonie konnte bereits in vielen epidemiologischen Untersuchungen nachgewiesen werden. Dabei stellt die obstruktive Schlafapnoe einen unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie dar. Ziel der vorliegenden Studie war es, bei Studienteilnehmern mit ungeklärter arterieller Hypertonie, den Verlauf der obstruktiven Schlafapnoe und der nächtlichen Blutdruckwerte, nach Einleitung einer spezifischen Therapie, zu untersuchen. Zudem wurde eine BCM-Messung (*Body-Composition-Monitor*), insbesondere zur Ermittlung des Flüssigkeitsstatus, durchgeführt.

Eine ambulante, nächtliche Polygraphiemessung erfolgte mit dem Polygraphiegerät der Firma SOMNOmedics. Anamnestiche und anthropometrische Daten (Körpergröße, Körpergewicht, BMI) wurden bei den Studienteilnehmern erhoben. Eine Zweitmessung erfolgte frühestens sechs Monate nach Einleitung einer spezifischen Therapie. Insgesamt wurden 104 Studienteilnehmer (55 Männer und 49 Frauen) mit ungeklärter arterieller Hypertonie und einem durchschnittlichen Lebensalter von 57 ± 16 Jahren am Universitätsklinikum Düsseldorf untersucht. 87 Studienteilnehmer (83,7 %) wiesen eine obstruktive Schlafapnoe auf, darunter erfüllten 56 (64,4 %) Studienteilnehmer zusätzlich die Kriterien einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie. Als Maßstab zur Bestimmung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms, mit Einteilung in die verschiedenen Ausprägungsgrade, diente der *Respiratory-Disturbance-Index* (RDI).

Eine Zweitmessung konnte bei 39 Studienteilnehmern durchgeführt werden. Als Behandlungsform wurde in 32 Fällen eine CPAP-Beatmungstherapie und in sieben Fällen eine mechanische Rückenlageverhinderung gewählt. Der RDI konnte unter diesen Therapiemaßnahmen im Gesamtkollektiv signifikant ($p = 0,001$) von $27,9 \pm 18,2/h$ auf $11,5 \pm 13,9/h$ gesenkt werden. Die durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der ambulanten Polygraphiemessung zeigten sich im Gesamtkollektiv von $147,4 \pm 29,3$ mmHg und $82,6 \pm 14,9$ mmHg auf $138,2 \pm 25,5$ mmHg und $79,2 \pm 14,2$ mmHg rückläufig. Die Studie zeigt, dass die Therapiemaßnahmen eine effektive Blutdrucksenkung bewirken, auch wenn das Signifikanzniveau ($p = 0,065/0,120$) teilweise knapp nicht erreicht wurde. Eine Reduktion der antihypertensiven Medikation nach Therapieeinleitung, wie in anderen Studien belegt, konnte in dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Zehn Studienteilnehmern mit mindestens zehn nachgewiesenen Apnoen, Hypopnoen und RERA (*Respiratory-Effort Related Arousal*) wurden gesondert ausgewertet. Es zeigte sich, dass eine Blutdrucksteigerung nach RERA, trotz fehlender Sauerstoffentsättigung vorlag. Das Blutdruckmaximum lag zum Zeitpunkt der Weckreaktion (*Arousal*) vor. Die Ergebnisse sprechen dafür, dass das *Arousal* Auslöser von Blutdruckanstiegen nach respiratorischen Ereignissen sein kann.

Die Ermittlung des Flüssigkeitsstatus durch den *Body-Composition-Monitor* der Firma Fresenius ergab bei Studienteilnehmern mit OSAS mit $0,9 \pm 1,2$ Liter, gegenüber Studienteilnehmern ohne OSAS mit $0,4 \pm 0,6$ Liter, eine stärker ausgeprägte Überwässerung ohne Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes ($p = 0,382$). Da kaum große randomisierte, kontrollierte Studien an nicht-dialysierten Probanden vorliegen, sind zukünftige Datenerhebungen wünschenswert.

Summary

A relationship between obstructive sleep apnea and arterial hypertension has already been demonstrated in many epidemiological studies. The obstructive sleep apnea is an independent, cardiovascular risk factor for the development of arterial hypertension.

The aim of this study was to investigate the course of obstructive sleep apnea and nocturnal blood pressure in subjects with so far undetermined arterial hypertension after starting a specific therapy. A Body-Composition-Monitor-Measurement was performed in particular for determining the fluid status.

A nocturnal polygraph measurement was performed with a polygraphic device of SOMNOmedics. Anamnestic and anthropometric data (body size, body weight, BMI) were gathered from the study participants. A second measurement was performed at the earliest six months after starting a specific therapy.

A total of 104 study participants (55 men and 49 women), with undetermined arterial hypertension and an average age of 57 ± 16 years were examined at the University Hospital Düsseldorf. 87 subjects (83,7 %) showed an obstructive sleep apnea, 56 (64,4 %) of whom also met the criteria of treatment-resistant arterial hypertension. The Respiratory-Disturbance-Index (RDI) served as a scale for the obstructive sleep apnea syndrome, which was divided into different degrees of severity.

A second measurement was conducted at 39 study participants. CPAP-Ventilation-Therapy was selected in 32 cases, an application to prevent a supine position was chosen in seven cases. The RDI of the total collective was significantly ($p = 0,001$) reduced from $27,9 \pm 18,2/h$ to $11,5 \pm 13,9/h$.

The mean systolic and diastolic blood pressure of the polygraph measurement of the total collective were receding from $147,4 \pm 29,3$ mmHg and $82,6 \pm 14,9$ mmHg to $138,2 \pm 25,5$ mmHg and $79,2 \pm 14,2$ mmHg. The study shows that the therapeutic measures effectively reduce the blood pressure, although the significance level ($p = 0,065/0,120$) was partly not achieved. A reduction of antihypertensive medication after starting a specific therapy, as demonstrated in other studies, could not be detected in this study.

Ten subjects with at least ten detected apneas, hypopneas and RERA (Respiratory-Effort Related Arousal) were evaluated separately. An increase of blood pressure after RERA also showed without oxygen desaturation. The arousal marks the maximum of the blood pressure. The results suggest that the arousal may be the trigger of increased blood pressure after respiratory events.

The fluid status determined by Body-Composition-Monitor-Measurement showed among study participants with OSAS with $0,9 \pm 1,2$ liters, compared to study participants without OSAS with $0,4 \pm 0,6$ liters without reaching a statistically significant difference ($p = 0,382$). Recent studies show a connection between fluid shift and OSAS so that larger randomized, controlled studies in non-dialysis probands are warranted.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Arterielle Hypertonie	1
1.1.1	Einteilung, Definition und Klassifikation	1
1.1.2	Epidemiologie	2
1.1.3	Diagnostik	2
1.1.4	Therapie	3
1.1.5	Sekundäre arterielle Hypertonie	5
1.1.6	Therapieresistente arterielle Hypertonie	5
1.2	Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS)	6
1.2.1	Definition	6
1.2.2	Epidemiologie	6
1.2.3	Pathophysiologie	6
1.2.4	Risikofaktoren	7
1.2.5	Diagnostik	8
1.2.6	Therapie	8
1.2.7	Obstruktive Schlafapnoe und arterieller Hypertonie	9
1.3	Fragestellung und Ziele der Arbeit	11
2	Material und Methoden	12
2.1	Material	12
2.1.1	Studienteilnehmer	12
2.1.2	Einschlusskriterien	12
2.1.3	Ausschlusskriterien	13
2.1.4	Erhobene Parameter	13
2.1.5	Statistische Berechnungen	14
2.2	Methoden	15
2.2.1	Ablauf der Studie	15
2.2.2	24-Stunden-Blutdruckmessung	15
2.2.3	Office-Blutdruckmessung	16
2.2.4	Ambulante Polygraphiemessung	16
2.2.5	BCM-Messung	19
3	Ergebnisse	22
3.1	Deskriptive Statistiken	22
3.1.1	Altersverteilung	22

3.1.2	Geschlechterverteilung	23
3.1.3	Anthropometrische Daten	23
3.1.4	Medikamentenanamnese.....	25
3.1.5	Nierenparameter.....	26
3.1.6	Polygraphieergebnisse	28
3.1.7	Blutdruckwerte vor Einleitung einer spezifischen Therapie	30
3.1.8	BCM-Messung	31
3.1.9	Prävalenz der Erkrankung und spezifische Therapie	33
3.2	Analytische Verlaufsstatistiken.....	35
3.2.1	Verlaufsübersicht der Blutdruckwerte	35
3.2.2	Veränderung der Bluthochdruckmedikation	38
3.2.3	Verlaufskontrolle der Polygraphiemessung.....	39
3.2.4	Verlaufswerte der BCM-Messung	43
4	Diskussion	45
4.1	Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms	45
4.1.1	Altersverteilung.....	45
4.1.2	Geschlechterverteilung	46
4.1.3	Einflussfaktor Körpergewicht	46
4.2	Verlaufparameter bei obstruktiver Schlafapnoe.....	47
4.2.1	CPAP-Therapie	47
4.2.2	Mechanische Rückenlageverhinderung	47
4.2.3	Antihypertensive Medikation	48
4.3	Obstruktive Schlafapnoe und arterielle Hypertonie	49
4.4	Vergleich von Apnoen, Hypopnoen und RERA	52
4.5	BCM-Messung.....	53
4.6	Schlussfolgerungen und Ausblick	55
5	Literatur- und Quellenverzeichnis	56
6	Anhang	69

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Kombinationsmöglichkeiten von Antihypertensiva	4
Abb. 2: Referenzbereiche der Parameter LTI, FTI, ECW/ICW und OH	21
Abb. 3: Altersverteilung der Studienteilnehmer	22
Abb. 4: Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer.....	23
Abb. 5: BMI-Werte des Studienkollektivs	24
Abb. 6: Anzahl der täglich eingenommenen Wirkstoffe zur Bluthochdrucktherapie	25
Abb. 7: Verhältnisse der Wirkstoffe untereinander	26
Abb. 8: Stadien der Niereninsuffizienz nach MDRD-Formel.....	27
Abb. 9: Stadien der Niereninsuffizienz nach CKD-EPI-Formel	27
Abb. 10: Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe.....	29

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition und Klassifikation des Praxisblutdruckes	1
Tabelle 2: Anthropometrische Daten des Studienkollektivs	24
Tabelle 3: Bluthochdruckwirkstoffe unterteilt nach Altersklasse	25
Tabelle 4: Verteilung der Wirkstoffe	26
Tabelle 5: Blutdruckwerte und RDI nach Stadien der Niereninsuffizienz (MDRD-Formel)	28
Tabelle 6: Ergebnisse der nächtlichen Polygraphiemessung	28
Tabelle 7: Vergleich von Apnoen, Hypopnoen und RERA.....	30
Tabelle 8: Vergleich unterschiedlicher Blutdruckmessverfahren	30
Tabelle 9: Ergebnisse der erstmaligen BCM-Messung.....	31
Tabelle 10: Vergleich der BCM-Parameter bei OSAS vs. kein OSAS	32
Tabelle 11: Vergleich der BCM-Parameter ohne Diuretika- vs. mit Diuretikaeannahme	33
Tabelle 12: Diagnosen und spezifische Therapien.....	34
Tabelle 13: Darstellung der Kombinationstherapien.....	34
Tabelle 14: Blutdruckwerte bei OSAS vor und nach spezifischer Behandlung	35
Tabelle 15: Blutdruckwerte der Polygraphiemessung vor und nach spezifischer Therapie... 35	
Tabelle 16: Blutdruckwerte der Polygraphiemessung vor und nach spezifischer Therapie bei therapieresistenter Hypertonie	36
Tabelle 17: Blutdruckwerte der <i>Office-Messung</i> vor und nach spezifischer Therapie	36
Tabelle 18: Blutdruckwerte der <i>Office-Messung</i> vor und nach spezifischer Therapie bei therapieresistenter Hypertonie	37
Tabelle 19: Blutdruckwerte der Eigenmessung vor und nach spezifischer Therapie	38
Tabelle 20: Blutdruckwerte der Eigenmessung vor und nach spezifischer Therapie bei therapieresistenter Hypertonie	38
Tabelle 21: Wirkstoffmenge vor und nach spezifischer Therapie	39
Tabelle 22: Wirkstoffmengenveränderung nach spezifischer Therapie	39
Tabelle 23: Polygraphieergebnisse vor und nach CPAP-Beatmungstherapie	40
Tabelle 24: Polygraphieergebnisse vor und nach mechanischer Rückenlageverhinderung..	41

Tabelle 25: Polygraphieergebnisse vor und nach spezifischer Therapie	42
Tabelle 26: Blutdruckanstiege pro Stunde bei OSAS vs. kein OSAS	43
Tabelle 27: Blutdruckanstiege pro Stunde vor und nach spezifischer Therapie unterteilt nach Behandlung	43
Tabelle 28: Blutdruckanstiege pro Stunde vor und nach spezifischer Therapie bei therapieresistenter Hypertonie unterteilt nach Behandlung	43
Tabelle 29: Verlaufsübersicht der BCM-Messung	44

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
Abb.	Abbildung
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ANOVA	Analysis of variance
ATM	Körperfettmasse
BCM	Body-Composition-Monitor
BMI	Body-Mass-Index
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration
cmH₂O	Zentimeter Wassersäule
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
ECW	Extrazellulärwasser
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
FTI	Fat-Tissue-Index
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA1c	Hämoglobin A1c
HF	Herzfrequenz
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
ICW	Intrazellulärwasser
KDOQI	Kidney Disease Outcome Quality Initiative
LTI	Lean-Tissue-Index
LTM	Muskelmasse
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Grundgesamtheit
NH	normohydriertes Gewicht
OH	Überwässerung
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
p	Signifikanzwert
pHA	primärer Hyperaldosteronismus
PLM	Periodic Limb Movements
PTT	Pulse-Transit-Time
RDI	Respiratory-Disturbance-Index
RERA	Respiratory-Effort Related Arousal

Riv	Rückenlageverhinderung
RR	Blutdruck
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TBW	Gesamtkörperwasser
TSH	Thyreotropin
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Arterielle Hypertonie

1.1.1 Einteilung, Definition und Klassifikation

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste behandelbare kardiovaskuläre Risikofaktor, der zu einem frühzeitigen Tod führt. Viele Patienten sind trotz vorhandener Behandlungsmöglichkeiten nicht ausreichend eingestellt. Erhöhte systolische oder diastolische Blutdruckwerte stellen unabhängig voneinander ein Risiko für Folgeerkrankungen dar [1, 2]. Zur Diagnose einer arteriellen Hypertonie werden mindestens drei Messungen an zwei unterschiedlichen Tagen benötigt, an denen der systolische Blutdruckwert ≥ 140 mmHg und/oder der diastolische Blutdruckwert ≥ 90 mmHg beträgt. Man unterteilt die arterielle Hypertonie in eine primäre (essentielle) und eine sekundäre (nicht-essentielle) Form.

Bei der primären arteriellen Hypertonie ist die Ursache der Blutruckerhöhung nicht bekannt. Ein multifaktorielles Geschehen wird vermutet. Begünstigende Faktoren sind u. a. Übergewicht, Rauchen, erhöhter Alkoholkonsum und höheres Lebensalter, sowie psychosozialer Stress [3]. Erst nach Ausschluss einer sekundären Ursache kann die primäre arterielle Hypertonie diagnostiziert werden, was bei ca. 90 % aller Hypertoniker der Fall ist [3]. Die sekundäre arterielle Hypertonie wird im Anschluss ausführlich beschrieben. Die Klassifikation und Definition des Praxisblutdruckes wird anhand der ESH/ESC Leitlinie bewertet. Tabelle 1 stellt die einzelnen Blutdruckkategorien entsprechend ihrer Grenzwerte dar. Dabei ist eine Blutdruckkategorie durch den jeweilig höheren systolischen oder diastolischen Blutdruckwert definiert.

Tabelle 1: Definition und Klassifikation des Praxisblutdruckes aus [4]

Kategorie	Blutdruck in mmHg		
	Systolisch		Diastolisch
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

1.1.2 Epidemiologie

Basierend auf 21 Studien liegt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie der europäischen Allgemeinbevölkerung zwischen 30 und 45 %, wobei ein steiler Anstieg mit zunehmendem Alter beobachtet wird. Dies geht aus den 2013 veröffentlichten ESC/ESH-Leitlinien zum Management der arteriellen Hypertonie hervor [4]. Laut WHO ist in den westeuropäischen Ländern ein rückläufiger Trend festzustellen, während die Prävalenz in den osteuropäischen Ländern deutlich ansteigt [5].

Arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für die weltweite Mortalität und war im Jahr 2010 für 9,4 Millionen Todesfälle verantwortlich [6]. In Deutschland leidet jeder Dritte zwischen 18 und 79 Jahren an arterieller Hypertonie. Bei den 70- bis 79-Jährigen liegt die Prävalenz bei 74,2 % [7].

Das Risiko an Folgeerkrankungen wie Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder Apoplex zu erkranken oder zu versterben erhöht sich dadurch. Die Inzidenz eines Herzinfarktes ist bei Hypertonikern beispielsweise fast doppelt so hoch, wie bei Personen ohne arteriellen Hypertonus [8].

Etwa die Hälfte aller Hypertoniker hat keine Kenntnis über die Erkrankung. Von den bekannten Bluthochdruckpatienten sind mehr als 50 % unzureichend oder gar nicht therapiert [9]. Der Anteil an Patienten mit gut eingestelltem Blutdruck unter den Behandelten liegt einer Studie zufolge bei 23,8 % [9]. Daher ist eine kontinuierliche Verbesserung der Diagnostik und Therapie notwendig.

1.1.3 Diagnostik

Ziel der Abklärung von erhöhten Blutdruckwerten ist die Verdachtsdiagnose der arteriellen Hypertonie zu bestätigen, Ursachen einer möglichen sekundären Hypertonie aufzudecken, das kardiovaskuläre Risiko einzuschätzen und mögliche Endorganschäden sowie Begleiterkrankungen zu erkennen. Instrumente, die hierfür zur Verfügung stehen sind, eine Blutdruckmessung, eine Erhebung der Eigen- und Familienanamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Laborkontrolle und weitere spezifische Tests.

Die Blutdruckmessung kann in der Praxis oder außerhalb erfolgen. Dabei soll die Diagnose auf mindestens drei Blutdruckmessungen an mindestens zwei Untersuchungstagen beruhen. Goldstandard ist die Praxismessung, wobei es hier zu falsch positiven Werten, beispielsweise durch das Weißkittelsyndrom kommen kann [10].

Eine Messung außerhalb der Praxis kann repräsentativer sein, da mehrere Blutdruckwerte erhoben werden können. Einige Studien haben zudem gezeigt, dass hier eine bessere Vorhersage der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität im Vergleich zur Praxismessung möglich ist [11]. Es werden 24-Stunden- und häusliche Blutdruckmessungen, die z. B. in einem Blutdrucktagebuch dokumentiert werden können, unterschieden.

Beide Verfahren geben unterschiedliche Informationen und sollten als ergänzend betrachtet werden. Durch eine 24-Stunden-Blutdruckmessung ist die Beurteilung der zirkadianen Rhythmik des Blutdruckes am Tag und in der Nacht möglich. Physiologisch verringert sich der Blutdruck nachts um mindestens 10 %. Als mögliche Ursache kommt u. a. das obstruktive Schlafapnoesyndrom in Frage.

Bei der Erhebung der Anamnese ist eine Abklärung der vom Patienten gemessenen Blutdruckwerte der letzten Wochen sinnvoll. Zudem sollte die antihypertensive Medikation des Patienten überprüft und gegebenenfalls angepasst werden. Eine mögliche sekundäre arterielle Hypertonie ist auszuschließen. Häufig liegt eine positive Familienanamnese der arteriellen Hypertonie vor [12]. Die Vererbungsrate variiert zwischen 35 und 50 %, wobei die Ursachen meist multifaktoriell sind [13]. Die körperliche Untersuchung dient der Bestätigung der arteriellen Hypertonie. Auf Zeichen der sekundären Hypertonie, wie z. B. einer Muskelschwäche oder Muskelkrämpfe infolge eines Kaliummangels bei primären Hyperaldosteronismus, muss geachtet werden.

Spezifische Untersuchungen und spezielle Laborparameter sind bei Verdacht auf eine sekundäre arterielle Hypertonie notwendig, z. B. eine Polygraphieuntersuchung bei Anzeichen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bzw. die Bestimmung des Aldosteron-Renin-Quotienten bei Verdacht auf einen primären Hyperaldosteronismus.

1.1.4 Therapie

Nach der neusten ESC-Leitlinie zum Management der arteriellen Hypertonie gilt für alle Hypertoniker ein Zielblutdruck < 140/90 mmHg [14], mit Ausnahme bei:

- Patienten mit Diabetes mellitus (dia. Blutdruckwert zwischen 80–85 mmHg) [15]
- Patienten > 80 Jahre (sys. Blutdruckwert zwischen 140–150 mmHg) [16]
- Patienten mit Nephropathie und Proteinurie (sys. Blutdruckwert < 130 mmHg) [17]

Lebensstiländerungen dienen der Prävention und Therapie der arteriellen Hypertonie. Sie können ähnlich positiv wirksam sein, wie eine medikamentöse Monotherapie [18]. Zudem ermöglicht eine Änderung des Lebensstils die Anzahl und/oder Dosis der Antihypertensiva zu reduzieren [19]. Die Adhärenz dieser Maßnahme ist jedoch gering.

Nachweislich positive Effekte auf den Blutdruck haben u. a. eine Salzrestriktion [20], eine Körpergewichtsreduktion [20], regelmäßige körperliche Aktivität [21], eingeschränkter Alkoholkonsum [22], gesunde Ernährung [23] und ein Rauchstopp [24]. Zur medikamentösen Therapie werden fünf Medikamentenklassen nach dem ABCD-Schema empfohlen [14]:

- A = ACE-Hemmer/Angiotensinrezeptorantagonisten
- B = Betablocker
- C = Calciumantagonisten
- D = Diuretika

Die Medikamentenklasse kann nach differentialtherapeutischer Abwägung und individuell mit dem Patienten abgestimmten Konzept frei gewählt werden, da es zwischen den einzelnen Klassen keine signifikant relevanten Unterschiede in Bezug auf die Verringerung des Blutdruckes gibt [25]. Demzufolge sind die fünf großen Substanzklassen gleichermaßen für die Initial- und Dauerbehandlung geeignet. Bei Patienten mit milder Blutdruckerhöhung oder niedrig bis moderaten kardiovaskulären Risiken, wird der Einstieg in die medikamentöse Behandlung mit einer Monotherapie empfohlen [14]. Bei Patienten mit starker Blutdruckerhöhung oder hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiken, wird eine Kombinationstherapie aus zumeist zwei Wirkstoffklassen empfohlen [14].

Abb. 1 zeigt ein Hexagramm mit den empfohlenen und nicht empfohlenen Kombinationsmöglichkeiten der Antihypertensiva. Eine Metaanalyse mit mehr als 40 Studien zur Reduktion des Blutdruckes hat gezeigt, dass der Effekt einer medikamentösen Kombinationstherapie höher ist, als die Erhöhung der Dosis bei einer Monotherapie [26]. Außerdem ist die Abbruchrate nach Einleitung der medikamentösen Therapie geringer als bei einer Monotherapie [27]. Dennoch stellt die Adhärenz ein Problem in der Behandlung von Hypertonikern dar. Studien zeigen, dass eine Senkung der Tablettenanzahl auch die Adhärenz der Patienten steigert [28].

