

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktorin: Prof. Dr. med. B. Wollenberg

**Langzeitcompliance der nCPAP-Therapie
(nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck)
zur Behandlung des
obstruktiven Schlafapnoesyndroms
(OSAS)**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Malte Christian Mahlerwein

aus Nienburg an der Weser

Lübeck 2004

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. med. dent. Ralf Siegert
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Hartmut Gehring
- Tag der mündlichen Prüfung: 7. Januar 2005

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 7. Januar 2005

gez. Prof. Dr. med. Peter Dominiak
- Dekan der Medizinischen Fakultät -

Meinen Eltern in Dankbarkeit und Liebe.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
1.1	<i>Geschichte</i>	4
1.2	<i>Definitionen der Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS).....</i>	4
1.2.1	Apnoe.....	4
1.2.2	Hypopnoe.....	5
1.2.3	Schnarchen (primäres Schnarchen, habituelle Rhonchopathie)	5
1.2.4	Schlafapnoesyndrom (SAS).....	5
1.2.5	Obstruktives Schnarchen (UARS).....	6
1.3	<i>Epidemiologie.....</i>	6
1.4	<i>Klinisches Bild und Folgen der OSA.....</i>	7
1.4.1	Beschwerden.....	7
1.4.2	Klinischer Befund.....	8
1.4.3	Laboruntersuchungen	8
1.5	<i>Nachweis und Quantifizierung der SBAS.....</i>	8
1.5.1	Kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG).....	8
1.5.2	PSG-Bild des SAS	9
1.6	<i>Pathophysiologie.....</i>	10
1.6.1	Ort und Mechanismus der Obstruktion	10
1.6.2	Faktoren der Obstruktion.....	11
1.6.3	Einfluss des Schlafes auf die Atemregulation	11
1.6.4	Mechanismus und Beendigung der OSA.....	12
1.6.5	Folgen der Schlafapnoe	13
1.6.6	Entwicklung und Komplikationen.....	15
1.7	<i>Behandlung des OSAS mit nCPAP.....</i>	15
1.7.1	Geschichte	15
1.7.2	Mechanismen.....	17
1.7.3	Beeinflussung des Apnoeverhaltens und des Schlafes	17
1.7.4	Veränderung der SAS-Symptome und pathologischen Befunde.....	18

1.7.5	Kontraindikationen, Komplikationen und Nebenwirkungen.....	19
1.7.6	Problem der Langzeitakzeptanz.....	19
1.8	<i>Fragestellung</i>	20
2	Patienten und Methoden	21
2.1	<i>Patientengut</i>	21
2.2	<i>Voruntersuchungen</i>	21
2.3	<i>Polysomnographie</i>	22
2.4	<i>nCPAP-Indikation</i>	22
2.5	<i>nCPAP-Einstellung und Verordnung</i>	23
2.6	<i>Nachbeobachtungszeitraum</i>	23
2.7	<i>Therapie-Response</i>	24
2.8	<i>Statistische Methoden</i>	24
3	Ergebnisse	25
3.1	<i>Untersuchungszeitraum</i>	25
3.2	<i>Patientenkollektiv</i>	25
3.2.1	Patientenalter	25
3.2.2	Body-Mass-Index.....	26
3.2.3	Halsumfang.....	26
3.2.4	Nasenaumung	26
3.3	<i>Schweregrad der Schlafapnoe</i>	28
3.3.1	Objektiver Schweregrad der OSA	28
3.3.2	Subjektiver Schweregrad des OSAS	28
3.4	<i>Verordnung der nCPAP-Geräte</i>	30
3.5	<i>nCPAP-Nutzung</i>	31
3.5.1	Veränderung der Tagessymptomatik durch nCPAP	32

3.5.2	Nutzungsbeeinflussende Faktoren	33
3.6	<i>nCPAP-Response</i>	34
3.6.1	drop-outs für die Langzeitbeobachtungen	35
3.6.2	Therapie-Responder (n=50).....	35
3.6.3	Non-Responder (n=56)	36
3.6.4	Vergleich zwischen Non-Respondern und Respondern	38
4	Diskussion	41
4.1	<i>Literaturübersicht</i>	41
4.2	<i>Vergleich der eigenen Untersuchung mit früheren</i>	44
4.3	<i>Kritische Einordnung der eigenen Ergebnisse</i>	46
4.4	<i>Schlußfolgerung</i>	49
5	Zusammenfassung	50
6	Literaturverzeichnis	51
	Abkürzungsverzeichnis	59
	Abbildungsverzeichnis	60
	Tabellenverzeichnis	61
	Anhang	62
	<i>Fragebogen zur Begutachtung von schlafbezogenen Atmungsstörungen</i>	62
	<i>Fragebogen für CPAP-Patienten</i>	66
	Publikationsverzeichnis	67
	Danksagung.....	68
	Lebenslauf	69

1 Einleitung

1.1 Geschichte

Schnarchen und Atemaussetzer sind als Erscheinungsformen nächtlichen Schlafens allgemein weit bekannt. Das gemeinsame Auftreten von diesen Veränderungen der Atmung und die wechselseitige Beziehung zwischen ihnen und dem Faktor Übergewicht sind schon in zahlreichen Überlieferungen seit der Antike beschrieben worden. Anfang des 19. Jahrhunderts gab es erste medizinische Beobachtungen bei Patienten mit Symptomen einer Schlafapnoe-Erkrankung, doch die genauen Zusammenhänge wurden erst in den sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts durch Einführung der Polysomnographie bekannt.

1956 berichteten Burwell et al. in einer Fallbeschreibung über die Assoziation von Übergewicht, Schläfrigkeit, Polyzytämie und exzessivem Appetit [8]. In ihrer Literaturrecherche stießen sie auf eine klassische Beschreibung dieser Symptome in Charles Dickens Roman „The Posthumous Papers of the Pickwick Club“ [12] und bezeichneten sie daraufhin als das 'Pickwickian Syndrome'. Diese Bezeichnung ist heute der Extremform der Schlafapnoe mit Ausbildung eines cor pulmonale vorbehalten.

Jung und Kuhlo gelang dann erstmals 1965 der Nachweis, dass das Pickwicksyndrom mit einer Veränderung des Nachtschlafes einhergeht [32]. Sie legten damit den Grundstein für die intensive Erforschung des Schlafes und seiner physiologischen, besonders respiratorischen Parameter und die Auswirkungen auf den folgenden Tag. Es wurde erkannt, dass die Tagesmüdigkeit im Rahmen des Pickwicksyndroms nicht, wie noch von Burwell angenommen [8], Folge einer alveolären Hypoventilation sondern Folge einer nächtlichen Schlafstörung ist.

1.2 Definitionen der Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS)

Die bei den Patienten registrierbaren respiratorischen Ereignisse treten ausschließlich im Schlaf auf und sind wie folgt definiert:

1.2.1 Apnoe

Die Apnoe ist definiert als vollständige Unterbrechung des oronasalen Luftflusses über einen Zeitraum von mindestens 10 Sekunden [19]. Abhängig vom Ateman-

trieb während der Apnoe unterteilt man diese in drei Unterklassen: ist während der Apnoephase der obere Atemweg durch Erschlaffung der oropharyngealen Muskulatur verlegt und ein Atemantrieb in Form von gegenläufigen, sogenannten paradoxen Thorax- oder Abdominalexkursionen noch registrierbar, so bezeichnet man diese als obstruktive Apnoe; fehlt dieser Antrieb hingegen, spricht man von einer zentralen Apnoe. Die gemischte Apnoe besteht aus einem initialen zentralen Anteil der Apnoephase, in dem keine Atemanstrengungen nachweisbar sind, und einem anschließenden obstruktiven Anteil, während dessen das Wiedereinsetzen von frustrierten Atemanstrengungen, auch nur einer einzelnen, zu beobachten ist [58, 72].

1.2.2 Hypopnoe

Für die Hypopnoe existiert bisher keine einheitliche Definition [72]. In den meisten schlafmedizinischen Zentren wird eine Reduktion des oronasalen Luftflusses unter eine Schwelle von 50% des Luftflusses im Wachzustand für eine Dauer von mindestens 10 Sekunden mit einem begleitenden arteriellen Sauerstoffabfall von mindestens 4% als Hypopnoe beschrieben [39, 72].

1.2.3 Schnarchen (primäres Schnarchen, habituelle Rhonchopathie)

Schnarchen ist ein durch Schwingungen des weichen Gaumens und der Pharynxwände infolge eines muskulären Tonusverlustes während des Schlafes hervorgerufenen, überwiegend inspiratorisch auftretendes Geräusch [58], das keinen krankhaften Einfluss auf Atmung, Herz und Kreislauf hat.

1.2.4 Schlafapnoesyndrom (SAS)

Die Schlafapnoe (SA) ist klassischer Weise definiert als ein Apnoe-Index (AI) durchschnittlich größer als 5 Apnoen pro Stunde Schlaf [19] oder 30 Episoden während einer siebenstündigen Schlafzeit [58]. Neuerlich gilt auch ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von mehr als 10 Ereignissen pro Stunde Schlaf als pathologisch [39].

Als Unterform ist die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ein durch rezidivierende Verlegungen der oberen Atemwege während des Schlafes und den dadurch resultierenden Apnoen und Hypopnoen verursachtes Krankheitsbild, das zu einer Zerstörung der physiologischen Schlafstruktur sowie kardiopulmonalen und kar-

diovaskulären Folgeerkrankungen führt.

Als Schlafapnoesyndrom (SAS) bezeichnet man das Vorliegen einer Schlafapnoe, wenn bereits typische klinische Symptome wie exzessive Tagesmüdigkeit und Abnahme der Leistungsfähigkeit vorliegen (siehe 1.4).

1.2.5 Obstruktives Schnarchen (UARS)

Beim obstruktiven Schnarchen (Upper Airway Resistance Syndrome; UARS) führt eine inkomplette Verlegung der oropharyngealen Atemwege im Schlaf zu einer pathologischen Erhöhung des Atemwegwiderstands. Der Patient ist dabei im Gegensatz zur obstruktiven Schlafapnoe (OSA) in der Lage, auf Kosten einer erhöhten Atemarbeit einen für den Gasaustausch noch ausreichenden Atemfluss aufrecht zu erhalten; die pathophysiologischen Auswirkungen auf Herz, Kreislauf und Schlafqualität entsprechen jedoch denen der OSA. [25]

1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz des OSAS wird mit 1 bis 9% der Gesamtbevölkerung angegeben [46]. Die umfassendste Studie an Frauen und Männern im arbeitsfähigen Alter ergab ein Vorliegen von 2% / 4% (w/m), wobei eine schlafbezogene Atmungsstörung bei 9% / 24% festgestellt werden konnte [83]. In der Inzidenz liegt eine starke Altersabhängigkeit mit einer Zunahme ab dem 40. Lebensjahr vor. 75-90% der OSAS-Patienten sind Männer; jedoch sind Frauen nach der Menopause verstärkt erkrankungsgefährdet [39, 83].

Eine familiäre Häufung, unabhängig der klassischen Risikofaktoren wie Übergewicht, Alkoholkonsum und Alter, wird beschrieben; eine Ähnlichkeit der anatomischen Verhältnisse in den oberen Atemwegen wird hierfür als ursächlich angenommen [46].

Weiterhin lässt sich ein kausaler Zusammenhang von SAS und Entwicklung eines arteriellen und pulmonalen Bluthochdruckes, sowie Hyperkapnie und Herzerkrankungen in epidemiologischen Studien wiederfinden [46, 58, 69].

1.4 Klinisches Bild und Folgen der OSA

1.4.1 Beschwerden

Die meisten Schlafapnoepatienten sind sich ihrer nächtlichen Atmungsstörung nicht bewußt, sondern leiden unter den Auswirkungen des gestörten Nachtschlafes am Tage. Die Schlafpartner hingegen beschweren sich über die Erscheinungen während des Schlafes.

1.4.1.1 Tagessymptome

Exzessive Tagesmüdigkeit ist das hervorstechende und häufigste Tagessymptom des SAS. In seiner Ausprägung ist es jedoch sehr unterschiedlich und unabhängig vom Schweregrad der SA: angefangen bei leichter morgendlicher Unausgeschlafenheit, über Einschlafen bei leichten Tätigkeiten wie Lesen, Fernsehen, im Gespräch mit anderen, weiter Einschlafen beim Autofahren bis hin zum imperativen Schlafzwang in jeglichen Situationen des Alltags.

Weiter werden bei Patienten eine Einschränkung der geistigen Leistungsfähigkeit, verminderte Merkfähigkeit, Persönlichkeitsveränderungen, gelegentliche Verwirrheitszustände und Depression, sowie Potenz- und Libidoverlust beobachtet. Hieraus entstehen vielfältige soziale und berufliche Probleme, Unfälle im Straßenverkehr und bei der Arbeit [9, 10, 39, 43, 46].

Einige Patienten leiden unter morgendlichen Kopf- und Gliederschmerzen, die im Laufe des Tages nachlassen. Häufig geben die Patienten Mundtrockenheit beim Erwachen an.

1.4.1.2 Nachtmanifestationen

Das Schnarchen bestimmt den Schlaf des Apnoikers; seltener wird dies vom Patienten selbst als durch den Bettpartner wahrgenommen. Dieser berichtet von periodischem Schnarchen, das von Atempausen unterbrochen wird, um dann wieder mit einem lauten Schnarcher einzusetzen.

Nächtliches Schwitzen und heftige Körperbewegungen im Schlaf können genauso auf ein SAS hindeuten wie nächtliches Erwachen mit Erstickungsgefühl und Palpitation. Bei einigen Patienten kommt es zu Nykturie aufgrund vermehrter ANF (atrialer natriuretischer Faktor) -Sekretion [13], selten sogar zu Enuresis [19, 43].

1.4.2 Klinischer Befund

Die körperliche Untersuchung des SA-Patienten ergibt häufig keinen nennenswerten Befund. Mehr als dreiviertel der Patienten sind adipös ($\text{BMI} \geq 27\text{kg/m}^2$), jedoch gibt es auch Normalgewichtige [69, 74, 81]. Häufig ist ein arterieller Hypertonus. Eine Querschnittseinengung der extrathorakalen Atemwege (Nasenmuschelhyperplasie, Nasenseptumdeviation, Adenoide, Tonsillenhypertrophie, Vergrößerungen oder Verlängerungen der Uvula, Makroglossie, Mikrognathie) begünstigt die Entstehung einer SA, muß aber nicht zwingend vorliegen.

1.4.3 Laboruntersuchungen

Polyzytämie ist ein häufiger Befund beim OSAS aufgrund des zumindest in der Nacht reduzierten Sauerstoffpartialdruckes. Wachstumshormon-(GH-) und Testosteron-Plasmakonzentrationen sind reversibel erniedrigt. Hypothyreose und andere seltenere endokrine Störungen (z. B. Akromegalie) finden sich vereinzelt und kommen als mögliche Ursachen für die OSA in Frage.

1.5 Nachweis und Quantifizierung der SBAS

1.5.1 Kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG)

Nur die stationäre Aufnahme des Patienten in ein Schlaflabor zur Polysomnographie erlaubt durch die gleichzeitige Betrachtung von Schlafstadien, Art und Häufigkeit der Apnoen und ihre Auswirkungen auf die Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz eine sichere Unterscheidung der Schlafbezogenen Atmungsstörungen [39].

Zur Bestimmung der Schlafstadien wird ein *Elektroenzephalogramm* (EEG) abgeleitet und mit Hilfe der *Elektrookulographie* (EOG) der REM-Schlafanteil ermittelt. Ein Summenthermistor misst den *oronasalen Atemfluss* und zusammen mit Induktionsplethysmographen für *Thorax- und Abdominalbewegungen* lassen sich die Apnoen identifizieren und klassifizieren. Die kurzfristigen Auswirkungen der Apnoen auf das Herzkreislaufsystem werden durch *pulsoximetrische Sauerstoffmessung* und das *Elektrokardiogramm* (EKG) dokumentiert. Ein Larynxmikrophon zeichnet *Schnarch- und Atemgeräusche* auf, und ein Körperpositionsmelder gibt die *Körperlage* an. Um die genioglossale Aktivität zu überwachen wird ein *submentales Elektromyogramm* (EMG) abgeleitet. *Körperbewegungen* können einer-

seits durch Videoaufzeichnungen und andererseits auch durch Extremitäten-EMGs (z.B. M. tibialis anterior-EMG) registriert werden [58, 72, 79].

1.5.2 PSG-Bild des SAS

Der Schlafapnoepatient zeichnet sich in der PSG durch gehäufte Apnoephasen mit teilweise extremer Sauerstoffentsättigung und Bradykardie sowie folgender Hyperpnoe mit starken Schnarchgeräuschen und Tachykardie aus.

Bei der obstruktiven Apnoe sistiert der oronasale Atemfluss vollständig bei Bestehenbleiben des Atemantriebs, der mit Dauer der Apnoe in Form von größer werdenden Thorax- und Abdominalexkursionen immer mehr zunimmt. Beendet wird die obstruktive Apnoe mit einem sogenannten Arousal, einer kurzzeitigen zentralnervösen, meist vom Patienten nicht bewußt wahrgenommenen Aktivierungssteigerung [58, 70], die die Obstruktion in den oberen Luftwegen aufzuheben vermag und dadurch eine Weiteratmung ermöglicht. Dieses erfolgt meistens mit einem lauten Schnarchgeräusch.

Ein einfaches Ausbleiben der Atembewegungen und späteres Wiedereinsetzen mit gleichzeitigem Wiederkehren des oronasalen Luftflusses wird als zentrale Apnoe gewertet.

Die gemischte Apnoe beginnt mit einem initialen zentralen Teil mit Ausbleiben des Atemantriebes. In diesem Teil sind folglich keine Atembewegungen und kein Atemfluss mehr zu registrieren. Im Verlauf setzt der Atemantrieb wieder ein, jedoch ist der obere Atemweg noch nicht ausreichend tonisiert und daher obstruiert, und es kommt zu einem Bild wie bei der obstruktiven Apnoe, das auch hier ganz ähnlich beendet wird.

Die Apnoedauer liegt zwischen 10s und 3min, meistens bei etwa 30-40s. Im REM-Schlaf sind die Apnoen generell länger als im Non-REM-Schlaf [39]. Zentrale Apnoen sind die seltensten und kürzesten.

Patienten mit Schlafapnoe durchlaufen mehrere Hunderte dieser Apnoephasen in der Nacht. Die Anzahl der respiratorischen Ereignisse pro Stunde Schlafzeit werden als Index (Apnoe-Hypopnoe-Index: AHI; syn. Respiratory-Distress-Index: RDI) quantifiziert.

