

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Arnold
Klinik für Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier

Einfluß der kontinuierlichen nicht-invasiven
Blutdruckmessung mittels Portapres auf den Schlaf
und die Schlafstruktur bei Patienten mit
behandelten obstruktiven Schlafbezogenen
Atmungsstörungen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

Dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Andreas Jerrentrup
aus Frankenberg

Marburg 2001

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 31.05.2001
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. R. Arnold

Referent: Priv.-Doz. Dr. H. F. Becker

Correferent: Prof. Dr. H. Fruhstorfer

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.2.	Physiologie der Kreislaufregulation	2
1.3.	Dysfunktion der Kreislaufregulation: Arterielle Hypertonie	4
1.3.1.	Definitionen	4
1.3.2.	Diagnostik der arteriellen Hypertonie	6
1.3.2.1.	Historische Entwicklung	6
1.4.	Arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Mortalität	9
1.5.	Der Nachtschlaf	11
1.5.1.	Die Untersuchung des Schlafs	11
1.5.2.	Die Schlafstadien	12
1.5.3.	Der normale Schlaf	12
1.5.4.	Störungen des Schlafs	14
1.5.4.1.	Schlafbezogene Atmungsstörungen	15
1.5.4.1.1.	Obstruktive Schlafbezogene Atmungsstörungen	15
1.5.4.1.2.	Obstruktive und gemischte Schlafapnoe	16
1.5.4.1.3.	Partielle Obstruktionen (Schnarchen, Hypopnoe)	16
1.5.5.	Therapie obstruktiver Schlafbezogener Atmungsstörungen	17
1.5.6.	Hormonelle, nervale und hämodynamische Effekte bei obstruktiven Schlafbezogenen Atmungsstörungen	17
1.6.	Blutdruckmessung während des Nachtschlafs	18
2.	Fragestellung	20
3.	Methode	22
3.1.	Patienteneinschleusung	23
3.1.1.	Einschlußkriterien	24
3.1.2.	Ausschlußkriterien	25
3.2.	Stationäre Untersuchungsphase	26
3.2.1.	Ableitung der Polygraphieparameter	26
3.2.2.	Aufzeichnung	26
3.3.	Einleitung der nCPAP-Therapie unter kardiorespiratorischer Polygraphie	27
3.4.	3. und 4. Untersuchungsnacht	27
3.4.1.	Ableitung der Polysomnographieparameter	28

3.5.	Langzeit-Blutdruckmessung mit dem Portapres 2-System	28
3.6.	Auswertung	31
3.6.1.	Auswertung der Polysomnographie	31
3.6.1.1.	Atmung	31
3.6.1.2.	Schlaf	32
3.6.1.3.	Bestimmung der einzelnen Schlafstadien	33
3.6.1.4.	Arousal	34
3.6.1.5.	Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLM)	35
3.6.1.5.1.	Bewertung von PLM	35
3.6.1.6.	Arousalassoziation zu PLM, Arousalindex	36
3.6.1.7.	Arousalreaktionen während des Cuff-Wechsels	36
3.7.	Blutdruck	37
3.7.1.	Portapres-Pulsdruckkurve	37
3.7.2.	Hämodynamik-Parameter	37
3.7.3.	Datenreduktion der ermittelten Hämodynamik-Parameter	37
3.7.4.	Weiterverarbeitung der Hämodynamik-Parameter	38
3.7.5.	Fehlerkorrektur der Hämodynamik-Parameter	39
3.7.6.	Endwerte der Hämodynamik-Parameter	39
3.8.	Statistische Auswertung	40
3.8.1.	Untersuchung des Studiendesigns auf Sequenzeffekte	40
3.8.2.	Statistische Analyse der Zielgrößen	40
3.8.3.	Hauptzielparameter	40
3.8.4.	Nebenzielparameter	41
3.8.5.	Statistische Analyse der Hämodynamik-Parameter und Schlaf- und Atmungsparameter der diagnostischen Polysomnographie	41
4.	Ergebnisse	42
4.1.	Kollektivbeschreibung	42
4.2.	Atmungsstörungen in der diagnostischen Polygraphie	44
4.3.	Blutdruck und Herzfrequenz	45
4.3.1.	Blutdruck und Herzfrequenz im Profil über den gesamten Meßzeitraum	45
4.4.	Schlafbezogene Atmungsstörungen und CPAP-Beatmungsdrücke aufgeschlüsselt nach Beatmungsnächten mit und ohne Portapres- Blutdruckmessung	46