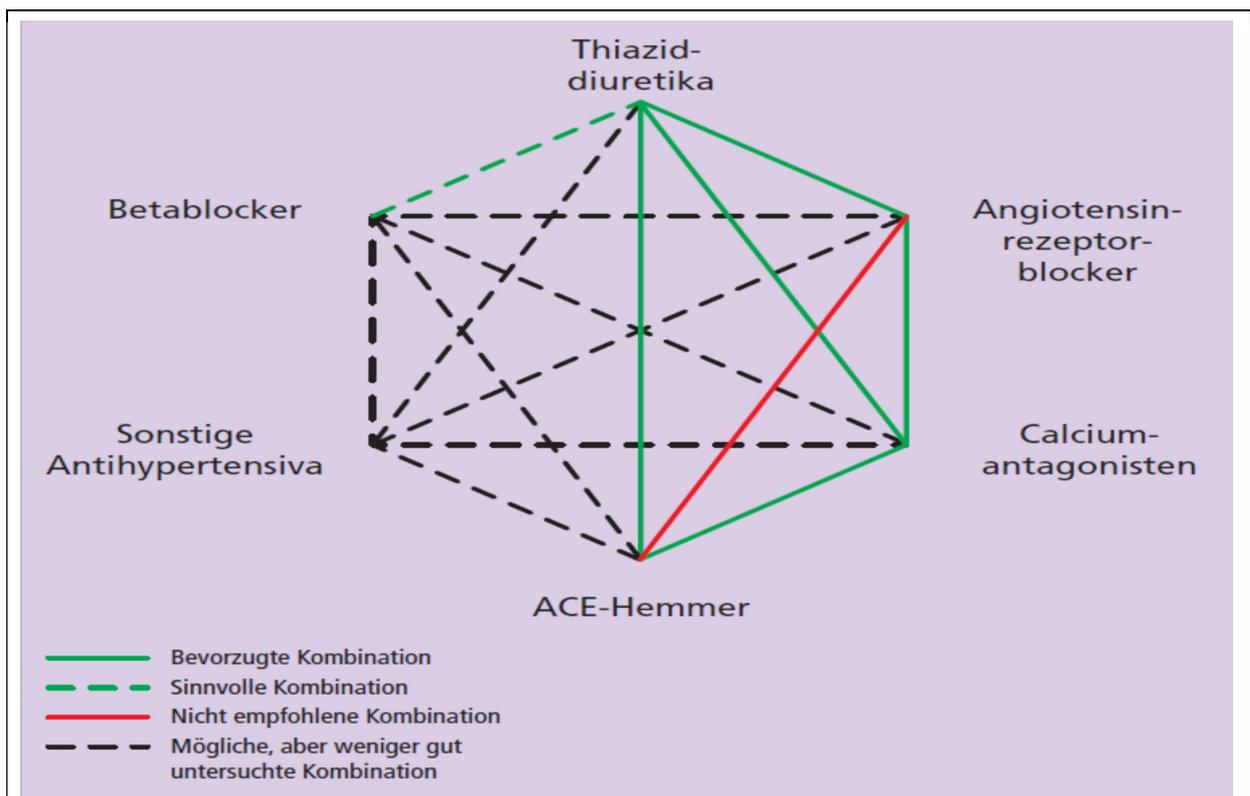


Abb. 1: Kombinationsmöglichkeiten von Antihypertensiva aus [4] adaptiert nach [14]

Hexagramm mit empfohlenen und nicht empfohlenen Kombinationsmöglichkeiten von Antihypertensiva.

ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer

1.1.5 Sekundäre arterielle Hypertonie

Hinter einer sekundären arteriellen Hypertonie steht eine potentiell behandelbare Grunderkrankung verschiedenster Genese [29]. Die Abklärung erfordert meist eine komplexe und teure Diagnostik. Betroffen sind 5-10 % aller Hypertoniker [30, 31]. Eine prospektive Studie mit 1020 Studienteilnehmern zeigte eine Prävalenz von 9,1 % bei endokriner oder renaler Ursache der sekundären arteriellen Hypertonie [32]. Therapieresistente Hypertoniker weisen deutlich häufiger sekundäre Ursachen der arteriellen Hypertonie auf [33]. So konnte in einer Studie bei 71 % der Teilnehmer mit therapieresistenter Hypertonie ein obstruktives Schlafapnoesyndrom nachgewiesen werden [34]. Die häufigste Ursache ist ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, gefolgt von renalen Hypertonien und einem primären Hyperaldosteronismus [35, 36]. Mögliche Ursachen der sekundären arteriellen Hypertonie sind [3]:

- obstruktives Schlafapnoesyndrom
- renale Hypertonie
 - renovaskulär (z. B. Nierenarterienstenose)
 - renoparenchymatös (z. B. Glomerulonephritis)
- endokrine Hypertonie
 - u. a. Primärer Hyperaldosteronismus, Phäochromozytom, Morbus Cushing
- andere Ursachen
 - u. a. Aortenisthmusstenose, Aortensklerose

1.1.6 Therapieresistente arterielle Hypertonie

Bei einer therapieresistenten Hypertonie wird der Zielblutdruck von $< 140/90$ mmHg trotz einer ausreichend dosierten medikamentösen antihypertensiven Dreifachkombinationstherapie, die mindestens ein Diuretikum enthält, nicht erreicht [33]. Die Prävalenz ist nicht genau bekannt, wird aber auf 5-30 % aller Patienten mit arterieller Hypertonie geschätzt [37, 38]. Eine in Deutschland im Jahr 2006 durchgeführte Querschnittsuntersuchung ergab einen Wert von 22 % [39]. Abgegrenzt werden muss die *echte* therapieresistente Hypertonie von der *pseudoresistenten* Hypertonie, bei der die Resistenz u. a. durch mangelnde *Compliance* oder ein Weißkittelsyndrom zustande kommt [33].

Durch eine Optimierung können unzureichend eingestellte Blutdruckwerte potentiell gesenkt werden [40]. Der Hauptgrund einer therapieresistenten Hypertonie ist eine inadäquat eingestellte Medikation, die durch medikamentöse Intoleranz, suboptimierte Dosis, Arzneimittelwechselwirkungen, psychologische Gründe oder einer nicht diagnostizierten sekundären Hypertonie entstehen kann [41]. Bedingt durch verschiedene Lebensstilfaktoren, wie z. B. Übergewicht [42], erhöhter Alkoholkonsum [43], Diabetes mellitus [44] oder ein höheres Lebensalter [33] ist eine Entwicklung zur therapieresistenten Hypertonie ebenfalls möglich. Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse [37, 38].

1.2 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS)

1.2.1 Definition

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom zeichnet sich durch das Auftreten von wiederkehrenden nächtlichen Atemaussetzern durch Verschluss der oberen Atemwege aus. Zur Diagnose eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms benötigt man den Apnoe-Hypopnoe- oder *Respiratory-Disturbance-Index*, welche mittels ambulanter Polygraphie oder 16-Kanal-Polysomnographie bestimmt werden. Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) setzt sich aus der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde zusammen.

Der *Respiratory-Disturbance-Index* (RDI) beinhaltet neben den Kriterien des AHI auch *Respiratory-Effort Related Arousals* (RERA). Laut ICSD-3 der *American Academy of Sleep Medicine* müssen definitionsgemäß mindestens fünf respiratorische Ereignisse pro Stunde in Kombination mit einem weiteren Symptom, wie z. B. unerholbarer Schlaf vorliegen [45]. Bei 15 oder mehr respiratorischen Ereignissen pro Stunde ist ein weiteres Symptom nicht notwendig, um ein obstruktives Schlafapnoesyndrom zu diagnostizieren [45]. Weniger als fünf respiratorische Ereignisse in der Stunde gelten als physiologisch [45].

1.2.2 Epidemiologie

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom wurde 1976 erstmals beschrieben [46]. Eine im Jahr 2001 durchgeführte Studie ergab eine Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei 3,9 % der männlichen und 1,2 % der weiblichen Erwachsenen [47]. Weitere Studien belegen ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko zugunsten des männlichen Geschlechts [48-51]. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter sowohl bei Männern, als auch bei Frauen [52]. In den Altersgruppen der unter 25-jährigen und über 75-jährigen tritt die Erkrankung seltener auf [53, 54]. Schätzungen zufolge liegt bei ca. 5 % der erwachsenen Bevölkerung der westlichen Welt ein nicht diagnostiziertes obstruktives Schlafapnoesyndrom vor [55].

Ohne Beachtung von klinischen Symptomen und der daraus resultierenden Therapie, geht man davon aus, dass Erwachsene zwischen 30 und 60 Jahren zu 20 % einen AHI > 5 pro Stunde und zu ca. 7 % einen AHI > 15 pro Stunde aufweisen [56, 57]. Der Anstieg des AHI korreliert mit zunehmendem Lebensalter der Patienten [58]. Über 65-jährige wiesen in einer Studie zu 24 % einen AHI > 5 pro Stunde auf [59]. Das Mortalitätsrisiko erhöht sich bei Patienten mit einem AHI > 30 pro Stunde ungefähr um das Dreifache, im Vergleich zu Personen ohne relevante respiratorische Ereignisse [60].

1.2.3 Pathophysiologie

Die Ursache des obstruktiven Schlafapnoesyndroms ist eine Verlegung der oberen Atemwege, meist infolge eines Kollapses der Pharynxmuskulatur während des Schlafes [61, 62]. Tagsüber ist der

Muskeltonus ausreichend, um die oberen Atemwege offen zu halten [63]. Im Schlaf lässt der Tonus der Pharynxmuskulatur jedoch nach, was einen negativen pharyngealen Druck mit Obstruktion der oberen Atemwege zur Folge hat [64]. Dadurch entwickelt sich eine Hypoxämie und Hyperkapnie im arteriellen Blut [65]. Diese arterielle Blutgasveränderung führt zu einer chemorezeptor-vermittelten Aktivierung von sympathischen Fasern, die eine periphere Vasokonstriktion auslösen und zusätzlich über die Schnittstelle der *Formatio reticularis* zum Atemzentrum zu einer verstärkten Aktivität der Atemmuskulatur führen [66-68].

Als Folge dieser Vorgänge kommt es zu einer Weckreaktion (*Arousal*) [69, 70], wodurch die Apnoe beendet wird. Durch Tonussteigerung der Pharynxmuskulatur ist eine kurzfristige Öffnung der oberen Atemwege möglich. Die dadurch bedingte Hyperventilation führt zur vorübergehenden Normalisierung der arteriellen Blutgase [71]. Blutdruckspitzen bis zu 240/130 mmHg sind am Ende der Apnoen möglich [72].

1.2.4 Risikofaktoren

Schlafbezogene Atmungsstörungen, insbesondere die obstruktive Schlafapnoe, beruhen auf multifaktoriellen Ereignissen. Risikofaktoren sind unter anderem:

- Körpergewicht [73]
- Lebensalter [56]
- männliches Geschlecht [49]
- Alkohol [74]
- genetische Faktoren [75]
- muskelrelaxierende Medikamente [76]
- nächtliche Flüssigkeitsumverteilung [77]

Adipositas gilt als bedeutendster Risikofaktor des obstruktiven Schlafapnoesyndroms [78]. Über 50 % aller Patienten mit dieser Erkrankung leiden an Übergewicht ($BMI > 25\text{kg/m}^2$) [79]. Wichtiger als der absolute Fettanteil ist die Verteilung bzw. Lokalisation [80]. Vor allem viszerales und zervikales Fettgewebe fördern die Entstehung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms [81]. Studien konnten belegen, dass vermehrte Fettverteilung im Nacken zur Einengung der oberen Atemwege führt [82]. Meist liegen bei übergewichtigen Patienten weitere Risikofaktoren vor, die ein obstruktives Schlafapnoesyndrom begünstigen [83].

Alkohol bewirkt eine Tonusminderung der pharyngealen Muskulatur, mit der Folge von vermehrtem Auftreten von Apnoen und Hypopnoen [74]. Die Atemaussetzer können unter Alkoholeinfluss bis zum Dreifachen ihrer eigentlichen Länge zunehmen [84]. Auch muskelrelaxierende Pharmaka stellen einen Risikofaktor dar, indem sie die Wahrscheinlichkeit eines Kollapses der oberen Atemwege erhöhen.

1.2.5 Diagnostik

Die Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe erfolgt anhand des nachfolgend dargestellten vierstufigen Konzeptes.

- Stufe 1 = Anamnese
- Stufe 2 = klinische Untersuchung
- Stufe 3 = kardiorespiratorische Polygraphie
- Stufe 4 = kardiorespiratorische Polysomnographie

Zunächst sollte eine ausführliche Anamnese erhoben werden, wobei neben einer Medikamentenanamnese insbesondere Leitsymptome, wie z. B. eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit oder lautes Schnarchen hinterfragt werden sollten. Die anamnestiche Erhebung bei Verdacht auf obstruktive Schlafapnoe ist allerdings kein valides Verfahren [85]. Bei der klinischen Untersuchung sollte vor allem auf das respiratorische, neurologische und kardiovaskuläre System geachtet werden [86]. Blutdruck und Herzfrequenz können bestimmt werden. Zudem zeigen u. a. ein vergrößerter Nackenumfang oder Übergewicht ein erhöhtes Risikoprofil für das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms an [87].

Indikation zur Durchführung einer ambulanten Polygraphie besteht, wenn aus der Anamnese und der klinischen Untersuchung ein hinreichender Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung vorliegt [88]. Die Polygraphie kann u.a. Aussagen über die Sauerstoffsättigung, den Atemfluss, die Körperlage, die Herzfrequenz und etwaige Schnarchgeräusche geben. Die Diagnose des obstruktiven Schlafapnoesyndroms gilt nur bei vorselektierten Patienten mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit und einem mittel- bis schwergradigen Befund bei der Polygraphiemessung als gesichert [89].

Eine stationäre Polysomnographie sollte sich bei Patienten mit hoher Prätestwahrscheinlichkeit und einem negativen oder leichtgradigen Befund bei der Polygraphiemessung anschließen [89]. Diese ermöglicht eine genauere Aussage über die Art der möglichen schlafbezogenen Atmungsstörung.

1.2.6 Therapie

Ziel jeder Therapiemaßnahme ist, es einen dauerhaften Atemfluss über die oberen Atemwege sicherzustellen. Der Goldstandard ist die Therapie mit einem CPAP-Beatmungsgerät [90], welches erstmals 1981 angewandt wurde [91]. Der Einsatz des Beatmungsgerätes bewirkt eine pneumatische Schienung der oberen Atemwege mit einem konstanten Druck von ca. 5–15 cmH₂O, wodurch die Luftwege nicht mehr kollabieren sollen. Bei über 90 % aller Patienten wird eine normgerechte Ventilation mit der Folge einer Senkung von *Arousals*, einer verbesserten Schlafstruktur sowie einer Verringerung von respiratorischen Ereignissen erreicht [92, 93].

Studien zeigen, dass der pulmonal- sowie der systemarterielle Blutdruck signifikant sinken [94]. Insgesamt bewirkt eine CPAP-Therapie eine Verbesserung der Lebensqualität [92]. Die individuelle

Einstellung des Druckes erfolgt anhand der Ergebnisse der stationären Polysomnographie. Eine optimale Konfiguration ist erreicht, wenn die Anzahl der respiratorischen Ereignisse unter fünf pro Stunde und die Sauerstoffsättigung jederzeit über 90 % liegt. Dies gelingt durch manuelle Titration [95].

Da es sich um eine rein symptomatische Therapie handelt, ist eine lebenslange Anwendung notwendig. Nach Absetzen der täglichen CPAP-Behandlung kommt es bereits nach wenigen Tagen zu erneutem Auftreten von Apnoe- und Hypopnoesymptomen [96]. Die *Compliance* liegt Studien zufolge bei ca. 70 % [97]. Eine Verbesserung von Tagesschläfrigkeit, Leistungsfähigkeit, Lebensqualität und eine Verringerung des Blutdruckes durch die CPAP-Behandlung erhöht die Therapietreue. Die durchschnittliche Tragedauer liegt in den ersten vier Jahren bei 5,3 Stunden pro Nacht [98].

Da der Atemantrieb auch lageabhängig ist, sind rückenlageassoziierte Apnoen möglich. Bei Patienten mit rückenlagebedingter Schlafapnoe kann eine mechanische Verhinderung der Rückenlage, wie z. B. ein im Pyjama eingearbeiteter Ball oder eine Rückenlageverhinderungsweste, eingesetzt werden. Unterkieferprotrusionsschienen verlegen die Mandibula nach ventral und verhindern ein Zurückfallen des Unterkiefers sowie der Zunge nach pharyngeal [99]. Geeignet ist diese Maßnahme für Patienten mit leichtem obstruktiven Schlafapnoesyndrom oder mittelgradigem Befund bei erfolglosem CPAP-Therapieversuch [100]. Die Wirksamkeit von chirurgischen Verfahren ist umstritten und sollte daher nicht als primäre Therapie empfohlen werden [101]. Zudem besteht bei Eingriffen ein erhöhtes Komplikationsrisiko.

1.2.7 Obstruktive Schlafapnoe und arterieller Hypertonie

1972 wurde der Zusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und der systemarteriellen Hypertonie erstmals beschrieben [102]. Etwa die Hälfte aller Patienten mit einem diagnostizierten obstruktiven Schlafapnoesyndrom haben koexistent eine arterielle Hypertonie [103, 104]. 30 % aller Hypertoniker weisen pathologische Atemmuster während des Schlafes auf [105, 106]. Es besteht eine unabhängige Assoziation zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und der arteriellen Hypertonie [107-110]. Die Zahl der unerkannten Schlafapnoefälle wird höher vermutet [105].

Es gibt eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe und der Entwicklung eines systemischen Bluthochdruckes. Das Risiko für eine arterielle Hypertonie steigt jeweils um 1 % bei Erhöhung des Apnoe-Hypopnoe-Index um eins pro Stunde bzw. um 13 %, je 10%iger Absenkung der Sauerstoffsättigung [103]. Dieser Zusammenhang ist besonders stark in der Altersgruppe der 40- bis 60-jährigen ausgeprägt [111]. Eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom in Studien nachgewiesen [112-115].

Bei normaler Blutdrucklage oder arterieller Hypertonie ohne Nachweis eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms zeigt sich in der Regel eine physiologische, nächtliche Blutdruckabsenkung um mindestens

10 % [116], die bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe meist nicht erfolgt [117]. Pathophysiologische Ursache dieses *non-dippings* ist vor allem eine durch Apnoen induzierte Sympathikusaktivierung, mit der Folge von *Arousals* und Blutdruckanstiegen [68, 118]. Bei 40 % aller Apnoe-Patienten zeigt sich auch tagsüber eine manifeste arterielle Hypertonie [119], wobei die Höhe des Tagesbluthochdruckes mit der Schwere der obstruktiven Schlafapnoe korreliert [120].

Das CPAP-Beatmungsgerät ist die Therapie der Wahl bei Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms. Neben einer Reduktion von Apnoen und Hypopnoen belegen mehrere Studien auch den blutdrucksenkenden Effekt der Therapie [121-124], besonders bei schwerem obstruktiven Schlafapnoesyndrom und therapieresistenter arterieller Hypertonie [125-128]. Nach Einleitung einer CPAP-Therapie wurde im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, bei einer Vielzahl von Patienten eine wieder einsetzende physiologische nächtliche Blutdruckabsenkung um mindestens 10 % festgestellt [129]. Zudem konnte die antihypertensive Medikation reduziert werden [130]. Die arterielle Hypertonie bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom ist unter spezifischer und konsequenter Therapie generell reversibel [125, 131].

1.3 Fragestellung und Ziele der Arbeit

Ziel der Studie war es, bei Studienteilnehmern mit ungeklärter Hypertonie den Verlauf der obstruktiven Schlafapnoe und der nächtlichen Blutdruckwerte, vor und nach Einleitung einer spezifischen Therapie zu untersuchen. Ein Zusammenhang zwischen der arteriellen Hypertonie und dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom wurde bereits umfassend analysiert und belegt.

Konkret sollen folgende Fragestellungen beurteilt werden:

1. Wie sieht die Häufigkeit bezüglich der obstruktiven Schlafapnoe im Studienkollektiv aus?
2. Wie verändern sich die arterielle Hypertonie und die antihypertensive Medikation sechs Monate nach Einleitung einer spezifischen Therapie?
3. Welche Erkenntnisse können aus der BCM-Analyse bezüglich der arteriellen Hypertonie gewonnen werden?
4. Ergeben sich aus der kontinuierlichen, nicht-invasiven Blutdruckmessung Hinweise, ob die obstruktive Schlafapnoe Ursache der arteriellen Hypertonie ist?
5. Wie stellen sich die Auswirkungen von Apnoe, Hypopnoe und RERA auf die nächtliche Herz-Kreislaufregulation im Vergleich dar?

2 Material und Methoden

2.1 Material

2.1.1 Studienteilnehmer

Die Studie umfasst Teilnehmer beider Geschlechter, die sich erstmals in der Hypertonie-Schwerpunktambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf zur Abklärung und Therapie einer ungeklärten arteriellen Hypertonie vorstellten. Zur Untersuchung der Studienteilnehmer und Unterweisung des ambulanten Polygraphiegerätes wurden Einschluss- und Ausschlusskriterien der Studie beachtet. Eine Einwilligungserklärung zur Teilnahme wurde vor Durchführung der Untersuchung abgegeben.

Zwischen Februar 2012 und November 2013 wurden 104 Studienteilnehmer, darunter 55 Männer und 49 Frauen, im Lebensalter von 18 bis 82 Jahren erstmals untersucht. Das Durchschnittsalter lag bei 57,3 Jahren und der Median betrug 57,5 Jahre. Nach Diagnosestellung und Einleitung einer spezifischen Therapie wurden 39 Studienteilnehmer (25 Männer und 14 Frauen) im Lebensalter von 27 bis 77 Jahren, zwischen September 2012 und April 2014 erneut untersucht. Die Zeitspanne zwischen Einleitung einer spezifischen Therapie und erneuter Messung betrug mindestens sechs Monate. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag hier bei 59,3 Jahren und der Median betrug 57,5 Jahre.

Eine Zweitmessung wurde ausschließlich bei Studienteilnehmern vorgenommen, die eine spezifische Therapie erhielten. Darunter zählten folgende Befunde und Therapien:

- obstruktives Schlafapnoesyndrom
 - Behandlung durch CPAP-Beatmungsgerät, mechanische Rückenlageverhinderungsapplikation oder Kieferprotrusionsschiene
- Hyperaldosteronismus
 - Behandlung durch Operation oder Gabe eines Aldosteronantagonisten z. B. Spironolacton
- renale Nervenablation

Ein Ethikvotum liegt unter Aktenzeichen 3808 vor.

2.1.2 Einschlusskriterien

- erstmalige Vorstellung in der Hypertonie-Schwerpunktambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf mit ungeklärter arterieller Hypertonie
- Lebensalter ≥ 18 Jahre
- beide Geschlechter

2.1.3 Ausschlusskriterien

- Ablehnung der Studienteilnahme
- vorbekannter primärer Hyperaldosteronismus oder obstruktives Schlafapnoesyndrom mit spezifischer Therapie
- Lebensalter < 18 Jahre

2.1.4 Erhobene Parameter

Folgende, in der Schwerpunktambulanz standardmäßig erhobene Parameter wurden zur Auswertung erhoben:

- Lebensalter
- Geschlecht
- Körpergewicht
 - Der *Body-Mass-Index* errechnet sich aus dem Körpergewicht in Kilogramm und der Körpergröße in Meter
 - Folgende Formel dient als Berechnungsgrundlage:
$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$
- Stadium der Niereninsuffizienz
 - Die Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz erfolgt anhand der GFR nach der MDRD- und CKD-EPI-Formel laut Empfehlung der *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* (KDOQI) [132]:
 - **Stadium 1:** GFR > 89 ml/min (Normale Nierenfunktion)
 - **Stadium 2:** GFR 60-89 ml/min (Milde Funktionseinschränkung)
 - **Stadium 3:** GFR 30-59 ml/min (Moderate Funktionseinschränkung)
 - **Stadium 4:** GFR 15-29 ml/min (Schwere Funktionseinschränkung)
 - **Stadium 5:** GFR < 15 ml/min (Chronisches Nierenversagen)
- TSH basal
- pH-Wert
- HbA1c-Wert
- Blutdruckmedikation bei Erstvorstellung sowie ggf. sechs Monate bei Wiedervorstellung
- Nierenarterienduplex- und Nierenarteriendopplerbefund
- Renin- und Aldosteronwerte
- Metanephrin- und Normetanephrinwerte
- Ergebnisse einer 24-Stunden-Blutdruckmessung

- Daten der ambulanten Polygraphiemessung sowie der kontinuierlichen, nicht invasiven Blutdruckmessung vor und ggf. nach Einleitung einer Therapie

2.1.5 Statistische Berechnungen

Die statistischen Auswertungen wurden mit SPSS für Windows, Version 20.0.0, durchgeführt. Es wurden standardisierte, statistische Berechnungsmethoden zur Datenauswertung verwendet. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

Zusammenfassende Statistiken enthalten:

- relative und absolute Häufigkeitsverteilungen
- Mittelwerte
- Standardabweichungen
- Mediane
- Kolmogorow-Smirnow-Test
- parametrische Testverfahren
 - T-Test für verbundene Stichproben
 - univariate Varianzanalyse (ANOVA)
- nicht-parametrische Testverfahren
 - *Wilcoxon-Matched-Pairs-Test*

2.2 Methoden

2.2.1 Ablauf der Studie

Nach Auswahl von geeigneten Studienteilnehmern erfolgte die Untersuchung an der Universitätsklinik Düsseldorf. Vor der freiwilligen Teilnahme an der Studie musste jeder Studienteilnehmer eine schriftliche Einverständniserklärung abgeben. Diese beinhaltete die pseudonymisierte Speicherung von personenbezogenen Daten, welche bis zu fünf Jahren nach Beendigung der Studie gespeichert werden. Ein Widerruf der Einwilligungserklärung ist jederzeit möglich und führt zur Löschung der vorhandenen Personensatzdaten.