1.6 Pathophysiologie

Wiederholte Verlegungen der oberen Atemwege während des Schlafes stellen die primäre Ursache des OSAS dar. Die daraus resultierenden Beeinträchtigungen des Schlafes und des Kreislaufes sind die Auslöser für die oben genannten Tages- und Nachtsymptome.

1.6.1 Ort und Mechanismus der Obstruktion

Eine einheitliche Stelle der Atemwegsverlegung bei der obstruktiven Apnoe ist nicht zu erkennen, jedoch findet die Okklusion bis auf wenige Ausnahmen im Oropharynxbereich statt. Hier gibt es eine Vielzahl von Weichteilstrukturen, die den Atemweg einengen und meist in verschiedenen Kombinationen diesen sogar komplett verschließen können: die Pharynxwände können sich ins Lumen vorwölben, die Zunge kann nach hinten absinken, der weiche Gaumen mit Uvula kann nach hinten unten abfallen und dadurch den velopalatinalen Sphinkter schließen. Aber auch eine Kaudalbewegung von Larynx und Pharynx bewirkt ein Strecken des oropharyngealen Muskelschlauchs und damit dessen Verengung.

Die Durchgängigkeit des Oropharynx zur Atmung ist nun abhängig von der Beschaffenheit dieser Strukturen und der zentralnervösen Kontrolle über die Atmung und die Atemwege. Gerät dieses Wechselspiel aus dem Gleichgewicht, kommt es zuerst zur partiellen Einengung und einem Flattern der sich ins Lumen vorwölbenden Strukturen, das sich als Schnarchen präsentiert. Kippt es vollständig, verlegen die oben genannten Strukturen den Oropharynx und die Atmung wird unmöglich (s. Abbildung 1) [39].

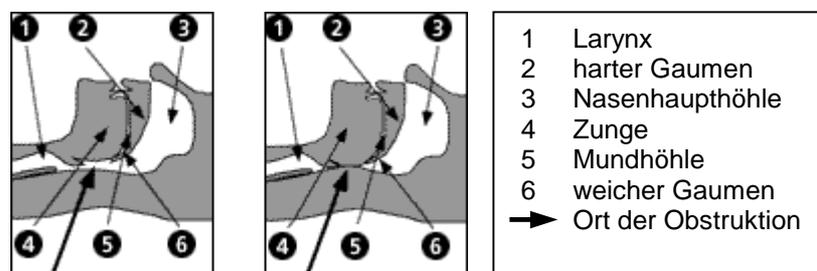


Abbildung 1: Lokalisation der pharyngealen Obstruktion bei OSA

1.6.2 Faktoren der Obstruktion

Während der Inspiration wirken auf die Strukturen im Pharynx verschiedene Kräfte ein. Der inspiratorische Unterdruck zieht diese in das Lumen hervor, doch verhindert eine Anzahl von atemwegsdilatierenden Muskeln, besonders der M. genioglossus und alle am Zungenbein ansetzenden Muskeln, den Kollaps. Diese werden im Rahmen jeder Zwerchfellaktivierung neben ihren Grundtonus phasisch mitaktiviert. Eine Störung des zeitlichen Ablaufes der Aktivierung oder ein Absinken des Ruhetonus dieser Muskeln können nun eine Obstruktion bewirken. [27, 58, 63, 64]

Der inspiratorische Unterdruck ist abhängig vom Atemwegswiderstand. Ist dieser aufgrund anatomischer Engen (1.4.2) aber erhöht, muß zur Einatmung ein größerer intrathorakaler Unterdruck aufgebaut werden. Hierdurch nehmen die das Pharynxlumen verengenden Kräfte zu und ermöglichen einen Kollaps. Der Einfluss des nasalen Widerstandes auf die Entstehung der pharyngealen Obstruktion scheint dabei insgesamt nur eine geringe Rolle zu spielen [26].

Auch die Schwerkraft trägt zur Verengung des Pharynx bei; besonders in Rückenlage werden die Zunge und die vordere Pharynxwand der Rachenhinterwand entgegengezogen. [39, 58]

1.6.3 Einfluss des Schlafes auf die Atemregulation

Der Regelkreis der Atmung ist ein komplexes Zusammenspiel aus Chemorezeptoren, den Neuronen des Atemzentrums in der formatio reticularis und aller Atemmuskeln, also auch der den Oropharynx offenhaltenden. Im Schlaf ist physiologischerweise der Atemantrieb geringer als beim Wachsein. Aufgrund des eingeschränkten Metabolismus wird weniger Kohlendioxid produziert, und es werden höhere Kohlendioxidkonzentrationen im Blut toleriert, ehe eine kompensatorische Mehratmung einsetzt [46].

Die Einschlafphase ist eine Phase der Anpassung des Atemantriebs an die veränderten metabolischen Bedingungen während des Schlafes. Eine periodische Atmung ist hier häufig; eine Hypoventilation mit beginnender Hyperkapnie veranlaßt das Atemzentrum zu einer Aktivitätssteigerung, woraus meist eine relative Hyperventilation resultiert. Daraufhin erholen sich die Blutgase zwar wieder, teilweise aber so überschießend, dass der Atemantrieb wieder zurückgenommen wird, eventuell auf das vorherige hypoventilatorische Niveau. Von diesem Einpen-

deln ist die Einschlafphase gekennzeichnet, bis sich ein stetiges Niveau findet und fester Schlaf möglich wird. [39, 64]

1.6.4 Mechanismus und Beendigung der OSA

Beim Schlafapnoiker ist dieser Regelkreis der Atmung teilweise gestört. Die Erregbarkeit des Atemzentrums ist herabgesetzt, und erst bei relativ hohen Kohlendioxidwerten im Blut beginnt ein verstärkter Atemantrieb. Mit sinkender Vigilanz nimmt sein Atemantrieb immer mehr ab und der Kohlendioxidgehalt des Blutes zu. Daher kommt es aber erst zur Aktivierung des Atemsystems, wenn schon pathologische Blutgaswerte erreicht sind. Die Atemmuskeln werden überschüssig angetrieben, wobei deren Aktivierung der der Atemwegsmuskulatur vorausseilt. Die Anspannung der die Atemwege offenhaltenden Muskulatur reicht nun noch nicht aus, um dem inspiratorischen Unterdruck standzuhalten. Die Weichteile des Pharynxschlauches werden aneinander- und die Zunge herabgesogen, und es kommt zum Verschluss des Pharynx. Trotz der nun immer heftiger werdenden Atembewegungen werden die Lungen noch nicht belüftet und die Hypoxie / Hyperkapnie schreitet voran.

Dieser Stress führt zu einer zentralen Aufweckreaktion (Arousal), die aber noch unterhalb der Aufwachschwelle bleibt, dem Mikroarousal. Manchmal resultiert auch ein Erwachen des Apnoikers (Makroarousal). In beiden Fällen reicht aber die Aktivitätssteigerung des Atemzentrums aus, um die Verlegung des Pharynx zu beenden: der M. genioglossus zieht den Zungengrund wieder aus dem Atemweg und die pharyngealen Seitenwände stabilisieren sich. Der offene Atemweg ermöglicht nun die Abatmung des überschüssigen Kohlendioxides. Was hier nun aber als Ende der Atmungsstörung erscheint, ist der Beginn des nächsten. Der Atemantrieb zur Beseitigung der Hyperkapnie und Hypoxie ist so verstärkt, dass sich diese Blutgaswerte jenseits der normalen Konzentrationen efinden. Durch die konsekutive Hyperoxie und Hypokapnie wird der Atemantrieb wieder stark zurückgenommen, meist so stark, dass es zum Eintritt in die nächste Apnoe kommt [39, 58].

1.6.5 Folgen der Schlafapnoe

1.6.5.1 Veränderungen des Schlafes

Die wiederholten Mikroarousals am Ende einer jeden Apnoe führen zu einer schwerwiegenden Schlafragmentierung; es überwiegen die Non-REM-Stadien I und II (Leichtschlaf), der Anteil der Non-REM-Stadien III und IV (Tiefschlaf) ist von im Mittel 30% bei Gesunden auf 11% stark reduziert, bei einigen Patienten fehlt er ganz [58]. Der REM-Schlafanteil des Apnoikers ist reduziert [39] oder liegt mit 20% in normalen Grenzen [58], ist jedoch durch die Vielzahl der kurzen Arousals vermutlich qualitativ stark verändert [79]. Hierdurch kommt es zu einer REM-Schlaf-Deprivation.

1.6.5.2 Veränderung der Blutgase

Die unmittelbarste Auswirkung der nächtlichen Apnoe ist der Abfall der Sauerstoffsättigung (SaO_2) und die Kohlendioxidretention im Kreislauf. Die Art der Apnoe nimmt keinen Einfluss auf die Tiefe der Sauerstoffentsättigung, jedoch die Dauer der Apnoe und die Ausgangskonzentrationen der Blutgase zu Beginn der Apnoe in Abhängigkeit von der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins. Eine anfangs erniedrigte SaO_2 verursacht eine stärkere Entsättigung bei gleicher Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes (PaO_2) als eine hohe SaO_2 , die im wesentlichen von der Tiefe und Dauer der Atmung zwischen den Apnoen abhängt. Pulmonale Vorerkrankungen bedeuten daher ein besonderes Risiko für den SAS-Patienten. [39]

1.6.5.3 Veränderung der Hämodynamik

Die Auswirkungen des SAS auf den Kreislauf sind vielfältig. Zu unterscheiden ist zwischen den kurzfristigen und langfristigen Folgen.

Im Verlauf einer Apnoe kommt es zu erheblichen Veränderungen des Blutdruckes, der Herzfrequenz, der sympathischen und parasympathischen Nervenaktivität und dem Herzzeitvolumen. Eine Apnoe lässt sich hierfür in drei Abschnitte unterteilen [46]: In der ersten Phase, die meist gleichzeitig eine Erholungsphase von der vorhergehenden Apnoe ist, sind nur geringe Schwankungen in Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung, im intrathorakalen Druck und der sympathischen

Muskelaktivität zu beobachten. Im weiteren Verlauf (Phase 2) nimmt die Hypoxie immer weiter zu. Verzweifelte Atemversuche erhöhen den intrathorakalen Unterdruck; es kommt zu hypoxiebedingten Bradykardie, möglicherweise auch zur Bradyarrhythmie und Überleitungsstörungen [39]. Der Blutdruck steigt mit Dauer der Apnoe bei fallendem Herzzeitvolumen, wahrscheinlich durch eine Erhöhung des peripheren Widerstandes durch Anstieg des Sympathikotonus. Der letzte Abschnitt (Phase 3) ist vom Arousal und dem Wiedereinsetzen der Atmung mit Normalisierung der Sauerstoffsättigung gekennzeichnet; durch ein Ansteigen der Herzfrequenz steigt auch der Blutdruck nochmals auf Werte zwischen 200 bis 300 mmHg.

Trotz Hyperkapnie und erhöhtem systemischen Blutdruckes nimmt der intrakranielle Blutfluss im Laufe der Apnoe ab, was auf eine abnorme zerebrovaskuläre Antwort des OSAS-Patienten auf diese Stimuli schließen lässt [39].

In welchem Ausmaße die akuten Veränderungen während der Apnoen zu den langfristigen Folgen des Schlafapnoeleidens beitragen, ist noch unklar [82]: OSAS-Patienten weisen einen erhöhten Sympathikotonus auch im Wachen auf, welches die Entstehung eines chronischen arteriellen Hypertonus, wie er bei 50% der Patienten vorliegt, begünstigen würde. Hierzu kommt eine veränderte Gefäßreaktion bei eukapnischer Hypoxie, wobei der Blutdruckanstieg unter Hypoxie nicht mit einer peripheren Vasodilatation ausgeglichen wird [46]. 20-50% der Patienten haben einen latenten oder manifesten pulmonalen Hypertonus [39].

Wahrscheinlich aufgrund der nächtlichen linksventrikulären Belastung wird unabhängig vom Ruheblutdruck eine Linksherzhypertrophie vermehrt beobachtet [46].

1.6.5.4 Endokrine Auswirkungen

Bei Schlafapnoepatienten wird eine verminderte Sekretion von Wachstumshormon (GH), vermutlich verursacht durch die Schlaffragmentation und den geringen Tiefschlafanteil, beobachtet. Da das Wachstumshormon einen lipolytischen Effekt hat, wird hier ein Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und dem Übergewicht der Patienten diskutiert [39]. Weiter führt ein erniedrigtes Wachstumshormon zu verminderten Muskeltonus und Abnahme der Knochenmasse [46].

Korrelierend mit der Tiefe der nächtlichen Hypoxie ist auch eine Erniedrigung des Testosterons im Plasma beobachtet worden. Ein daraus resultierender hypogona-

dotroper Hypogonadismus könnte daher die Impotenz und den Libidoverlust einiger Patienten erklären [39].

1.6.6 Entwicklung und Komplikationen

Die unter 1.6.5 aufgeführten Folgen des OSAS geben die Grundlage für zahlreiche, theoretisch mögliche Komplikationen, die im Verlauf des Apnoeleidens auftreten können. Neben der erhöhten Wahrscheinlichkeit für Verkehrs- und Berufsunfälle unterliegen die OSAS - Patienten einem erhöhten Risiko für den plötzlichen Herztod während des Schlafes, Hypoventilation auch während des Tages, pulmonalen Hochdruck und der Entwicklung eines cor pulmonale. Der arterielle Hypertonus und die Polyzytämie sind Faktoren für ischämische Vorfälle, die häufig bei Schlafapnoepatienten registriert werden.

Es wird angenommen, dass es einen kontinuierlichen Übergang vom einfachen Schnarchen bis zur ausgeprägtesten Form des OSAS gibt. Bei der Diagnosestellung des OSAS liegt fast immer eine jahre- oder jahrzehntelange Schnarchanamnese vor. Der Zeitpunkt des Beginns des OSAS ist am besten mit einer plötzlichen Gewichtszunahme zu korrelieren [39].

Eine erhöhte Mortalität wird bei unbehandelten Patienten mit einem Apnoe-Index über 20 Apnoen pro Stunde beobachtet. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt in diesem Kollektiv bei 75%. Eine entsprechende Behandlung entweder mit Tracheotomie oder nCPAP konnte bei einem Patientengut mit gleichem Schweregrad des OSAS die 5-Jahres-Überlebensrate auf 100% anheben [21].

1.7 Behandlung des OSAS mit nCPAP

Der nasale kontinuierliche positive Atemwegsdruck (nCPAP; nasal Continuous Positive Airway Pressure) ist heutzutage die Therapie der ersten Wahl zur Behandlung des OSAS. Über eine Nasenmaske wird ein leichter Überdruck in den oberen Atemweg eingebracht, der diesen durchgängig zu halten und Schnarchen und Apnoen vollständig zu beseitigen vermag.

1.7.1 Geschichte

Sullivan zeigt 1981 erstmals anhand von 5 Patienten, dass die Obstruktion des Pharynx bei der Schlafapnoe mittels nasal applizierten kontinuierlichem positiven

Atemwegsdruck (nCPAP) vollständig verhindert werden kann [75]. Hierzu applizierte er über eine Nasenmaske Drücke von 4,5 bis 10 cm Wassersäule und erreichte damit eine pneumatische Schienung des kollapsgefährdeten oberen Atemweges. Schon nach der ersten Behandlungsnacht erwachten alle Patienten alleine, waren wach und konnten das auch problemlos den ganzen Tag über bleiben. Die vorher bestehende exzessive Tagesmüdigkeit war bei allen Patienten verschwunden. Die Polysomnographie zeigte schon in der ersten Behandlungsnacht ein verbessertes Schlafprofil, meist mit verlängertem REM-Schlaf, den Sullivan als REM-Rebound, wie er nach Schlafentzug und -fragmentation typisch ist, wertete.

Eine der Tracheotomie gleichwertige Alternative zur Behandlung des OSAS war damit erstmalig gefunden.

Erzeugte Sullivan bei seinen ersten Patienten den Druck noch mit Hilfe eines Staubsaugergebläses, so sind seitdem eine Vielzahl von nCPAP-Geräten entwickelt worden. Anfangs noch in Nachttischgröße sind die Geräte heute relativ klein und handlich geworden, was auch den Transport auf Reisen ermöglicht.

Mittels eines Schlauches und einer auf das Gesicht des Patienten angepaßten Nasenmaske wird der vom Gerät erzeugte Überdruck auf den oberen Atemweg des Patienten übertragen. Ein zwischen Nasenmaske und Schlauch eingebrachtes Ventil ermöglicht die Ausführung der Ausatemluft aus dem System.

Die nCPAP-Therapie wird in einem Schlaflabor eingeleitet. Nach Sicherung der Diagnose OSAS wird in einer weiteren Nacht die nCPAP-Anpassung vorgenommen. Dabei wird unter Ableitung der polysomnographischen Parameter der Druck des nCPAP-Gerätes auf den individuell benötigten Druck hochgeregelt, bis keine respiratorischen Ereignisse mehr auftreten. Die hier benötigten Drücke liegen üblicherweise zwischen 5 und 15 mbar.

Für Patienten, die sehr hohe nCPAP-Drücke benötigen oder Schwierigkeiten haben, gegen den Überdruck auszuatmen, stehen nBiPAP-Geräte (nasal BiLevel Positive Airway Pressure) zur Verfügung. Diese wechseln von der Atmung des Patienten getriggert zwischen einem hohen inspiratorischen und einem niedrigeren expiratorischen Druck.

nCPAP hat sich als sehr effizient herausgestellt [3]. Bis auf wenige Ausnahmen kann bei fast allen OSAS-Patienten die Apnoesyndromatik in Schlaflaboren be-

seitigt und damit das OSAS zumindest primär zufriedenstellend behandelt werden. Da die nCPAP-Therapie jedoch eine Langzeitakzeptanz des Patienten voraussetzt, sind hier dem Erfolg Grenzen gesetzt.

1.7.2 Mechanismen

Für den Wirkungsmechanismus der nCPAP-Therapie wurden zwei Modelle diskutiert. Zu einem könnte der nCPAP-Druck über Stimulation von Mechanorezeptoren zu einer Steigerung des oropharyngealen Muskeltonus führen und so das Kollabieren der oberen Atemwege, deren Muskeltonus im Schlaf verringert ist, verhindern.