4.5.	Analyse der Wechselwirkung zwischen den Effekten Zeitfolge (Studiennächte 3 oder 4) versus Blutdruckmessung/keine Blutdruckmessung	48
4.6.	Vergleich von Gesamtschlafzeit (TST), im Bett verbrachter Zeit (TIB) und Dauer der verschiedenen Schlafstadien mit und ohne nächtliche Portapres-Blutdruckmessung	49
4.7.	Vergleich von Schlafeffizienz, Schlafzyklen und prozentualer Schlafstadienverteilung mit und ohne nächtliche Portapres-Blutdruckmessung.	51
4.8.	Arousal- und Weckreaktionen	54
4.8.1.	Vergleich von Arousalindices und Wachreaktionen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung	54
4.8.2.	Mit dem automatischen Cuff-Wechsel assoziierte Arousalreaktionen	56
4.8.3.	Arousalreaktionen beim automatischen Cuff-Wechsel	58
4.8.3.1.	Arousalreaktionen beim Cuff-Wechsel gepoolt nach Schlafstadien	58
4.8.3.2.	Arousalreaktionen bei Cuff-Wechseln insgesamt	59
4.9.	Vergleich der Schlaflatenzen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung	60
5.	Diskussion	62
5.1.	Diskussion der Methode	62
5.1.1.	Kontinuierliche Blutdruckmessung	63
5.1.2.	Studienschema	66
5.1.2.1.	Kontrollierte Studien zur Erfassung von Veränderungen des Schlags und der Schlafstruktur unter nicht-invasiver Blutdruckmessung	66
5.1.2.2.	Reihenfolgeeffekte von Untersuchungsnächten auf den Schlaf	66
5.1.3.	Patientenkollektiv	67
5.1.4.	Patientenzahl	67
5.1.5.	Durchführung der Blutdruckmessung	68
5.1.6.	Verarbeitung und Auswertung der Blutdruckdaten	68
5.1.7.	Erfassung und Auswertung der Schlafparameter	69
5.1.7.1.	Erfassung und Auswertung von Arousalreaktionen	70
5.1.7.2.	Arousalreaktionen und Blutdruckveränderungen	70

5.1.7.3.	Erfassung und Auswertung von Periodischen Beinbewegungen (PLM)	73
5.2.	Diskussion der Ergebnisse	74
5.2.1.	Blutdruckdaten	74
5.2.2.	Schlafbezogene Atmungsstörungen – Ausgangsparameter	75
5.2.3.	Schlafbezogene Atmungsstörungen – Unter Beatmungstherapie, mit und ohne nicht-invasive kontinuierliche Blutdruckmessung mittels Portapres	75
5.2.4.	Analyse der Hauptvariablen	75
5.2.4.1.	Analyse der Gesamtschlafzeit (TST)	75
5.2.3.	Analyse der Nebenparameter	76
5.2.3.1.	Schlafeffizienz (%TST) und Bettzeit (TIB)	76
5.2.3.2.	Absolute und prozentuale Schlafstadienverteilung	77
5.2.3.2.1.	Ergebnisse aus der Literatur	77
5.2.3.2.2.	Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie	78
5.2.3.3.	Wach- und Arousalreaktionen	79
5.2.3.3.1.	Literaturübersicht: Mit ambulanten nächtlichen Blutdruckmessungen assoziierte Arousalreaktionen	80
5.2.3.3.2.	Literaturübersicht: Mit ambulanten nächtlichen Blutdruckmessungen assoziierte Wachreaktionen	80
5.2.3.3.3.	Arousalreaktionen während der Cuff-Wechsel	81
5.2.3.3.4.	Arousal- und Wachreaktionen außerhalb des Cuff-Wechsels	82
5.2.3.4.	Modellrechnung: Durch Arousalreaktionen beeinflusste Blutdruck-Meßwerte	83
5.2.3.5.	Schlaflatenzen und Schlafzyklen	83
6.	Ausblick	85
7.	Zusammenfassung	86
8.	Abbildungsverzeichnis	88
9.	Literaturverzeichnis	93
10.	Abkürzungsverzeichnis	100
11.	Akademische Lehrer	101
12.	Danksagung	102

1. Einleitung

Als Reaktion auf die Ergebnisse der in „The Lancet“ im Juni 1998 veröffentlichten HOT (Hypertension Optimal Treatment)-Studie [28] hat die Weltgesundheitsorganisation WHO im Februar 1999 die vierte Revision ihrer Richtlinien für das Management der arteriellen Hypertonie [87] mit deutlich niedrigeren Blutdruck-Grenzwerten als bisher publiziert.