Zunächst wurde das durchschnittliche Blutdruckniveau der letzten Wochen aus Eigenmessungen der Studienteilnehmer erfasst und, sofern keine Daten der Universitätsklinik Düsseldorf vorlagen, eine aktuelle Medikamentenanamnese erhoben. Die Ergebnisse einer 24-Stunden-Blutdruckmessung stammten aus vorab durchgeführten Untersuchungen von niedergelassene Kollegen und Kolleginnen oder aus Messungen an der Universitätsklinik Düsseldorf. Eine *Office-Messung* des Blutdruckes wurde bei Vorstellung nach der Riva-Rocci-Methode durchgeführt.

Anschließend wurden die Studienteilnehmer in die Handhabung des Polygraphiegerätes der Firma SOMNOmedics eingewiesen. Die Speicherung der Messdaten erfolgte auf einer Chipkarte, die vorab mit den notwendigen Parametern programmiert wurde und nach Aufzeichnung der Polygraphieuntersuchung zur Analyse auf eine spezielle Datenbank an einem Computer übertragen werden konnte. Zudem erfolgte eine Erhebung des Flüssigkeits- und Ernährungszustandes der Studienteilnehmer über eine Messung durch einen *Body-Composition-Monitor* (BCM) der Firma Fresenius. Bei pathologischen Ergebnissen der ambulanten Polygraphiemessung wurde den Studienteilnehmern eine weitere Abklärung im Schlaflabor empfohlen. Die Ergebnisse dieser Polysomnographie wurden ausgewertet und eine entsprechende Therapieempfehlung ausgesprochen bzw. eine Therapie eingeleitet.

Nach Einleitung einer spezifischen Therapie erfolgte nach mindestens sechs Monaten eine Re-evaluierung mittels ambulanter Polygraphie- sowie BCM-Messung zum Nachweis eines Therapieeffektes. Bei Wiedervorstellung wurde erneut eine *Office-Messung* des Blutdruckes durchgeführt, das durchschnittliche Blutdruckniveau aus Eigenmessungen erfasst sowie eine aktuelle Medikamentenanamnese erhoben.

2.2.2 24-Stunden-Blutdruckmessung

Bei einer 24-Stunden-Blutdruckmessung nach Riva-Rocci werden der systolische sowie diastolische Blutdruckwert tagsüber in 15-minütigen Abständen erhoben und nachts in einem 30-minütigen Intervall. Gleichzeitig wird die jeweilige Herzfrequenz registriert. Die Messungen erfolgen über eine Blutdruckmanschette am linken Oberarm und werden durch ein spezielles Aufzeichnungsgerät erfasst.

Die Daten können später vom Untersucher ausgelesen und ausgewertet werden. Sofern aktuelle Daten einer Langzeitblutdruckmessung vorlagen, wurden diese in die Studie einbezogen. Die durchgeführten Messungen stammten aus eigener Diagnostik an der Universitätsklinik Düsseldorf und aus Fremdmessungen, z. B. durch den Hausarzt.

Tag- (06:00–22:00 Uhr) und Nachtwerte (22:00–06:00 Uhr) wurden getrennt betrachtet. Folgende Parameter wurden statistisch erfasst und ausgewertet:

- maximaler und minimaler systolischer Blutdruck
- maximaler und minimaler diastolischer Blutdruck
- mittlerer systolischer und diastolischer Blutdruck

Alle Werte wurden jeweils am Tag, in der Nacht und über den gesamten Zeitraum erhoben.

2.2.3 Office-Blutdruckmessung

Eine *Office-Messung* des Blutdruckes erfolgte vor Aufzeichnung der Schlafuntersuchung über eine Blutdruckmanschette mittels Riva-Rocci-Methode. Dabei wird die Manschette auf Werte oberhalb des zu erwarteten Druckes aufgepumpt und dieser anschließend langsam und stetig reduziert. Durch Auskultation in der Ellenbeuge können die sogenannten Korotkow-Geräusche wahrgenommen werden. Der systolische Blutdruck entspricht dem Druck, an dem die Geräusche erstmals auftreten, der diastolische Blutdruck dem, an dem die Geräusche nicht mehr hörbar sind.

Um einheitliche Bedingungen gewährleisten zu können, sollten die Studienteilnehmer vor der Messung eine mindestens zehninütige Ruhepause eingehalten haben.

2.2.4 Ambulante Polygraphiemessung

Die Anlage des Polygraphiegerätes erfolgte vorzugsweise im Thorax-, alternativ im Abdomenbereich über Gurtverbindungen. Ein externer *Effort*-Sensor, der mit dem Polygraphiegerät verbunden war, diente der Aufzeichnung von thorakalen/abdominellen Atembewegungen. Über Druckknopf-Elektroden zwischen Knie- und Fußgelenk konnten zwei PLM-Sensoren Beinbewegungen während des Schlafes erfassen. Die Sauerstoffsättigung der Studienteilnehmer wurde über einen Fingerclipsensor gemessen und mittels Pulsoximetrie photometrisch bestimmt. Dabei wird das durchfließende Blut nicht-invasiv gemessen. Der Fingerclipsensor besitzt auf einer Seite eine Infrarotquelle und auf der gegenüberliegenden Seite einen Fotosensor. Die unterschiedliche Färbung des mit Sauerstoff beladenen Hämoglobins kann erkannt und ausgewertet werden.

Zur Ableitung eines EKG wurde eine Elektrodensteckleise in Höhe des Herzens angebracht, wodurch eine kontinuierliche Aufzeichnung der Herzfrequenz möglich war. Der Blutdruck wurde während der Aufzeichnung mittels *Pulse-Transit-Time* (PTT) berechnet. Hierbei wird das Zeitintervall vom Herzen zum Finger verwendet. Die R-Zacke im EKG betrachtet den Beginn der Pulswelle am Herzen.

Voraussetzung ist eine externe Blutdruckmessung mit Übertragung des gemessenen Blutdruckes in die Aufzeichnungskurve als Kalibrierung.

Der nasale Atemfluss wurde über eine Nasendruckkanüle mittels Staudruckmessung ermittelt. Die angelegte Nasenbrille war über eine Schlauchverbindung mit dem Polygraphiegerät verbunden, sodass objektive, respiratorische Informationen kontinuierlich übermittelt werden konnten. Bei Verwendung eines CPAP-Beatmungsgerätes erfolgte die Messung des Atemluftstroms ebenfalls über eine Staudruckmessung. Statt einer Nasenbrille wurde vom Studienteilnehmer eine CPAP-Maske, die mit dem Beatmungsgerät verbunden war, verwendet. Ein zusätzlicher Druckmessschlauch konnte die kontinuierlichen Atemflusssignale an das Polygraphiegerät übermitteln. Über eine gerätespezifische Auswertungssoftware der Firma SOMNOmedics erfolgte eine computergestützte Vorabanalyse. Im Anschluss wurden die einzelnen Messungen vollständig manuell ausgewertet.

Folgende Messparameter wurden erhoben:

- AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index)
= Apnoen und Hypopnoen pro Stunde
- RDI (*Respiratory-Disturbance-Index*)
= Apnoen, Hypopnoen und RERA pro Stunde
- zentrale Apnoen
- obstruktive Apnoen
- gemischte Apnoen
- Summe aller Apnoen
- Hypopnoen
- RERA (*Respiratory-Effort related Arousal*)
- minimale Sauerstoffsättigung in Prozent
- mittlere Sauerstoffsättigung in Prozent
= Mittelwert der gesamten Sauerstoffsättigung
- basale Sauerstoffsättigung in Prozent
= Mittelwert der gesamten Sauerstoffsättigung ohne Berücksichtigung von Ereignissen, die die Sauerstoffsättigung beeinflussen (z. B. Apnoen)
- Entsättigungsindex
= Entsättigungen pro Stunde
- Sauerstoffsättigung unter 90 %
= Zeit, in der die Sauerstoffsättigung weniger als 90 % beträgt
- maximaler, minimaler und mittlerer systolischer Blutdruck
- maximaler, minimaler und mittlerer diastolischer Blutdruck
- mittlerer arterieller Blutdruck

- mittlere Herzfrequenz
- Akzeleration des Blutdruckes und der Herzfrequenz
= Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege pro Stunde

Der Auswertung zu Grunde liegen die aktuellen Kriterien der *American Academy of Sleep Medicine* (AASM):

- **Apnoe**
 - Reduktion des Atemflusses $\geq 90\%$
 - Dauer ≥ 10 Sekunden
 - mindestens 90 % der Ereignisdauer ist der Atemfluss um $\geq 90\%$ reduziert
 - **zentrale Apnoe**
= Atemanstrengung sistiert
 - **obstruktive Apnoe**
= Atemanstrengung läuft unvermindert weiter
 - **gemischte Apnoe**
= Atemanstrengung sistiert zunächst und setzt im zweiten Abschnitt des Ereignisses wieder ein
- **Hypopnoe**
 - Reduktion des Atemflusses $\geq 30\%$
 - Dauer ≥ 10 Sekunden
 - Entsättigung $\geq 3\%$ oder mit einem *Arousal* assoziiert
 - mindestens 90 % der Ereignisdauer ist der Atemfluss um $\geq 30\%$ reduziert
- **RERA**
 - Zunahme der Atmungsanstrengung und/oder Abflachung der Atemflusskurve über mindestens 10 Sekunden ohne Entsättigung
 - Ereignis führt zu einem *Arousal* und erfüllt nicht die Kriterien einer Apnoe oder Hypopnoe

Die Einteilung des Schweregrades des obstruktiven Schlafapnoesyndroms erfolgte anhand des RDI:

- RDI < 5 keine Schlafapnoe
- RDI 5 bis < 15 leichte Schlafapnoe
- RDI 15 bis < 30 mittelgradige Schlafapnoe
- RDI > 30 schwere Schlafapnoe

Zum Vergleich von Apnoen, Hypopnoen und RERA wurde ein gesondert ausgewähltes Teilkollektiv betrachtet. Die Polygraphieergebnisse von zehn Studienteilnehmern mit jeweils mindestens zehn respiratorischen Ereignissen wurden speziell ausgewertet.

Die Mittelwerte der folgenden Messparameter wurden zwischen den respiratorischen Ereignissen (Apnoe, Hypopnoe und RERA) verglichen:

- Dauer der respiratorischen Ereignisse
- Blutdruck- und Herzfrequenzdifferenz
- Dauer der Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege
- Entsättigungszeit und -höhe

2.2.5 BCM-Messung

Die BCM-Messung (*Body-Composition-Monitor*) ist eine objektive Untersuchung, mit deren Hilfe der Flüssigkeits- und Ernährungszustand bestimmt werden kann. Grundlage des Messverfahrens ist die Technologie der Bioimpedanz-Spektroskopie. Dabei misst das Gerät mit 50 Frequenzen in einem Bereich von 5–1000 kHz, um die elektrischen Widerstandswerte des Gesamtkörperwassers und des Extrazellulärwassers zu bestimmen. Während die hochfrequenten Messströme direkt durch das Gesamtkörperwasser fließen, können niederfrequente Messströme die Zellmembranen nicht durchdringen und fließen somit nur durch das Extrazellulärwasser.

Zur Berechnung der unten genannten Anzeigeparameter wurden zwei validierte physiologische Modelle zu Grunde gelegt:

1. Volumenmodell:
Beschreibt die elektrischen Leitfähigkeitsverhältnisse in einer Zellsuspension und ermöglicht eine Berechnung des Gesamtkörperwassers (TBW), des Extrazellulärwassers (ECW) und des Intrazellulärwassers (ICW) [133]
2. Körperzusammensetzungsmodell (*Body-Composition-Modell*):
Unter Zuhilfenahme der Extrazellulärwasser- und Gesamtkörperwasserdaten können die drei Kompartimente Überwässerung (OH), Muskelmasse (LTM) und Körperfettmasse (ATM) berechnet werden. Der *Body-Composition-Monitor* ist in der Lage die Überwässerung von der fettfreien Masse abzugrenzen [134]

Folgende Messparameter wurden erhoben:

- Überwässerung (OH)
= Überwässerung des Patienten als Teil des gesamten ECW
- normohydriertes Körpergewicht (NH)
= Körpergewicht ohne Überwässerung (OH)

- Gesamtkörperwasser (TBW)
= gesamtes Wasservolumen des Körpers (ECW+ICW)
- Extrazelluläres Wasser (ECW)
= Plasma-, interstitielles und transzelluläres Wasser
- Intrazelluläres Wasser (ICW)
= Volumen des intrazellulären Wassers
- *Lean-Tissue-Index* (LTI)
= Quotient aus Muskelmasse in kg/Körpergröße in m²
- *Fat-Tissue-Index* (FTI)
= Quotient aus Körperfettmasse in kg/Körpergröße in m²
- *Body-Mass-Index* (BMI)
= Quotient aus Körpergewicht in kg/Körpergröße in m²

Die Parameter OH, ECW und ICW ermöglichen eine Aussage über den Flüssigkeitsstatus des Studienteilnehmers, die Parameter BMI, LTI und FTI zum Ernährungsstatus.

Zur Durchführung der Messung wurden spezielle Messelektroden am Hand- und Fußrücken des Studienteilnehmers angebracht. Diese waren über eine Kabelverbindung mit dem *Body-Composition-Monitor* verbunden. Die Messergebnisse wurden auf einer Chipkarte gespeichert und konnten auf eine spezielle Datenbank am Computer übertragen werden. Anschließend erfolgte die Auswertung der individuell erhobenen Parameter.

Abb. 2 zeigt alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche der Parameter LTI, FTI, ECW/ICW und OH, welche sich laut der Firma Fresenius auf Messungen von 1000 *gesunden* Testpersonen im Lebensalter zwischen 18 und 75 Jahren beziehen [135].

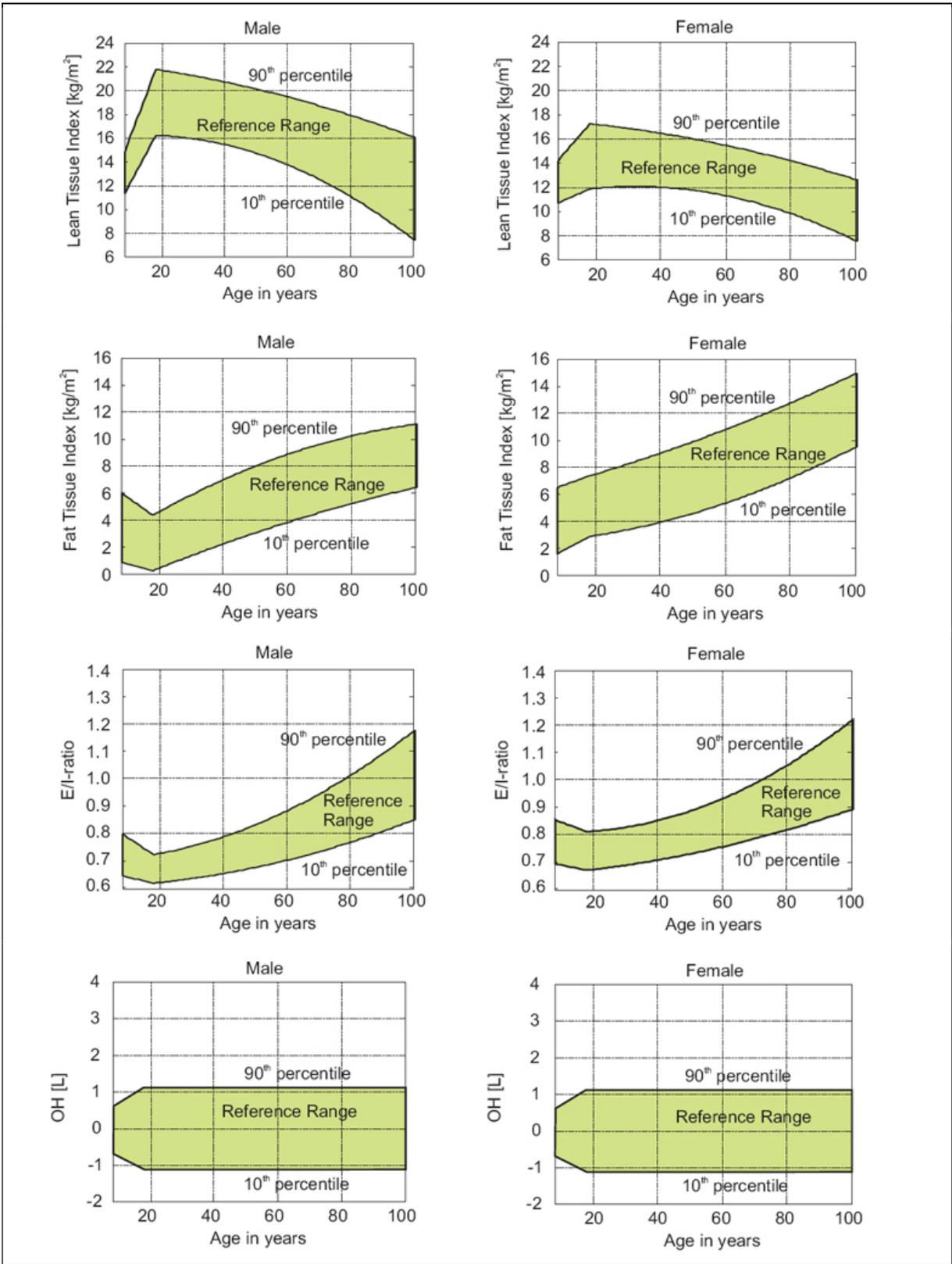


Abb. 2: Referenzbereiche der Parameter LTI, FTI, ECW/ICW und OH

Graphische Darstellung der alters- und geschlechtsspezifischen Referenzbereiche der Parameter LTI, FTI, ECW/ICW und OH.

kg/m² = Kilogramm pro Quadratmeter, E/I-ratio = Quotient aus Extra- und Intrazellulärwasser, OH = Überwässerung, L = Liter

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistiken

3.1.1 Altersverteilung

Zwischen Februar 2012 und November 2013 wurden 104 Studienteilnehmer im Lebensalter zwischen 18 und 82 Jahren untersucht. Das mittlere Lebensalter betrug 57 ± 16 Jahre und der Median 58 Jahre. Studienteilnehmer ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom ($n = 12$) waren durchschnittlich 36 Jahre, Studienteilnehmer mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom ($n = 87$) 60 Jahre alt.

Über eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) konnte ein hoch signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) des Lebensalters zwischen Studienteilnehmern mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und Studienteilnehmer ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom gesehen werden. Abb. 3 zeigt die Altersverteilung des Studienkollektivs.

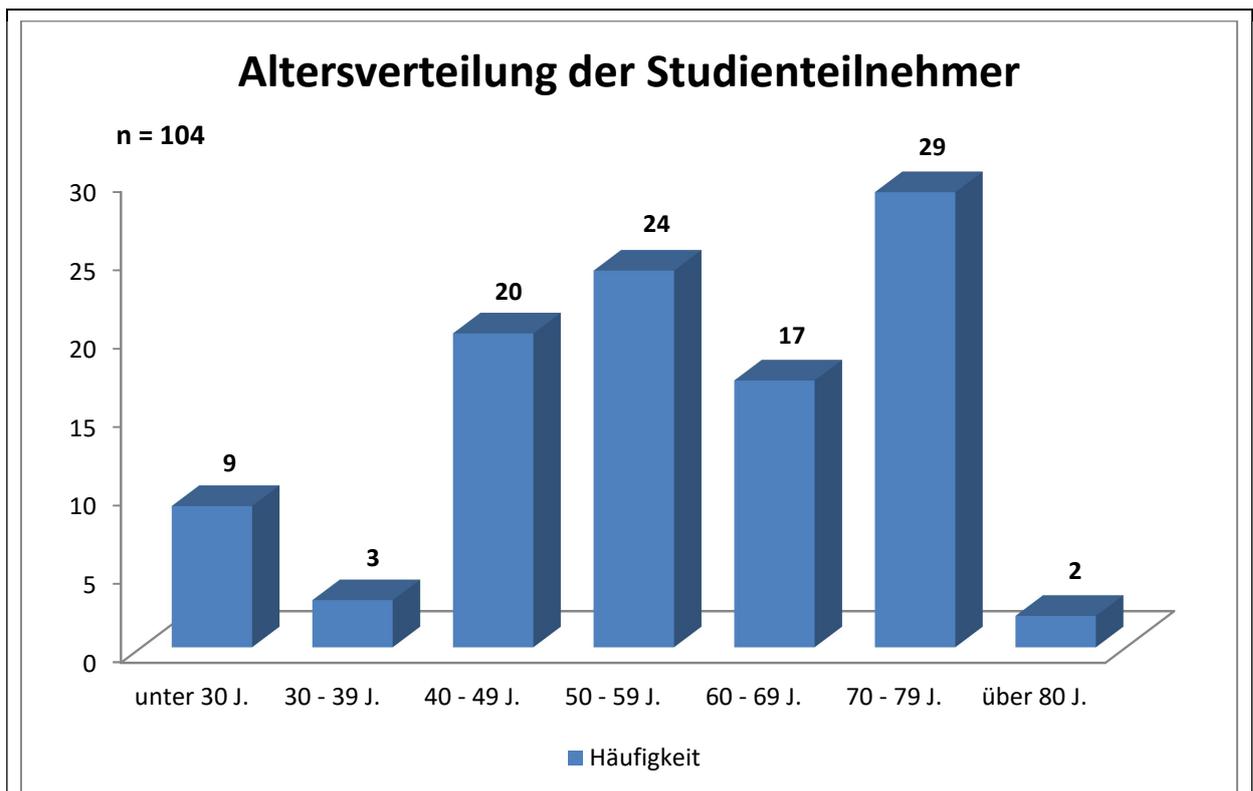


Abb. 3: Altersverteilung der Studienteilnehmer

Säulendiagramm zur Darstellung der Altersverteilung. Die x-Achse kennzeichnet die verschiedenen Altersgruppen, die y-Achse die absolute Häufigkeit der Studienteilnehmer pro Altersgruppe.

n = Grundgesamtheit, J. = Jahre

3.1.2 Geschlechterverteilung

Das Studienkollektiv mit insgesamt 104 Teilnehmern setzt sich aus 55 Männern (52,9 %) und 49 Frauen (47,1 %) zusammen. Bei 87 Studienteilnehmern wurde ein obstruktives Schlafapnoesyndrom diagnostiziert, wobei 48 Männer (55,2 %) und 39 Frauen (44,8 %) betroffen waren. Abb. 4 zeigt die Verteilung der männlichen und weiblichen Studienteilnehmer.