Da nun aber beobachtet wird, dass unter nCPAP-Therapie die genioglossale Aktivität noch abnimmt, teilweise sogar vollständig erliegt, obwohl sie doch sonst zur Verhinderung oder Beendigung der obstruktiven Apnoen beiträgt, scheint gesichert, dass der nCPAP-Druck alleine die in den oberen Atemweg einfallenden Weichteile zurückdrängen und den Atemweg mechanisch offenhalten kann (s. Abbildung 2). Die Beseitigung der obstruktiven Apnoen mit nCPAP ist daher ein passiver Vorgang in Form einer pneumatischen Schienung des oberen Atemweges [6].

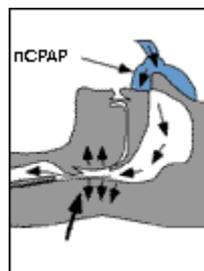


Abbildung 2: Wirkung von nCPAP bei OSA

Kontinuierlicher Atemwegsdruck verringert aber auch die Anzahl und Länge der zentralen Apnoen bei vielen Patienten. Häufig benötigen sie dafür nBiPAP-Geräte. Der Mechanismus hierfür ist aber noch unklar.

1.7.3 Beeinflussung des Apnoeverhaltens und des Schlafes

Die nCPAP-Therapie kann das Schlafverhalten und die Apnoesyndromatik schon ab der ersten Behandlungsnacht entscheidend verändern. Nach Apnoen und

Sauerstoffentsättigungen wird mit steigendem nCPAP-Druck auch das Schnarchen vollständig verhindert. Diese Beobachtung belegt die Annahme, dass Schnarchen und OSA nur unterschiedliche Ausprägungen desselben Defektes sind.

Aufgrund der durch die nCPAP-Therapie sichergestellten Atmung während des Schlafes kann sich auch dieser nun wieder normalisieren. In der ersten Therapienacht wird trotz der für den Patienten durch die Ableitung der PSG und das Tragen der Nasenmaske ungewohnten Schlafsituation ein ausgeglicheneres Schlafprofil erreicht. Der Patient kommt wieder vermehrt zu Tief- (Non-REM III und IV) und REM-Schlaf. In den ersten Nächten der Therapie ist eine verkürzte REM-Latenz, eine erhöhte REM-Dichte und Anzahl der REM-Perioden zu beobachten [76, 77]. Dieser REM-Rebound erklärt sich durch die Schlafragmentation, die der Apnoiker über Monate und vielleicht Jahre zuvor erfahren hat.

1.7.4 Veränderung der SAS-Symptome und pathologischen Befunde

Häufig berichten die Patienten schon nach der ersten Therapienacht über eine ihnen ungewohnte morgendliche Ausgeschlafenheit. Die ausgeprägte Tages-schläfrigkeit verbessert sich meist innerhalb der ersten Therapietage.

Neben diesen für den Patienten ganz wesentlichen Veränderungen können sich auch die kardiovaskulären Parameter erholen. In der Langzeittherapie zeigen sich eine mögliche Verbesserung eines bestehenden arteriellen Hypertonus und Beseitigung von Apnoe-abhängigen Arrhythmien. Der durchschnittliche pulmonale Blutdruck sinkt in Richtung der Normalwerte [6]. Auch die Blutgassituation am Tage normalisiert sich vermutlich über eine Wiedereinstellung der physiologischen Ansprechbarkeit der zentralen Chemorezeptoren [77], die jedoch nicht über die Therapie hinaus anhält, so dass der Patient nach Absetzen der nCPAP-Therapie wieder zum Apnoiker wird. Auch die Blutbildveränderungen sind unter nCPAP reversibel.

Hieraus erklärt sich die deutliche Reduktion der Mortalität des OSAS durch die nCPAP-Behandlung im Vergleich zu den unbehandelten Patienten bei einem AHI > 20.

1.7.5 Kontraindikationen, Komplikationen und Nebenwirkungen

Für die Therapie mit nCPAP gibt es keine absoluten Kontraindikationen. Wie jede Form der mechanischen Beatmung mit positiven Drücken kann auch nCPAP zu einer Verringerung des Herzminutenvolumens führen. Eine latente Herzinsuffizienz, extrem niedriger Blutdruck sowie bullöse Lungenerkrankungen stellen aus diesen Gründen relative Kontraindikationen dar. Eine nCPAP-Einstellung sollte hier nur unter intensivmedizinischer Kontrolle erfolgen. [76]

Ernsthafte Komplikationen wie Hypoxämie im nCPAP-Versuch [37], Verschlechterung der obstruktiven Apnoen aufgrund einer langen, weichen Epiglottis [1], massive Epistaxis, Rhinoliquirrhoe mit Pneumocephalus [30] oder bakterieller Meningitis als Folge einer akuten Nasennebenhöhlenentzündung [4] sind Einzelfallbeschreibungen. Ein gelegentlich auftretendes Problem bei der Ersteinstellung ist Klaustrophobie unter der Nasenmaske. Hier können alternative Maskensysteme bei einigen Patienten Abhilfe schaffen.

Die Nebenwirkungen der Therapie stehen meist im Zusammenhang mit dem Tragekomfort der CPAP-Maske. Druckstellen, die besonders häufig auf dem Nasenrücken oder der Oberlippe beobachtet werden, wie auch durch Undichtigkeiten verursachte Konjunktividen sind für den Patienten sehr unangenehm. Trockenheit der Nasen- und Rachenschleimhaut und seröse Rhinitiden treten auch vermehrt unter der Behandlung auf.

1.7.6 Problem der Langzeitakzeptanz

Die nCPAP-Therapie wird für die meisten Patienten eine lebenslange Therapie darstellen. In CPAP-Auslaßversuchen ist gezeigt worden, dass schon innerhalb weniger Tage die Apnoesyndromatik und ihre Folgen zurückkehren [35]. Nur sehr wenige Patienten, meist diejenigen, denen eine starke Gewichtsreduktion gelungen ist, werden symptomfrei und können die nCPAP-Behandlung einstellen. Von daher ist es trotz der Nebenwirkungen und Beeinträchtigungen (s.1.7.5) wichtig, den Patienten zu einer hohen Langzeitakzeptanz und regelmäßigen Nutzung zu führen, welches wohl das größte Problem der nCPAP-Therapie ist.

1.8 Fragestellung

Der Therapieerfolg von nCPAP ist maßgeblich von der Akzeptanz und der regelmäßigen Anwendung des Gerätes abhängig.

Ziel dieser Untersuchung ist es, herauszufinden, wieviele der als therapiebedürftig anzunehmenden OSAS-Patienten langfristig mit nCPAP behandelt werden können. Darüber hinaus sollen prädiktive Faktoren für eine ausreichende nCPAP-Nutzung ermittelt werden.

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientengut (Stichprobe)

Es wurden prospektiv alle Patienten untersucht, bei denen in der Zeit zwischen Januar 1992 und Januar 1997 im Schlaflabor der HNO-Klinik der Medizinischen Universität zu Lübeck aufgrund einer OSAS die Indikation zur nCPAP / nBiPAP-Therapie gestellt wurde. Dabei handelt es sich insgesamt um 109 Patienten (99 Männer / 10 Frauen).

2.2 Voruntersuchungen

Die Patienten stellten sich in der Schlafmedizinischen Sprechstunde der HNO-Klinik der Medizinischen Universität zu Lübeck auf Überweisung durch niedergelassene Fachärzte für HNO, Innere Medizin, Neurologie und Psychiatrie zur Abklärung einer schlafbezogenen Atmungsstörung vor. Es wurde bei allen Patienten ein vollständiger HNO-ärztlicher Status erhoben, eine Rhinomanometrie, eine Lungenfunktionsprüfung und Röntgenuntersuchungen der Nasennebenhöhlen und des Thorax durchgeführt.

Des Weiteren ließen wir die Patienten einen standardisierten Fragebogen zur Begutachtung von schlafbezogenen Erkrankungen ausfüllen (s. Anhang). Insbesondere sollte die Tagesmüdigkeit anhand des Epworth Sleepiness Scores (ESS) (Frage 30) [31] und die Einschlafneigung am Tage in einer visuell-analog-Skala (VAS; 0 = keine bis 10 = sehr starke Einschlafneigung) (Frage 28) eingeschätzt werden.

Bei klinischem Verdacht auf eine SBAS erhielten die Patienten ein ambulantes Schlafapnoescreening mittels MESAM IV [67, 73].

In ausgewählten Fällen wurden die Patienten internistisch oder neurologisch vorgestellt, um Begleiterkrankungen abzuklären und deren Therapie bezüglich schlafbezogener Atmungsstörungen zu optimieren.

Bei einem auffälligen Befund im MESAM IV oder in Fällen mit ausgeprägter Klinik indizierten wir bei den Patienten eine diagnostische Polysomnographie in unserem Schlaflabor. [54]

2.3 Polysomnographie

Bei allen Patienten führten wir gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) [55] mindestens eine diagnostische Polysomnographie (s.1.5.1) in unserem Schlaflabor durch. Über einen mindestens sechsständigen Zeitraum wurden kontinuierlich die Hirnaktivität (EEG), die Augenbewegungen (EOG), die genioglossale Muskelaktivität (EMG), Beinbewegungen (EMG des M. tibialis beiderseits), die Herzfrequenz (EKG), das Schnarchen (Larynxmikrophon), der oronasale Luftfluss (Summenthermistor), die Atemexkursionen von Thorax und Abdomen (Induktionsplethysmographie), die Sauerstoffsättigung (Pulsoximetrie) und die Körperlage (Lagesensor) aufgezeichnet. Gleichzeitig erfolgte eine Videoüberwachung mittels Infrarotkamera.

Nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [61, 79] wurden in der folgenden Auswertung manuell die Schlafstadien ermittelt und das Schlafprofil erstellt. Aus der Gesamtanzahl der respiratorischen Ereignisse und der Schlafzeit ermittelten wir den AHI und die minimale nächtliche SaO₂.

Des Weiteren bestimmten wir den BMI, den Halsumfang und den abendlichen und morgendlichen arteriellen Blutdruck.

2.4 nCPAP-Indikation

Die Indikation zur nCPAP-Therapie stellten wir bei allen Patienten mit einem nachgewiesenen OSAS, wenn

- eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit und Leistungsminderung vorlagen, die durch andere Maßnahmen nicht zu bessern waren,

oder

- unabhängig von der klinischen Symptomatik ein AHI größer 30 pro Stunde Nachtschlaf oder SaO₂-Abfälle auf 80% oder tiefer gemessen wurden.

Für die Einschätzung der empfundenen Tagesmüdigkeit und Leistungsminderung (s.1.4) waren ausschließlich die Angaben im anamnestischen Gespräch ausschlaggebend; für die Angaben im ESS und VAS gab es hier keine Grenzen für die Indikationsstellung zur nCPAP-Therapie.

2.5 nCPAP-Einstellung und Verordnung

Nach der diagnostischen Polysomnographie in unserem Schlaflabor wurden die Patienten gemäß oben genannter Indikationsstellung (s. 2.4) in zwei weiteren Nächten unter polysomnographischer Kontrolle auf nCPAP eingestellt. Hierzu benutzten wir nCPAP-Systeme verschiedener Hersteller und Typen (s. 3.4).

Individuell wurden für jeden Patienten der benötigte nCPAP-Druck manuell titriert. In Abhängigkeit von der Patientenakzeptanz wurde ein BiPAP-Druck eingestellt sowie zusätzlich ein Befeuchter dem System hinzugefügt (s.1.7.1).

2.6 Nachbeobachtungszeitraum

Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis Dezember 2000. Innerhalb dieses Zeitraumes vereinbarten wir mit den Patienten Kontrolltermine zur Überprüfung der nCPAP-Therapie. Ein erster Wiedervorstellungstermin in unserem Schlaflabor sollte drei Monate nach primärer nCPAP-Einstellung erfolgen, danach zumindest in jährlichen Abständen. Zu diesen Zeitpunkten führten wir eine nächtliche Polysomnographie mit nCPAP-Gerät durch und befragten sie bezüglich der Effektivität und der Nebenwirkungen der Therapie. Dadurch war es möglich, die nCPAP-Therapie weiter zu optimieren (z.B. Anpassen des nCPAP-Druckes, Beseitigung von Nebenwirkungen der Maske, Verordnen eines Luftbefeuchters).

Ich veranlaßte bei diesen Schlaflaborbesuchen, dass die Patienten einen speziell für nCPAP-Therapie-Kontrollen entwickelten Fragebogen ausfüllten (s. Anhang). Wesentliches Augenmerk galt hier dem ESS und der Einschlafneigung auf der Visuell-analog-Skala unter Therapie und deren Abnahme zu den prätherapeutischen Werten.

Patienten, die nicht zu den regelmäßigen Kontrollen erschienen, kontaktierte ich entweder telefonisch oder brieflich, um sie zu den Kontrollen zu motivieren oder mindestens Informationen über den weiteren Verlauf ihrer nCPAP-Therapie, auch mittels Fragebogen, zu erhalten. In den Fällen, in denen ich keinen Kontakt zu den Patienten herstellen konnte, versuchte ich über die nCPAP-vertreibenden und -wartenden Firmen, Informationen über Wartungen und so gegebenenfalls geleistete Betriebsstunden der von uns verordneten nCPAP-Geräte zu bekommen.

2.7 Therapie-Response

Patienten mit einer durchschnittlichen Nutzung des nCPAP-Gerätes von ≥ 5 Stunden pro Nacht (h/N) im jeweils letzten Untersuchungsintervall gelten für diese Studie als Therapie-Responder. Als Non-Responder sehen wir Patienten mit einer Nutzung unter 5 h/N und mit primärem oder sekundärem Therapieabbruch. Weiterhin zählen wir zu den Non-Respondern diejenigen Patienten, die innerhalb von zwei Jahren nach Verordnung des nCPAP-Gerätes nie wieder zu einer Kontrolle in unserer Klinik waren und ihre Geräte weder zur Wartung hatten, noch Ersatzteile oder Verbrauchsmaterialien bestellten.

2.8 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistik-Software SPSS für Windows (Version 8, SPSS Inc., Chicago). Deskriptive Statistiken (Mittelwert \pm Standardabweichung; Minimum – Maximum) und Student'scher t-Test wurden für die Vergleiche zwischen Gruppen angewandt. Zur Ermittlung prädiktiver Faktoren für die durchschnittliche Nutzung des nCPAP-Gerätes und die positive nCPAP-Response wurden univariate Regressionsmodelle (linear / logistisch) benutzt; univariat signifikante Variablen wurden dann in multivariate Modelle eingebracht. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ angenommen.

3 Ergebnisse

3.1 Untersuchungszeitraum

Im Zeitraum zwischen Januar 1992 und Januar 1997 stellten wir bei 109 Patienten mit einem polysomnographisch nachgewiesenem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, davon 10 Frauen (w) und 99 Männer (m), die Indikation zur Therapie mit nCPAP nach den oben genannten Kriterien (s. 2.4). Die Schlafapnoe konnte bei allen Patienten mit nCPAP/BiPAP effektiv therapiert werden.

6 Patienten brachen die nCPAP-Therapie während oder unmittelbar nach der Ersteinstellung im Schlaflabor ab und wollten nicht weiter therapiert oder kontrolliert werden (im folgenden Text als Primärversager bezeichnet). Den übrigen 103 Patienten verordneten wir nach erfolgreicher Druckeinstellung ein nC/BiPAP-Gerät und kontrollierten sie bis Dezember 2000 nach.

Der Zeitraum zwischen nCPAP-Einstellung und jeweils letztem Kontrolltermin des Patienten in unserem Schlaflabor betrug 38,89 ($\pm 24,01$) Monate ($n=97$), mit einer Spannweite zwischen 0,8 und 101,3 Monaten.

Mit Hilfe postalisch versandter Fragebögen, telefonischer Kontakte und der nCPAP-vertreibenden Firmen, die Auskunft über Wartungen, Reparaturen und Ersatzteilbestellungen (insbesondere Filter und Masken) und damit direkt oder indirekt über die Nutzung geben konnten, erhöhte sich der Nachbeobachtungszeitraum auf 42,76 ($\pm 24,74$)(0,8 bis 108,7) Monate für 102 Patienten. Nur ein Patient erschien nie wieder in unserer Klinik, war postalisch und telefonisch nicht zu erreichen und hatte keinen weiteren Kontakt zu der ihn CPAP-versorgenden Firma.

3.2 Patientenkollektiv

3.2.1 Patientenalter

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag das mittlere Patientenalter aller 109 Patienten bei 54,3 ($\pm 9,74$) Jahren. Das mittlere Patientenalter der Frauen war 59,9 ($\pm 4,88$) Jahre mit der jüngsten Patientin mit 53,1 und der Ältesten mit 68,1 Jahren. Die Männer waren mit einem mittleren Alter von 53,7 ($\pm 9,94$) Jahren signifikant jünger ($p=0,003$) als die Frauen und stellten sowohl den jüngsten Patienten des

gesamten Patientenkollektivs mit 25,3 und den Ältesten mit 75,4 Jahren (s. Tabelle 3-a).

3.2.2 Body-Mass-Index

Der Body-Mass-Index (BMI) des Patientenkollektivs betrug im Mittel 31,97 ($\pm 5,44$) kg/m^2 und wies sowohl bei den Frauen als auch den Männern einen großen Range auf (s. Tabelle 3-a).

3.2.3 Halsumfang

Der Halsumfang konnte bei 93 Patienten ermittelt werden und lag im Mittel bei 44,26 ($\pm 3,17$) cm. Die Männer (n=84) zeigten hier im Durchschnitt signifikant größere Umfänge (44,58 ($\pm 2,90$) cm) als die Frauen (n=9) (41,28 ($\pm 4,10$) cm) (s. Tabelle 3-a).