An der HOT-Studie hatten 18.790 Patienten aus 26 Ländern zwischen 50 und 80 Jahren teilgenommen (mittleres Alter: 61,5 Jahre), die eine arterielle Hypertonie mit diastolischen Blutdruckwerten zwischen 100 und 115 mmHg aufwiesen.

Zusammenfassend ergab die Studie, daß die Inzidenz schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (definiert als alle Myokardinfarkte ohne „stille“ Myokardinfarkte, alle Schlaganfälle oder Hirnblutungen und alle kardiovaskulär bedingten Todesfälle) bei einem mittleren Blutdruck von 82,6 mmHg ein Minimum erreichte und die geringste kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit einem diastolischen Blutdruck von 86,5 mmHg zu verzeichnen war. Bei Diabetikern mit einem dauerhaft eingestellten diastolischen Blutdruck von ≤ 80 mmHg wurden 51% weniger schwere kardiovaskuläre Ereignisse als bei Diabetikern mit einer Einstellung des diastolischen Blutdrucks zwischen 80 und 90 mmHg festgestellt.

Diese Ergebnisse werden eindrucksvoll gestützt von der Todesursachenstatistik des Statistischen Bundesamtes in Deutschland. Sie weist für das Jahr 1997 unter den häufigsten Todesursachen in Deutschland 415.892 Todesfälle durch Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems auf. In der Detailanalyse zeigen sich darunter

-93.647 Todesfälle durch Hirngefäßerkrankungen und

-82.893 Todesfälle durch Herzinfarkte

An der nächst häufigeren Todesursache, den bösartigen Neubildungen, verstarben in 1997 210.090 Menschen. Damit stehen wie schon seit Jahren die Erkrankungen mit weitem Abstand an der Spitze der Todesursachenstatistik, die durch eine arterielle Hypertonie begünstigt werden.

1.2. Physiologie der Kreislaufregulation

Das System der Kreislaufregulation hat die Aufgabe, eine ausreichende Durchblutung aller Organe auch unter wechselnden Anforderungen wie Ruhe, körperlicher oder thermischer Belastung aufrechtzuerhalten [66]. Wesentliche Merkmale des Systems sind die Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks (arterieller Blutdruck), die Regelung der jeweils erforderlichen Gesamtblutstromstärke (Herzzeitvolumen) einschließlich der unterschiedlichen lokalen Verteilung auf die jeweiligen Organstromgebiete und die Kontrolle des Blutvolumens. Die Steuerung dieser Vorgänge erfolgt nach dem Prinzip der negativen Rückkopplung und vereint lokale wie systemische Regulationsmechanismen als funktionelle Einheit unter Kontrolle sogenannter kreislaufsteuernder Neurone in der Medulla oblongata sowie übergeordneter Strukturen im Hypothalamus, dem Kleinhirn und der Hirnrinde. Die Interaktion zwischen Kreislauf- und Atmungssteuerung auf Reflexebene und Ebene der Medulla oblongata kann wiederum als kardiorespiratorische Einheit zusammengefaßt werden [66].

Der Funktionszustand des Kreislaufs wird von Rezeptoren (z.B. den Chemo- und Pressorezeptoren im Bereich der Aorta und A. carotis) an verschiedenen Stellen des kardiovaskulären Systems kontrolliert. Als Stellglieder der Kreislaufregulation gelten das Herz, glatte Gefäßmuskulatur, autonomes Nervensystem und lokal/intrinsisch wirkende humorale Transmittersubstanzen. Systematisch ist zu unterscheiden zwischen lang- und kurzfristigen bzw. zwischen systemischen und lokalen Regelmechanismen.

Bei den kurzfristigen Regelmechanismen handelt es sich überwiegend um neural gesteuerte vasomotorische Umstellungen, die durch hormonale Einflüsse ergänzt werden, an denen neben Adrenalin und Noradrenalin das verzögert wirkende Adiuretin (ADH) und Angiotensin II beteiligt sind. Die langfristige Regulation des arteriellen Blutdrucks erfolgt vor allem durch Anpassung des Blutvolumens an die jeweilige Kreislaufsituation, in erster Linie durch vasomotorische Reaktionen sowie das Renin-Angiotensin-System [66].