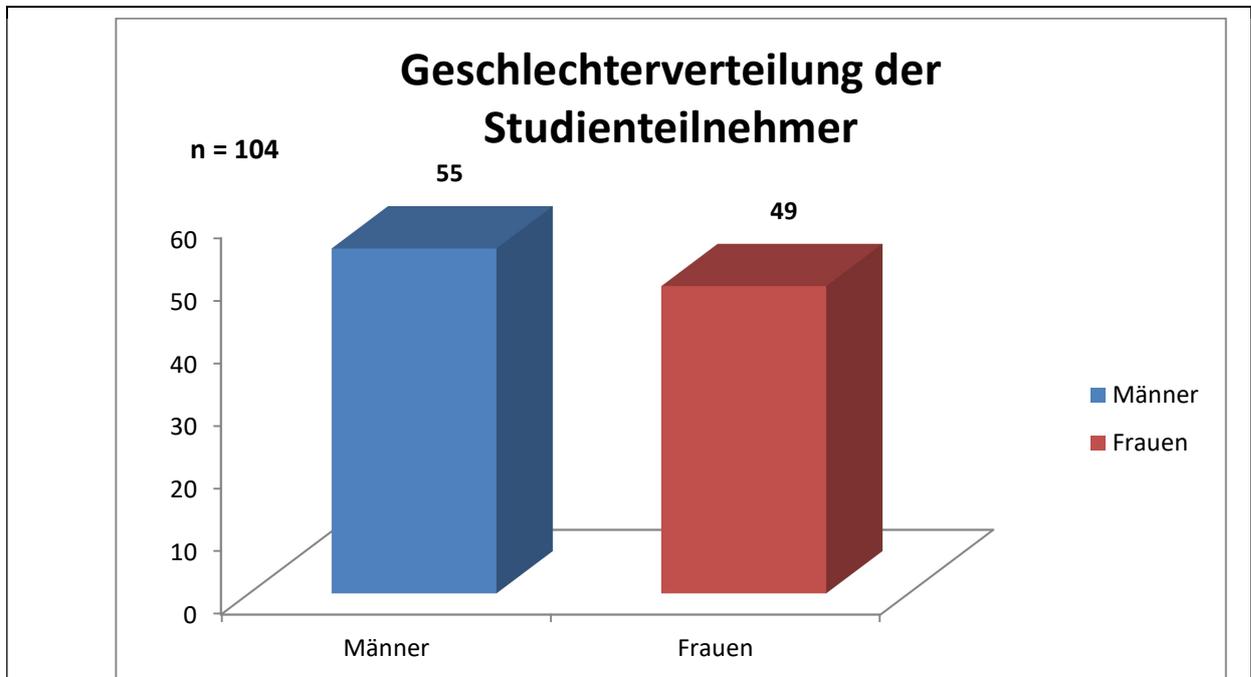


Abb. 4: Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer

Säulendiagramm zur Darstellung der Verteilung von männlichen und weiblichen Studienteilnehmern. Die x-Achse zeigt die Unterteilung des Geschlechts, die y-Achse stellt die absolute Häufigkeit in den jeweiligen Gruppen dar.

$n = \text{Grundgesamtheit}$

3.1.3 Anthropometrische Daten

Der *Body-Mass-Index* wurde auf Grundlage der Körpergewichts- und Körpergrößenangaben der Studienteilnehmer berechnet (Kapitel 2.1.4). Studienteilnehmer ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom ($n = 12$) wiesen mit $21,8 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$, gegenüber Studienteilnehmern mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom ($n = 87$) mit $28,6 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ einen statistisch hoch signifikanten Unterschied des *Body-Mass-Index* auf ($p < 0,001$). Über eine univariate Varianzanalyse (ANOVA) konnte ein signifikanter Unterschied der BMI-Parameter bei allen Schweregrade der obstruktiven Schlafapnoe, verglichen mit Studienteilnehmern ohne obstruktive Schlafapnoe, nachgewiesen werden. Tabelle 2 zeigt die Mittelwerte der anthropometrischen Daten des Gesamtkollektivs.

Tabelle 2: Anthropometrische Daten des Studienkollektivs

n = 104	Mittelwert	SD
Körpergröße in cm	171,3	±10,2
Körpergewicht in kg	83,3	±21,0
BMI in kg/m ²	27,8	±5,2

n = Grundgesamtheit, *BMI* = *Body-Mass-Index*, *SD* = *Standardabweichung*, *cm* = *Zentimeter*, *kg* = *Kilogramm*, *m*² = *Quadratmeter*

Anhand des *Body-Mass-Index* wurden die Studienteilnehmer nachfolgenden Kategorien zugeordnet. Die Grenzwerte orientieren sich an der Einteilung der WHO [134].

- Untergewicht (BMI < 18,5 kg/m²) 3 Studienteilnehmer (2,9 %)
- Normalgewicht (BMI 18,5–24,9 kg/m²) 30 Studienteilnehmer (28,8 %)
- Präadipositas (BMI 25,0–29,9 kg/m²) 39 Studienteilnehmer (37,5 %)
- Adipositas Grad 1 (BMI 30,0–34,9 kg/m²) 21 Studienteilnehmer (20,2 %)
- Adipositas Grad 2 (BMI 35,0–39,9 kg/m²) 10 Studienteilnehmer (9,6 %)
- Adipositas Grad 3 (BMI > 40,0 kg/m²) 1 Studienteilnehmer (1,0 %)

Der mittlere BMI im gesamten Studienkollektiv betrug 27,8 ±5,2 kg/m². 71 Studienteilnehmer (67,6 %) wiesen einen *Body-Mass-Index* > 24,9 kg/m² auf. Abb. 5 zeigt die Verteilung der BMI-Werte im Gesamtkollektiv.

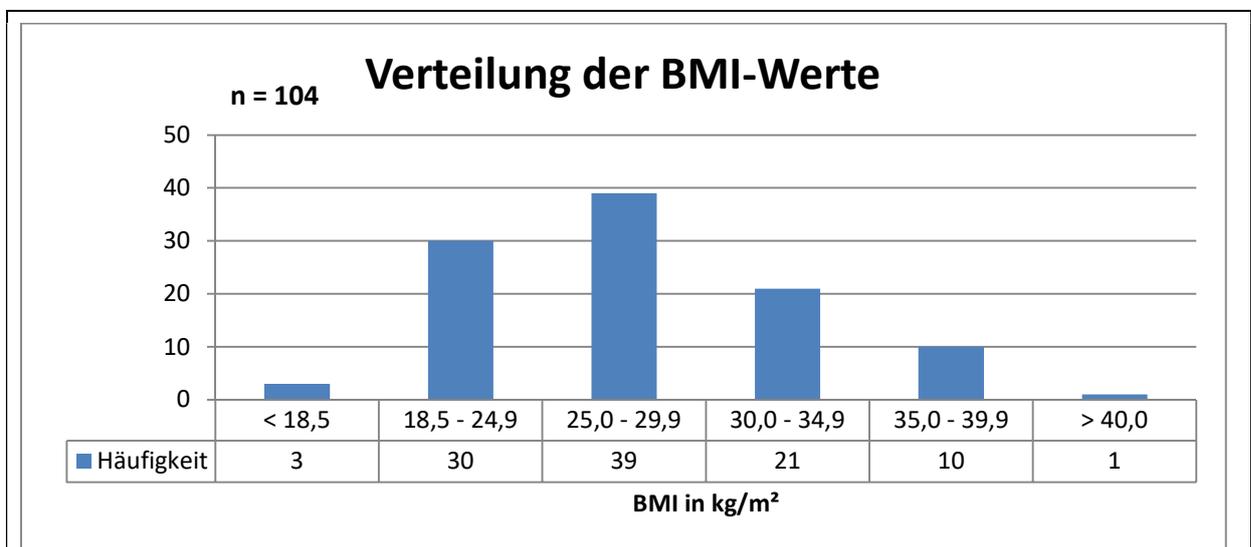


Abb. 5: BMI-Werte des Studienkollektivs

Säulendiagramm zur Darstellung der Verteilung der BMI-Werte. Die x-Achse kennzeichnet die Kategorien des BMI in kg/m², die y-Achse die absolute Häufigkeit in der jeweiligen Kategorie.

BMI = *Body-Mass-Index*, *n* = *Grundgesamtheit*, *kg/m*² = *Kilogramm pro Quadratmeter*

3.1.4 Medikamentenanamnese

Bei Erstvorstellung wurde bei jedem Studienteilnehmer eine Anamnese der antihypertensiven Medikation erhoben. 60,6 % der Studienteilnehmer nahmen täglich zwischen drei und fünf, 26,9 % zwischen null und zwei sowie 12,5 % zwischen sechs und acht Bluthochdruckmedikamente mit unterschiedlichen Wirkstoffen ein. Der Mittelwert betrug $3,6 \pm 1,9$ Wirkstoffe. Abb. 6 veranschaulicht die Verteilung. Tabelle 3 zeigt die durchschnittliche Wirkstoffanzahl unterteilt nach Altersklassen.

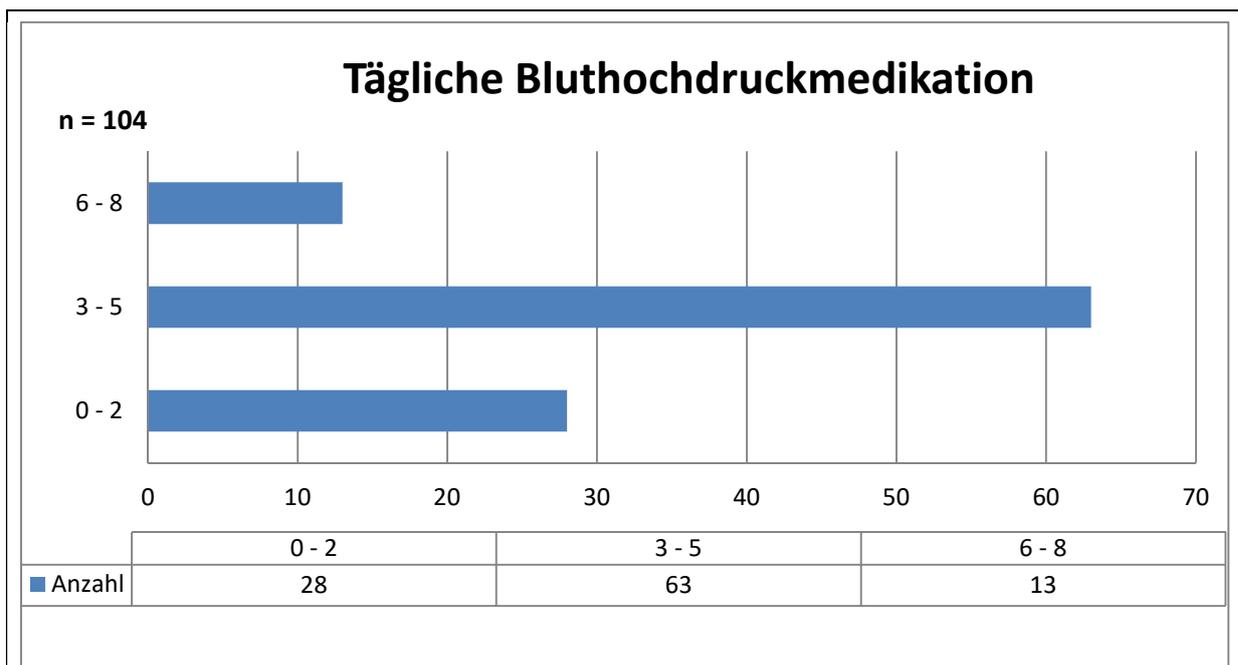


Abb. 6: Anzahl der täglich eingenommenen Wirkstoffe zur Bluthochdrucktherapie

Balkendiagramm zur Darstellung der täglichen Wirkstoffaufnahme von Bluthochdruckmedikamenten. Die x-Achse gibt die Anzahl an Studienteilnehmern wieder, die y-Achse die Wirkstoffmenge pro Person, unterteilt in drei Kategorien. Die Legende zeigt die absolute Häufigkeit der Studienteilnehmer in der jeweiligen Kategorie.

n = Grundgesamtheit

Tabelle 3: Bluthochdruckwirkstoffe unterteilt nach Altersklasse

n = 104	Ø Wirkstoffmenge	SD	n
< 40 J.	1,25	±1,5	12
40-59 J.	3,82	±2,0	44
> 60 J.	4,02	±1,5	48

n = Grundgesamtheit, J. = Jahre, SD = Standardabweichung

Zehn Wirkstoffe von Bluthochdruckmedikamenten wurden statistisch erfasst. Tabelle 4 zeigt die unterschiedlichen Wirkstoffe mit absoluter und prozentualer Verteilung im Gesamtkollektiv. Abb. 7 verdeutlicht die prozentualen Verhältnisse der Wirkstoffe untereinander.

Tabelle 4: Verteilung der Wirkstoffe

Wirkstoff	Anzahl	Anteil in %
Betablocker	72	69,2
Ca ²⁺ -Kanal-Blocker	68	65,4
Diuretika ohne Spiro	60	57,7
AT ₁ -Antagonisten	48	46,2
ACE-Hemmer	44	42,3
Alpha ₂ -Agonisten	31	29,8
Alpha-Blocker	23	22,1
Direkte Vasodilatoren	17	16,3
Spironolacton	11	10,6
Renin-Antagonisten	2	1,9

Ca²⁺-Kanal-Blocker = Calciumkanalblocker, AT₁-Antagonisten = Angiotensin-Rezeptorblocker,
 ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer,
 Alpha₂-Agonisten = Alpha₂-Adrenorezeptor-Agonisten, Alpha-Blocker = Alpha₁-Adrenorezeptor-Antagonisten

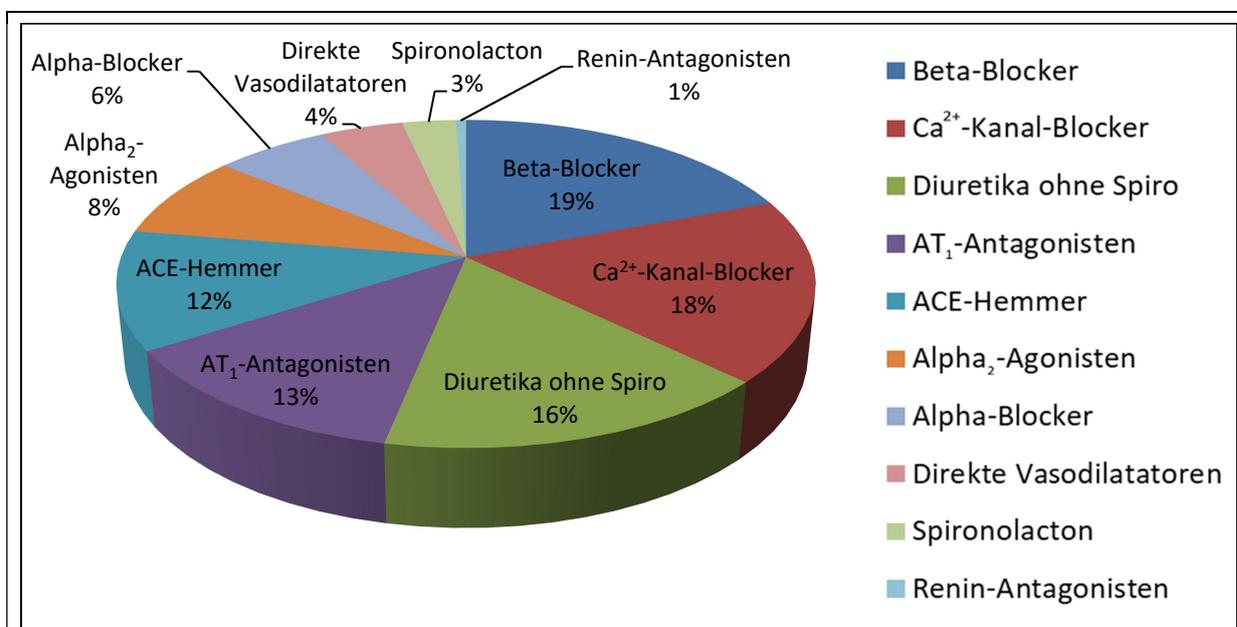


Abb. 7: Verhältnisse der Wirkstoffe untereinander

Kreisdiagramm zur Darstellung der unterschiedlichen Bluthochdruckwirkstoffe. Die prozentualen Angaben zeigen den Anteil der jeweiligen Wirkstoffe, bezogen auf die Gesamtmenge aller Wirkstoffe im Studienkollektiv, an.

Ca²⁺-Kanal-Blocker = Calciumkanalblocker, AT₁-Antagonisten = Angiotensin-Rezeptorblocker,
 ACE-Hemmer = Angiotensin-Converting-Enzym-Hemmer, Spiro = Spironolacton
 Alpha₂-Agonisten = Alpha₂-Adrenorezeptor-Agonisten, Alpha-Blocker = Alpha₁-Adrenorezeptor-Antagonisten

3.1.5 Nierenparameter

Die glomeruläre Filtrationsrate konnte bei 102 Studienteilnehmern nach der MDRD- und CKD-EPI-Formel bestimmt werden. Die Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz erfolgte anhand der Empfehlung der KDOQI [132] (Kapitel 2.1.4). Die Zuordnung der Studienteilnehmer zu den entsprechenden Stadien zeigt Abb. 8 und Abb. 9.

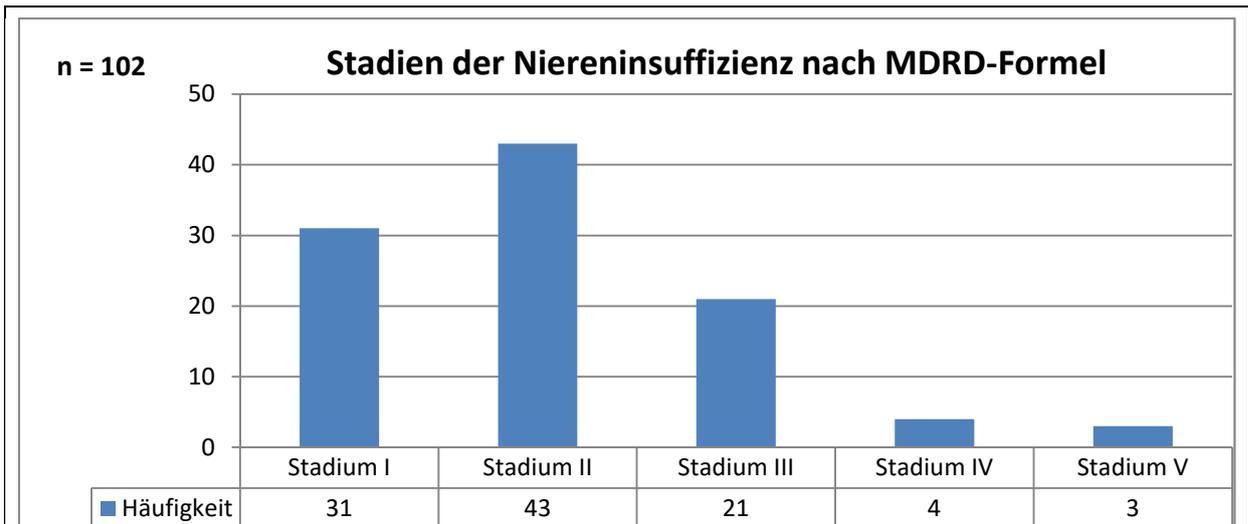


Abb. 8: Stadien der Niereninsuffizienz nach MDRD-Formel

Das Säulendiagramm zeigt die Zuordnung des Studienkollektivs zu den jeweiligen Stadien der Niereninsuffizienz nach der MDRD-Formel. Aus der Legende sind die absoluten Häufigkeiten ersichtlich.

n = Grundgesamtheit, MDRD = Modification of Diet in Renal Disease



Abb. 9: Stadien der Niereninsuffizienz nach CKD-EPI-Formel

Das Säulendiagramm zeigt die Zuordnung des Studienkollektivs zu den jeweiligen Stadien der Niereninsuffizienz nach der CKD-EPI-Formel. Aus der Legende sind die absoluten Häufigkeiten ersichtlich.

n = Grundgesamtheit, CKD-EPI = Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration

Die Studienteilnehmer wurden gemäß der Empfehlungen der KDOQI [132] in die einzelnen Stadien der Niereninsuffizienz eingeordnet, und hinsichtlich des RDI und der Blutdruckwerte untereinander verglichen. Tabelle 5 zeigt die durchschnittlichen Werte der jeweiligen Stadien.

Studienteilnehmer mit einer Niereninsuffizienz im Stadium II–IV zeigten einen höheren durchschnittlichen RDI, als Studienteilnehmer in Stadium I und V.

Tabelle 5: Blutdruckwerte und RDI nach Stadien der Niereninsuffizienz (MDRD-Formel)

Stadium der Niereninsuffizienz	RDI/h	SD	RR sys.	SD	RR dia.	SD	n
Stadium I	14,7	±13,2	127,7	±25,1	77,2	±14,5	31
Stadium II	23,9	±17,0	150,4	±27,5	84,1	±13,8	43
Stadium III	23,0	±17,3	136,2	±28,2	72,4	±13,9	20
Stadium IV	28,0	±12,0	161,0	±14,5	77,0	±20,1	4
Stadium V	15,3	±4,8	157,0	± 9,8	75,0	±6,0	3

RDI/h = Respiratory-Disturbance-Index pro Stunde, SD = Standardabweichung, RR = Blutdruck, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, MDRD = Modification of Diet in Renal Disease, n = Grundgesamtheit

3.1.6 Polygraphieergebnisse

Die Ergebnisse der erstmaligen Polygrapiemessung konnten bei 99 Studienteilnehmern ermittelt und ausgewertet werden. Im Durchschnitt betrug der *Respiratory-Disturbance-Index* 21,1 pro Stunde. Tabelle 6 zeigt die ermittelten Parameter der nächtlichen Polygrapiemessung.

Abb. 10 veranschaulicht die Verteilung der Studienteilnehmer mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom nach Schweregrad und anhand des RDI. Es zeigte sich, eine in etwa ausgeglichene Verteilung des Kollektivs auf die einzelnen Schweregrade der obstruktiven Schlafapnoe.

Tabelle 6: Ergebnisse der nächtlichen Polygrapiemessung

Parameter	Bei Erstmessung	
	Mittelwert	SD
AHI/h	14,5	±15,1
RDI/h	21,1	±16,0
zentrale Apnoen/h	1,6	±4,7
obstruktive Apnoen/h	7,2	±10,4
gemischte Apnoen/h	0,5	±2,3
Summe aller Apnoen/h	8,7	±12,1
Hypopnoen/h	5,7	±7,8
RERA/h	2,6	±2,9
mittlere SpO ₂ in %	94,3	±2,3
Entsättigungsindex in %	13,4	±14,5
T90 in %	4,2	±11,0
mittlerer nächtlicher systolischer Blutdruck in mmHg	141,3	±28,2
mittlerer nächtlicher diastolischer Blutdruck in mmHg	79,0	±14,6
mittlere Herzfrequenz in Schlägen/min	63,2	±9,5
Blutdruckanstiege/h	32,7	±35,4
Herzfrequenzanstiege/h	8,8	±5,6

AHI/h = Apnoe-Hypopnoe-Index pro Stunde, RDI/h = Respiratory-Disturbance-Index pro Stunde, h = Stunde, min = Minute, RERA = Respiratory-Effort Related Arousal, SD = Standardabweichung, T90 in % = Zeitraum der Sauerstoffsättigung < 90 % in Prozent, n = Grundgesamtheit, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, mittlere SpO₂ in % = mittlere Sauerstoffsättigung in Prozent

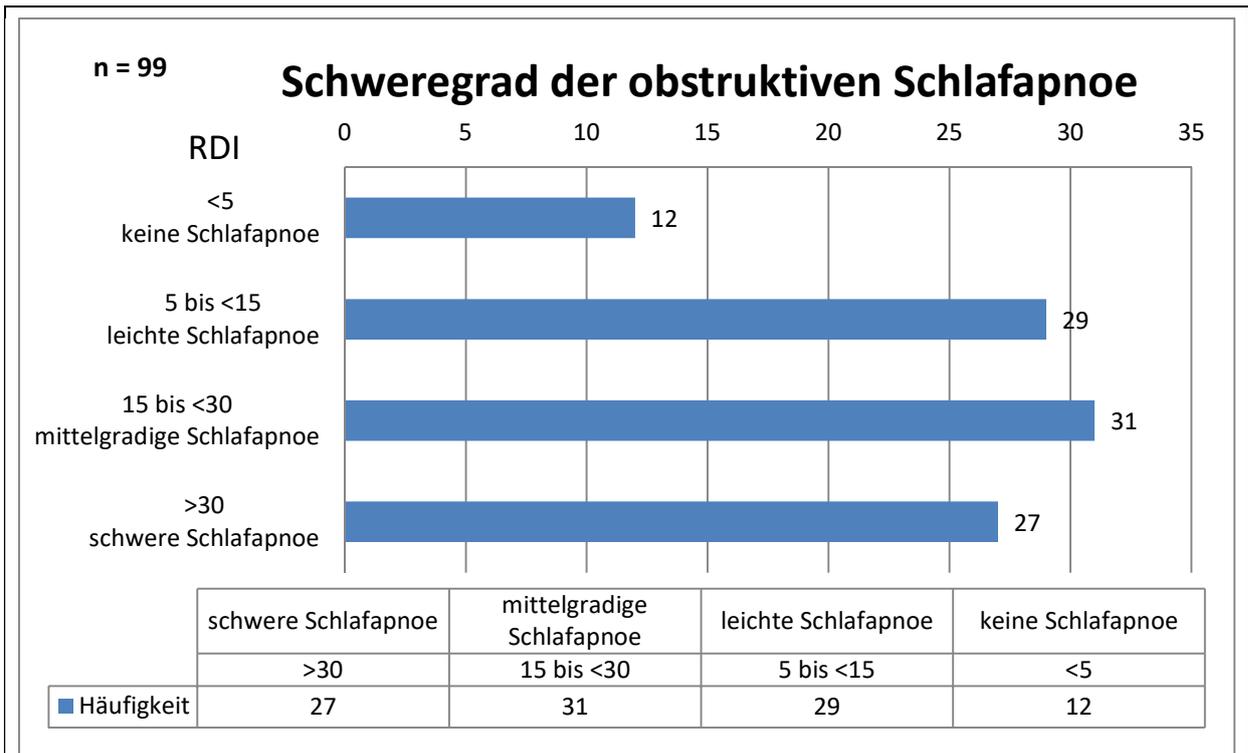


Abb. 10: Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe

Balkendiagramm zur Darstellung des Schweregrades der obstruktiven Schlafapnoe anhand des RDI. Die x-Achse gibt die Anzahl an Studienteilnehmer wider, die y-Achse die Schweregrade der obstruktiven Schlafapnoe. Aus der Legende sind die absoluten Häufigkeiten der Studienteilnehmer den jeweiligen Schweregraden der obstruktiven Schlafapnoe zugeordnet.

n = Grundgesamtheit, RDI = Respiratory-Disturbance-Index

Zehn Studienteilnehmer mit jeweils zehn Apnoen, Hypopnoen und RERA in der erstmaligen Polygraphiemessung und einem später diagnostizierten obstruktiven Schlafapnoesyndrom, wurden gesondert ausgewertet. Tabelle 7 zeigt die Mittelwerte der untersuchten Parameter von Apnoen, Hypopnoen und RERA.