Tabelle 3-a: Mittelwerte prätherapeutisch erhobener Parameter

Parameter		Mittelwert \pm Standardabweichung	Range	Mittelwertgleichheit (p) m / w
Alter (Jahre) (n=109)	m	53,7 \pm 9,94	25,3 - 75,4	0,003
	w	59,9 \pm 4,88	53,1 - 68,1	
	g	54,3 \pm 9,74	25,3 - 75,4	
Body-Mass-Index (kg/m^2) (n=109)	m	31,76 \pm 5,09	24,35 - 52,24	0,224
	w	33,97 \pm 8,31	24,09 - 53,42	
	g	31,97 \pm 5,44	24,09 - 53,42	
Halsumfang (cm) (n=93)	m	44,58 \pm 2,90	38,0 - 51,0	0,003
	w	41,28 \pm 4,10	35,0 - 48,0	
	g	44,26 \pm 3,17	35,0 - 51,0	
nasaler Luftfluss (cm^3/s b. 150Pa) (n=94)	m	559,0 \pm 229,0	77 - 1232	0,606
	w	600,2 \pm 205,8	302 - 894	
	g	562,9 \pm 226,2	77 - 1232	

m = männlich, w = weiblich, g = gesamtes Kollektiv

3.2.4 Nasenatmung

Aus der Primärdiagnostik lagen bei 107 Patienten die Daten der Rhinomanometrien vor (s. Abbildung 3). 21 Patienten, bei denen der nasale Luftfluss $V < 500 \text{ cm}^3/\text{s}$ bei 150 Pa war, wurden noch vor Diagnostik oder Einleitung der nCPAP-Therapie mit einer Septumplastik und / oder Conchotomie zur Verbesserung der Nasenatmung versorgt. Der Erfolg der Nasenatmungs-verbessernden

Operation wurde jedoch nur bei 11 von diesen objektiviert. 38 Patienten mit eingeschränkten Rhinomanometriewerten in der Primärdiagnostik (n=38) wünschten keine operative Intervention vor nCPAP-Therapie; von diesen wurden 3 Patienten nach nCPAP-Versorgung wegen nasaler Probleme unter Therapie rhinochirurgisch versorgt; auch hier standen nur die präoperativen Werte zur Verfügung. Für die Langzeitbeobachtung waren somit die rhinomanometrischen Werte von 94 Patienten auswertbar (s. Abbildung 3: \diamond wertbare Fälle). Unter nCPAP-Therapie lag der mittlere nasale Luftfluss (V bei 150 Pa) dieser Patienten (n=94) bei $562 \text{ cm}^3/\text{s}$ (Range 77 – 1232) (s. Tabelle 3-a).

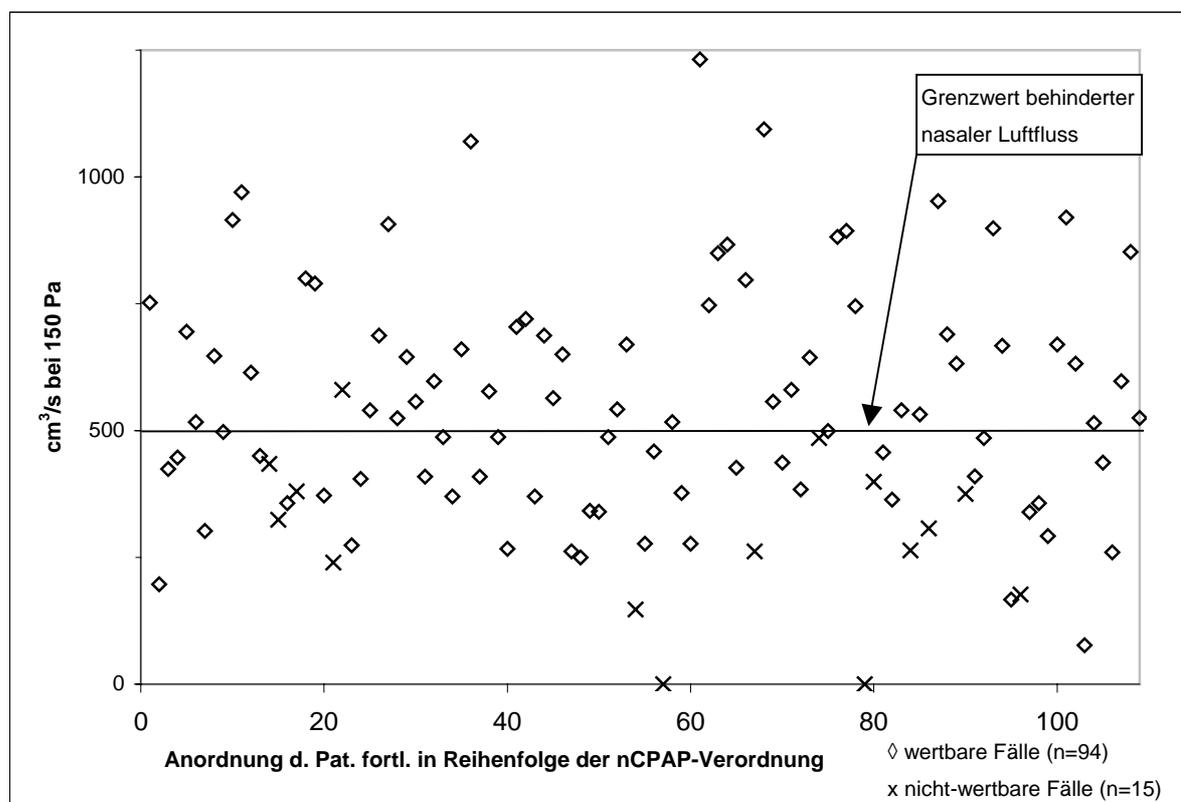


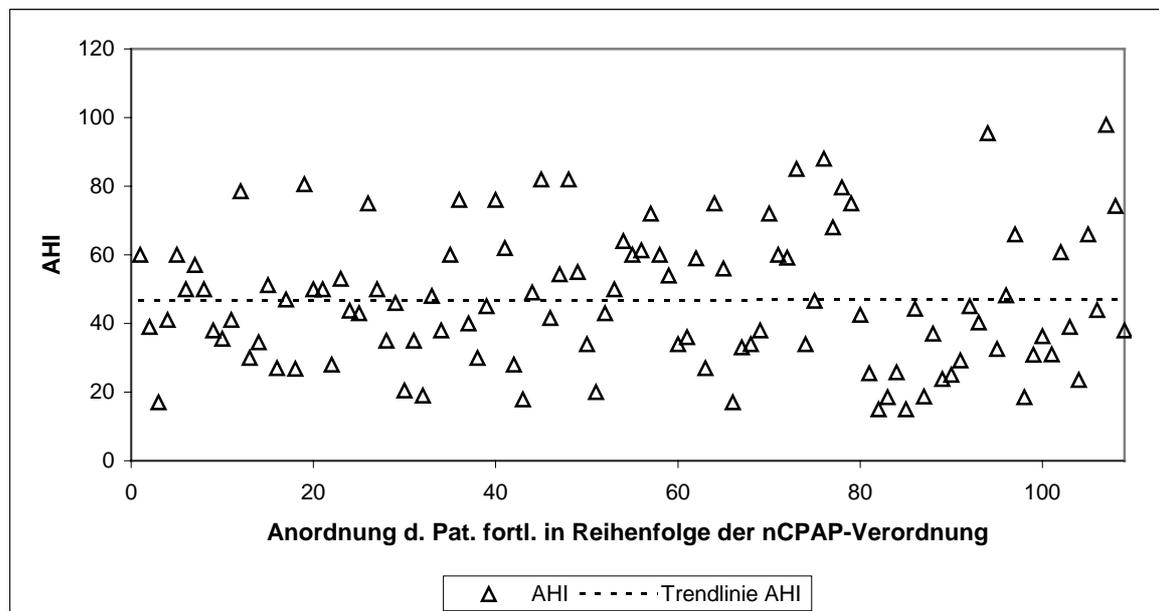
Abbildung 3: Nasaler Luftfluss (bei ΔP 150Pa) aller Patienten (n=109) fortlaufend über die Zeit der Studie

3.3 Schweregrad der Schlafapnoe

3.3.1 Objektiver Schweregrad der OSA

In der diagnostischen Polysomnographie ermittelten wir als niedrigsten AHI 15,0 und als höchsten AHI 97,9, im Mittel betrug er 46,78 ($\pm 19,59$) pro Stunde Nachtschlaf. Der Mittelwert bei den Männern (45,76 ($\pm 19,52$), (15,0 - 97,9)) war niedriger als bei den Frauen (56,97 ($\pm 18,11$), (15,0 - 78,5)). Der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Es zeigt sich, dass sich der AHI bei Verordnung im Untersuchungszeitraum im Durchschnitt nicht verändert hat (s. Abbildung 4).

Die minimale Sauerstoffsättigung betrug im Mittel 71,7% ($\pm 9,7$). Männer und Frauen zeigten hier ähnliche Mittel-, Minimal- und Maximalwerte (s. Tabelle 3-b).



**Abbildung 4: prätherapeutischer AHI aller Patienten (n=109)
fortlaufend über die Zeit der Studie**

3.3.2 Subjektiver Schweregrad des OSAS

Das Ausmaß der Beeinträchtigung der Patienten durch die Schlafatmungsstörung wurde im Rahmen der Anamnese (freies Interview) sowie eines standardisierten Fragebogens (s.2.2) ermittelt. Dieser beinhaltete unter anderem auch den ESS / VAS zur Einschätzung der Einschlafneigung am Tage.

Da die Beantwortung der Fragebögen (s. 2.2) für einen Teil der Patienten eine große Schwierigkeit darstellte, konnte der Epworth Sleepiness Score nur bei 92 Patienten (m=84/w=8) ausgewertet werden. Der Mittelwert betrug 15,24 ($\pm 4,74$) Punkte mit einer Verteilung von 2 bis 24 Punkten. Die Frauen gaben hierbei eine geringere Tagesmüdigkeit an. Der ESS vor Therapiebeginn bei den Patienten zeigte im Trend eine Abnahme über den Untersuchungszeitraum (s. Abbildung 5).

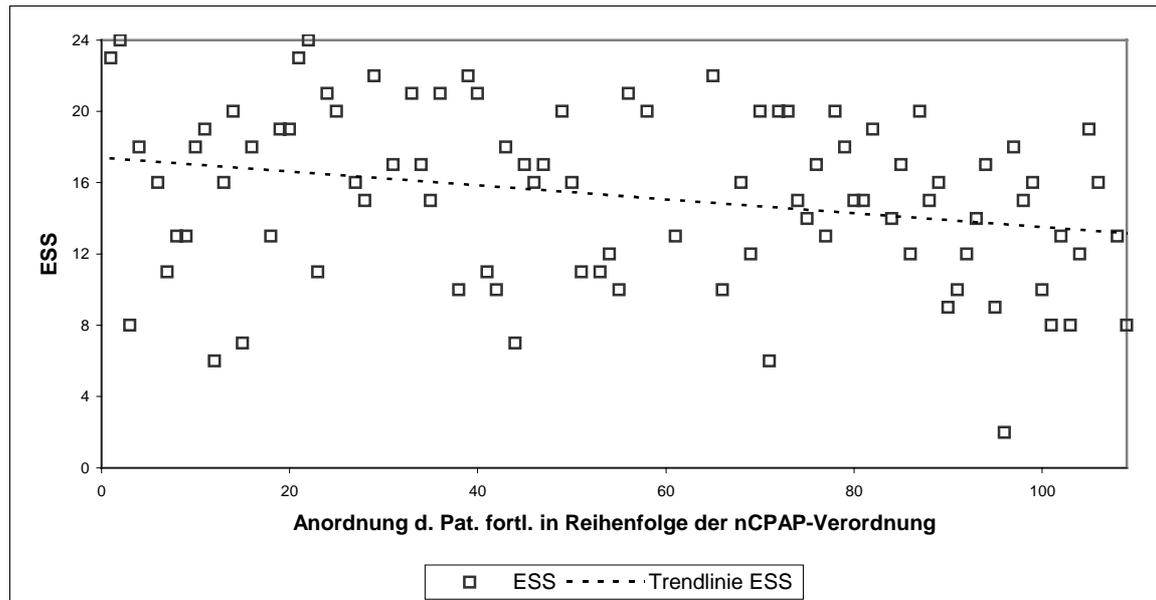


Abbildung 5: prätherapeutischer ESS vor Therapie der Patienten (n=92) fortlaufend über die Zeit der Studie

Die visuell-analoge Angabe (VAS) der Einschlafneigung am Tage (s. 2.2) war für die Patienten trotz Hilfestellung schlechter verständlich und bei nur 81 Patienten (w=7 / m=74) beurteilbar. Der mittlere Wert vor nCPAP-Versuch ergab 7,38 ($\pm 2,53$) mit Einzelwerten zwischen 0,0 und 10,0. Im Mittel schätzten sich hier die Frauen einschlafgefährdeter ein als die Männer; die Unterschiede zwischen den Geschlechtergruppen im ESS und der VAS waren allerdings nicht signifikant ($p=0,397$ und $p=0,630$)(s. Tabelle 3-b).

Tabelle 3-b: Parameter zum Schweregrad der Schlafapnoe aller untersuchten Patienten (n=109)

Parameter		Mittelwert ±Standardabweichung	Range	Mittelwertgleichheit (p)
Apnoe-Hypopnoe- Index	m	45,76 ± 19,52	15,0 - 97,9	0,084
	w	56,97 ± 18,11	15,0 - 78,5	
	g	46,78 ± 19,59	15,0 - 97,9	
minimale Sauerstoffsättigung (%)	m	71,79 ± 9,90	40,8 - 90,0	0,839
	w	71,13 ± 8,24	57,3 - 84,0	
	g	71,73 ± 9,73	40,8 - 90,0	
Epworth Sleepiness Score (Punkte)	m	15,37 ± 4,74	2 - 24	0,397
	w	13,88 ± 4,79	6 - 20	
	g	15,24 ± 4,74	2 - 24	
visuell-analoge Einschlafneigung (VAS) (0 - 10)	m	7,34 ± 2,59	0,0 - 10,0	0,630
	w	7,82 ± 1,90	5,0 - 10,0	
	g	7,38 ± 2,53	0,0 - 10,0	

m = männlich, w = weiblich, g = gesamt

3.4 Verordnung der nCPAP-Geräte

Sechs Patienten (5,5%) wollten nach einer primär erfolgreichen Druckeinstellung mit nCPAP im Schlaflabor kein Gerät verordnet bekommen und lehnten weitere Therapieversuche und –alternativen ab. Bei 103 Patienten wurde ein nC-/BiPAP-Gerät verordnet. 21 von diesen waren BiPAP-Geräte. In 13 Fällen wurde primär und in 4 Fällen zu Zeitpunkt von Kontrolluntersuchungen (sekundär) ein Befeuchter verordnet (s. Tabelle 3-c).

Tabelle 3-c: Verteilung der verordneten Geräte

Firma	Gerät	Anzahl	Prozent
Weinmann	Somnotron I	3	2,9 %
	Somnotron II	49	47,6 %
	Somnosoft	2	1,9 %
Respironics	REM+	12	11,7 %
Hoyer	Horizon CPAP	1	1,0 %
	Horizon BiPAP	13	12,6 %
	Horizon Autoadjust	4	3,9 %
	Silenzio	1	1,0 %
MAP	Max I	8	7,8 %
	Moritz I	8	7,8 %
Heinen&Löwenstein	Tranquility Plus	1	1,0 %
Sefam	Ventil +	1	1,0 %
		103	100 %

3.5 nCPAP-Nutzung

102 der 103 Patienten, bei denen ein nCPAP-Gerät verordnet worden war, konnten nachuntersucht werden.

Bei 90 Patienten ließen sich die Betriebsstunden der nCPAP-Geräte im Verlauf entweder in unserer Klinik oder durch Techniker erfassen. Bei 12 Patienten kam es wegen Therapieabbruch zu keiner Kontrolluntersuchung oder nCPAP-Wartung, und es konnten keine Betriebsstunden ermittelt werden (s. 3.6.3).

Es ergab sich im Mittel über alle 102 Patienten eine durchschnittliche Nutzung pro Nacht von 4,73 ($\pm 2,24$) Stunden. Die Aufteilung in Gruppen nach durchschnittlicher Nutzung und Mindestnutzung ist in Tabelle 3-d dargestellt. 15 Patienten (13,8%) haben die Therapie nach primärer Akzeptanz abgebrochen, nur ein Patient (0,9%) war keinerlei Nachkontrolle zugänglich. Es ergibt sich somit eine nCPAP-Therapie-Langzeitakzeptanz für alle Patienten (n=109) von 79,8%.

Tabelle 3-d: Verteilung nach Nutzungsgruppen / Mindestnutzung

durchschnittl. Nutzung pro Nacht (x)	Anzahl → sek. Abbruch	Prozent	kumulierte Prozent (Mindestnutzung \geq x)
≥ 8 h	2 → 0	1,8 %	1,8 %
7 - 8 h	11 → 0	10,1 %	11,9 %
6 - 7 h	21 → 0	19,3 %	31,1 %
5 - 6 h	16 → 0	14,7 %	45,8 %
4 - 5 h	8 → 0	7,3 %	53,1 %
3 - 4 h	10 → 0	9,2 %	62,3 %
2 - 3 h	10 → 2	9,2 %	71,5 %
1 - 2 h	5 → 0	4,6 %	76,1 %
0 - 1 h	7 → 1	6,5 %	82,6 %
∅ ermittelbar	13 → 12	11,9 %	94,5 %
Primärversager	6	5,5 %	100 %
insgesamt	109 → 15	100 % → 13,8 %	

3.5.1 Veränderung der Tagessymptomatik durch nCPAP

Der prätherapeutische ESS betrug 15,24 ($\pm 4,74$) Punkte (ESS prä). Durch die nCPAP-Therapie verringerte sich der ESS um 8,70 ($\pm 4,85$) Punkte (Δ ESS) auf 6,94 ($\pm 4,09$) Punkte (ESS post). Die Angabe zur Einschlafneigung am Tage auf der VAS reduzierte sich von prätherapeutisch 7,38 ($\pm 2,53$) (VAS prä) unter nCPAP-Therapie um 5,32 ($\pm 2,62$) (Δ VAS) auf 2,46 ($\pm 1,83$) (VAS post). Die Differenzen zwischen prä- und posttherapeutischen Angaben zur Einschlafneigung (Δ ESS, Δ VAS) waren positiv linear abhängig von der Höhe der jeweils prätherapeutischen Werte und der Anzahl der nCPAP-Nutzungsstunden ($p < 0,05$) (s. Tabelle 3-e). Weitere Parameter (Alter, AHI, BMI, nasaler Luftfluss, minimale SaO₂, inspirat. Druck) hatten keinen signifikanten linear-regressiven Einfluss auf die Veränderung der Tagessymptomatik.

Tabelle 3-e: signifikante Einflussfaktoren für Veränderungen der OSAS-Tagessymptomatik unter nCPAP (univariate lineare Regression)

Parameter	abhäng. Var.	standardisierter Koeffizient B	p
ESS prä	Δ ESS	0,584	0,000
h/N	Δ ESS	0,290	0,001
VAS prä	Δ VAS	0,662	0,000
h/N	Δ VAS	0,175	0,048

Teilt man die Patienten nach der durchschnittlichen Dauer ihrer CPAP-Anwendung pro Nacht (bei unterschiedlichen cut-off-Werten), so zeigt sich beim Vergleich der jeweiligen Gruppen immer ein signifikanter Unterschied von Δ ESS und Δ VAS, unabhängig davon ob der Grenzwert bei 5, 4, 3 oder 2 h/Nacht gewählt wird. Δ ESS und Δ VAS sind in den Gruppen mit der jeweils längeren Nutzung signifikant größer als in der mit der geringeren Nutzung. Dieses gilt auch für den prätherapeutischen Wert auf der VAS, nicht auf der ESS. In den Werten unter Therapie unterscheiden sich diese Gruppen nicht (s. Tabelle 3-f).