Vermittelt werden die lang- und kurzwirksamen Effekte auf lokaler Ebene durch myogene und metabolische Autoregulation und endothel-assoziierte Vasokonstriktoren. Auf systemischer Ebene gibt es neuronale und humorale Stellglieder, die Steuerung der Volumenregulation erfolgt über metabolische, humorale und nephrogene Systeme, vegetative Innervation an den Gefäßen, Sympathiko- und Parasympathikotonus von Gefäßen, Herz und Nebennieren. Beeinflusst wird die Regulation weiterhin über Reflexwege aus peripheren Meßfühlern, Atem- und Kreislaufzentrum im Hirnstamm und kortikalen Einflüssen.

Als Störfaktor von außen für ein bestehendes Gleichgewicht im Sinne der Regelkreistheorie sind verschiedene Belastungsformen (z.B. körperliche und psychische Belastung, Wärmebelastung) zu sehen [59;66]. Eine weitere veränderbare Größe stellt der Grad der zentralnervösen Aktiviertheit dar, die sogenannte Vigilanz mit den veränderlichen Stadien Wach, Non Rapid Eye Movement (NREM)- und Rapid Eye Movement (REM)-Schlaf [70]. Die autonome Regulation verhält sich vornehmlich im REM-Schlaf unterschiedlich gegenüber dem Wachzustand [5;6]: erhöhter Parasympathikotonus, verminderte Atemantwort auf Hypoxie und Hyperkapnie [58], erhöhte Blutdruck- und Herzfrequenzvariabilität [44].

Coccagna hat bereits im Jahre 1971 ein Absinken des arteriellen Blutdrucks vom Wachzustand bis hin zum Tiefschlaf und den Wiederanstieg im REM-Schlaf beschrieben [12]. Als zusätzliche Störfaktoren der Blutdruckregulation sind Schlafbezogene Atmungsstörungen bekannt, die zur autonomen Dysfunktion [55] mit relevanten nächtlichen Blutdruckanstiegen und -abfällen führen [13].

1.3. Dysfunktion der Kreislaufregulation: Arterielle Hypertonie

1.3.1. Definitionen

Einigkeit herrscht nur bezüglich folgender Aussage: Die arterielle Hypertonie ist durch eine persistierende Erhöhung des arteriellen Blutdrucks gekennzeichnet [21;87], die diagnostischen Kriterien sind innerhalb der Literatur jedoch sehr heterogen.

In den Leitlinien der Deutschen Hypertonie Gesellschaft / der Deutschen Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks findet sich (noch) folgende Einteilung:

	systolisch (mmHg)	Verknüpfung	diastolisch (mmHg)
Milde Hypertonie	140 – 179	und / oder	90 – 104
Mittelschwere Hypertonie	180 – 209	und / oder	105 – 114
Schwere Hypertonie	> 210	und / oder	>= 115
Isolierte systolische Hypertonie	>= 140	und	< 90

Tabelle 1: Einteilung der Hypertonie nach der Blutdruckhöhe (mmHg), Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks [21].

Die Weltgesundheitsorganisation WHO legt in ihren neuen Leitlinien (veröffentlicht im Februar 1999) folgende Grenzwerte fest:

	systolisch (mmHg)	diastolisch (mmHg)
Optimale Werte	<120	<80
Normale Werte	<130	<85
Hochnormale Werte	130 – 139	85 – 89
Hypertonie Grad I (milder Hypertonie)	140 – 159	90 – 99
Untergruppe: Grenzwerthypertonie	140 – 149	90 – 94
Hypertonie Grad II (moderate Hypertonie)	160 – 179	100 – 109
Hypertonie Grad III (schwere Hypertonie)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90
Untergruppe: Grenzwertige isoliert systolische Hypertonie	140 – 149	< 90

Tabelle 2: Definitionen und Klassifikationen der Blutdruckwerte nach der 4. Revision der WHO-Leitlinien zum Management der arteriellen Hypertonie [87].

Neu ist, daß die oberen Grenzwerte deutlich niedriger liegen als vorher und erstmals ein „optimaler Blutdruck“ neben den Normalwerten definiert wird.