Durchschnittlich ergaben sich ähnliche Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen nach allen drei respiratorischen Ereignissen, bei unterschiedlichen zeitlichen Längen. Zudem ist die Dauer bis zu einer maximalen Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung, nach den jeweiligen respiratorischen Ereignissen aus Tabelle 7 ersichtlich.

Tabelle 7: Vergleich von Apnoen, Hypopnoen und RERA

n = 10	Apnoen	Hypopnoen	RERA
Länge in s	19,3	26,5	15,3
SD	3,8	5,8	3,1
RR-Differenz in mmHg	15,1	14,3	15,1
SD	4,4	5,0	3,8
HF-Differenz in Schlägen/min	8,0	7,8	7,7
SD	3,4	2,9	3,2
Dauer bis max. RR in s	13,9	13,1	12,4
SD	2,3	1,2	1,4
Dauer bis max. HF in s	11,9	7,8	10,6
SD	1,9	2,9	1,5
Entsättigungszeit in s	22,2	20,7	0,0
SD	3,7	3,6	0,0
Entsättigungshöhe in %/h	3,7	3,4	0,0
SD	0,8	0,4	0,0

n = Grundgesamtheit, RERA = Respiratory-Effort Related Arousals, s = Sekunden, min = Minute, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, RR = Blutdruck, HF = Herzfrequenz, SD = Standardabweichung, h = Stunde, max. = maximal, RR-Differenz = Blutdruckdifferenz, HF-Differenz = Herzfrequenzdifferenz

3.1.7 Blutdruckwerte vor Einleitung einer spezifischen Therapie

Bei Erstvorstellung wurde eine *Office-Messung* des Blutdruckes nach der Riva-Rocci-Methode durchgeführt und das durchschnittliche Blutdruckniveau aus Eigenmessungen erfasst. Aktuelle Parameter einer 24-Stunden-Blutdruckmessung wurden nach Tages-, Nacht und Gesamtwerten aufgenommen. Zudem konnten durchschnittliche Blutdruckwerte der nächtlichen Polygraphiemessung ausgewertet werden. Tabelle 8 vergleicht die durchschnittlichen systolischen und diastolischen Blutdruckwerte der unterschiedlichen Messverfahren.

Tabelle 8: Vergleich unterschiedlicher Blutdruckmessverfahren

	Blutdruckwerte in mmHg				n
	sys.	SD	dia.	SD	
RR bei <i>Office-Messung</i>	152,4	±25,9	81,3	±13,3	104
RR bei 24-h-Blutdruckmessung (Gesamt)	145,3	±18,8	82,6	±13,7	73
RR bei 24-h-Blutdruckmessung (Tag)	147,8	±18,6	84,9	±14,0	76
RR bei 24-h-Blutdruckmessung (Nacht)	138,0	±21,6	76,5	±14,6	72
RR bei Polygraphiemessung	141,3	±28,2	79,0	±14,6	98
RR bei Eigenmessung	155,8	±25,4	85,5	±12,2	104

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SD = Standardabweichung, n = Grundgesamtheit, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, RR = Blutdruck, 24-h-Blutdruckmessung = 24-Stunden-Blutdruckmessung

3.1.8 BCM-Messung

Die Erstmessung durch den *Body-Composition-Monitor* (BCM) der Firma Fresenius wurde bei 69 Studienteilnehmern durchgeführt. Die Spanne an überschüssigem bzw. fehlendem Körperwasser reichte von -2,3 bis +3,4 Liter. Die durchschnittliche Überwässerung betrug $0,9 \pm 1,2$ Liter. Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der BCM-Messung. Alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche der Parameter liegen teilweise vor (Kapitel 2.2.5).

Tabelle 9: Ergebnisse der erstmaligen BCM-Messung

Parameter	Mittelwert	SD
OH in Liter	0,9	$\pm 1,2$
NH-Gewicht in kg	82,6	$\pm 20,4$
TBW in Liter	38,3	$\pm 8,6$
ECW in Liter	18,2	$\pm 4,0$
ICW in Liter	20,2	$\pm 4,9$
Verhältnis ECW/ICW	0,91	$\pm 0,12$
Verhältnis ECW/TBW	0,48	$\pm 0,03$
OH vom ECW in Prozent	4,6	$\pm 6,3$
FTI in kg/m^2	14,3	$\pm 5,7$
LTI in kg/m^2	13,5	$\pm 3,2$
BMI in kg/m^2	28,2	$\pm 5,3$
RR sys. in mmHg	141,8	$\pm 29,7$
RR dia. in mmHg	78,6	$\pm 15,7$
Grundgesamtheit	69	entfällt

OH = Überwässerung, NH-Gewicht = normohydriertes Gewicht, TBW = Gesamtkörperwasser, ECW = extrazelluläres Wasser, ICW = intrazelluläres Wasser, FTI = Fat-Tissue-Index, LTI = Lean-Tissue-Index, BMI = Body-Mass-Index, kg/m^2 = Kilogramm pro Quadratmeter, SD = Standardabweichung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, RR = Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

Tabelle 10 zeigt den Vergleich von Parametern der BCM-Messung zwischen Studienteilnehmern mit vs. ohne OSAS. Eine Überwässerung, insbesondere der Anteil des extrazellulären Körperwassers, war im Kollektiv der nicht von obstruktiver Schlafapnoe betroffenen Studienteilnehmer geringer ausgeprägt. Der BMI, FTI und der systolische Blutdruck waren signifikant niedriger als bei Studienteilnehmern mit obstruktiver Schlafapnoe.

Tabelle 10: Vergleich der BCM-Parameter bei OSAS vs. kein OSAS

Parameter	OSAS		kein OSAS		p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
OH in Liter	0,9	±1,2	0,4	±0,6	0,382
NH-Gewicht in kg	83,1	±20,1	68,2	±11,0	0,100
TBW in Liter	38,4	±8,8	35,6	±4,9	0,459
ECW in Liter	18,3	±4,0	15,6	±1,8	0,141
ICW in Liter	20,1	±5,1	19,9	±3,4	0,918
Verhältnis ECW/ICW	0,92	±0,12	0,79	±0,08	0,016
Verhältnis ECW/TBW	0,48	±0,03	0,44	±0,03	0,010
OH vom ECW in Prozent	4,7	±6,5	3,2	±4,5	0,611
FTI in kg/m ²	14,6	±5,5	8,7	±3,7	0,020
LTI in kg/m ²	13,5	±3,2	13,9	±2,5	0,758
BMI in kg/m ²	28,5	±5,1	22,6	±3,2	0,012
RR sys. in mmHg	144,4	±28,5	110,2	±27,3	0,012
RR dia. in mmHg	79,6	±15,4	65,8	±15,7	0,058
Grundgesamtheit	63	entfällt	6	entfällt	entfällt

OH = Überwässerung, NH-Gewicht = normohydrirtes Gewicht, TBW = Gesamtkörperwasser, ECW = extrazelluläres Wasser, ICW = intrazelluläres Wasser, FTI = Fat-Tissue-Index, LTI = Lean-Tissue-Index, BMI = Body-Mass-Index, kg/m² = Kilogramm pro Quadratmeter, SD = Standardabweichung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, RR = Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

Statistisch signifikante Veränderungen sind grün gekennzeichnet

Tabelle 11 zeigt den Vergleich von Parametern der BCM-Messung zwischen Studienteilnehmern mit vs. ohne Diuretika-einnahme. Eine Diuretika-einnahme lag bei 47 der 69 ausgewerteten Studienteilnehmer vor. Der durchschnittliche Wasserüberschuss war im Kollektiv der diuretika-einnehmenden Studienteilnehmer um 0,1 Liter stärker ausgeprägt. BMI und FTI waren signifikant erhöht, während der systolische Blutdruck im Vergleich zum Kollektiv der Studienteilnehmer ohne Diuretika-einnahme höher, aber nicht signifikant erhöht war.

Tabelle 11: Vergleich der BCM-Parameter ohne Diuretika- vs. mit Diuretika

Parameter	Ohne Diuretika		Mit Diuretika		p
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	
OH in Liter	0,8	±0,7	0,9	±1,3	0,738
NH-Gewicht in kg	76,5	±21,0	85,7	±19,6	0,080
TBW in Liter	37,9	±10,4	38,6	±7,6	0,779
ECW in Liter	17,4	±4,6	18,6	±3,7	0,280
ICW in Liter	20,5	±6,0	20,0	±4,3	0,717
Verhältnis ECW/ICW	0,86	±0,09	0,94	±0,12	0,012
Verhältnis ECW/TBW	0,46	±0,03	0,48	±0,03	0,017
OH vom ECW in %	4,7	±4,2	4,5	±7,1	0,899
FTI in kg/m ²	11,5	±4,0	15,7	±5,9	0,003
LTI in kg/m ²	13,9	±3,6	13,2	±2,9	0,386
BMI in kg/m ²	25,8	±5,3	29,4	±4,8	0,006
RR sys. in mmHg	135,1	±29,6	145,2	±29,4	0,192
RR dia. in mmHg	77,9	±14,8	78,9	±16,3	0,804
Grundgesamtheit	22	entfällt	47	entfällt	entfällt

OH = Überwässerung, NH-Gewicht = normohydriertes Gewicht, TBW = Gesamtkörperwasser, ECW = extrazelluläres Wasser, ICW = intrazelluläres Wasser, FTI = Fat-Tissue-Index, LTI = Lean-Tissue-Index, BMI = Body-Mass-Index, kg/m² = Kilogramm pro Quadratmeter, SD = Standardabweichung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, RR = Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

Statistisch signifikante Veränderungen sind grün gekennzeichnet

3.1.9 Prävalenz der Erkrankung und spezifische Therapie

Bei 87 der 104 (83,7 %) untersuchten Studienteilnehmer konnte ein obstruktives Schlafapnoesyndrom diagnostiziert werden, wobei schlussendlich 56 (64,4 %) mit einem CPAP-Beatmungsgerät und zwölf (13,8 %) mit einer mechanischen Rückenlageverhinderung behandelt wurden. 71 von 104 Studienteilnehmer (68,3 %) erhielten eine spezifische Behandlung.

Tabelle 12 zeigt die Diagnosen mit den entsprechenden Therapiemaßnahmen. 56 von 71 spezifisch therapierten Studienteilnehmern wurden mit einer Einfachtherapie (78,9 %), 14 mit einer Zweifachtherapie (19,7 %) und ein Studienteilnehmer mit einer Dreifachtherapie (1,4 %) behandelt.

Tabelle 13 zeigt die Kombinationstherapien.

Tabelle 12: Diagnosen und spezifische Therapien

Diagnose	Menge	Therapie			
		CPAP	Rlv	OP/Intervention	Aldosteronant.
OSAS	87	56	12	entfällt	entfällt
pHA	10	entfällt	entfällt	5	5
renale Ablation	10	entfällt	entfällt	10	entfällt
keine Therapie	33	entfällt	entfällt	entfällt	entfällt

n = Grundgesamtheit, OP = Operation, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, OSAS = obstruktives Schlafapnoesyndrom, Aldosteronant. = Aldosteronantagonist, pHA = primärer Hyperaldosteronismus, Rlv = Rückenlageverhinderung

Tabelle 13: Darstellung der Kombinationstherapien

Therapie	n
CPAP und Adrenalektomie bei pHA	4
CPAP und Aldosteronant. bei pHA	1
CPAP und renale Ablation	6
renale Ablation und Rlv	2
Adrenalektomie bei pHA und Rlv	1
Adrenalektomie und Aldosteronant. bei pHA und Rlv	1
Gesamt	15

n = Grundgesamtheit, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, pHA = primärer Hyperaldosteronismus, Aldosteronant. = Aldosteronantagonist, Rlv = Rückenlageverhinderung

3.2 Analytische Verlaufsstatistiken

3.2.1 Verlaufsübersicht der Blutdruckwerte

Tabelle 14 zeigt die Blutdruckwerte der Studienteilnehmer mit OSAS vor und nach Einleitung einer spezifischen Therapie.

Der Kolmogorow-Smirnow-Test ergab eine Normalverteilung der Blutdruckwerte. Im T-Test für verbundene Stichproben konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Tabelle 14: Blutdruckwerte bei OSAS vor und nach spezifischer Behandlung

	vor spez. Behandlung				n	nach spez. Behandlung				Signifikanz		
	RR sys.	SD	RR dia.	SD		RR sys.	SD	RR dia.	SD	p-sys.	p-dia.	
OSAS	147,4	±29,3	82,6	±14,9	39	138,2	±25,5	79,2	±14,2	39	0,065	0,120

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, RR = Blutdruck, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, p-sys. = p-Wert für systolische Blutdruckwerte, p-dia. = p-Wert für diastolische Blutdruckwerte, n = Grundgesamtheit, SD = Standardabweichung, OSAS = obstruktives Schlafapnoesyndrom
Alle Blutdruckwerte sind in mmHg angegeben

Die Blutdruckwerte der erstmaligen Polygraphiemessung wurden mit den Werten einer Zweitmessung, sechs Monate nach Einleitung einer spezifischen Therapie, verglichen. Eine Unterteilung der Studienteilnehmer erfolgte anhand der durchgeführten Therapie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15, sowie für ein separat betrachtetes Studienkollektiv mit therapieresistenter arterieller Hypertonie in Tabelle 16, dargestellt.

Der Kolmogorow-Smirnow-Test ergab eine Normalverteilung der Blutdruckwerte. Im T-Test für verbundene Stichproben konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Tabelle 15: Blutdruckwerte der Polygraphiemessung vor und nach spezifischer Therapie

Therapie	vor spez. Behandlung				nach spez. Behandlung				Differenz		Signifikanz		n
	sys.	SD	dia.	SD	sys.	SD	dia.	SD	sys.	dia.	p-sys.	p-dia.	
CPAP	145,3	±29,6	83,1	±15,3	138,6	±26,0	78,6	±14,9	-6,7	-4,5	0,215	0,084	32
Rlv	154,4	±26,2	81,0	±13,7	139,1	±24,8	79,3	±12,8	-15,3	-1,7	0,195	0,543	7
Gesamt	147,4	±29,3	82,6	±14,9	138,2	±25,5	79,2	±14,2	-9,2	-3,4	0,065	0,120	39

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, SD = Standardabweichung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n = Grundgesamtheit, p-sys. = p-Wert für systolische Blutdruckwerte, p-dia. = p-Wert für diastolische Blutdruckwerte, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, Rlv = Rückenlageverhinderung

Tabelle 16: Blutdruckwerte der Polygraphiemessung vor und nach spezifischer Therapie bei therapieresistenter Hypertonie

Therapie	vor spez. Behandlung				nach spez. Behandlung				Differenz		Signifikanz		n
	sys.	SD	dia.	SD	sys.	SD	dia.	SD	sys.	dia.	p-sys.	p-dia.	
CPAP	148,7	±28,9	84,9	±15,9	144,0	±24,7	80,0	±17,7	-4,7	-4,9	0,508	0,156	18
Rlv	154,8	±27,5	86,4	±10,8	150,4	±18,8	85,2	±8,8	-4,4	-1,2	0,671	0,762	5
Gesamt	151,2	±28,1	84,8	±14,5	144,5	±23,2	81,2	±15,8	-8,7	-3,6	0,266	0,184	23

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, SD = Standardabweichung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n = Grundgesamtheit, p-sys. = p-Wert für systolische Blutdruckwerte, p-dia. = p-Wert für diastolische Blutdruckwerte, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, Rlv = Rückenlageverhinderung

Eine *Office-Messung* des Blutdruckes erfolgte vor, sowie sechs Monate nach Einleitung einer spezifischen Therapie mittels Riva-Rocci-Methode. Eine Unterteilung der Studienteilnehmer erfolgte anhand der durchgeführten Therapie. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17, sowie für ein separat betrachtetes Studienkollektiv mit therapieresistenter arterieller Hypertonie in Tabelle 18, dargestellt.

Der Kolmogorow-Smirnow-Test ergab eine Normalverteilung der Blutdruckwerte. Im T-Test für verbundene Stichproben konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Tabelle 17: Blutdruckwerte der *Office-Messung* vor und nach spezifischer Therapie

Therapie	vor spez. Behandlung				nach spez. Behandlung				Differenz		Signifikanz		n
	sys.	SD	dia.	SD	sys.	SD	dia.	SD	sys.	dia.	p-sys.	p-dia.	
CPAP	154,1	±26,4	82,2	±15,1	148,0	±29,4	80,8	±14,4	-6,1	-1,4	0,313	0,534	32
Rlv	163,6	±20,6	84,3	±14,0	142,9	±17,0	81,4	±13,5	-20,7	-2,9	0,051	0,522	7
Gesamt	157,1	±26,6	82,5	±14,6	147,9	±27,6	80,9	±13,9	-9,2	-1,6	0,074	0,401	39

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, SD = Standardabweichung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n = Grundgesamtheit, p-sys. = p-Wert für systolische Blutdruckwerte, p-dia. = p-Wert für diastolische Blutdruckwerte, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, Rlv = Rückenlageverhinderung

Tabelle 18: Blutdruckwerte der *Office-Messung* vor und nach spezifischer Therapie bei therapieresistenter Hypertonie

Therapie	vor spez. Behandlung				nach spez. Behandlung				Differenz		Signifikanz		n
	sys.	SD	dia.	SD	sys.	SD	dia.	SD	sys.	dia.	p-sys.	p-dia.	
CPAP	162,2	±27,1	85,3	±16,0	152,8	±31,0	83,1	±16,6	-9,4	-2,1	0,316	0,488	18
Rlv	165,0	±20,6	90,0	±10,0	146,0	±16,7	86,0	±13,4	-19,0	-4,0	0,020	0,477	5
Gesamt	164,8	±26,6	86,0	±14,6	152,5	±28,3	83,5	±15,4	-12,3	-2,5	0,091	0,334	23

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, SD = Standardabweichung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n = Grundgesamtheit, p-sys. = p-Wert für systolische Blutdruckwerte, p-dia. = p-Wert für diastolische Blutdruckwerte, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, Rlv = Rückenlageverhinderung

Statistisch signifikante Veränderungen sind grün gekennzeichnet

Das durchschnittliche Blutdruckniveau der letzten Wochen aus Eigenmessungen wurde bei Erstvorstellung und vor Zweitmessung, sechs Monate nach spezifischer Therapieeinleitung, erfasst. Die Ergebnisse sind in Tabelle 19, sowie für ein separat betrachtetes Studienkollektiv mit therapieresistenter arterieller Hypertonie in Tabelle 20, dargestellt.

Der Kolmogorow-Smirnow-Test ergab eine überwiegende Normalverteilung der Blutdruckwerte, sodass der T-Test für verbundene Stichproben angewendet werden konnte. In zwei Fällen musste der *Wilcoxon-Matched-Pairs-Test* durchgeführt werden, da hier keine Normalverteilung vorlag.

Bei Studienteilnehmern mit CPAP-Behandlung ergaben sich hoch signifikante Rückgänge (jeweils $p < 0,001$) des systolischen sowie diastolischen Blutdruckes um 20,2 mmHg bzw. 6,5 mmHg. Eine Rückenlageverhinderung zeigte einen signifikanten Rückgang ($p = 0,039$) der systolischen Blutdruckwerte um 12,1 mmHg. Auch im Gesamtkollektiv konnten hoch signifikante Rückgänge (jeweils $p < 0,001$) der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte um 19,0 mmHg bzw. 6,2 mmHg festgestellt werden.

Im separat betrachteten Kollektiv der Studienteilnehmer mit therapieresistenter arterieller Hypertonie und im Gesamtkollektiv ergaben sich signifikante Senkungen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte unter CPAP-Behandlung.

Tabelle 19: Blutdruckwerte der Eigenmessung vor und nach spezifischer Therapie

Therapie	vor spez. Behandlung				nach spez. Behandlung				Differenz		Signifikanz		n
	sys.	SD	dia.	SD	sys.	SD	dia.	SD	sys.	dia.	p-sys.	p-dia.	
CPAP	162,2	±19,8	88,4	±11,2	142,0	±15,0	81,9	±10,5	-20,2	-6,5	0,001	0,001	32
Rlv	165,0	±21,0	91,4	±21,2	152,9	±16,0	87,1	±12,5	-12,1	-4,3	0,039	0,448	7
Gesamt	163,1	±19,7	89,0	±13,1	144,1	±15,4	82,8	±10,7	-19,0	-6,2	0,001	0,001	39

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, SD = Standardabweichung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n = Grundgesamtheit, p-sys. = p-Wert für systolische Blutdruckwerte, p-dia. = p-Wert für diastolische Blutdruckwerte, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, Rlv = Rückenlageverhinderung

Statistisch signifikante Veränderungen sind grün gekennzeichnet

Tabelle 20: Blutdruckwerte der Eigenmessung vor und nach spezifischer Therapie bei therapieresistenter Hypertonie

Therapie	vor spez. Behandlung				nach spez. Behandlung				Differenz		Signifikanz		n
	sys.	SD	dia.	SD	sys.	SD	dia.	SD	sys.	dia.	p-sys.	p-dia.	
CPAP	165,0	±21,5	90,0	±11,8	143,6	±14,7	83,1	±11,4	-21,4	-6,9	0,001	0,013	18
Rlv	171,0	±22,5	102,0	±13,0	158,0	±14,8	92,0	±11,0	-13,0	-10,0	0,090	0,142	5
Gesamt	166,9	±21,0	92,5	±12,5	146,9	±15,3	84,8	±11,5	-20,0	-7,7	0,001	0,002	23

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, SD = Standardabweichung, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, n = Grundgesamtheit, p-sys. = p-Wert für systolische Blutdruckwerte, p-dia. = p-Wert für diastolische Blutdruckwerte, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, Rlv = Rückenlageverhinderung

Statistisch signifikante Veränderungen sind grün gekennzeichnet

3.2.2 Veränderung der Bluthochdruckmedikation

Die durchschnittliche Bluthochdruckmedikation der Studienteilnehmer erhöhte sich von 4,1 Wirkstoffen vor Therapiebeginn, auf 4,2 Wirkstoffe zur Verlaufskontrolle nach sechs Monaten. Tabelle 21 zeigt die durchschnittlich eingenommene antihypertensive Wirkstoffmenge, vor und nach Einleitung einer spezifischen Therapie.