Tabelle 3-f: Vergleich der Tagessymptomatik verschiedener Nutzergruppen

Grenzwert Mittelwert	5 h/N		4h/N		3h/N		2h/N		2h/N, incl. Abbrecher	
	≥	<	≥	<	≥	<	≥	<	≥	<
ESS prä	16,2	14,9	15,9	15,1	16,0	14,5	16,0	13,0	16,0	12,4
ESS post	6,3	8,0	6,4	8,1	6,6	8,4	6,9	7,6	6,9	7,2
ΔESS	10,0	6,9	9,6	7,0	9,4	6,4	9,1	5,7	9,1	5,9
VAS prä	8,03	6,74	7,98	6,54	7,87	6,25	7,85	5,14	7,85	5,15
VAS post	2,27	2,80	2,30	2,86	2,37	2,81	2,47	2,53	2,47	2,44
ΔVAS	5,93	4,30	5,90	4,01	5,84	3,63	5,67	2,84	5,67	3,15

fett = signifikant unterschiedlich ($p \leq 0,05$)

3.5.2 Nutzungsbeeinflussende Faktoren

Von den prätherapeutisch erhobenen Parametern zeigte sich nur die subjektive visuell-analoge Einschätzung der Einschlafneigung am Tage (VAS prä) in einer signifikanten linear-regressiven Abhängigkeit zur zukünftigen durchschnittlichen nCPAP-Nutzungszeit. Die weiteren Parameter (ESS prä, Alter, BMI, Halsumfang, nasaler Luftfluss, AHI, minimale SaO₂) hatten keinen signifikanten linear-regressiven Zusammenhang. Die bei Kontrollen erhobenen Werte für die Tagesmüdigkeit unter Therapie und die daraus errechneten Differenzen zu den prätherapeutischen Werten ergaben univariat signifikante Abhängigkeiten zur durchschnittlichen Nutzungszeit für den ESS unter Therapie (ESS post) und die Differenz (ΔESS), sowie die Differenz auf der visuell-analogen Skala (ΔVAS). Der inspiratorische nCPAP-Druck ($p_{\text{inspir.}}$) hatte auch keinen Einfluss auf die Nutzungszeit (s. Tabelle 3-g).

Tabelle 3-g: univariate lineare Regression verschiedener Parameter / Ø-Nutzungszeit

Parameter	standardisierter Koeffizient B	p
Alter	-0,031	0,769
BMI	-0,015	0,887
Halsumfang	0,047	0,673
nasaler Luftfluss	-0,141	0,177
AHI	0,065	0,545
minimale SaO ₂	-0,170	0,110
p inspir.	0,010	0,924
ESS prä	0,168	0,129
ESS post	-0,245	0,027
ΔESS	0,350	0,001
VAS prä	0,360	0,001
VAS post	-0,160	0,182
ΔVAS	0,413	0,000

In der multivariaten Analyse konnten diese Abhängigkeiten nur für die Differenz auf der Visuell-analog-Skala bestätigt werden (s. Tabelle 3-h).

Tabelle 3-h: multivariate lineare Regression univariat signifik. Parameter / Ø-Nutzungszeit

Parameter	standardisierter Koeffizient B	p
ESS post	-0,043	0,726
ΔESS	0,119	0,419
VAS prä	0,126	0,434
ΔVAS	0,351	0,000

3.6 nCPAP-Response

Im Laufe der Studie sind 3 Patienten (2,8%) verzogen und konnten daher nicht in die Langzeitbeobachtungen eingeschlossen werden (drop-outs).

50 Patienten (45,8%) zeigten eine durchschnittliche Nutzung des nCPAP-Gerätes für ≥ 5 h/N im letzten Untersuchungsintervall (Therapie-Responder (s. 2.7)).

Für 50 (45,8%) Patienten war diese < 5 h/N und sechs Patienten (5,5%) lehnten eine nCPAP-Therapie nach Versuch über eine Nacht ab (Therapie-Non-Responder (s. 2.7)).

3.6.1 drop-outs für die Langzeitbeobachtungen

Von den drei verzögerten Patienten war einer keiner Kontrolle zugänglich. Der zweite Patient war 1,7 Monate nach Geräteverordnung nochmals in unserer Klinik und zeigte eine Nutzung von 4,9 h/N, der dritte nach 20,9 Monaten mit einer Nutzung von 5,7 h/N. Da für diese drei Patienten der Nachbeobachtungszeitraum zu einem bestimmten Zeitpunkt (Tag des Umzuges) endet, werden sie nicht in die Langzeitbeobachtungen eingeschlossen und gelten als drop-outs. Bezüglich der durch uns erhobenen Daten unterscheiden sie sich nicht vom Gesamtkollektiv.

3.6.2 Therapie-Responder (n=50)

Die 50 Responder zeigten über Zeiträume zwischen 14,7 und 108,7 Monaten eine durchschnittliche Nutzung ihrer Geräte zwischen 3,4 und 8,6 h/N. Hiervon haben zwei Patienten eine durchschnittliche Nutzung über die gesamte Untersuchungszeit (49,5 / 23,4 Monate) von < 5 h/N (4,4 / 3,4 h), im letzten Untersuchungsintervall von 12,8 / 10,4 Monaten jedoch eine durchschnittliche Nutzung von 10,0 / 5,5 h/N, und sind somit als sekundäre Responder zu werten. Bei dem Patient mit 10,0 Nutzungsstunden pro Nacht kam es zu dieser extremen Nutzungszunahme nachdem er von Schicht- und Nachtdienst berentet worden war und einen regelmäßigen Schlaf-Wach-Rhythmus einhalten konnte. Weitere 7 der Responder erreichten erst im Verlaufe von Kontrollen eine Nutzung von ≥ 5 h/N (s. Tabelle 3-i).

Tabelle 3-i: Verteilung der Responder

Responder	Anzahl	durchschnittl. Nutzung i.d. Gesamtzeit / i. letzten Intervall	Anzahl
primär	41	≥ 5 h/N	41
sekundär	9	≥ 5 h/N / ≥ 5 h/N	7
		< 5 h/N / ≥ 5 h/N	2
insgesamt	50		50

Im Vergleich mit den primären Therapierespondern zeigen sich für die sekundären geringere Angaben in der subjektiven Tagesmüdigkeit vor Therapie (ESS prä, VAS prä) und der Abnahme unter Therapie (Δ ESS, Δ VAS), sowie eine unter Therapie noch verbleibende höhere Restmüdigkeit (ESS post, VAS post) (s. Tabelle 3-j).

Tabelle 3-j: Vergleich subjektiver nCPAP-Effekt (primäre/sekundäre Responder)

Parameter	primäre Responder	sekundäre Responder	p
ESS prä	16,36 ± 4,89	15,56 ± 4,22	0,641
ESS post	5,97 ± 4,03	6,89 ± 4,14	0,544
ΔESS	10,41 ± 4,78	8,67 ± 2,00	0,096
VAS prä	8,39 ± 1,48	6,99 ± 3,33	0,249
VAS post	2,08 ± 1,75	3,09 ± 2,08	0,162
ΔVAS	6,31 ± 2,30	4,75 ± 1,93	0,081

3.6.3 Non-Responder (n=56)

Die Gruppe der Non-Responder setzte sich wie folgt zusammen:

Bei 38 Patienten ließen sich die Betriebsstunden der Geräte ermitteln. Über individuelle Zeiträume zwischen 1,7 bis 86,6 Monaten nutzten diese ihre Geräte durchschnittlich zwischen 0,1 und 5,1 h/N. Der Patient mit der Nutzung von 5,1 h/N konnte 22,0 Monate nachkontrolliert werden. Im letzten Untersuchungsintervall von 16,0 Monaten hatte er jedoch nur eine Nutzung von 4,3 h/N und ist somit als Non-Responder zu werten (s. 2.7). Zwei weiteren gelang es durch Gewichtsreduktion die Symptome der Schlafapnoe zu beseitigen. Sie stellten daraufhin die Therapie ein (s.u.).

Bei 12 Patienten konnte ich trotz intensiver Bemühungen keine weitere Betriebsstundenzahlen ermitteln; sieben von diesen haben die Therapie im Verlauf abgebrochen und das nCPAP-Gerät an ihre Krankenkasse zurückgegeben. Es bleiben 5 Patienten, über deren Gerätenutzung keine sichere Angabe gemacht werden kann. Da sie über einen Zeitraum von länger als zwei Jahren (28,8 / 51,3 / 52,5 / 60,3 / 61,9 Monate) keinen Kontakt zum Schlaflabor und zur Wartungsfirma hatten und keine Verbrauchsmaterialien nachbestellt haben, werden sie als sekundäre Therapieabbrecher eingestuft.

Insgesamt ergibt sich eine Untergruppe von 15 sekundären Therapieabbrechern. Hinzu zu zählen sind der Gruppe der Non-Responder auch noch die 6 primären Therapieabbrecher (s. Abbildung 6).

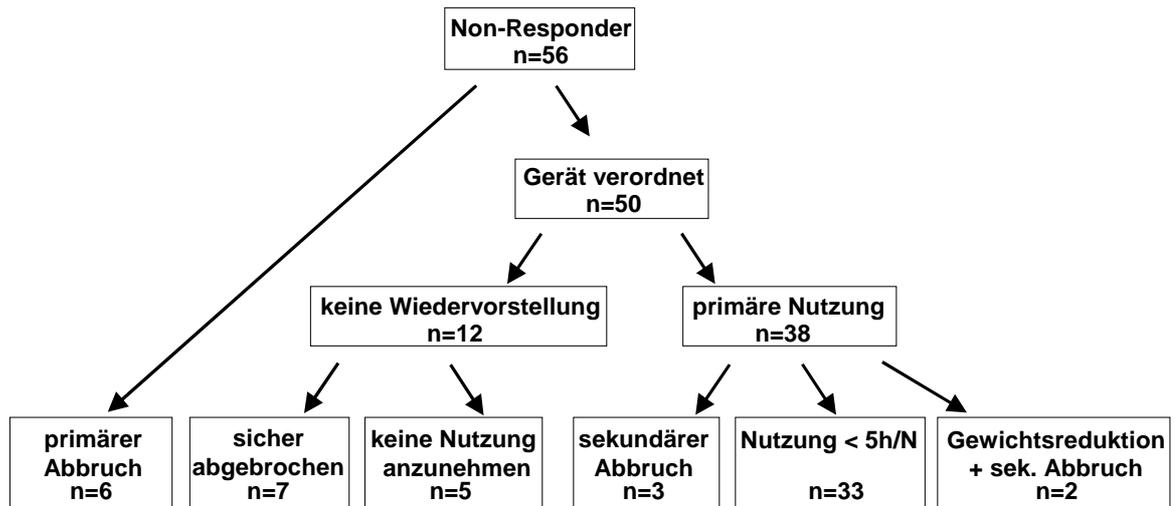


Abbildung 6: Verteilung der Non-Responder

Fünf Patienten unter den Non-Respondern zeigten primär eine nCPAP-Nutzung von mehr als 5 Stunden pro Nacht und erst im Verlauf der Therapie eine Abnahme der durchschnittlichen Nutzungszeit und damit Non-Response. Unterschiede zu den Respondern sind in Tabelle 3-k dargestellt.

Tabelle 3-k: Vergleich subjektiver nCPAP-Effekt
(primäre Responder / sekundäre Non-Responder)

Parameter	primäre Responder n=41	sekundäre Non-Responder n=5	p
ESS prä	16,36 ± 4,89	15,60 ± 5,32	0,739
ESS post	5,97 ± 4,03	11,00 ± 2,12	0,009
ΔESS	10,41 ± 4,78	4,60 ± 3,78	0,013
VAS prä	8,39 ± 1,48	6,82 ± 2,68	0,071
VAS post	2,08 ± 1,75	2,76 ± 1,89	0,471
ΔVAS	6,31 ± 2,30	4,07 ± 2,35	0,072

Obwohl alle Patienten von uns routinemäßig zur Gewichtsreduktion angehalten wurden, konnten nur 2 Patienten ihr Körpergewicht verringern (s. Tabelle 3-l). Ein Patient (1) nutzte sein nCPAP-Gerät über 27,8 Monate für durchschnittlich 2,3 Stunden und profitierte subjektiv deutlich von dieser Therapie, mit einer ESS-Differenz von 14 Punkten und einer Visuell-analog-Skala-Differenz von 8,2. Durch Gewichtsreduktionsmaßnahmen seit Beginn der nCPAP-Therapie konnte er inner-

halb von 34,5 Monaten 18 kg abnehmen und gab dann sein nCPAP-Gerät bei Beschwerdefreiheit zurück. Der andere Patient (2) spürte einen deutlich geringeren Nutzen seiner nCPAP-Therapie mit einem prätherapeutischen ESS von 7 Punkten und unter nCPAP-Therapie von 2 Punkten; auf der Visuell-analog-Skala war die subjektive Einschränkung und der Benefit jedoch deutlicher (6,8 prä- und 3,6 posttherapeutisch). Trotzdem nutzte der Patient die Therapie in den ersten 39 Monaten nach Verordnung zwischen 5,0 und 5,7 Stunden pro Nacht. Mit seinem Gewicht (von 92 auf 88kg) nahm dann auch die Nutzung konstant ab (nach 51,1 Monaten: 4,9 h/N) bis der Patient sein Gerät nach 86 Monaten bei Symptombfreiheit zurückgab. In den vorangegangenen 2 Jahren hatte er dieses insgesamt nur noch 500 Stunden benutzt.

Beide Patienten waren bei fehlendem subjektiven Leidensdruck nicht dazu bereit, eine erneute Polysomnographie zur Objektivierung des Verlaufes der OSA durchführen zu lassen. Aufgrund des Therapieabbruches durch den Patienten ohne polysomnographische Bestätigung des Erlöschens der Therapiebedürftigkeit, werden sie zu den Non-Respondern gezählt.

Tabelle 3-I: Daten der zwei durch Gewichtsreduktion symptomfrei gewordenen Patienten

	Gewicht (kg)		BMI (kg/m ²)		AHI	SaO ₂ min (%)	ESS (Punkte)		VAS (0 - 10)		Nutzung	
	prä	post	prä	post			prä	post	prä	post	Mo	h/N
1	104	86	31,4	25,9	41	61,6	19	5	10,0	1,8	27,8	2,3
2	92	88	29,0	27,8	51,2	80,0	7	2	6,8	3,6	51,1	4,9

3.6.4 Vergleich zwischen Non-Respondern und Respondern

Der Vergleich der Mittelwerte aller durch uns ermittelten Werte zwischen der Gruppe der Non-Responder und der Responder ergab signifikante Unterschiede für den prätherapeutischen ESS (ESS prä), den ESS unter Therapie (ESS post), die Abnahme des ESS unter Therapie (Δ ESS), die prätherapeutische Einschätzung der Einschlafneigung auf der Visuell-analog-Skala (VAS prä) und deren Abnahme unter Therapie (Δ VAS), wie es aus Tabelle 3-m ersichtlich ist. Die übrigen Mittelwerte, insbesondere die respiratorischen Parameter der Polysomnographie, zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 3-m: Vergleich der Gruppen Non-Responder / Responder

Parameter	Non-Responder	Responder	p
Alter (Jahre)	54,5 ± 9,69	53,9 ± 9,72	0,752
BMI (kg/m ²)	31,27 ± 5,054	32,84 ± 5,902	0,143
Halsumfang (cm)	43,95 ± 3,406	44,54 ± 2,951	0,377
nasaler Luftfluss(cm ³ /s)	600,2 ± 244,3	528,6 ± 207,4	0,135
AHI	45,72 ± 20,79	47,70 ± 18,21	0,605
minimale SaO ₂ (%)	73,3% ± 9,49%	70,2% ± 9,94%	0,104
p inspir. (mbar)	8,80 ± 3,29	9,54 ± 2,37	0,191
ESS prä	14,14 ± 4,60	16,23 ± 4,74	0,036
ESS post	8,00 ± 4,02	6,15 ± 4,02	0,045
ΔESS	6,70 ± 4,80	10,08 ± 4,43	0,002
VAS prä	6,44 ± 2,87	8,12 ± 2,01	0,005
VAS post	2,80 ± 1,81	2,26 ± 1,83	0,230
ΔVAS	4,13 ± 2,73	6,03 ± 2,30	0,002

In den univariaten logistischen Analysen ließen sich für dieselben Faktoren (ESS prä, ESS post, ΔESS, VAS prä, ΔVAS) jeweils einen signifikanten Einfluss auf die Therapie-Response feststellen (s. Tabelle 3-n).

Tabelle 3-n: Prädiktion der Therapie-Response
(univariate logistische Regression)

Parameter	Effekt (B)	Standardfehler	p
Alter	-0,0065	0,0203	0,7498
Geschlecht	-0,3677	0,7010	0,5999
BMI	0,0540	0,0373	0,1475
Halsumfang	0,0597	0,0671	0,3738
nasaler Luftfluss	-0,0014	0,0010	0,1377
AHI	0,0052	0,0100	0,6012
minimale SaO ₂	-0,0335	0,0208	0,1073
p inspir.	0,0907	0,0695	0,1916
Befeuchter	-0,4664	0,5578	0,4031
ESS prä	0,0967	0,0469	0,0394
ESS post	-0,1148	0,0584	0,0495
ΔESS	0,1665	0,0568	0,0034
VAS prä	0,2910	0,1069	0,0065
VAS post	-0,1614	0,1347	0,2308
ΔVAS	0,3048	0,1077	0,0046

Im multivariaten Modell der prätherapeutisch erhobenen, univariat signifikanten Parameter (ESS prä, VAS prä) konnte ein signifikanter Einfluss auf die nCPAP-Therapieresponse nur für die Einschätzung der Einschlafneigung am Tage auf der Visuell-analog-Skala (VAS prä), nicht jedoch für den ESS (ESS prä) bestätigt werden (s. Tabelle 3-o).

**Tabelle 3-o: multivariates Modell prädiktiver Response-Faktoren
(multivariate logistische Regression)**

Parameter	Effekt (B)	Standardfehler	p
ESS prä	0,0131	0,0611	0,8297
VAS prä	0,2765	0,1257	0,0278

4 Diskussion

4.1 Literaturübersicht

1981 führte Sullivan nCPAP erstmals zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe ein. Da es sich um eine rein symptomatische Therapie handelt, ist die regelmäßige Nutzung der verordneten nCPAP-Geräte für die Effektivität der Therapie von besonderer Bedeutung.