1.3.2. Diagnostik der arteriellen Hypertonie

1.3.2.1. Historische Entwicklung

Dem englischen Landpfarrer Stephen Hales (1677-1771) gelang 1733 mit der direkten arteriellen Punktion beim Pferd die Messung des Blutdrucks [77]. Der Druck konnte anhand der Steighöhe des Blutes in einem Glasrohr abgelesen werden. Der arterielle Blutdruck beim Menschen wurde erstmals 1856 durch Faivre gemessen, zwischen 1889 und 1900 beschäftigte sich Potain mit der Messung des Arteriendrucks beim liegenden Kranken; das dabei verwendete Luft-Puls-Manometer konnte jedoch nur den systolischen Blutdruck messen. Den entscheidenden Fortschritt verdanken wir Riva-Rocci, der um 1890 mit Hilfe einer aufblasbaren Gummimanschette und der Palpation der Arteria radialis den systolischen Druck maß, bevor Korotkow 1905 die Methode durch Auskultieren der Strömungsgeräusche über der Arteria brachialis zur Bestimmung des systolischen und diastolischen Blutdrucks modifizierte.

Das nach Korotkow modifizierte Verfahren von Riva-Rocci wird bis heute praktisch unverändert angewandt und ist die gängigste Methode, den Blutdruck zu messen. Dieses Verfahren wird auch Gelegenheits- oder Praxisblutdruckmessung genannt und ist die Grundlage der WHO-Definition der arteriellen Hypertonie [87]. Es ist bis heute Basis von Prävalenz-, Therapie und Mortalitätsstudien [28].

Als Merkmal der sekundären Hypertonieformen (zum Beispiel bei nephrologischen und endokrinologischen Grunderkrankungen) tritt ein invertiertes Blutdruckprofil auf (mit nächtlich höheren Werten als am Tag) bzw. fehlt die physiologische Nachtabsenkung des Blutdrucks (sogenanntes „Non-Dipping“) [16;48;49]. Mit der Einführung der zunächst noch diskontinuierlichen, non-invasiven Blutdruckmessung konnte der Kenntnisstand über das zirkadiane Blutdruckprofil an großen Patientengruppen erweitert werden [7;71]. Die seit langem ansatzweise bekannten Unterschiede im Blutdruckverhalten am Tage und in der Nacht wurden an vielen Patienten nachweisbar [71]. Schon die diskontinuierliche Langzeitblutdruckmessung stellt einen deutlichen Fortschritt gegenüber der „Gelegenheitsblutdruckmessung“ dar, allein zum Nachweis der oben angesprochenen Veränderungen. Daraus und aus

der zusätzlichen Artefaktverminderung (viele Messungen) ergibt sich ein höherer prognostischer Wert.

Eine noch wesentlich höhere zeitliche Auflösung bietet die kontinuierliche Blutdruckmessung, die zunächst allerdings nur als invasive Methode zur Verfügung stand. Die kontinuierliche invasive Blutdruckmessung hat viele physiologische Untersuchungen möglich gemacht, sie wird, was zeitliche Auflösung und Validität der Meßwerte betrifft, heute von keiner anderen Methode übertroffen. Der Nachteil ist ein hoher meßtechnischer Aufwand und die Invasivität mit den damit verbundenen Risiken (Gefäßverletzungen, Hämatombildungen, Nervenläsionen), weshalb diese Methode nur beschränkt eingesetzt werden kann. Dennoch eignet sie sich als Routineverfahren in der Intensivtherapie.

Eine andere Meßmethode mit gleich hoher zeitlicher Auflösung beruht auf einem 1967 patentierten Verfahren von Dr. Jan Peñáz, mit welchem die vollständige Wellenform des arteriellen Blutdruckes am Finger mittels Volumen-Abklemmtechnik gemessen werden kann. Auf der 10. Konferenz für medizinische und biologische Technik in Dresden im Jahre 1973 stellte er das Gerät vor und veröffentlichte eine kurze Zusammenfassung über seine Erfindung [52].

Das Grundprinzip ist folgendes: Wenn das Volumen einer Arterie fixiert wird und diese an ihrem unbelasteten Durchmesser abgeklemmt wird (sie aber nicht kollabiert ist), so ist die Druckdifferenz entlang der Arterienwand (der transmurale Druck) Null – das heißt, der von außen applizierte Druck entspricht genau dem Druck innerhalb des Gefäßes und somit dem arteriellen Blutdruck. Prinzipiell kann der intraarterielle Druck so indirekt durch die Messung des zur Kompression des Gefäßes nötigen äußeren Drucks bestimmt werden. Diese Abklemmung von Arterien ist keine neue Idee [45], die nicht-invasive Abklemmung des Arterienvolumens kann jedoch nur durch Abklemmung des gesamten Fingervolumens erfolgen, und dies war in der Praxis nicht mit hinreichender Genauigkeit möglich [80].