Tabelle 22 stellt die Wirkstoffmengenveränderung der antihypertensiven Medikation zum Zeitpunkt der Verlaufskontrolle dar. Die dargestellten Werte entsprechen der Studienteilnehmeranzahl. Bei 19 von 39 Studienteilnehmern (48,7 %) kam es zu keiner Veränderung der Wirkstoffmenge.

Der Kolmogorow-Smirnow-Test ergab eine Normalverteilung der Wirkstoffmengen. Im T-Test für verbundene Stichproben konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Tabelle 21: Wirkstoffmenge vor und nach spezifischer Therapie

	vor spez. Behandlung		nach spez. Behandlung				
	Wirkstoffanzahl						
Therapie	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Differenz.	p	n
CPAP	4,0	±1,9	4,1	±1,8	+0,1	0,580	32
Rlv	4,1	±1,9	4,0	±2,4	-0,1	0,846	7
Gesamt	4,1	±1,9	4,2	±1,9	+0,1	0,643	39

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, SD = Standardabweichung, p = p-Wert, n = Grundgesamtheit, Rlv = Rückenlageverhinderung, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure

Tabelle 22: Wirkstoffmengenveränderung nach spezifischer Therapie

Therapie	Zunahme	Konstanz	Abnahme	n
CPAP	9	16	7	32
Rlv	2	3	2	7
Gesamt	11	19	9	39

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, Rlv = Rückenlageverhinderung, n = Grundgesamtheit

3.2.3 Verlaufskontrolle der Polygraphiemessung

Bei 32 Studienteilnehmern konnte das obstruktive Schlafapnoesyndrom mit einer CPAP-Therapie behandelt werden. Tabelle 23 zeigt die Parameter der Polygraphiemessung vor und nach Einleitung einer CPAP-Therapie. Bei vorhandener parametrischer Verteilung kam der T-Test für verbundene Stichproben, bei non-parametrischer Verteilung der *Wilcoxon-Matched-Pairs-Test*, zur Anwendung.

Mit Ausnahme des durchschnittlichen Blutdruckes sowie der mittleren Herzfrequenz, zeigten die ausgewerteten Parameter signifikant verbesserte Werte.

Tabelle 23: Polygraphieergebnisse vor und nach CPAP-Beatmungstherapie

Parameter	vor CPAP		nach CPAP		Differenz	p
	Wert	SD	Wert	SD		
AHI/h	21,6	±18,2	3,4	±6,7	-17,8	0,001
RDI/h	27,9	±18,2	11,5	±13,9	-16,4	0,001
zen. Apnoen/h	0,7	±1,0	0,3	±0,6	-0,4	0,030
obs. Apnoen/h	10,9	±12,0	0,5	±0,8	-10,4	0,001
gem. Apnoen/h	1,4	±4,0	0,0	±0,0	-1,4	0,010
Sum. Apnoen/h	13,0	±15,8	0,8	±1,0	-12,8	0,001
Hypopnoen/h	8,7	±10,6	2,6	±6,7	-6,1	0,001
RERA/h	2,5	±2,6	0,6	±1,4	-1,9	0,001
mit. SpO ₂ in %	93,4	±2,6	95,0	±1,7	+1,6	0,030
E.-Index in %	21,6	±18,4	3,5	±7,4	-18,1	0,001
T90 in %	7,4	±15,9	1,9	±5,5	-5,5	0,012
RR sys. in mmHg	145,3	±29,6	138,6	±26,0	-6,7	0,214
RR dia. in mmHg	83,1	±15,3	78,6	±14,9	-4,5	0,084
HF in bpm	62,8	±8,9	60,7	±7,6	-2,1	0,096

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, RDI = Respiratory-Disturbance-Index, RR = Blutdruck, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, RERA = Respiratory-Effort Related Arousal, HF = Herzfrequenz, mittlere SpO₂ in % = mittlere Sauerstoffsättigung in %, E.-Index = Entsättigungsindex, T90 in % = Zeitraum der Sauerstoffsättigung < 90 % in Prozent, n = Grundgesamtheit, h = Stunde, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SD = Standardabweichung, bpm = Schläge pro Minute, zen. Apnoen = zentrale Apnoen, obs. Apnoen = obstruktive Apnoen, Sum. Apnoen = Summe der Apnoen, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, p = p-Wert

Statistisch signifikante Veränderungen sind grün gekennzeichnet

Bei sieben Studienteilnehmern konnte das obstruktive Schlafapnoesyndrom mit einer mechanischen Rückenlageverhinderung behandelt werden. Tabelle 24 zeigt die Parameter der Polygraphiemessung vor und nach Anwendung der mechanischen Rückenlageverhinderung.

Der Kolmogorow-Smirnow-Test ergab eine Normalverteilung der Parameter. Im T-Test für verbundene Stichproben konnten statistisch signifikante Senkungen des Apnoe-Hypopnoe- sowie des Entsättigungsindex festgestellt werden.

Tabelle 24: Polygraphieergebnisse vor und nach mechanischer Rückenlageverhinderung

Parameter	vor Rlv		nach Rlv		Differenz	p
	Wert	SD	Wert	SD		
AHI/h	5,6	±1,8	2,5	±1,8	-3,1	0,019
RDI/h	13,7	±12,4	7,2	±7,2	-5,2	0,251
zen. Apnoen/h	0,4	±0,6	0,4	±0,6	±0,0	0,964
obs. Apnoen/h	1,9	±1,0	1,1	±0,9	-0,8	0,064
gem. Apnoen/h	0,1	±0,1	0,0	±0,0	-0,1	0,103
Sum. Apnoen/h	2,4	±1,3	1,5	±1,4	-0,9	0,165
Hypopnoen/h	3,2	±1,9	1,0	±1,6	-2,2	0,052
RERA/h	2,4	±1,3	1,0	±1,4	-1,0	0,231
mit. SpO ₂ in %	95,0	±0,6	95,4	±0,8	+0,4	0,200
E.-Index in %	5,6	±2,6	1,4	±0,9	-4,2	0,011
T90 in %	0,1	±0,1	0,0	±0,1	-0,1	0,172
RR sys. in mmHg	154,4	±26,2	139,1	±24,8	-15,3	0,195
RR dia. in mmHg	81,0	±13,7	79,3	±12,8	-1,7	0,543
HF in bpm	65,3	±8,0	68,0	±17,4	+2,7	0,564

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, RDI = Respiratory-Disturbance-Index, RR = Blutdruck, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, RERA = Respiratory-Effort Related Arousal, HF = Herzfrequenz, mittlere SpO₂ in % = mittlere Sauerstoffsättigung in %, E.-Index = Entsättigungsindex, T90 in % = Zeitraum der Sauerstoffsättigung < 90 % in Prozent, n = Grundgesamtheit, h = Stunde, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SD = Standardabweichung, bpm = Schläge pro Minute, zen. Apnoen = zentrale Apnoen, obs. Apnoen = obstruktive Apnoen, Sum. Apnoen = Summe der Apnoen, Rlv = Rückenlageverhinderung

Statistisch signifikante Veränderungen sind grün gekennzeichnet

Insgesamt wurden 39 Studienteilnehmer mit obstruktiver Schlafapnoe mit einem CPAP-Beatmungsgerät oder einer Rückenlageverhinderung behandelt. Tabelle 25 zeigt die Parameter der Polygraphiemessung vor und nach Einleitung einer spezifischen Therapie. Bei vorhandener parametrischer Verteilung kam der T-Test für verbundene Stichproben, bei non-parametrischer Verteilung der *Wilcoxon-Matched-Pairs-Test*, zur Anwendung.

Mit Ausnahme des durchschnittlichen Blutdruckes sowie der mittleren Herzfrequenz, zeigten die ausgewerteten Parameter signifikant verbesserte Werte.

Tabelle 25: Polygraphieergebnisse vor und nach spezifischer Therapie

Parameter	vor spez. Therapie		nach spez. Therapie		Differenz	p
	Wert	SD	Wert	SD		
AHI/h	18,4	±17,6	3,3	±6,0	-15,1	0,001
RDI/h	24,9	±18,1	10,8	±12,5	-14,1	0,001
zen. Apnoen/h	0,7	±0,9	0,3	±0,6	-0,4	0,024
obs. Apnoen/h	9,0	±11,3	0,7	±1,0	-8,3	0,001
gem. Apnoen/h	1,1	±3,6	0,0	±0,0	-1,1	0,001
Sum. Apnoen/h	10,8	±14,8	1,0	±1,2	-9,8	0,001
Hypopnoen/h	7,6	±9,7	2,4	±6,0	-5,2	0,001
RERA/h	2,4	±2,5	0,7	±1,4	-1,7	0,001
mit. SpO ₂ in %	93,7	±2,4	95,0	±1,6	+1,3	0,002
E.-Index in %	18,5	±17,6	3,2	±6,7	-15,3	0,001
T90 in %	5,9	±14,4	1,6	±4,9	-4,3	0,015
RR sys. in mmHg	147,4	±29,3	138,2	±25,5	-9,2	0,065
RR dia. in mmHg	82,6	±14,9	79,2	±14,2	-3,4	0,120
HF in bpm	62,8	±8,9	61,8	±10,1	-1,0	0,413

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, RDI = Respiratory-Disturbance-Index, RR = Blutdruck, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, RERA = Respiratory-Effort Related Arousal, HF = Herzfrequenz, mittlere SpO₂ in % = mittlere Sauerstoffsättigung in %, E.-Index = Entsättigungsindex, T90 in % = Zeitraum der Sauerstoffsättigung < 90 % in Prozent, n = Grundgesamtheit, h = Stunde, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule, SD = Standardabweichung, bpm = Schläge pro Minute, zen. Apnoen = zentrale Apnoen, obs. Apnoen = obstruktive Apnoen, Sum. Apnoen = Summe der Apnoen, spez. Therapie. =spezifische Therapie

Bei 39 Studienteilnehmern mit obstruktiver Schlafapnoe konnten die Blutdruckanstiege pro Stunde während der Polygraphiemessung ermittelt werden. Tabelle 26 zeigt die Blutdruckanstiege pro Stunde, vor und nach Einleitung einer spezifischen Therapie. Tabelle 27 und Tabelle 28 (ausschließlich Studienteilnehmer mit therapieresistenter arterieller Hypertonie) unterscheiden dabei zwischen der gewählten Therapieform. Die dargestellten Werte entsprechen den durchschnittlichen Blutdruckanstiegen pro Stunde.

Der Kolmogorow-Smirnow-Test ergab eine Normalverteilung der Blutdruckanstiege. Im T-Test für verbundene Stichproben konnten keine statistisch signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Tabelle 26: Blutdruckanstiege pro Stunde bei OSAS vs. kein OSAS

	vor spez. Behandlung			nach spez. Behandlung			Signifikanz
	Mittelwert	SD	n	Mittelwert	SD	n	p
OSAS	35,8	±36,3	39	26,8	±26,9	39	0,144

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, SD = Standardabweichung, n = Grundgesamtheit, p = p-Wert, OSAS = obstruktives Schlafapnoesyndrom

Tabelle 27: Blutdruckanstiege pro Stunde vor und nach spezifischer Therapie unterteilt nach Behandlung

Therapie	vor spez. Behandlung		nach spez. Behandlung		Diff.	p	n
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD			
CPAP	39,3	±40,1	28,0	±29,3	-11,3	0,152	32
Rlv	32,1	±15,2	26,0	±19,9	-6,1	0,541	7
Gesamt	37,2	±36,8	27,3	±27,3	-9,9	0,129	39

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, h = Stunde, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, Rlv = Rückenlageverhinderung, SD = Standardabweichung, n = Grundgesamtheit, p = p-Wert, Diff. = Differenz

Tabelle 28: Blutdruckanstiege pro Stunde vor und nach spezifischer Therapie bei therapieresistenter Hypertonie unterteilt nach Behandlung

Therapie	vor spez. Behandlung		nach spez. Behandlung		Diff.	p	n
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD			
CPAP	26,3	±20,2	22,1	±22,5	-4,2	0,418	18
Rlv	33,2	±18,5	28,9	±20,9	-4,3	0,719	5
Gesamt	26,7	±19,7	23,1	±21,4	-3,6	0,410	23

spez. Behandlung = spezifische Behandlung, h = Stunde, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, Rlv = Rückenlageverhinderung, SD = Standardabweichung, n = Grundgesamtheit, p = p-Wert, Diff. = Differenz

3.2.4 Verlaufswerte der BCM-Messung

Eine Verlaufskontrolle der BCM-Messung wurde bei 22 Studienteilnehmern durchgeführt. Tabelle 29 zeigt die Ergebnisse der Erst- und Zweitmessung.

Im Kolmogorow-Smirnow-Test konnte eine Normalverteilung der Parameter festgestellt werden. Der T-Test für verbundene Stichproben ergab eine signifikante Reduktion der systolischen Blutdruckwerte im untersuchten Kollektiv.

Tabelle 29: Verlaufsübersicht der BCM-Messung

Parameter	1. Messung		2. Messung			
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	Differenz	p
OH in Liter	0,6	±1,3	0,8	±1,3	+0,2	0,159
NH-Gewicht in kg	87,3	±19,7	87,3	±19,8	+0,0	0,897
TBW in Liter	39,7	±9,3	39,8	±9,4	+0,1	0,783
ECW in Liter	18,7	±4,2	18,9	±4,2	+0,2	0,138
ICW in Liter	21,0	±5,4	20,9	±5,5	-0,1	0,638
Verhältnis ECW/ICW	0,90	±0,12	0,92	±0,11	+0,02	0,092
Verhältnis ECW/TBW	0,47	±0,03	0,48	±0,03	+0,01	0,148
OH vom ECW in %	2,6	±6,9	4,0	±6,7	+1,4	0,083
FTI in kg/m ²	15,7	±6,6	15,7	±6,4	±0,0	0,862
LTI in kg/m ²	13,5	±3,4	13,4	±3,4	-0,1	0,597
BMI in kg/m ²	29,5	±5,7	29,6	±5,7	+0,1	0,796
RR sys. in mmHg	154,1	±29,4	137,7	±25,9	-16,4	0,022
RR dia. in mmHg	85,9	±16,2	81,4	±15,3	-4,5	0,241

OH = Überwässerung, NH-Gewicht = normohydriertes Gewicht, TBW = Gesamtkörperwasser, ECW = extrazelluläres Wasser, ICW = intrazelluläres Wasser, FTI = Fat-Tissue-Index, LTI = Lean-Tissue-Index, BMI = Body-Mass-Index, kg/m² = Kilogramm pro Quadratmeter, SD = Standardabweichung, sys. = systolisch, dia. = diastolisch, RR = Blutdruck, mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

Statistisch signifikante Veränderungen sind grün gekennzeichnet

4 Diskussion

4.1 Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms

In der Studie wurde ein vorselektiertes Kollektiv an Studienteilnehmern mit ungeklärter arterieller Hypertonie untersucht, welche sich erstmals in der Blutdruckambulanz der Universitätsklinik Düsseldorf vorstellten. 104 Studienteilnehmer zwischen 18 und 82 Jahren mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 57 ± 16 Jahren wurden untersucht. 87 Studienteilnehmer (83,7 %) zeigten ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, bei zwölf Studienteilnehmern konnte die Erkrankung nicht festgestellt werden.

Bei der Beurteilung des Schweregrades zeigte sich in 33,3 % ein leichtgradiges, in 35,6 % ein mittelgradiges und in 31,1 % der Fälle ein schwergradiges obstruktives Schlafapnoesyndrom. Unter allen Studienteilnehmern erfüllten 60 die Kriterien einer therapieresistenten arteriellen Hypertonie, von denen 56 (93,3%) zudem ein obstruktives Schlafapnoesyndrom aufwiesen. Die Häufigkeit einer obstruktiven Schlafapnoe mit Koexistenz einer ungeklärten arteriellen Hypertonie wird in weiteren Studien mit 40–60 % [136], bei therapieresistenten Hypertonikern mit ca. 70 % beschrieben [137].

Diese Studie zeigt höhere Prävalenzen. Eine Erklärung könnte der verwendete *Respiratory-Disturbance-Index* als Diagnosekriterium eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms sein, da im Gegensatz zum Apnoe-Hypopnoe-Index auch *Respiratory-Effort Related Arousals* erfasst werden, wodurch potentiell mehr Studienteilnehmer die Diagnose des OSAS erhalten. Die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms ist zudem in den letzten 20 Jahren deutlich angestiegen [138].

4.1.1 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer mit diagnostiziertem obstruktiven Schlafapnoesyndrom war mit 59,3 Jahren signifikant höher ($p < 0,001$), als das Durchschnittsalter bei Studienteilnehmern ohne obstruktive Schlafapnoe mit 36 Jahren. Das mittlere Erkrankungsalter wird von Young et al. zwischen 40 und 60 Jahren beschrieben [50]. Eine weitere große, multizentrische Studie mit über 2800 Teilnehmern, beziffert das Durchschnittsalter der Detektion des obstruktiven Schlafapnoesyndroms, ähnlich dieser Studie, auf 56 Jahre [139].

Andere Studien zeigen ebenfalls einen Anstieg der Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe mit zunehmendem Lebensalter [52, 140, 141]. Verantwortlich werden hierfür u. a. strukturelle Veränderungen der oberen Atemwege, insbesondere der Anstieg des pharyngealen Fettdepotsanteils, gemacht [142, 143]. Das zunehmende Lebensalter wird als unabhängiger Risikofaktor der Erkrankung angenommen [56].

4.1.2 Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung der Studie zeigte mit 52,9 % Männern und 47,1 % Frauen ein fast ausgeglichenes Kollektiv. Die Diagnose eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms verteilte sich auf 55,2 % männliche und 44,8 % weibliche Studienteilnehmer.

Andere Studien zeigen abweichende Verhältniszahlen, mit deutlicherer Verteilung zu Lasten des männlichen Geschlechts [56, 144]. Bei Männern wird meist eine zwei- bis dreifach höhere Prävalenz beschrieben [48-51]. In dieser Studie überwiegt der Anteil an männlichen Studienteilnehmer mit erstmals diagnostiziertem obstruktiven Schlafapnoesyndrom nur leicht.

4.1.3 Einflussfaktor Körpergewicht

Laut Einteilung der WHO liegt ab einem BMI-Wert $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ Übergewicht mit erhöhtem Risiko für Folgeerkrankungen vor [145]. Der BMI-Wert der Studienteilnehmer mit diagnostiziertem obstruktiven Schlafapnoesyndrom lag mit durchschnittlich $28,6 \pm 4,9 \text{ kg/m}^2$ hoch signifikant höher ($p < 0,001$), als bei Studienteilnehmer ohne obstruktive Schlafapnoe, mit einem Wert von $21,8 \pm 3,3 \text{ kg/m}^2$.

66 von 87 Studienteilnehmer mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (75,9 %) wiesen einen BMI-Wert $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ auf. Dies übertrifft einer von Levinson et al. durchgeführten Studie, in der knapp über die Hälfte aller Teilnehmer einen BMI-Wert $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ aufwiesen [79]. Schulz et al. beziffern Adipositas als bedeutendsten Faktor, für die Entstehung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms [78]. Auch andere Autoren konnten einen Zusammenhang nachweisen [73, 79]. Durch Körpergewichtsreduktion kann eine Verbesserung des Schweregrades der obstruktiven Schlafapnoe erreicht werden [146, 147].

4.2 Verlaufparameter bei obstruktiver Schlafapnoe

4.2.1 CPAP-Therapie

Insgesamt konnten 39 Studienteilnehmer mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und eingeleiteter spezifischer Therapie ausgewertet werden. Bei 32 Studienteilnehmern erfolgte eine CPAP-Beatmungstherapie, sieben wurden mit einer mechanischen Rückenlageverhinderung behandelt. Sechs Monate nach Einleitung einer CPAP-Therapie zeigte sich in der Verlaufskontrolle ein hoch signifikanter Rückgang (jeweils $p < 0,001$) des Apnoe-Hypopnoe-Index von $21,6 \pm 18,2/h$ auf $3,4 \pm 6,7/h$ sowie des *Respiratory-Disturbance-Index* von $27,9 \pm 18,2/h$ auf $11,5 \pm 13,9/h$. Apnoen (obstruktive, zentrale und gemischte), Hypopnoen und RERA waren signifikant rückläufig. Die mittlere Sauerstoffsättigung und der Entsättigungsindex ergaben signifikant bis hoch signifikant bessere Werte.

Studien konnten die Wirksamkeit einer CPAP-Beatmungstherapie mit signifikantem Rückgang des Apnoe-Hypopnoe-Index belegen [92, 93, 148]. Im Vergleich der Behandlungsoptionen wurde eine effektivere Senkung des Apnoe-Hypopnoe-Index durch eine CPAP-Therapie, im Vergleich zur mechanischen Rückenlageverhinderung nachgewiesen [149]. Diese Studie zeigt ebenso eine höhere therapeutische Effektivität, wobei sich die Vergleichbarkeit des Teilnehmerkollektivs schwierig darstellt, da Studienteilnehmer, die mit einer mechanischen Rückenlageverhinderung behandelt wurden überwiegend ein leichtgradiges obstruktives Schlafapnoesyndrom aufwiesen. Bei Studienteilnehmern mit CPAP-Therapie lag häufiger eine schwergradige obstruktive Schlafapnoe vor.

4.2.2 Mechanische Rückenlageverhinderung

Beim lageabhängigen obstruktiven Schlafapnoesyndrom treten respiratorische Ereignisse überwiegend oder ausschließlich in Rückenlage auf. Ein abnehmender Muskeltonus führt zum Zurückfallen der Zunge, mit der Folge eines Verschlusses der oberen Atemwege [150].

Eine mögliche Therapieform stellt die mechanische Rückenlageverhinderung dar, die u. a. in Form eines Rückenlagealarmes, eines im Pyjama eingearbeiteten Balles oder einer Rückenlageverhinderungsweste angewandt werden kann [151-153]. In der Studie wurde als Therapieform bei sieben Teilnehmern ein im Rückenteil des Pyjamas eingearbeiteter Ball oder eine Rückenlageverhinderungsweste gewählt. Eine rückenlageabhängige Obstruktion der Atemwege zeigt sich vor allem bei Patienten mit leicht- bis mittelgradigem Schlafapnoebefund [154]. Im untersuchten Kollektiv hatten sechs der sieben Studienteilnehmer ein leicht- oder mittelgradiges obstruktives Schlafapnoesyndrom.

Als Kriterium eines lageabhängigen obstruktiven Schlafapnoesyndroms, muss der Apnoe-Hypopnoe-Index in Rückenlage mindestens doppelt so hoch wie in Seitenlage sein [155].

Wenzel et al. konnten durch den Einsatz einer Rückenlageverhinderungsweste eine mittlere Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index um 55 % belegen [152]. Auch in dieser Studie verringerte sich der

mittlere AHI des Kollektivs signifikant ($p = 0,019$) um 55 % von $5,6 \pm 1,8/h$ auf $2,5 \pm 1,8/h$. Maurer et al. beschreiben eine Normalisierung des Apnoe-Hypopnoe-Index in 75 % der Fälle [153]. Die Verlaufskontrolle dieser Studie ergab bei sechs der sieben Studienteilnehmer (85,7%) eine Reduktion des AHI $< 5/h$. Eine Studie von Wenzel et al. beschreibt die *Langzeitcompliance* der Rückenlageverhinderungsweste als gering. 75 % der Studienteilnehmer hatten eine Behandlung $13,7 \pm 15,9$ Monate nach Therapieeinleitung abgebrochen [152].

Die Rückenlageverhinderung wird von Patienten als Langzeittherapie oft nicht akzeptiert. Die positiven Ergebnisse der Studie beruhen auf *Follow-Up-Messungen* sechs Monaten nach erstmaliger Anwendung einer Rückenlageverhinderung. Eine Einschätzung, ob die Therapiemaßnahme auch in Zukunft regelmäßig angewendet wird, kann nicht getroffen werden.