Bis zum heutigen Zeitpunkt sind in einer Vielzahl von klinischen Studien die langfristige nCPAP-Therapieakzeptanz / -nutzung sowie deren prädiktive Faktoren untersucht worden. In diesen werden Werte für die Therapiecompliance zwischen 46% und 95% angegeben (s.u.).

Diese Unterschiede erklären sich teilweise aus einer meist unzureichenden oder unterschiedlichen Definition des Begriffes der „Therapiecompliance“. Für diese finden sich folgenden Definitionen:

Akzeptanz, d.h. generelle Nutzung der nCPAP-Gerätes ohne eine Mindestnutzung festzulegen.

Mindestnutzung pro Zeitraum, d.h. studienabhängige und willkürlich festgelegte

"nötige Mindestdosis" an nCPAP, z.B.:

- > 2 Stunden pro Nacht
- > 3 Stunden pro Nacht
- > 4 Stunden pro Nacht
- > 5 Stunden pro Nacht
- > 4 Stunden pro Nacht an mindestens 70% der Nächte
- > 30 Stunden pro Woche

Durch die unterschiedliche Definition der Compliance sind die Studien auch nur erschwert miteinander vergleichbar.

Auch die Methodik der verschiedenen Studien variiert sehr stark. Viele Untersuchungen haben Untersuchungszeiträume unter einem Jahr oder sehr geringe Fallzahlen. Teilweise fehlen genaue Indikationskriterien für die nCPAP-Therapie oder bestehen unterschiedliche Indikationsstellungen, teilweise wird eine Selektion des Patientenkollektivs vorgenommen, indem Therapieversager nur partiell oder gar nicht in die Beobachtungen eingeschlossen werden. Die Kriterien für eine

ausreichende Nutzung sind teils unklar, teils mit einer sehr niedrigen Stundenzahl definiert (s.o.). Die Ermittlung der Nutzungsdaten erfolgt häufig nur durch subjektive Patientenangaben (Fragebögen, Telefonbefragung) und wird nicht objektiviert. Durch diese fehlerbehafteten Methoden ist die Aussagekraft vieler Untersuchungen zur Langzeitakzeptanz eingeschränkt.

Da die nCPAP-Geräte bis Ende der 80er Jahre noch über keine Betriebsstundenzähler verfügten, konnten die Studien der ersten Jahre nur anhand von Fragebögen und subjektiven Nutzungsangaben der Patienten erfolgen. Eine Mindestnutzung in Stunden wurde selten vorausgesetzt. Die somit ermittelte allgemeine Akzeptanz lag zwischen 57 und 92% [5, 18, 23, 24, 29, 33, 50, 52, 66, 68, 78].

Seitdem in die Geräte Betriebsstundenzähler eingebaut werden, kann die Betriebsstundenzeit objektiv ermittelt werden. Hieraus kann auf die effektive Nutzungszeit geschlossen werden, die zwischen 89 – 91% der Betriebsstunden liegt [14, 36, 62]. Weiterhin ermittelten einige Untersucher die Betriebsstunden mit Fragebögen oder Telefoninterviews [2, 15, 38, 40, 48], ohne die Zählerstände selbst zu überprüfen. Die ausreichende Nutzung wurde je nach Studie definiert als > 3 h/Nacht oder > 4 h/Nacht. Für Kollektive zwischen 45 und 3225 Patienten lagen hier die Ergebnisse zwischen 72 und 95%. Meslier [48] gibt in seiner Untersuchung von 3225 Patienten für 86% der Patienten eine nächtliche Nutzung >4 Stunden an, von denen 78% länger als ein Jahr nach Verordnung des Gerätes nachbeobachtet werden konnten. Jedoch stellen diese 3225 Patienten nur 60% der von ihm verschickten 5339 Fragebögen dar. Dadurch ist die Aussagekraft der Studie stark eingeschränkt, denn möglicherweise ist bei den Patienten, die nCPAP nicht mehr anwenden, auch die Bereitschaft zur Angabe ihrer Gerätenutzung geringer. Den ungünstigsten Fall angenommen, dass nun die übrigen 2114 Patienten alle eine Nutzung < 4 h/N oder die Therapie abgebrochen haben, zeigen nur 51,9% eine durchschnittliche Nutzung von > 4 h/N. Eine verlässliche Aussage über die Akzeptanz kann somit nicht gemacht werden.

Andere Zentren ermittelten die Betriebsstunden der Geräte bei Kontrollbesuchen der Patienten in den Schlaflaboren oder während Besuchen von Gerätetechnikern bei den Patienten zu Hause.

Hiervon erfaßten 6 Studien die Gerätenutzung nur über die ersten Monate (3 bis 12 Monate) nach Verordnung und konnten keine Aussage über die langfristige Akzeptanz der Therapie machen [14, 36, 49, 51, 56, 62]: drei Studien legen Kriterien

für eine ausreichende Nutzung fest und berechnen eine Compliance zwischen 46 und 79% (> 4 h/N für 70% der Nächte) [36, 56] oder 68% (> 5 h/N) [49]. Die übrigen drei Studien geben durchschnittliche Nutzungszeiten zwischen 4,7 und 5,6 h/N an. Interessant ist die Untersuchung von Reeves-Hoche [62] an 35 Patienten, in der die Nutzung in Relation zur anamnestisch erhobenen totalen Schlafzeit mit 68% beobachtet wurde. Damit wird ein wesentlicher Aspekt der Apnoetherapie betrachtet, ist der Patient doch in jeder Schlafstunde Apnoe-gefährdet. Leider gab es keine Unterteilung des Patientenkollektivs in Untergruppen nach Nutzungszeit. Auch fließen die primären und sekundären Therapieabbrecher (4,2% / 20%) nicht in den Akzeptanzwert von 68% ein.

Acht Studien mit objektiven Betriebsstundenerhebungen haben einen Nachbeobachtungszeitraum von länger als einem Jahr; vier beziehen sich auf Patientenkollektive von weniger als 100 Patienten [34, 57, 60, 65] und vier auf Patientenzahlen zwischen 163 und 1155 [41, 45, 53, 59]. Ripberger [65] gibt bei 50 Patienten nach 18 Monaten eine Langzeitakzeptanz von 92% an, ohne die Nutzungsquantität genauer zu betrachten und primäre Therapieverweigerer einzuschließen. Rauscher und Pieters [57, 60] definieren eine ausreichende Nutzungszeit mit > 4 h/N und erhalten Compliancewerte mit 71% bzw. 76 % bei 63 bzw. 95 Patienten, die ihr Gerät länger als ein Jahr benutzten. Primäre und sekundäre Therapieabbrecher wurden jedoch nicht in diese Werte mit einbezogen. 90% der 60 von Karrer [34] nachuntersuchten Patienten zeigen eine nCPAP-Nutzung von > 4 h/N nach einem Jahr; bis zu diesem Zeitpunkt hatten schon 22 Patienten die eingeleitete Therapie abgebrochen und wurden wie die Primärversager nicht mit in die Studie eingeschlossen.

Die Untersuchungen mit mehr als 100 Patienten berichten von nCPAP-Langzeitakzeptanzraten (> 1 Jahr) zwischen 68,5 und 79%. Die Verteilung nach durchschnittlicher Nutzungszeit wird in diesen Untersuchungen nur auf die Patienten bezogen, die nCPAP langfristig nutzen. Dadurch errechnen sich, je nach Definition der ausreichenden Compliance, Werte der Langzeitcompliance bei Pelletier-Fleury [53] mit 83,9% (> 3 h/N; 113 Pat.), bei Popescu [59] mit 76,6% (> 3 h/N; 118 Pat.) und bei McArdle [45] mit 76% (> 3,7 h/N; 886 Pat.), ohne jedoch die wirkliche Therapieakzeptanz und -compliance in Bezug auf alle nCPAP-pflichtigen Patienten widerzuspiegeln. Krieger [41] unterteilt in seiner großen Studie mit 575 Patienten und einer nCPAP-Akzeptanz von 79% nicht in Untergruppen, son-

dem ermittelt bei 453 Patienten nur die durchschnittliche Nutzungszeit von 5,7 ($\pm 1,8$) h/N. Eine Aussage über dem Anteil der Patienten, die nCPAP ausreichend nutzen, fehlt somit.

Aus den bisher veröffentlichten Studien ist also nicht eindeutig zu entnehmen, wieviele der nCPAP-pflichtigen Patienten langfristig suffizient mit dieser Therapie zu erreichen sind. Daher sind die Aussagen zu möglichen prädiktiven Faktoren für eine nCPAP-Langzeitnutzung, die in den Studien auch sehr unterschiedlich ausfallen, nicht für alle nCPAP-pflichtigen OSA-Patienten anzuwenden.

4.2 Vergleich der eigenen Untersuchung mit früheren

Dieser Studie liegt eine strenge Definition der nCPAP-Compliance mit einer Nutzung des Gerätes von mindestens durchschnittlich 5 Stunden pro Nacht zu Grunde. Dieses geschieht in der Vorstellung, durch die nCPAP-Therapie nicht nur die Schlafapnoe-assoziierte subjektive Einschränkung des Patienten am Tage zu bessern [16, 20, 22, 47], sondern möglichst jeden schlafbezogenen Atemaussetzer zu beseitigen und dadurch das Risiko für Folgekrankheiten [21, 69, 82], insbesondere der kardiovaskulären, zu minimieren.

Voraussetzung dafür ist auch eine klare nCPAP-Indikationsstellung, die sowohl die subjektiven Beschwerden des Patienten (ESS, Einschätzung der Tagesmüdigkeit auf der visuell-analogen Skala, Bericht der exzessiven Tagesmüdigkeit, die durch keine anderen Maßnahmen zu beseitigen ist) als auch die kardiovaskulären Risiken (AHI, minimale SaO₂) einbezieht, so wie sie für diese Studie gefordert war (s. 2.4).

Die unter diesen Voraussetzungen erhaltene 45,8%-Responderrate der vorliegenden Untersuchung erscheint im Vergleich zu anderen Studien als sehr niedrig. Berücksichtigt man nur die Ergebnisse der Studien, bei denen ebenfalls wie bei unseren Patienten eindeutige Ein- und Ausschlusskriterien für eine nCPAP-Therapie genannt werden, und bezieht die primären und sekundären Therapieversager mit in die Akzeptanzrate ein, so erzielt man doch weitgehend übereinstimmende Ergebnisse:

Pelletier-Fleury und Mitarbeiter [53] untersuchten 163 Patienten mit einem AHI > 15. Von diesen nutzten 113 die nCPAP-Therapie länger als ein Jahr (Akzeptanz 69,3%) und wiederum davon 83,9% das Gerät durchschnittlich länger als 3 h/N. Ein Nachteil dieser Studie ist, dass Primärversager nicht mit berücksichtigt

werden und sich aus den Daten nicht ermitteln lassen. Bei der großzügigen Indikationsstellung von der Arbeitsgruppe (AHI > 15) ist ein großer Anteil von Primärversagern zu erwarten, da Patienten mit einem niedrigen AHI oft keine extreme Tagesmüdigkeit und damit subjektiven Leidensdruck aufweisen. Rechnet man nun die Sekundärversager (n=50) mit ein, erhält man für 58,2% der nCPAP-verordneten Patienten eine Nutzung von > 3 h/N nach einem Jahr. In unserem Patientengut konnte, unter Einschluß von Primärversagern, bei 62,3% eine Nutzung > 3 h/N ermittelt werden.

Die Arbeitsgruppe von Popescu [59] stellte bei ihrer Untersuchung engere Indikationskriterien auf, die denen unserer Studie sehr nahe kommen (AHI > 30 oder extreme Tagesmüdigkeit). Sie ermittelten bei 187 Patienten eine 68,5% (n=128) Langzeitakzeptanz und berichtet über 68,8% (n=88) dieser Patienten mit einer Nutzung > 4 h/N. Wiederum werden aus dieser Compliance-Rate Therapieabbrecher herausgelassen. Bezieht man diese 88 Patienten aber auf das Grundkollektiv, errechnet sich eine nCPAP-Compliance (Kriterium > 4 h/N) von 47,1%, die in unserem Kollektiv 53,1% beträgt.

McArdles Gruppe [45] untersuchte 1155 Patienten aus einem Grundkollektiv von 1211 Patienten, denen bei einem AHI > 5 und mindestens zwei Hauptsymptomen des OSAS [80] ein nCPAP verordnet worden war, nach. Unter den 1155 Patienten fanden sich 4,5% primäre Therapieverweigerer und weitere 20% beendeten die Therapie nach primärer Akzeptanz (davon 77% selbständig und 23% bekamen das nCPAP-Gerät wegen einer Nutzung < 2 h/N entzogen). Somit erhielten sie eine Langzeitakzeptanz bei 886 ihrer Patienten (76,7% von 1155 Patienten), von denen 673 Patienten (76%) mit einer Nutzung von > 3,7 h/N als compliant beschrieben werden. Auf das Kollektiv der nachbeobachteten Patienten (n=1155) hochgerechnet nutzen 58,3% langfristig das nCPAP-Gerät länger als 3,7 Stunden pro Nacht. Aus allen nCPAP-Verordnungen (n=1211) sind das 55,6%.

1996 sahen Krieger und seine Mitarbeiter [41] in ihrem nachkontrollierten Patientenkollektiv (n=575; AHI > 15) eine nCPAP-Langzeitakzeptanz von 79% und eine Sekundärabbrecherrate von 13%. Jedoch beschreiben sie auch, dass ihr Patientenkollektiv aus einer Grundgesamtheit von 728 Patienten nCPAP-versorgten Patienten hervorgeht, ohne über den Verbleib der restlichen 153 Patienten (21%) zu berichten. Erfahrungsgemäß entziehen sich jedoch gerade die Therapieabbrecher und Patienten, die ihr Gerät nur wenig nutzen, meist der Nachuntersuchung, so

dass unter diesen 21% ein großer Teil von Non-Respondern zu vermuten ist.

Es zeigt sich, dass auch in den genannten Studien [41, 45, 53, 59] eine ausreichende Langzeitnutzung, je nach Definition (> 3 h/N bis > 4 h/N), bei nur 47,1-58,3% der Patienten erreicht werden konnte, die „Compliance“ aber mit 68,5 bis 83,9% beschrieben wurde.

In einer jüngeren Studie aus dem Jahre 2001 berichtet Biermann über eine Verbesserung der nCPAP-Compliance durch funktionelle Rhinochirurgie [7]. Im dritten Jahr der Nachuntersuchung seiner auf nCPAP eingestellten OSAS-Patienten findet er statistisch signifikante Unterschiede in täglicher nCPAP-Nutzungsdauer (6,8 / 5,9 h/N) und im benötigten Maskendruck (6,5 / 8,0 mbar) zwischen operierten Patienten (n=39) und einer Kontrollgruppe (n=39). Er schlussfolgert, dass durch eine verbesserte Nasenatmung eine höhere nCPAP-Nutzung bei niedrigeren Drücken erreicht werden kann. Jedoch selektiert er durch die für die Studie geltenden Einschlusskriterien (AHI $> 40 - 50$, ESS > 14 , Rhinoflow $150 - 250$ cm³/s, BMI $30 - 35$ kg/m², AHI unter nCPAP < 5 , ESS unter nCPAP < 8 u.a.) sein Patientengut stark vor und untersuchte damit nur objektiv und subjektiv schwergradig erkrankte Patienten, die sowohl objektiv als auch subjektiv von der Therapie stark profitierten. Durch diese Vorauswahl können Faktoren von untergeordneter Rolle für eine nCPAP-Akzeptanz, wie in dieser Studie die Nasenatmung, ein stärkeres Gewicht bekommen. Eine allgemeine Aussage für alle nCPAP-pflichtigen OSAS-Patienten ist daraus nicht zu ziehen.

4.3 Kritische Einordnung der eigenen Ergebnisse

In unserem Kollektiv können 45,8% der Patienten als nCPAP-Therapie-Responder bezeichnet werden, wovon 9 Patienten erst im Laufe der Therapie eine durchschnittliche Nutzungszeit von ≥ 5 Stunden pro Nacht erreichen. Für diese Entwicklung sind wahrscheinlich unterschiedliche Effekte verantwortlich. Zu einem kann eine verzögerte nCPAP-Gewöhnung zu anfänglicher Mindernutzung geführt haben, dann aber ein immer deutlich spürbarer Tageseffekt zu einer konsequenten und ausreichenden Nutzung der Therapie. Sicherlich ist hieraus teilweise auch zu erklären, dass die Gruppe der Responder sowohl im ESS als auch in der Einschätzung der Einschlafneigung am Tage auf der visuell-analogen Skala einen deutlich größeren Therapienutzen verspüren und angeben können als die Non-Responder. Betrachtet man die primären und die sekundären Responder sieht

man Unterschiede in den nCPAP-Effektwerten (ESS post und Δ ESS, VAS post und Δ VAS); die sekundären Responder profitieren subjektiv nicht so stark wie die primären. In der Betrachtung zwischen Respondern und sekundären Non-Respondern werden diese Unterschiede für die ESS-Angaben hochsignifikant. Die anfangs ausreichend genutzte Therapie brachte subjektiv keinen ausreichenden Benefit für den Patienten, mit einem ESS unter Therapie im Mittel von 11,0 Punkten (sekundäre Non-Responder) noch nicht normal, und damit nahm auch die durchschnittliche Nutzungszeit ab.

Dennoch gibt es 35 Patienten (32,1%) in der Gruppe der Non-Responder, die die Therapie nicht einstellen und ihre nCPAP-Geräte langfristig konstant mit gleichbleibenden durchschnittlichen Nutzungszeiten < 5 Stunden betreiben. Auch sie profitieren subjektiv durch die Reduktion von ESS und VAS. Besonders hervorzuheben ist der Unterschied in der Angabe der Tagesmüdigkeit vor Therapie zwischen den Nutzergruppen. Wird der Grenzwert der durchschnittlichen Nutzungsstunden nach unten verschoben, wird der Unterschied zwischen den Gruppen immer größer. Beim Trennen der Nutzergruppen bei 2 h/N ist er nicht nur für den VAS-Wert (VAS prä), sondern auch für den ESS prä signifikant. Hieraus wird ersichtlich, dass die Patienten primär einen hohen Leidensdruck brauchen, um die nCPAP-Therapie zu akzeptieren. Ein Abwägen von Unannehmlichkeiten der Therapie und positivem Therapieeffekt auf die extreme Tagesmüdigkeit entscheidet vermutlich über die jeweilige Nutzungsdauer. Patienten mit einem niedrigeren subjektiven Leidensdruck vor Therapie sind hingegen eher dazu geneigt, die nCPAP-Therapie nur unregelmäßig und wenig anzuwenden. Es ist davon auszugehen, dass ihr kardiovaskuläres Risiko damit aber immer noch erhöht ist, zeigen sie doch statistisch keine Unterschiede in AHI und minimaler SaO₂ im Vergleich zu den Respondern. Gerade diese Patienten sollten spezielle Beachtung finden und regelmäßig zu konsequenter nCPAP-Nutzung angehalten werden [11, 28, 42], damit auch sie sowohl den subjektiven Benefit der Therapie erfahren als auch ihr kardiovaskuläres Risiko gemindert wird.