4.2.3 Antihypertensive Medikation

Im gesamten Studienkollektiv betrug die Anzahl der durchschnittlich eingenommenen Wirkstoffe der antihypertensiven Medikation $3,6 \pm 1,9$ Wirkstoffe. Zunehmendes Lebensalter war mit steigenden Wirkstoffmengen verknüpft. Unter den Studienteilnehmern mit obstruktiver Schlafapnoe veränderte sich die eingenommene Wirkstoffmenge von $4,1 \pm 1,9$ Wirkstoffe vor Therapieeinleitung, auf $4,2 \pm 1,9$ Wirkstoffe ($p = 0,643$) sechs Monate nach Therapieeinleitung. Die erhöhten Blutdruckwerte waren unter spezifischer Behandlung rückläufig. Der Medikamentenplan der Antihypertensiva blieb bei etwa der Hälfte der Studienteilnehmer unverändert.

Dernaika et al. zeigten bei therapieresistenten Hypertonikern eine signifikante Senkung der erhöhten Blutdruckwerte sowie eine Reduktion der Bluthochdruckmedikation um 71 % [130]. Ein Grund der ausbleibenden Senkung der antihypertensiven Wirkstoffmenge könnte u. a. der zeitlich relativ kurz gewählte Abstand des *Follow-Up-Termins* von sechs Monaten sein. Die Blutdruckwerte der Studienteilnehmer zeigten sich nach Therapieeinleitung rückläufig, erreichten aber teilweise nicht die in den ESH/ESC-Leitlinien definierten Normwerte [4], sodass eine weiterführende intensive, antihypertensive Therapie notwendig war.

4.3 Obstruktive Schlafapnoe und arterielle Hypertonie

Ein Zusammenhang zwischen dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom und der arteriellen Hypertonie wurde in vielen Studien untersucht. Dabei gilt es mittlerweile als gesichert, dass die obstruktive Schlafapnoe einen unabhängigen Faktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie darstellt [107-110]. Die Studie vergleicht das durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruckniveau vor und nach Einleitung einer spezifischen Therapie. Zudem wurden Studienteilnehmer mit therapieresistenter arterieller Hypertonie gesondert betrachtet. Insgesamt konnten 39 Studienteilnehmer, darunter 32 mit einer CPAP-Therapie und sieben mit einer Rückenlageverhinderung, ausgewertet werden. 23 der 39 Studienteilnehmer mit therapieresistenter Hypertonie, davon 18 mit CPAP-Therapie und fünf mit mechanischer Rückenlageverhinderung, wurden gesondert betrachtet.

Die Messung der Blutdruckwerte erfolgte über eine ambulante Polygraphieaufzeichnung, als *Office-Messung* vor Einweisung in die Handhabung des Polygraphiegerätes nach der Riva-Rocci-Methode und als Eigenmessung der durchschnittlichen Blutdruckwerte in den zurückliegenden Wochen durch den Studienteilnehmer. Die Ergebnisse der ambulanten Polygraphiemessung ergaben für beide Therapieformen eine Reduktion der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte. Im Gesamtkollektiv sank der mittlere systolische Blutdruckwert um 9,2 mmHg von $147,4 \pm 29,3$ mmHg auf $138,2 \pm 25,5$ mmHg und der mittlere diastolische Blutdruckwert um 3,4 mmHg von $82,6 \pm 14,9$ mmHg auf $79,2 \pm 14,2$ mmHg. Im Vergleich der Behandlungsoptionen zeigten sich bei einer mechanischen Rückenlageverhinderung mit $154,4 \pm 26,2$ mmHg, gegenüber einer CPAP-Therapie mit $145,3 \pm 29,6$ mmHg, höhere mittlere systolische Ausgangsblutdruckwerte, die mit einer hohen Variabilität und einem vergleichsweise kleinen Kollektiv erklärt werden könnten.

Eine statistisch signifikante Veränderung konnte nicht nachgewiesen werden. Allerdings wurde das Signifikanzniveau bei den diastolischen Blutdruckwerten unter CPAP-Therapie ($p = 0,084$) sowie bei den systolischen Blutdruckwerten des Gesamtkollektivs ($p = 0,065$) nur knapp verfehlt. Unter den therapieresistenten Hypertonikern zeigten sich vergleichbare Ergebnisse ohne signifikante Veränderungen. Die mittleren systolischen und diastolischen Ausgangsblutdruckwerte waren mit $151,2 \pm 28,1$ mmHg und $84,8 \pm 14,5$ mmHg, im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit $147,4 \pm 29,3$ mmHg und $82,6 \pm 14,9$ mmHg, etwas höher. Die *Office-Messung* zeigte eine Reduktion der systolischen sowie diastolischen Blutdruckwerte für beiden Behandlungsverfahren. Im Gesamtkollektiv sank der mittlere systolische Blutdruckwert um 9,2 mmHg von $157,1 \pm 26,6$ mmHg auf $147,9 \pm 27,6$ mmHg und der mittlere diastolische Blutdruckwert um 1,6 mmHg von $82,5 \pm 14,6$ mmHg auf $80,9 \pm 13,9$ mmHg. Studienteilnehmer mit mechanischer Rückenlageverhinderung wiesen mit $163,6 \pm 20,6$ mmHg höhere mittlere systolische Ausgangsblutdruckwerte, im Vergleich zu Studienteilnehmern mit CPAP-Beatmungstherapie mit $154,1 \pm 26,4$ mmHg, auf.

Statistisch signifikante Blutdrucksenkungen konnten nicht aufgezeigt werden. Die systolische Blutdruckveränderung im Gesamtkollektiv ($p = 0,074$) und bei Studienteilnehmern mit mechanischer Rückenlageverhinderung ($p = 0,051$) verfehlte nur knapp das Signifikanzniveau. Die mittleren systolischen und diastolischen Ausgangsblutdruckwerte lagen unter therapieresistenten Hypertonikern mit $164,8 \pm 26,6$ mmHg und $86,0 \pm 14,0$ mmHg, im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit $152,5 \pm 28,3$ mmHg und $83,5 \pm 15,4$ mmHg, höher. Unter mechanischer Rückenlageverhinderung war die mittlere systolische Blutdrucksenkung um $19,0$ mmHg von $165,0 \pm 20,6$ mmHg auf $146,0 \pm 16,7$ mmHg statistisch signifikant ($p = 0,020$). Bei einem vergleichsweise kleinen Kollektiv von fünf Studienteilnehmern und einer großen Schwankungsbreite der Werte, sollte das Ergebnis kritisch gewertet werden.

Die in Eigenmessung ermittelten Blutdruckwerte waren bei beiden Behandlungsverfahren rückläufig. Im Gesamtkollektiv sank der mittlere systolische Blutdruckwert um $19,0$ mmHg von $163,1 \pm 19,7$ mmHg auf $144,1 \pm 15,4$ mmHg und der mittlere diastolische Blutdruckwert um $6,2$ mmHg von $89,0 \pm 13,1$ mmHg auf $82,8 \pm 10,7$ mmHg. Die Differenz des mittleren systolischen Ausgangsblutdruckes war zwischen Studienteilnehmern mit mechanischer Rückenlageverhinderung mit $165,0 \pm 21,0$ mmHg und Studienteilnehmern mit CPAP-Beatmungstherapie mit $162,2 \pm 19,8$ mmHg geringer ausgeprägt, als bei Polygraphie- und *Office-Messung*. Statistisch hoch signifikante systolische und diastolische Blutdrucksenkungen (jeweils $p = 0,001$) konnten, außer beim diastolischen Blutdruck, bei der mechanischen Rückenlageverhinderung für beide Therapiemaßnahmen aufgezeigt werden. Die mittleren systolischen und diastolischen Ausgangsblutdruckwerte lagen unter therapieresistenten Hypertonikern mit $166,9 \pm 21,0$ mmHg und $92,5 \pm 12,5$ mmHg, im Vergleich zum Gesamtkollektiv mit $163,1 \pm 19,7$ mmHg und $89,0 \pm 13,1$ mmHg, höher.

Im Gesamtkollektiv der therapieresistenten Hypertoniker konnten statistisch signifikante bzw. hoch signifikante Senkungen der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte festgestellt werden ($p = 0,001/0,002$). Eine CPAP-Therapie ($p = 0,001/0,013$) erreichte, im Gegensatz zur mechanischen Rückenlageverhinderung ($p = 0,090/0,142$), das Signifikanzniveau. Die Studie zeigt, dass die CPAP-Behandlung eine wirksame Therapie zur Senkung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte darstellt, auch wenn das Signifikanzniveau teilweise knapp nicht erreicht wurde. In vielen Arbeiten konnten relevante Blutdruckrückgänge, teils mit signifikanter Absenkung, nachgewiesen werden [121-124]. Eine vollständige Reversibilität der arteriellen Hypertonie war bei einigen Studienteilnehmern, die mit einer CPAP-Therapie behandelt wurden, feststellbar. Auch Becker et al. konnten dies in einer Studie nachweisen [125]. Somit kann die obstruktive Schlafapnoe als Ursache der arteriellen Hypertonie diskutiert werden.

Zudem gilt die CPAP-Therapie als wichtige Unterstützung der medikamentösen antihypertensiven Therapie [129]. Im Vergleich zu anderen Studien, konnte eine Reduktion der Bluthochdruckmedikation, bei regelmäßiger Nutzung des CPAP-Beatmungsgerätes, nicht festgestellt werden [130]

Eine mechanische Rückenlageverhinderung und eine CPAP-Therapie zeigten eine vergleichbar effektive Blutdrucksenkung. Bei einem kleinen Kollektiv von sieben Studienteilnehmern, die mit einer Rückenlageverhinderung behandelt wurden, sollte das Ergebnis hinsichtlich der Effektivität kritisch betrachtet werden. Jokic et al. konnten in einer *Cross-Over-Studie* einen signifikant niedrigeren Apnoe-Hypopnoe-Index zugunsten der CPAP-Therapie belegen [149]. Zusätzlich sollten weitere Faktoren, die zu einer Blutdruckveränderung führen, bedacht werden. Dazu zählen u. a. Lebensstiländerungen, Umstellung der antihypertensiven Medikation und Mehrfachtherapie bei weiteren Ursachen einer sekundären arteriellen Hypertonie. Vier der sieben Studienteilnehmer mit mechanischer Rückenlageverhinderung erhielten zusätzlich eine renale Sympathikusdenervation oder Adrenalectomie bei primären Hyperaldosteronismus. Im Kollektiv der mit CPAP-Therapie versorgten Studienteilnehmer, wurde eine Mehrfachtherapie in elf von 32 Fällen durchgeführt. Im Vergleich zum Gesamtkollektiv, wiesen die gesondert betrachteten therapieresistenten Hypertoniker, höhere Ausgangsblutdruckwerte auf. Eine signifikant effektivere Blutdrucksenkung nach Therapieeinleitung konnte nicht nachgewiesen werden.

In anderen Studien wurde ein blutdrucksenkender Effekt der CPAP-Therapie, speziell bei therapieresistenten Hypertonikern, bereits beschrieben [128]. Lozano et al. zeigten eine signifikante Senkung des systolischen und diastolischen Blutdruckes um 10 bzw. 7 mmHg [124]. Große Studien konnten nachweisen, dass eine ambulante kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung verlässlichere Blutdruckwerte, als bei *Office-Messungen* liefert [156]. Durch Störfaktoren, wie z. B. das Weißkittelsyndrom, ergeben sich oftmals höhere Ausgangsblutdruckwerte bei der *Office-Messung*, was bei einer ambulanten kontinuierlichen Blutdruckmessung vermieden werden kann [157, 158]. Im Vergleich zur kontinuierlichen Blutdruckmessung über die ambulante Polygraphie, ergaben sich auch in dieser Studie erhöhte Ausgangsblutdruckwerte bei der *Office-Messung*. Die wirksamste Senkung des Blutdruckes war bei den in Eigenmessung ermittelten Werten feststellbar. Mögliche Ursachen sind u. a. eine nicht standardisierte Ermittlung der Blutdruckwerte durch unterschiedliche Messgeräte und die Dokumentation des Blutdruckes in 10-mmHg-Schritten. Zudem sollte beachtet werden, dass eine frustrane Behandlung der Studienteilnehmer mit ungeklärter Hypertonie meist bereits über einen längeren Zeitraum stattgefunden hat, sodass eine Aggravation, mit Angabe von scheinbar höheren Ausgangsblutdruckwerten, nicht auszuschließen ist.

4.4 Vergleich von Apnoen, Hypopnoen und RERA

Zum Vergleich von respiratorischen Ereignissen wurde bei zehn Studienteilnehmern das Ergebnis der ambulanten Polygraphiemessung gesondert ausgewertet. Als Kriterium mussten mindestens zehn Apnoen, Hypopnoen und RERA vorliegen. Jeweils 50 % der ausgewerteten Studienteilnehmer wiesen ein mittel- oder schwergradiges obstruktives Schlafapnoesyndrom auf. Durch Kollaps der Pharynxmuskulatur während des Schlafes, kommt es zu einer Verlegung der oberen Atemwege mit Beginn einer Apnoesyndromatik [61, 62]. In der Folge zeigt sich eine Hypoxämie und Hyperkapnie im arteriellen Blut mit Erhöhung des Sympathikotonus und Auslösung einer Weckreaktion (*Arousal*) [65, 71, 72]. Die Aktivierung sympathischer Nervenverbindungen wirkt sich positiv chronotrop auf die Herzschlagfrequenz aus [63], wobei die maximale Herzfrequenz in der Regel mit Eintreten des *Arousal* besteht [102, 159]. Eine weitere Ursache der Frequenzsteigerung wird in anderen Studien mit der Abnahme des Schlagvolumens während der Apnoephasen und konsekutiver Steigerung der Herzfrequenz zur Aufrechterhaltung des konstanten Herzzeitvolumens, beschrieben [63].

Die untersuchten respiratorischen Ereignisse waren mit einer mittleren Dauer von 26,5 Sekunden bei Hypopnoen, 19,3 Sekunden bei Apnoen und 15,3 Sekunden bei RERA, unterschiedlich lang. Die Studie ergab bei Apnoen eine durchschnittliche Zeitspanne vom Herzfrequenzanstieg bis zum Erreichen des Herzfrequenzmaximums von 11,9 Sekunden, bei Hypopnoen von 7,8 Sekunden und bei RERA von 10,6 Sekunden. Bei Apnoen und RERA zeigt sich eine ähnliche Latenzzeit, während diese bei Hypopnoen kürzer ausfällt. Die maximale Herzfrequenz nach respiratorischen Ereignissen konnte in der Studie meist bei Eintreten der Weckreaktion nachgewiesen werden. Die Höhe der Herzfrequenzsteigerung ist mit 8,0 Schlägen pro Minute bei Apnoen, 7,8 Schlägen pro Minute bei Hypopnoen und 7,7 Schlägen pro Minute bei RERA etwa identisch. Hypoxämie und Sympathikusaktivierung führen zu einer peripheren Vasokonstriktion mit kurzfristiger Erhöhung des Blutdruckes [68]. Die Ursache der Blutdruckerhöhung wurde kontrovers diskutiert. Zunächst wurde die Hypoxämie [160] und später die Apnoe [161], als Auslöser beschrieben. Da respiratorische Ereignisse auch ohne Hypoxämie zu Blutdruckanstiegen führen können, wird die Weckreaktion als Hauptauslöser der intermittierenden Blutdruckanstiege diskutiert [162, 163].

Beim Eintreten der Weckreaktion wird das Herzfrequenz- und Blutdruckmaximum erreicht [63]. In dieser Studie war die Latenzzeit zwischen Blutdrucksteigerung und maximalem Wert bei Apnoen mit durchschnittlich 13,9 Sekunden, bei Hypopnoen mit 13,1 Sekunden und bei RERA mit 12,4 Sekunden annähernd identisch. Die durchschnittliche Blutdruckdifferenz betrug bei Apnoen 15,1 mmHg, bei Hypopnoen 14,3 mmHg und bei RERA 15,1 mmHg. Die durchschnittliche Zeitspanne der Sauerstoffentsättigungen betrug bei Apnoen 22,2 Sekunden, mit einer mittleren Sauerstoffentsättigung von 3,7 % und bei Hypopnoen 20,7 Sekunden, mit einer mittleren Sauerstoffentsättigung von 3,4 %. Zwischen beiden respiratorischen Ereignissen besteht eine geringfügige Differenz, hinsichtlich der gemessenen Ergebnisse.

Definitionsgemäß finden bei RERA keine Sauerstoffentsättigungen statt. In der Studie traten gleichermaßen, wie bei Apnoen oder Hypopnoen, Blutdrucksteigerungen nach Eintreten von Weckreaktion auf. Die dargestellten Ergebnisse bestätigen die Aussage, dass das *Arousal* Auslöser von Blutdruckanstiegen nach respiratorischen Ereignissen sein kann.

4.5 BCM-Messung

Die BCM-Messung der Firma Fresenius basiert auf der Technologie der Bioimpedanz-Spektroskopie. Studien sehen die BCM-Messung als Goldstandard zur Ermittlung einer Überwässerung des Körpers an [164]. Das Untersuchungsverfahren wurde vorwiegend bei Dialysepatienten durchgeführt, sodass sich der Vergleich mit den Ergebnissen dieser Studie schwierig darstellt. Die Firma Fresenius hat alters- und geschlechtsspezifische Referenzbereiche für verschiedene Parameter der BCM-Messung veröffentlicht, die auf Studien mit *testgesunden* Probanden basieren [135]. Der Referenzbereich eines normwertigen Wasserhaushaltes liegt demzufolge zwischen -1,1 und +1,1 Liter.

Diese Studie konnte bei 27 der 69 untersuchten Studienteilnehmer (39,1 %) eine Überwässerung mit durchschnittlich $0,9 \pm 1,2$ Liter feststellen. Im Vergleich zwischen Studienteilnehmern mit obstruktiver Schlafapnoe und Studienteilnehmern ohne obstruktive Schlafapnoe, zeigte sich ein signifikanter Unterschied des BMI ($28,5 \pm 5,1$ kg/m² vs. $22,6 \pm 3,2$ kg/m² bei $p = 0,012$), des *Fat-Tissue-Index* ($14,6 \pm 5,5$ kg/m² vs. $8,7 \pm 3,7$ kg/m² bei $p = 0,020$) sowie des systolischen Blutdruckwertes ($144,4 \pm 28,5$ mmHg vs. $110,2 \pm 27,3$ mmHg bei $p = 0,012$). Bei anderen Parametern, wie z. B. dem Wasserhaushalt des Körpers, ergab sich bei Studienteilnehmern ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom mit $0,4 \pm 0,6$ Liter, gegenüber Studienteilnehmern mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom mit $0,9 \pm 1,2$ Liter eine geringer ausgeprägte Überwässerung, ohne Nachweis eines statistisch signifikanten Unterschiedes ($p = 0,382$). Eine Ursache könnte am vergleichsweise kleinen Kollektiv von sechs Studienteilnehmern ohne OSAS, gegenüber 63 Studienteilnehmern mit OSAS, liegen. Eine BCM-Messung von 59 *testgesunden* Probanden ergab eine vergleichbare durchschnittliche Überwässerung von $0,4 \pm 3,2$ Liter [133]. Die mittels Bioimpedanz-Spektroskopie gemessene Überwässerung befindet sich nahezu vollständig im extrazellulären Volumen [133]. Eine weitere Möglichkeit zur Beurteilung des Wasserhaushaltes ist die Bestimmung des Quotienten aus Extrazellulärwasser und Gesamtkörperwasser, der bei einer Überwässerung ansteigt [165]. Aufgrund der geringen Sensitivität sollte dieser nicht alleinig für die Beurteilung einer Überwässerung betrachtet werden [166].

Mit einem Wert von $0,48 \pm 0,03$ zeigte der ECW/TBW-Quotient bei Studienteilnehmern mit OSAS eine signifikante Überwässerung ($p = 0,010$), gegenüber Studienteilnehmern ohne OSAS mit einem Wert von $0,44 \pm 0,03$.

Andere Studien belegen eine schwache Korrelation des ECW/TBW-Quotienten mit systolischen und diastolischen Blutdruckwerten [167]. Diese Studie konnte signifikante systolische Blutdruckwertver-

änderungen ($p = 0,012$) und grenzwertig nicht signifikante diastolische Blutdruckwertveränderungen ($p = 0,058$) zwischen Studienteilnehmern mit vorliegendem OSAS und Studienteilnehmern ohne OSAS feststellen. Die arterielle Hypertonie beruht meist nicht ausschließlich auf einer Hyperhydratation, sondern muss als multifaktorielles Geschehen angesehen werden [168]. Nach Einleitung einer spezifischen Therapie bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom, erfolgte eine BCM-Verlaufsmessung bei 22 Studienteilnehmern. Im Vergleich zur Erstmessung zeigten die erhobenen Parameter nur geringfügige Veränderungen. Eine Therapie mit einem CPAP-Beatmungsgerät oder einer mechanischen Rückenlageverhinderung scheint eine Überwässerung sowie andere erhobene Parameter nicht unmittelbar zu beeinflussen.

47 der 69 Studienteilnehmer wurden mit mindestens einem Diuretikum behandelt. Bei 22 Studienteilnehmern lag keine Diuretikatherapie vor. Die Studie zeigte signifikante Unterschiede des BMI ($p = 0,006$) mit $29,4 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$ bei Diuretikaeneinnahme, gegenüber $25,8 \pm 5,3 \text{ kg/m}^2$ ohne Diuretikaeneinnahme sowie des *Fat-Tissue-Index* ($p = 0,003$) mit $15,7 \pm 5,9 \text{ kg/m}^2$ gegenüber $11,5 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$. Die Quotienten aus Extra- und Intrazellulärwasser sowie Extrazellulärwasser und Gesamtkörperwasser zeigten zwischen beiden betrachteten Kollektiven ebenso signifikante Unterschiede ($p = 0,012/0,017$). Der ECW/ICW-Quotient betrug bei Diuretikaeneinnahme $0,94 \pm 0,12$, gegenüber $0,86 \pm 0,09$ ohne Diuretikaeneinnahme und der ECW/TBW-Quotient betrug bei Diuretikaeneinnahme $0,48 \pm 0,03$, gegenüber $0,46 \pm 0,03$ ohne Diuretikaeneinnahme. Die Überwässerung war bei Studienteilnehmern unter Diuretikatherapie mit 0,1 Litern geringfügig höher als bei Studienteilnehmern ohne Diuretikatherapie ausgeprägt. Andere Studien konnten bei diuretisch behandelten Kollektiven höhere Überwässerungswerte nachweisen [169]. Mögliche Gründe sind z. B. Diuretikaverordnungen, die nicht ausschließlich auf klinisch sichtbaren Krankheitsbildern, wie Beinödemen beruhen, oder eine unzureichende *Medikamenten-Compliance*. Zudem bestand das Studienkollektiv nicht vornehmlich aus Teilnehmern mit schwergradiger Niereninsuffizienz.

4.6 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die vorliegende Arbeit bestätigt den kausalen Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und arterieller Hypertonie. Im Studienkollektiv konnte im Verlauf durch spezifische Therapien, wie einer mechanischen Rückenlageverhinderung oder CPAP-Beatmung, eine signifikante Reduktion der respiratorischen Ereignisse sowie eine Blutdrucksenkung erreicht werden und damit ein positiver Effekt der Behandlungsmaßnahmen nachgewiesen werden.

Die Ursache der Blutdruckerhöhung aufgrund respiratorischer Schlafereignisse konnte bislang nicht abschließend geklärt werden. Als Auslöser wurde zunächst die Hypoxämie [160], später die Apnoe [161] angenommen. Weitere Arbeiten diskutieren die Weckreaktion als Hauptauslöser der nächtlichen Blutdruckanstiege [162, 163].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen Blutdruckanstiege nach *Respiratory-Effort Related Arousal*s, ohne dass eine Sauerstoffsättigung vorlag. Diese neuen Befunde stärken die These, dass die Weckreaktion eine entscheidende Rolle als Auslöser der nächtlichen Blutdruckanstiege spielt.

Neben der ambulanten Polygraphiemessung erfolgte vor und nach Einleitung einer spezifischen antihypertensiven Therapie eine BCM-Messung zur Ermittlung des Flüssigkeitsstatus. Studienteilnehmer mit OSAS zeigten gegenüber Studienteilnehmern ohne OSAS einen deutlichen Trend zu einer stärkeren Überwässerung, ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen. Die Therapie mittels CPAP-Beatmung hatte keinen Einfluss auf den Flüssigkeitsstatus.