Die beiden Fallbeispiele (s. 3.6.3) zeigen, dass eine abnehmende nCPAP-Nutzung bei Patienten, die durch Gewichtsreduktion eine Symptombefreiheit erreichen, anders betrachtet werden muss, als bei Patienten, die im Gewicht konstant bleiben. Es ist denkbar, dass bei diesen Patienten als Folge der Gewichtsabnahme auch der Schweregrad der Schlafapnoe abgenommen hat. Der subjektive

Leidensdruck und damit auch die Nutzung könnte sich dadurch verringert haben. In wie weit die nCPAP-Therapie zur Gewichtsreduktion beiträgt oder diese erst möglich macht, bleibt offen; es wird jedoch deutlich, dass auch Patienten, die eine Gewichtsreduktion zur Besserung ihrer Schlafapnoe und deren Symptome planen, temporär von einer nCPAP-Therapie profitieren. Letztendlich gelingt dies aber nur wenigen (hier: 1,8%) und ist als alleinige Therapieempfehlung aufgrund der geringen Erfolgsrate nicht ausreichend. In diesen Fällen ist eine Objektivierung des Therapieerfolges und Überprüfung eines weiteren Therapiebedarfs mit einer erneuten PSG wünschenswert.

Die Selbsteinschätzung der Tagesmüdigkeit auf einer VAS hat bezüglich der zu erwartenden Therapieakzeptanz den höchsten Aussagewert. Hierbei ist aber zu bedenken, dass nur 74,3% der Patienten trotz Hilfestellung in der Lage waren, diese Aufgabe auswertbar zu bearbeiten, was die klinische Anwendbarkeit deutlich einschränkt.

Die routinemäßig vor Therapie erhobenen objektiven Parameter zeigten sich als nicht signifikant prädiktiv für die nCPAP-Response. Dieser Untersuchung zu Folge können weder der Schweregrad der Schlafapnoe (AHI, minimale SaO₂) noch andere Patienten-spezifische Daten (BMI, Alter, Geschlecht, nasaler Luftfluss) die ausreichende Annahme und Nutzung der nCPAP-Therapie voraussagen. Diese Tatsache bestätigt letztendlich die in früheren Studien gefundenen unterschiedlichen und teils gegensätzlichen Abhängigkeiten [2, 14, 15, 40, 41, 45, 49, 51, 53, 57, 59, 78].

Die Vorstellung, dass ein guter nasaler Luftfluss die nCPAP-Compliance erhöhen würde [7, 44, 65], lag auch dieser Untersuchung zu Grunde. Unter anderem daher rieten wir den Patienten mit einem objektiv eingeschränkten nasalen Luftfluss (<500cm³/s bei 150 Pa) zu einer Nasenatmungs-verbessernden Operation. 21 Patienten wurden daraufhin operiert und 38 Patienten mit einem behinderten nasalem Flow wurden auf eigenen Wunsch ohne Verbesserung der Nasenatmung auf nCPAP eingestellt. Anders als bisher vorliegende Untersuchungen [7, 17, 44, 65, 71] zeigen die Ergebnisse dieser Studie nun, dass anhand des nasalen Luftflusses keine Prädiktion der Therapiecompliance möglich ist. Allerdings bleibt hierbei zu bedenken, dass 21 Patienten in unserem Kollektiv operiert worden waren. Eine Aussage über die nCPAP-Response bei diesen 19,3% des Gesamtkollektivs, wäre eine Nasenatmungs-verbessernde Operation nicht durchgeführt wor-

den, ist abschließend nicht zu machen. Eventuell ist durch diesen Eingriff eine nCPAP-Versorgung erst möglich geworden. In zukünftigen Studien sollte untersucht werden, ob eine primäre oder sekundäre Therapie-Non-Response, nicht nur in Einzelfällen, durch eine Nasenoperation günstig beeinflusst werden kann. Ganz klar hiervon zu trennen sind die Nasenatmungs-verbessernden Operationen, die als primäre Therapieoption bei leichtem OSAS oder großer intranasaler Pathologie durchgeführt werden und weiter durchgeführt werden sollten.

4.4 *Schlußfolgerung*

54,2% der therapiebedürftigen Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Obstruktiven Schlafapnoe Syndrom sind mit der nCPAP-Therapie langfristig nicht annehmbar zu versorgen. Teilweise wird die Therapie nur unzureichend vom Patienten durchgeführt, teilweise wird sie ganz eingestellt. Wesentlich für die ausreichende Nutzung der Therapie sind ein hoher Leidensdruck der Patienten und ein spürbarer Benefit durch die Therapie. Dieser sollte bei Kontrollen mit entsprechenden Hilfsmitteln (z.B. ESS, VAS) abgefragt werden. Weiterhin sollte auch immer eine Kontrolle der Betriebsstunden erfolgen, um eine objektive Angabe zur Therapieakzeptanz zu bekommen.

Ein Teil der Patienten wird durch intensive Betreuung zu einer regelmäßigen Nutzung zu führen sein, um dann auch Nutzen aus der nCPAP-Therapie zu ziehen. Für einen weiteren Teil der Patienten, die nCPAP nur sehr bedingt oder gar nicht tolerieren, müssen Therapiealternativen (operativ, apparativ) diskutiert und gefunden werden, um auch sie von den Symptomen der Schlafapnoe und dem erhöhten kardiovaskulären Risiko zu befreien.

5 Zusammenfassung

Die nCPAP-Therapie ist die Therapie der Wahl beim mittelschweren bis schweren Obstruktiven Schlafapnoesyndrom. Die Grenzen dieser symptomatischen Therapie werden unter anderem durch eine eingeschränkte Langzeitakzeptanz durch den Patienten erreicht. Betrachtet man alle als therapiebedürftig einzustufenden OSAS-Patienten, so beträgt die Langzeitakzeptanz für nCPAP je nach Definition lediglich zwischen 45,1% (> 5h/N) und 62,3% (> 3h/N) in unserem Patientengut. Es zeigt sich, dass langfristig nur etwa die Hälfte der therapiebedürftigen Patienten ausreichend mittels nCPAP zu versorgen sind.

Der einzige von mir nachgewiesene prädiktive Faktor für die Therapieakzeptanz ist das Symptom der Tagesmüdigkeit und deren Verbesserung durch die Therapie. Der Schweregrad der Atmungsstörung, gemessen als AHI oder minimale SaO₂ über die Nacht, sowie andere routinemäßig ermittelten objektiven Parameter (Alter, Geschlecht, BMI, Halsumfang, nasaler Luftfluss) sind nicht entscheidend für die Therapieakzeptanz. Die Selbsteinschätzung der Tagesmüdigkeit auf der VAS hat sich dabei als aussagekräftiger erwiesen als durch den ESS, der jedoch für den Patienten einfacher zu verstehen ist. Diese Befunde sollten mit in die Empfehlung von Therapieoptionen einfließen.

Als Goldstandard sollte bei jedem Patienten mit mittel- bis hochgradigem OSAS probatorisch ein nCPAP-Versuch durchgeführt werden. Hiernach kann der Patient selbst einschätzen, ob die Therapie akzeptabel ist oder zunächst alternative Maßnahmen in Frage kommen. In der langfristigen Betreuung der OSAS- / nCPAP-Patienten sollte der subjektive Benefit und die Nutzung regelmäßig kontrolliert werden, um Therapieerfolg oder -versagen zu erkennen. Gegebenenfalls müssen Therapiestrategien angepasst oder verändert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Andersen, A.P. *et al.*
Obstructive sleep apnea initiated by a lax epiglottis. A contraindication for continuous positive airway pressure.
Chest, 1987. 91(4): 621-3.
2. Ball, E.M. und Banks, M.B.
Determinants of compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment applied in a community setting.
Sleep Med, 2001. 2(3): 195-205.
3. Ballester, E. *et al.*
Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome.
Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159(2): 495-501.
4. Bamford, C.R. und Quan, S.F.
Bacterial meningitis--a possible complication of nasal continuous positive airway pressure therapy in a patient with obstructive sleep apnea syndrome and a mucocele.
Sleep, 1993. 16(1): 31-2.
5. Becker, H. *et al.*
Langzeitakzeptanz der nCPAP-Therapie bei 70 Patienten mit Schlafapnoe über eine Behandlungsdauer von mehr als 6 Monaten.
Pneumologie, 1989. 43(S1): 643-6.
6. Becker, H., Peter, J.H. und von Wichert, P.
Nasal continuous positive airway pressure.
Eur Respir J, 1992. 2(10): 400-8.
7. Biermann, E.
Nasal CPAP-therapy in obstructive sleep apnea syndrome: Does functional rhinosurgery improve compliance?
Somnologie, 2001. 5: 59-64.
8. Burwell, C.S. *et al.*
Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation - A Pickwickian syndrome.
Am J Med, 1956. 21: 811-18.
9. Cassel, W. *et al.*
Psychologische Aspekte schlafbezogener Atemregulationsstörungen.
Pneumologie, 1989. 43(S1): 625-9.
10. Cassel, W. *et al.*
Unfallgefahr von Patienten mit nächtlichen Atmungsstörungen.
Pneumologie, 1991. 45(S1): 271-5.

11. Chervin, R.D. *et al.*
Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions.
Sleep, 1997. 20(4): 284-9.
12. Dickens, C.
The Posthumous Papers of the Pickwick Club.
Chapman & Hall, London. 1837.
13. Ehlenz, K. *et al.*
Disturbances in volume regulating hormone system--a key to the pathogenesis of hypertension in obstructive sleep apnea syndrome?
Pneumologie, 1991. 45(S1): 239-45.
14. Engleman, H.M., Martin, S.E. und Douglas, N.J.
Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome.
Thorax, 1994. 49(3): 263-6.
15. Engleman, H.M. *et al.*
Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey.
Chest, 1996. 109(6): 1470-6.
16. Engleman, H.M. *et al.*
Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome.
Thorax, 1997. 52(2): 114-9.
17. Friedmann, M. *et al.*
Effects of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea.
Otolaryngol Head Neck Surg, 2000. 122: 71-4.
18. Grunstein, R.R. *et al.*
Home nasal CPAP for sleep apnoea - acceptance of home therapy and its usefulness.
Aust NZ J Med, 1986. 16: 635.
19. Guilleminault, C., Tilkian, A. und Dement, W.C.
The sleep apnea syndromes.
Annu Rev Med, 1976. 27: 465-84.
20. Hardinge, F.M., Pitson, D.J. und Stradling, J.R.
Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airways pressure in patients with obstructive sleep apnoea.
Respir Med, 1995. 89(9): 617-20.
21. He, J. *et al.*
Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients.
Chest, 1988. 94(1): 9-14.

22. Hers, V. *et al.*
Residual effect of nCPAP applied for part of the night in patients with obstructive sleep apnoea.
Eur Respir J, 1997. 10(5): 973-6.
23. Hoffstein, V. *et al.*
Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects.
Am Rev Respir Dis, 1992. 145: 841-5.
24. Hohenhaus-Beer, A., Gleixner, M. und Fichter, J.
Langzeitbeobachtungen der CPAP-Therapie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe.
Wien Med Wochenschr, 1995. 145(17-18): 512-4.
25. Hollandt, J.H. *et al.*
Das Upper Airway Resistance Syndrome (UARS) - Obstruktives Schnarchen.
HNO, 2000. 48(8): 628-34.
26. Hollandt, J.H., Klaiber, S., Gäbler, R., Siegert, R.
Schlafbezogene Atmungsstörungen. Einfluß der Nasenatmung.
HNO, 2002. 50(8): 765-773.
27. Hudgel, D.W.
Properties of the upper airway during sleep.
Ear Nose Throat J, 1993. 72: 42-5.
28. Hui, D.S. *et al.*
Effects of augmented continuous positive airway pressure education and support on compliance and outcome in a Chinese population.
Chest, 2000. 117(5): 1410-6.
29. Issa, F.G. *et al.*
Nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnea (OSA): Long-term experience with 117 patients.
Am Rev Respir Dis, 1985. 13: A108.
30. Jarjour, N.N. und Wilson, P.
Pneumocephalus associated with nasal continuous positive airway pressure in a patient with sleep apnea syndrome.
Chest, 1989. 96(6): 1425-6.
31. Johns, M.W.
A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale.
Sleep, 1991. 14(6): 540-5.
32. Jung, R. und Kuhlo, W.
Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the pickwickian syndrome.
Progress in brain research, 1965. 18: 140-59.

33. Kaplan, V. *et al.*
Compliance mit nasaler Überdrucktherapie (CPAP) bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom.
Schweiz Med Wochenschr, 1996. 126(1-2): 15-21.
34. Karrer, W. *et al.*
Nasale CPAP-Therapie beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom: Patienten-Compliance.
Schweiz Med Wochenschr, 2000. 130(37): 1291-7.
35. Kribbs, N.B. *et al.*
Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea.
Am Rev Respir Dis, 1993. 147(5): 1162-8.
36. Kribbs, N.B. *et al.*
Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea.
Am Rev Respir Dis, 1993. 147(4): 887-95.
37. Krieger, J. *et al.*
Dangerous hypoxaemia during continuous positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnoea.
Lancet, 1983. 2(8364): 1429-30.
38. Krieger, J. und Kurtz, D.
Objective measurement of compliance with nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnoea syndrome.
Eur Respir J, 1988. 1(5): 436-8.
39. Krieger, J.
Obstructive sleep apnoea: Clinical manifestations and pathophysiology,
In: *Handbook of Sleep Disorders*, T.J. Thorpy, Hrsg. 1990, Marcel Dekker, Inc.: New York. 259-84.
40. Krieger, J.
Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea patients and nonapneic snorers.
Sleep, 1992. 15(S6): S42-6.
41. Krieger, J. *et al.*
Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers.
Sleep, 1996. 19(S9): S136-43.
42. Likar, L.L. *et al.*
Group education sessions and compliance with nasal CPAP therapy.
Chest, 1997. 111(5): 1273-7.
43. Man, G.C.
Obstructive sleep apnea. Diagnosis and treatment.
Med Clin North Am, 1996. 80(4): 803-20.

44. Mayer-Brix, J., Becker, H. und Peter, J.H.
Nasale Überdruckbeatmung bei obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom. Theoretische und praktische hals-nasen-ohrenärztliche Aspekte.
Laryngorhinootologie, 1989. 68(5): 295-8.
45. McArdle, N. *et al.*
Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome.
Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159: 1108-14.
46. McNamara, S.G., Grunstein, R.R. und Sullivan, C.E.
Obstructive sleep apnoea.
Thorax, 1993. 48(7): 754-64.
47. McNicholas, W.T.
Compliance with nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnoea: how much is enough?
Eur Respir J, 1997. 10(5): 969-70.
48. Meslier, N. *et al.*
A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life.
Eur Respir J, 1998. 12(1): 185-92.
49. Meurice, J.C. *et al.*
Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome.
Chest, 1994. 105(2): 429-33.
50. Nino-Murcia, G. *et al.*
Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure.
West J Med, 1989. 150(2): 165-9.
51. Nosedá, A. *et al.*
Compliance with nasal continuous positive airway pressure assessed with a pressure monitor: pattern of use and influence of sleep habits.
Respir Med, 2000. 94(1): 76-81.
52. Orth, M. *et al.*
Langzeitakzeptanz der n-CPAP-Therapie bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen.
Pneumologie, 1995. 49(S1): 212-5.
53. Pelletier-Fleury, N., Rakotonanahary, D. und Fleury, B.
The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis.
Sleep Med, 2001. 2(3): 225-232.

54. Penzel, T. *et al.*
Diagnostik der Schlafapnoe: Apparative Voraussetzungen zur Stufendiagnostik.
Pneumologie, 1989. 43(S1): 621-4.
55. Penzel, T. *et al.*
Empfehlungen zur computergestützten Aufzeichnung und Auswertung von Polygraphien.
Somnologie, 1998. 2: 42-8.
56. Pepin, J.L. *et al.*
Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients.
Am J Respir Crit Care Med, 1999. 160(4): 1124-9.
57. Pieters, T. *et al.*
Acceptance and long-term compliance with nCPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome.
Eur Respir J, 1996. 9(5): 939-44.
58. Pirsig, W.
Schnarchen: Ursachen, Diagnostik und Therapie.
Hippokrates, Stuttgart. 1988.
59. Popescu, G. *et al.*
Continuous positive airway pressure for sleep apnoea/hypopnoea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use.
Thorax, 2001. 56(9): 727-33.
60. Rauscher, H. *et al.*
Self-reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea.
Chest, 1993. 103(6): 1675-80.
61. Rechtschaffen, A. und Kales, A.
A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects. 1968. Los Angeles: Brain Information Service/ Brain Research Institute, UCLA.
62. Reeves-Hoche, M.K., Meck, R. und Zwillich, C.W.
Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance.
Am J Respir Crit Care Med, 1994. 149(1): 149-54.
63. Remmers, J.E.
Effects of sleep on control of breathing.
Int Rev Physiol, 1981. 23: 111-47.
64. Remmers, J.E.
Sleeping and breathing.
Chest, 1990. 97(S3): 77S-80S.