Um den Einfluss des Flüssigkeitsstatus auf die Ausprägung der obstruktiven Schlafapnoe besser quantifizieren zu können, sind weitere Untersuchungen notwendig. Hierfür wären große randomisiert, kontrollierte Studien wünschenswert, die parallel auch Probanden untersuchen, die noch nicht dialysiert werden.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Domanski M et al.: *Pulse pressure and cardiovascular disease-related mortality: follow-up study of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)*. JAMA (2002). 287(20): 2677-2683.
2. Lloyd-Jones DM et al.: *Differential control of systolic and diastolic blood pressure: factors associated with lack of blood pressure control in the community*. Hypertension (2000). 36(4): 594-599.
3. Herold G: *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold Verlag (2015).
4. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. DHL: *ESC POCKET GUIDELINES: Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie*. Grünwald: Börm Buckmeier Verlag (2014)
5. Redon J et al.: *Stroke mortality and trends from 1990 to 2006 in 39 countries from Europe and Central Asia: implications for control of high blood pressure*. Eur Heart J (2011). 32(11): 1424-1431.
6. Lim SS et al.: *A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet (2012). 380(9859): 2224-2260.
7. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U: *Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)*. Bundesgesundheitsblatt (2013). 56(5-6): 795-801.
8. Classen M, Diehl V, Kochsiek K: *Innere Medizin*. 3. Auflage. München: Urban & Schwarzenberg Verlag (1994).
9. Janhsen K, Strube H, Starker A: *Hypertonie in Gesundheitsberichterstattung des Bundes*: Berlin (2008). 1-35.
10. Mancia G, Zanchetti A: *White-coat hypertension: misnomers, misconceptions and misunderstandings. What should we do next?* J Hypertens (1996). 14(9): 1049-1052.
11. Ward AM et al.: *Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies*. J Hypertens (2012). 30(3): 449-456.
12. Hunt SC, Williams RR, Barlow GK: *A comparison of positive family history definitions for defining risk of future disease*. J Chronic Dis (1986). 39(10): 809-821.

13. Luft FC: *Twins in cardiovascular genetic research*. Hypertension (2001). 37(2): 350-356.
14. Mancia G et al.: *2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC)*. Eur Heart J (2013). 34(28): 2159-2219.
15. Hansson L et al.: *Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial*. HOT Study Group. Lancet (1998). 351(9118): 1755-1762.
16. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G: *When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal*. J Hypertens (2009). 27(5): 923-934.
17. Appel LJ et al.: *Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease*. N Engl J Med (2010). 363(10): 918-929.
18. Elmer PJ et al.: *Effects of comprehensive lifestyle modification on diet, weight, physical fitness, and blood pressure control: 18-Month results of a randomized trial*. Annals of Internal Medicine (2006). 144(7): 485-495.
19. Frisoli TM et al.: *Beyond salt: lifestyle modifications and blood pressure*. European Heart Journal (2011). 32(24): 3081-3187.
20. Dickinson HO et al.: *Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials*. J Hypertens (2006). 24(2): 215-233.
21. Cornelissen VA, Fagard RH: *Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors*. Hypertension (2005). 46(4): 667-675.
22. Cushman WC et al.: *Prevention and Treatment of Hypertension Study (PATHS): effects of an alcohol treatment program on blood pressure*. Arch Intern Med (1998). 158(11): 1197-1207.
23. Estruch R et al.: *Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet*. N Engl J Med (2013). 368(14): 1279-1290.
24. Doll R et al.: *Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors*. BMJ (1994). 309(6959): 901-911.
25. Law MR, Morris JK, Wald NJ: *Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies*. BMJ (2009). 338: 1665.

26. Wald DS et al.: *Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: meta-analysis on 11,000 participants from 42 trials*. Am J Med (2009). 122(3): 290-300.
27. Corrao G et al.: *Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step: evidence from daily life practice*. J Hypertens (2010). 28(7): 1584-1590.
28. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR: *Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis*. Hypertension (2010). 55(2): 399-407.
29. O'Rourke JE, Richardson WS: *Evidence based management of hypertension: what to do when blood pressure is difficult to control?* BMJ (2001). 322(7296): 1229-1232.
30. Wofford MR et al.: *Secondary Hypertension: detection and Management for the Primary Care Provider*. J Clin Hypertens (2000). 2(2): 124-131.
31. Akpunonu BE, Mulrow PJ, Hoffman EA: *Secondary hypertension: evaluation and treatment*. Dis Mon (1996). 42(10): 609-722.
32. Omura M et al.: *Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan*. Hypertens Res (2004). 27(3): 193-202.
33. Calhoun DA et al.: *Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research*. Hypertension (2008). 51(6): 1403-1419.
34. Goncalves SC et al.: *Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study*. Chest (2007). 132(6): 1858-1862.
35. Haller H et al.: *Rare forms of hypertension: from pheochromocytoma to vasculitis*. Internist (2015). 56(3): 255-262.
36. Rosenthal J, Kolloch R: *Arterielle Hypertonie*. 4. Auflage. Berlin: Springer Verlag (2004).
37. Fagard RH: *Resistant hypertension*. Heart (2012). 98(3): 254-261.
38. Persell SD: *Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008*. Hypertension (2011). 57(6): 1076-1080.
39. Lowel H et al.: *Epidemiology of hypertension in Germany: selected results of population-representative cross-sectional studies*. Dtsch Med Wochenschr (2006). 131(46): 2586-2591.

40. Chobanian AV et al.: *The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report*. JAMA (2003). 289(19): 2560-2572.
41. Garg JP et al.: *Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts*. Am J Hypertens (2005). 18(5): 619-626.
42. Modan M et al.: *Obesity, glucose intolerance, hyperinsulinemia, and response to antihypertensive drugs*. Hypertension (1991). 17(4): 565-573.
43. Wildman RP et al.: *Alcohol intake and hypertension subtypes in Chinese men*. J Hypertens (2005). 23(4): 737-743.
44. Cushman WC et al.: *Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)*. J Clin Hypertens (2002). 4(6): 393-404.
45. American Academy of Sleep Medicine: *International Classification of Sleep Disorders: diagnostic and Coding Manual*. 3rd edition Westchester (2014)
46. Guilleminault C et al.: *Sleep apnea in eight children*. Pediatrics (1976). 58(1): 23-30.
47. Bixler EO et al.: *Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender*. Am J Respir Crit Care Med (2001). 163(3): 608-613.
48. Kapsimalis F, Kryger MH: *Gender and obstructive sleep apnea syndrome, part 1: clinical features*. Sleep (2002). 25(4): 412-419.
49. Strohl KP, Redline S: *Recognition of obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med (1996). 154(2): 279-289.
50. Young T et al.: *Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study*. Arch Intern Med (2002). 162(8): 893-900.
51. Young T et al.: *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med (1993). 328(17): 1230-1235.
52. Stradling JR: *Sleep-related breathing disorders: 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history*. Thorax (1995). 50(6): 683-689.
53. Partinen M, Telakivi T: *Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep (1992). 15(6): 1-4.
54. White DP: *Sleep-related breathing disorder: 2. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea*. Thorax (1995). 50(7): 797-804.

55. Fuster V et al.: *ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to develop guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology.* Eur Heart J (2001). 22(20): 1852-1923.
56. Punjabi NM: *The epidemiology of adult obstructive sleep apnea.* Proc Am Thorac Soc (2008). 5(2): 136-143.
57. Somers VK et al.: *Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing.* J Am Coll Cardiol (2008). 52(8): 686-717.
58. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W: *Characteristics of obstructive and central sleep apnea in the elderly: an interim report.* Biol Psychiatry (1987). 22(6): 741-750.
59. Ancoli-Israel S et al.: *Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly.* Sleep (1991). 14(6): 486-495.
60. Mayer G et al.: *S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen.* Somnologie (2009). 13: 4-160.
61. Remmers JE et al.: *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep.* J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol (1978). 44(6): 931-938.
62. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC: *The sleep apnea syndromes.* Annu Rev Med (1976). 27: 465-484.
63. Grote L, Schneider H: *Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen.* Stuttgart: Thieme Verlag (1996).
64. Malone S et al.: *Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure.* Lancet (1991). 338(8781): 1480-1484.
65. Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK: *Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk.* Sleep (2007). 30(3): 291-303.
66. Narkiewicz K et al.: *Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea.* Circulation (1999). 99(9): 1183-1189.

67. Somers VK et al.: *Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans.* J Appl Physiol (1989). 67(5): 2101-2106.
68. Somers VK et al.: *Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects.* N Engl J Med (1993). 328(5): 303-307.
69. Hedner JA et al.: *A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea.* Am Rev Respir Dis (1992). 146(5): 1240-1245.
70. Shepard JW: *Gas exchange and hemodynamics during sleep.* Med Clin North Am (1985). 69(6): 1243-1264.
71. Bradley TD, Floras JS: *Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure.* J Card Fail (1996). 2(3): 223-240.
72. Somers VK et al.: *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea.* J Clin Invest (1995). 96(4): 1897-1904.
73. Strobel RJ, Rosen RC: *Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review.* Sleep (1996). 19(2): 104-115.
74. Taasan VC et al.: *Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men.* Am J Med (1981). 71(2): 240-245.
75. McNicholas WT: *Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults.* Proc Am Thorac Soc (2008). 5(2): 154-160.
76. Rishi MA et al.: *Atypical antipsychotic medications are independently associated with severe obstructive sleep apnea.* Clin Neuropharmacol (2010). 33(3): 109-113.
77. Yumino D et al.: *Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure.* Circulation (2010). 121(14): 1598-1605.
78. Schulz R et al.: *Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome.* Pneumologie (2008). 62(2): 88-91.
79. Levinson PD et al.: *Adiposity and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea.* Chest (1993). 103(5): 1336-1342.
80. Chin K et al.: *Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy.* Circulation (1999). 100(7): 706-712.
81. Shinohara E et al.: *Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects.* J Intern Med (1997). 241(1): 11-18.

82. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR: *Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome*. Thorax (1992). 47(2): 101-105.
83. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO: *Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea*. Sleep Med Rev (2000). 4(5): 435-452.
84. Issa FG, Sullivan CE: *Alcohol, snoring and sleep apnea*. J Neurol Neurosurg Psychiatry (1982). 45(4): 353-359.
85. Viner S, Szalai JP, Hoffstein V: *Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea?* Ann Intern Med (1991). 115(5): 356-359.
86. Kushida CA et al.: *Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders*. Sleep (2006). 29(3): 375-380.
87. Friedman M et al.: *Clinical predictors of obstructive sleep apnea*. Laryngoscope (1999). 109(12): 1901-1907.
88. Flemons WW: *Clinical practice: obstructive sleep apnea*. N Engl J Med (2002). 347(7): 498-504.
89. Collop NA et al.: *Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients*. J Clin Sleep Med (2007). 3(7): 737-747.
90. Rosenberg R, Doghramji P: *Optimal treatment of obstructive sleep apnea and excessive sleepiness*. Adv Ther (2009). 26(3): 295-312.
91. Sullivan CE et al.: *Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares*. Lancet (1981). 1(8225): 862-865.
92. Giles TL et al.: *Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults*. Cochrane Database Syst Rev (2006): CD001106.
93. Becker H et al.: *Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) therapy in obstructive sleep breathing disorders*. Dtsch Med Wochenschr (1995). 120(22): 783-789.
94. Arias MA et al.: *Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study*. Eur Heart J (2006). 27(9): 1106-1113.
95. Kushida CA et al.: *Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea*. J Clin Sleep Med (2008). 4(2): 157-171.

96. Ip MS et al.: *Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment*. Am J Respir Crit Care Med (2004). 169(3): 348-353.
97. Yetkin O, Kunter E, Gunen H: *CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep Breath (2008). 12(4): 365-367.
98. Weaver TE, Grunstein RR: *Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment*. Proc Am Thorac Soc (2008). 5(2): 173-178.
99. Blanco J et al.: *Prospective evaluation of an oral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep Breath (2005). 9(1): 20-25.
100. Kushida CA et al.: *Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005*. Sleep (2006). 29(2): 240-243.
101. Won CH, Li KK, Guilleminault C: *Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillomandibular surgery*. Proc Am Thorac Soc (2008). 5(2): 193-199.
102. Coccagna G et al.: *Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing*. Bull Physiopathol Respir (1972). 8(5): 1159-1172.
103. Lavie P, Herer P, Hoffstein V: *Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study*. BMJ (2000). 320(7233): 479-482.
104. Millman RP et al.: *Daytime hypertension in obstructive sleep apnea: prevalence and contributing risk factors*. Chest (1991). 99(4): 861-866.
105. Fletcher EC et al.: *Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension*. Ann Intern Med (1985). 103(2): 190-195.
106. Buchner N, Vonend O, Rump LC: *Pathophysiology of hypertension: what's new?* Herz (2006). 31(4): 294-302.
107. Peppard PE et al.: *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. N Engl J Med (2000). 342(19): 1378-1384.
108. Lavie P et al.: *The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea*. Chest (1993). 103(3): 717-721.
109. Hoffstein V, Chan CK, Slutsky AS: *Sleep apnea and systemic hypertension: a causal association review*. Am J Med (1991). 91(2): 190-196.

110. Podszus T et al.: *Pulmonary artery blood pressure and snoring*. *Pneumologie* (1991). 45(1): 233-238.
111. Haas DC et al.: *Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study*. *Circulation* (2005). 111(5): 614-621.
112. Devulapally K, Pongonis R, Jr., Khayat R: *OSA: the new cardiovascular disease: part II: overview of cardiovascular diseases associated with obstructive sleep apnea*. *Heart Fail Rev* (2009). 14(3): 155-164.
113. Parish JM, Somers VK: *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease*. *Mayo Clin Proc* (2004). 79(8): 1036-1046.
114. Golbin JM, Somers VK, Caples SM: *Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension*. *Proc Am Thorac Soc* (2008). 5(2): 200-206.
115. Lavie P, Lavie L: *Cardiovascular morbidity and mortality in obstructive sleep apnea*. *Curr Pharm Des* (2008). 14(32): 3466-3473.
116. Shepard JW: *Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea*. *Clin Chest Med* (1992). 13(3): 437-458.
117. Barbe F et al.: *Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea*. *Am J Respir Crit Care Med* (2010). 181(7): 718-726.
118. Schafer H et al.: *Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease*. *Chest* (1997). 111(2): 387-393.
119. Jeong DU, Dimsdale JE: *Sleep apnea and essential hypertension: a critical review of the epidemiological evidence for co-morbidity*. *Clin Exp Hypertens A* (1989). 11(7): 1301-1323.
120. Young T et al.: *Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension*. *Arch Intern Med* (1997). 157(15): 1746-1752.
121. Bazzano LA et al.: *Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea*. *Hypertension* (2007). 50(2): 417-423.
122. Montesi SB et al.: *The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Clin Sleep Med* (2012). 8(5): 587-596.

123. Fava C et al.: *Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis*. Chest (2014). 145(4): 762-771.
124. Lozano L et al.: *Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial*. J Hypertens (2010). 28(10): 2161-2168.
125. Becker HF et al.: *Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea*. Circulation (2003). 107(1): 68-73.
126. Hui DS et al.: *Nasal CPAP reduces systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and mild sleepiness*. Thorax (2006). 61(12): 1083-1090.
127. Bakker JP et al.: *Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity*. J Clin Sleep Med (2014). 10(4): 365-369.
128. Martinez-Garcia MA et al.: *Positive effect of CPAP treatment on the control of difficult-to-treat hypertension*. Eur Respir J (2007). 29(5): 951-957.
129. Martinez-Garcia MA et al.: *Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial*. JAMA (2013). 310(22): 2407-2415.
130. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM: *Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea*. J Clin Sleep Med (2009). 5(2): 103-107.
131. Imadojemu VA et al.: *Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy*. Chest (2007). 131(5): 1406-1413.
132. National Kidney Foundation: *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. 39 (2) (2002) 1-266
133. Moissl UM et al.: *Body fluid volume determination via body composition spectroscopy in health and disease*. Physiol Meas (2006). 27(9): 921-933.
134. Chamney PW et al.: *A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues*. Am J Clin Nutr (2007). 85(1): 80-89.
135. Fresenius Medical Care: *Referenzbereiche*. (2017). URL: <http://www.bcm-fresenius.de/23.htm> (Stand: 24.10.2017)
136. Schulz R et al.: *Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease*. Med Klin (2006). 101(4): 321-327.

137. Florczak E et al.: *Clinical characteristics of patients with resistant hypertension: the RESIST-POL study*. J Hum Hypertens (2013). 27(11): 678-685.
138. Franklin KA, Lindberg E: *Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea*. J Thorac Dis (2015). 7(8): 1311-1322.
139. Roure N et al.: *Differences in clinical and polysomnographic variables between male and female patients with sleep apnea-hypopnea syndrome*. Arch Bronconeumol (2008). 44(12): 685-688.
140. Bloom HG et al.: *Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons*. J Am Geriatr Soc (2009). 57(5): 761-789.
141. Caples SM, Gami AS, Somers VK: *Obstructive sleep apnea*. Ann Intern Med (2005). 142(3): 187-197.
142. Levy P et al.: *Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity?* Sleep (1996). 19(3): 29-38.
143. Malhotra A et al.: *Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse*. Am J Med (2006). 119(1): 9-14.
144. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ: *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective*. Am J Respir Crit Care Med (2002). 165(9): 1217-1239.
145. World Health Organization: *Obesity: preventing and managing the global epidemic. report of a WHO consultation*. 894 (2000) 1-253
146. Romero-Corral A et al.: *Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment*. Chest (2010). 137(3): 711-719.
147. Newman AB et al.: *Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study*. Arch Intern Med (2005). 165(20): 2408-2413.
148. Gay P et al.: *Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults*. Sleep (2006). 29(3): 381-401.
149. Jokic R et al.: *Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome*. Chest (1999). 115(3): 771-781.
150. Brown IG et al.: *Pharyngeal compliance in snoring subjects with and without obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis (1985). 132(2): 211-215.

151. Cartwright R et al.: *A comparative study of treatments for positional sleep apnea*. Sleep (1991). 14(6): 546-552.
152. Wenzel S et al.: *Efficacy and longterm compliance of the vest preventing the supine position in patients with obstructive sleep apnea*. Laryngo-Rhino-Otologie (2007). 86(8): 579-583.
153. Maurer JT et al.: *Treatment of obstructive sleep apnea with a new vest preventing the supine position*. Dtsch Med Wochenschr (2003). 128(3): 71-75.
154. Stuck BA, Maurer JT: *Schlafbezogene Atmungsstörungen*. Heidelberg: Springer Verlag (2009).
155. Cartwright RD: *Effect of sleep position on sleep apnea severity*. Sleep (1984). 7(2): 110-114.
156. Salles GF, Cardoso CR, Muxfeldt ES: *Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension*. Arch Intern Med (2008). 168(21): 2340-2346.
157. Hansen TW et al.: *Prognostic superiority of daytime ambulatory over conventional blood pressure in four populations: a meta-analysis of 7030 individuals*. J Hypertens (2007). 25(8): 1554-1564.
158. Mancia G et al.: *Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice*. J Hypertens (2004). 22(12): 2387-2396.
159. Bonsignore MR et al.: *The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms*. Eur Respir J (1994). 7(4): 786-805.
160. Shepard JW: *Hemodynamics in obstructive sleep apnea in Abnormalities of Respiration During Sleep*: Grune and Stratton: Orlando, FL (1986). 39-62.
161. Ringler J et al.: *Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas*. J Appl Physiol (1990). 69(6): 2143-2148.
162. Yoon IY, Jeong DU: *Degree of arousal is most correlated with blood pressure reactivity during sleep in obstructive sleep apnea*. J Korean Med Sci (2001). 16(6): 707-711.
163. Davies RJ et al.: *Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans*. J Appl Physiol (1993). 74(3): 1123-1130.
164. Cader RA et al.: *Assessment of fluid status in CAPD patients using the body composition monitor*. J Clin Nurs (2013). 22(5-6): 741-748.

165. Woodrow G et al.: *Application of bioelectrical impedance to clinical assessment of body composition in peritoneal dialysis*. *Perit Dial Int* (2007). 27(5): 496-502.
166. Ohashi Y et al.: *Assessment of body composition using dry mass index and ratio of total body water to estimated volume based on bioelectrical impedance analysis in chronic kidney disease patients*. *J Ren Nutr* (2013). 23(1): 28-36.
167. Plum J et al.: *Comparison of body fluid distribution between chronic haemodialysis and peritoneal dialysis patients as assessed by biophysical and biochemical methods*. *Nephrol Dial Transplant* (2001). 16(12): 2378-2385.
168. Wabel P et al.: *Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload*. *Nephrol Dial Transplant* (2008). 23(9): 2965-2971.
169. Hung SC et al.: *Volume overload correlates with cardiovascular risk factors in patients with chronic kidney disease*. *Kidney Int* (2014). 85(3): 703-709.

6 Anhang

Patientenaufklärung zur Studie

Verlauf der obstruktiven Schlafapnoe und nächtlichen Blutdruckwerte nach Einleitung einer spezifischen antihypertensiven Therapie

Liebe Patientin, lieber Patient,

sie werden in unserer Ambulanz wegen erhöhtem Blutdruck behandelt. Zu den routinemäßigen Untersuchungen bei Bluthochdruck zählt die sogenannte Polygraphie – eine Mehrkanalmesseinheit, um zu Hause das Vorliegen nächtlicher Atemaussetzer zu untersuchen. Diese sind die häufigste Ursache für einen nicht mehr medikamentös gut einstellbaren Bluthochdruck. Mit diesem neuartigen Gerät, welches wie ein 24-Stunden-Blutdruckgerät zu Hause getragen wird, können ihre Blutdruckwerte über Nacht kontinuierlich ohne störendes Aufpumpen der Manschette berechnet werden. Dies ergibt weitere wichtige Informationen für ihre Diagnose/Behandlung und bietet gegenüber der Langzeitblutdruckmessung Vorteile.

Da die kontinuierliche, nicht-invasive Untersuchungsmethode allerdings noch nicht so etabliert ist, wie das aufpumpende 24-Stunden-Blutdruckgerät, würden wir gerne die erhobenen Daten im Rahmen einer Studie auswerten.

Sollte sich im Rahmen der Diagnostik in unserer Ambulanz die Diagnose eines primären Hyperaldosteronismus, einer obstruktiven Schlafapnoe oder die Indikation zur renalen Nervenablation ergeben, würden wir die Polygraphiemessung mit nicht-invasiver Blutdruckmessung wiederholen. Dadurch wird der Therapieerfolg der spezifischen Blutdrucktherapie überprüft. Dies kann im Rahmen der routinemäßigen Untersuchungen in der Universitätsklinik Düsseldorf erfolgen. Wir würden des Weiteren wenige patientenspezifische Daten sowie Untersuchungsbefunde aus ihrer Patientenakte erheben, um diese mit den Ergebnissen der Polygraphie zu korrelieren. Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert bevor wir die Datenauswertung beginnen. Die Datenerhebung erfolgt durch Ärzte bzw. autorisierte Personen, welche der Schweigepflicht unterliegen.

Die Teilnahme an der Studie ist **freiwillig**. Für sie als Patient kommt es zu keinen weiteren Untersuchungen.

Die Studienteilnahme oder Nichtteilnahme hat keine negativen Auswirkungen auf ihre Behandlung. Für sie als Studienteilnehmer gibt es primär keinen Nutzen durch die Studienteilnahme. Da die Studie aus rein wissenschaftlichem Interesse durchgeführt wird, kann es leider zu keiner Kostenaufwandsentschädigung kommen. Es besteht selbstverständlich jederzeit die Möglichkeit von der Studienteilnahme zurückzutreten.

Patienteneinwilligung zur Studie

Mir ist bekannt, dass bei dieser Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d. h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der Studie teilnehmen.

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Universitätsklinik Düsseldorf aufgezeichnet und gespeichert werden. Die Daten werden pseudonymisiert.
2. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.
3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 5 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche, satzungsgemäße oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Datum

Vor- und Zuname des Patienten

Unterschrift

Datum

Vor- und Zuname des Arztes

Unterschrift