65. Ripberger, R. und Pirsig, W.
Die nasale Überdruckbeatmung (nCPAP) zur Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei 50 Patienten.
Laryngorhinootologie, 1994. 73(11): 581-5.
66. Rolfe, I., Olson, L.G. und Saunders, N.A.
Long-term acceptance of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea.
Am Rev Respir Dis, 1991. 144(5): 1130-3.
67. Roos, M. *et al.*
Vergleichender Einsatz von MESAM IV und Polysomnographie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS).
Pneumologie, 1993. 47(S1): 112-8.
68. Sanders, M.H., Gruendl, C.A. und Rogers, R.M.
Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea.
Chest, 1986. 90(3): 330-3.
69. Schäfer, H. *et al.*
Kardiovaskuläre Morbidität von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe in Abhängigkeit vom Schweregrad der Atmungsstörung.
Dtsch Med Wochenschr, 1998. 123(39): 1127-33.
70. Schäfer, K. *et al.*
Zur EEG-Morphologie der apnoeterminierenden zentralen Aktivierungsreaktion.
Prax Klin Pneumol, 1987. 41(10): 406-10.
71. Sériès, F., Pierre, S.S. und Carrier, G.
Effects of surgical correction of nasal obstruction in the treatment of obstructive sleep apnea.
Am Rev Respir Dis, 1992. 146: 1261-5.
72. Stammnitz, A.
Klassifikationen der schlafbezogenen Atmungsstörungen,
In: *Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin: Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis,*
H. Schulz, Hrsg. 1997, ecomed: Landsberg/Lech. VI-4.
73. Stoohs, R. und Guilleminault, C.
MESAM 4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS).
Chest, 1992. 101(5): 1221-7.
74. Strobel, R.J. und Rosen, R.C.
Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review.
Sleep, 1996. 19(2): 104-15.

-
75. Sullivan, C.E. *et al.*
Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares.
Lancet, 1981. 1: 862-5.
76. Teschler, H., Wessendorf, T.E. und Konietzko, N.
Konservative Therapie der Schlafapnoe,
In: *Schlafapnoe*, N. Konietzko, H. Teschler, and L. Freitag, Hrsg. 1998,
Springer: Berlin*Heidelberg*New York. 169-203.
77. Thorpy, M.J. und Ledereich, P.
Medical treatment of obstructive sleep apnea syndrome,
In: *Handbook of Sleep Disorders*, T.J. Thorpy, Hrsg. 1990, Marcel Dekker
Inc.: New York. 285-308.
78. Waldhorn, R.E. *et al.*
Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea.
Chest, 1990. 97(1): 33-8.
79. Weber, K. *et al.*
Die gestörte Schlafstruktur bei Apnoe-Patienten - Methoden zur Objektivierung der Schlafragmentation mittels EEG.
Prax Klin Pneumol, 1987. 41(10): 390-3.
80. Whyte, K.F. *et al.*
Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome.
Q J Med, 1989. 72(267): 659-66.
81. Wittels, E.H. und Thompson, S.
Obstructive sleep apnea and obesity.
Otolaryngol Clin North Am, 1990. 23(4): 751-60.
82. Wright, J. *et al.*
*Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure:
a systematic review of the research evidence.*
BMJ, 1997. 314: 851-60.
83. Young, T. *et al.*
The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.
N Engl J Med, 1993. 328(17): 1230-5.

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe / Hypopnoe Index
AI	Apnoe Index
ANF	arterieller natriuretischer Faktor
nBiPAP	nasal BiLevel Positiv Airway Pressure
BMI	Body-Mass-Index
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulographie
ESS	Epworth Sleepiness Scale
GH	Wachstumshormon (Growth Hormone)
h/N	Stunden pro Nacht
IST	Intraorale Schnarch-Therapie
nCPAP	nasal Continuous Positiv Airway Pressure
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
p inspir	inspiratorischer CPAP-Druck
post	unter Therapie / posttherapeutisch
prä	vor Therapie / prätherapeutisch
PSG	Polysomnographie
SA	Schlafapnoe
SaO ₂	Sauerstoffsättigung
REM	rapid eye movement
REM-Schlaf	Schlafstadium; „Traumschlaf“
RDI	Respiratory-Distress-Index
SAS	Schlafapnoesyndrom
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
UARS	Upper airway resistance syndrome
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
VAS	Visuell Analog Skala
Δ	Differenz zwischen prä- und posttherapeutischem Wert

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lokalisation der pharyngealen Obstruktion bei OSA.....	10
Abbildung 2: Wirkung von nCPAP bei OSA	17
Abbildung 3: Nasaler Luftfluss (bei ΔP 150Pa) aller Patienten (n=109) fortlaufend über die Zeit der Studie.....	27
Abbildung 4: prätherapeutischer AHI aller Patienten (n=109) fortlaufend über die Zeit der Studie.....	28
Abbildung 5: prätherapeutischer ESS vor Therapie der Patienten (n=92) fortlaufend über die Zeit der Studie.....	29
Abbildung 6: Verteilung der Non-Responder.....	37

Tabellenverzeichnis

Tabelle 3-a: Mittelwerte prätherapeutisch erhobener Parameter	26
Tabelle 3-b: Parameter zum Schweregrad der Schlafapnoe aller untersuchten Patienten (n=109)	30
Tabelle 3-c: Verteilung der verordneten Geräte.....	30
Tabelle 3-d: Verteilung nach Nutzungsgruppen / Mindestnutzung.....	31
Tabelle 3-e: signifikante Einflussfaktoren für Veränderungen der OSAS-Tages-symptomatik unter nCPAP (univariate lineare Regression)	32
Tabelle 3-f: Vergleich der Tagessymptomatik verschiedener Nutzergruppen.....	33
Tabelle 3-g: univariate lineare Regression verschiedener Parameter / Ø-Nut-zungszeit.....	34
Tabelle 3-h: multivariate lineare Regression univariat signifik. Parameter / Ø-Nut-zungszeit.....	34
Tabelle 3-i: Verteilung der Responder	35
Tabelle 3-j: Vergleich subjektiver nCPAP-Effekt (primäre/sekundäre Responder)	36
Tabelle 3-k: Vergleich subjektiver nCPAP-Effekt (primäre Responder / sekundäre Non-Responder).....	37
Tabelle 3-l: Daten der zwei durch Gewichtsreduktion symptomfrei gewordenen Patienten.....	38
Tabelle 3-m: Vergleich der Gruppen Non-Responder / Responder	39
Tabelle 3-n: Prädiktion der Therapie-Response (univariate logistische Regression)	39
Tabelle 3-o: multivariates Modell prädiktiver Response-Faktoren (multivariate logistische Regression).....	40

Fragebogen zur Begutachtung von schlafbezogenen Erkrankungen

Schlaflabor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Medizinischen Universität zu Lübeck

Direktor : Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Weerda

Datum: _____ Name: _____ Vorname: _____ Geb. Datum: _____

A) Fragen zur Person

Beruf (erlernt): _____ Beruf (ausgeübt): _____ Schichtdienst: ja nein
 Körpergröße: _____ cm Körpergewicht: _____ Kg Alter: _____ Jahre
 Gewichtszunahme in den letzten Jahren: nein wenn ja, wieviel in welcher Zeit: _____ Kg in _____ Monaten

B) Fragen zum Schnarchen

1. In welchem Alter haben Sie angefangen zu schnarchen? mit _____ Jahren
 2. Schnarchen Sie jede Nacht? nein ja
 3. Werden Personen in benachbarten Räumen durch Ihr Schnarchen gestört? nein ja
 4. Hat Ihr Partner nächtliche Atemaussetzer bei Ihnen beobachtet? nein ja
 5. Wachen Sie durch Ihr eigens Schnarchen gelegentlich auf? nein ja
 6. In welcher Körperposition hat man Ihr Schnarchen beobachtet?
 Rücken re. Seite li. Seite Bauch Sitzen
 7. Ist Ihre Nasenatmung behindert?
 nein ständig tagsüber nachts saisonal bei Infekt

C) Fragen zum Schlaf-Wach-Rhythmus

8. Wie lange schlafen Sie durchschnittlich pro Nacht? über 6 Stunden weniger als 6 Stunden
 9. Wann gehen Sie normalerweise ins Bett und wann stehen Sie auf?
 a) an Werktagen von _____ Uhr bis _____ Uhr b) an Wochenenden von _____ Uhr bis _____ Uhr
 10. Wie wachen Sie gewöhnlich auf?
 mit Wecker um _____ Uhr spontan um _____ Uhr
 anders? kurze Erklärung: _____
 11. Wie lange benötigen Sie gewöhnlich zum Einschlafen?
 sofort 5 Min 10 Min 15 Min 20 Min länger
 12. Falls Sie an Schlafstörungen leiden, können Sie sich einen Grund für Ihre Schlafstörungen vorstellen?
 nein ja, nämlich:
 Körperliche Beschwerden wie z.B.: _____
 Aufregung Schichtarbeit Depressionen Lärm/Geräusche
 Nervosität Nachtarbeit Probleme am Arbeitsplatz
 einen anderen, nämlich _____
 13. Beschreiben Sie kurz Ihre Schlafprobleme _____

	nie	selten	oft	sehr oft
14. Neigen Sie dazu tagsüber ohne richtigen Grund einzuschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Nicken Sie tagsüber spontan ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Haben Sie Schwierigkeiten, lange konzentriert zu bleiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Fühlen Sie sich in Ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Erwachen Sie morgens mit Kopfschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Fühlen Sie sich morgens schlapp und müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Schlafen Sie in folgenden Situationen zwanghaft ein?				
<input type="checkbox"/> beim Fernsehen? <input type="checkbox"/> beim Lesen? <input type="checkbox"/> am Arbeitsplatz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> beim Gespräch mit anderen <input type="checkbox"/> beim Autofahren?				
21. Schlafen Sie abends schlecht ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Wachen Sie früher als gewöhnlich auf ohne wieder einzuschlafen oder ist die Wiedereinschlafzeit verlängert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Schlafen Sie unruhig bzw. ist Ihr Bett morgens zerwühlt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Sind bei Ihnen nächtliche Beinzuckungen beobachtet worden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Verspüren Sie nachts ein Kribbelgefühl in den Beinen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ordnen Sie bitte Ihre Beschwerden auf den folgenden Linien ein. Haben Sie die gefragte Beschwerde nicht, setzen Sie bitte **ganz links** ein Kreuzchen. Leiden Sie sehr unter der gefragten Beschwerde, setzen Sie bitte das Kreuzchen **rechts**. Liegen Ihre Beschwerden zwischen den Extremen, setzen Sie bitte das Kreuzchen je nach Ausmaß der Beschwerden **zwischen beiden Liniengrenzen**.

26. Ordnen Sie bitte Ihre abendlichen Einschlafschwierigkeiten auf der folgenden Linie ein:

kaum |-----| ausgeprägt

27. Ordnen Sie bitte die Häufigkeit des Schnarchens auf der folgenden Linie ein:

nie |-----| immer (jede Nacht)

28. Ordnen Sie bitte Ihre Einschlafsnegung tagsüber auf der folgenden Linie ein:

kaum |-----| ausgeprägt

29. Wachen Sie nachts auf?

nie |-----| oft

Warum wachen Sie nachts auf? 1.) _____

2.) _____

3.) _____

30. **Wie wahrscheinlich ist es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen**, sich also nicht nur müde fühlen? Dies bezieht sich auf Ihren Alltag in der letzten Zeit. Selbst wenn Sie einige Situationen in der letzten Zeit nicht erlebt haben, versuchen Sie bitte, sich vorzustellen, wie diese auf sie gewirkt hätten.

Benutzen Sie die folgende Skala von 0 bis 3, um die **am besten passende Zahl** für jede Situation auszuwählen.

	0 = würde niemals einnicken	
	1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken	
	2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken	
	3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken	
		Wahrscheinlichkeit des Einnickens
* im Sitzen lesen		_____
* Fernsehen		_____
* ruhiges Sitzen an einem öffentlichen Ort (z. B. Kino, Theater, Versammlung)		_____
* als Mitfahrer in einem Auto während einer Stunde Fahrt ohne Pause		_____
* sich nachmittags zum Ausruhen hinlegen, wenn es die Umstände erlauben		_____
* mit jemandem zusammensitzen und sich unterhalten		_____
* ruhiges Sitzen nach einem Mittagessen ohne Alkohol		_____
* in einem Auto, während man für einige Minuten im Verkehr anhält		_____
	SUMME:	_____

D) Fragen zu Begleit- und Folgererkrankungen der Schlafapnoe:

		nicht	wenig	viel	sehr viel
31. Wie oft müssen Sie nachts Wasser lassen?		<input type="checkbox"/>	1x <input type="checkbox"/>	2x <input type="checkbox"/>	mehr <input type="checkbox"/>
32. Sind Ihre Beine abends geschwollen?		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
33. Schränkt Luftnot Ihre Belastbarkeit ein?					
bei leichter körperlicher Arbeit		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
bei schwerer körperlicher Arbeit		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Leiden Sie unter folgenden Erkrankungen ?					
Bluthochdruck	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	seit wann ? _____		
Herzerkrankungen	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	seit wann ? _____		
Schilddrüsenerkrankung	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	seit wann ? _____		
morgendliche Kopfschmerzen	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	wie oft ? _____		
Lungenerkrankungen	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	welche ? _____		
Allergien der Luftwege	nein <input type="checkbox"/>	ja <input type="checkbox"/>	wogegen ? _____		

Fragebogen für CPAP-Patienten

1.) Wieviele Stunden schlafen Sie durchschnittlich pro Nacht? _____ Stunden

- 2.) Ich wende mein CPAP-Gerät
- jede Nacht an
 - etwa jede zweite Nacht an
 - nur unregelmäßig und selten an
 - seit _____ nicht mehr an

3.) Die Anwendung des CPAP-Gerätes ist für mich mit einer Beeinträchtigung verbunden.

ja
nein

4.) Die Betriebsstundenzahl meines Gerätes beträgt zur Zeit _____ Stunden
_____ Datum

- 5.) Ich habe den Eindruck,
der eingestellte Druck meines CPAP- Gerätes ist
- zu hoch
 - zu niedrig
 - richtig

6.) Hat sich Ihre Einschlafneigung am Tage gebessert? ja
nein

7.) Geben Sie bitte an, wie Sie sich in den folgenden 8 Situationen vor und nach der Therapie mit dem CPAP-Gerät verhalten hätten oder würden. Bitte vergeben Sie hierfür Punkte aus der folgenden Skala:

- 0 Punkte = dabei würde ich nie einschlafen
1 Punkt = es ist unwahrscheinlich, daß ich dabei einschlafe
2 Punkte = es ist möglich, daß ich dabei einschlafe
3 Punkte = es ist wahrscheinlich, daß ich dabei einschlafe

Ihre Punkte:	<u>Vor CPAP</u>	<u>Nach CPAP</u>
a.) Beim Sitzen und Lesen	_____	_____
b.) Beim Fernsehen	_____	_____
c.) Beim ruhigen Sitzen in einer öffentlichen Veranstaltung, ohne daß Sie selbst etwas tun (z.B. Kino, Theater, Konzert)	_____	_____
d.) Als Mitfahrer im Auto (1 Stunde ohne Pause)	_____	_____
e.) Wenn Sie sich am Nachmittag zum Ausruhen hinlegen	_____	_____
f.) Beim Sitzen im Gespräch mit jemandem	_____	_____
g.) Beim Sitzen nach einem Essen ohne alkoho- lische Getränke	_____	_____
h.) Beim Autofahren, wenn Sie der Verkehr einige Minuten zum Anhalten zwingt	_____	_____
Summe	_____	_____

8.) Ordnen Sie Ihre Einschlafneigung am Tage auf folgender Linie ein: - vor CPAP mit Blau
- nach CPAP mit Rot

kaum /-----/ ausgeprägt

Publikationsverzeichnis

Kongressbeitrag:

Hollandt, J.H., Mahlerwein, M., Klaiber, S., Siegert, R.
*Langzeitakzeptanz von nCPAP (nasal continuous positiv airway pressure)
bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS).*
Deutsch – Österreichischer HNO – Kongress 2002,
Kongresshaus Baden – Baden, Deutschland, 8. – 12.05.2002.
Posterpräsentation.

Originalarbeit:

Hollandt, J.H. und Mahlerwein, M.
*Nasal breathing and continuous positive airway pressure (CPAP) in
patients with obstructive sleep apnea (OSA).*
Sleep Breath, 2003. 7(2): 87-94.

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. R. Siegert für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit und Herrn Prof. Dr. med. Dr. med. dent. H. Weerda, sowie folgend Herrn Prof. Dr. med. S. Remmert und Frau Prof. Dr. med. B. Wollenberg für Arbeitsplatz und Durchführungsmöglichkeit in ihrer Klinik.

Ganz besonderem Dank bin ich Herrn Dr. med. Jan Hollandt verpflichtet, der mir in vielen gemeinsamen Stunden die Schlafmedizin nahe gebracht und bei der Umsetzung dieser Arbeit betreuend zur Seite gestanden hat. Ohne seine Ausdauer und seinen wissenschaftlichen Weitblick wäre vieles nicht in dieser Form möglich geworden.

Große Unterstützung habe ich auch von den im Schlaflabor tätigen ärztlichen Kollegen, den angestellten Zivildienstleistenden, Sekretärinnen und Nachtwachen erfahren; namentlich möchte ich hier besonders Frau Dr. med. Susanne Klaiber, Frau Dr. med. Hilke Sommer und Herrn Dr. med. Markus Kunisch, sowie Frau L. Böhm und Frau K. Löhndorf erwähnen.

Weiterhin waren mir die nCPAP-vertreibenden Medizintechnikfirmen (Fr. Heitsch, METEC; Hr. Beeck, MAP) sehr behilflich.

Lebenslauf

- Geburtsdatum/-ort: 23. August 1971 in Nienburg/Weser
Familienstand: ledig
Nationalität: deutsch
- 1977-1981 Grundschule Großburgwedel
- 1981-1983 Orientierungsstufe Burgwedel
- 1983-1987 Gymnasium Großburgwedel
- Schuljahr 1987/88 Rotary Exchange Student
Albert Lea, Minnesota, USA
- 1988-1991 Oberstufe am Gymnasium Großburgwedel;
Abschluss mit Erhalt der Allgemeinen Hochschulreife
- Okt.1991 - Dez.1992 Zivildienst in der diakonischen Sozialstation Hannover
- 1993 - 2000 Studium an der Medizinischen Universität zu Lübeck
- Okt.1997-Dez.2000 Erhebung der Daten zum Promotionsthema
- 1.7.2000-30.6.2002 Arzt im Praktikum / wissenschaftl. Assistent
HNO-Klinik des Universitätsklinikums Lübeck,
Prof. Dr. Dr. H. Weerda /
kommissarischer Direktor Prof. Dr. S. Remmert
- 1.7.2002-30.4.2003 wissenschaftl. Assistent,
Universitäts-HNO-Klinik Freiburg i. Br.,
Prof. Dr. Dr.h.c. R. Laszig
- seit 1.5.2003 wissenschaftl. Assistent,
HNO-Klinik des Universitätsklinikums
Schleswig-Holstein, Campus Lübeck,
Prof. Dr. B. Wollenberg