Die neue Idee am Peñáz-Verfahren war, das tatsächliche Arterienvolumen photoelektrisch zu bestimmen und es dann über eine aufpumpbare Manschette (Cuff) mittels eines elektropneumatischen Servosystems auf ein konstantes Niveau abzuklemmen [52].

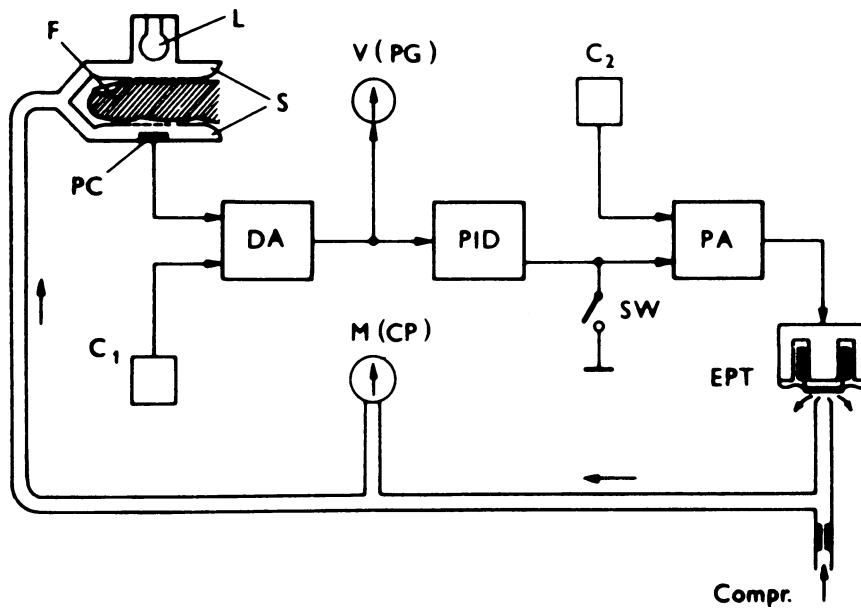


Abbildung 1: Ursprüngliches Blockdiagramm des Verfahrens nach Peñáz.

Die Manschette (S) wird um den Finger (F) fixiert. Die Leuchtdiode (L) strahlt Licht durch den Finger, welches auf die Photodiode (PC) fällt. Der von der Photodiode ermittelte Wert wird permanent mit einem Sollwert (C1) verglichen, über die Verstärkerkette (DA,PID,PA) wird durch ein Proportionalventil (EPT) der Luftdruck in der Manschette permanent so nachreguliert, daß der von der Photodiode (PC) ermittelte Wert immer dem Sollwert (C1) entspricht.

Quelle: Gerard J. Langewouters, TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam [38].

1976 wurde das Peñáz-Gerät von TNO Biomedical in den Niederlanden nachgebaut und im weiteren Verlauf in mehreren Schritten bis zur klinischen Anwendbarkeit fortentwickelt.

Eine entscheidende Schwierigkeit am Peñáz-Verfahren ist die Ermittlung des Sollwertes der Volumenabklemmung, bei dem die Fingerarterien unbelastet sind und der transmurale Druck Null beträgt. Erschwerend kommt hinzu, daß der Sollwert der Volumenabklemmung entsprechend der physiologischen Fingerdurchblutung variiert [83]. Eine befriedigende Lösung dieser Probleme gelang erst mit der Einführung einer Mikroprozessorsteuerung des Gerätes. Damit wurde der Einsatz eines von K. H. Wesseling (TNO Biomedical, Amsterdam, [83]) entwickelten komplexen Sollwert-Algorithmus möglich.

Nach dem Bau von 5 Prototypen [83] konnte ein Seriengerät namens Finapres gefertigt werden, das in den 80-er Jahren eine gewisse Verbreitung erreichte. Die größten Nachteile dieses Systems waren der stationäre Aufbau und das Fehlen der

Erfassung der Fingerposition in Relation zur Herzhöhe (weichen Fingerposition und Herzhöhe voneinander ab, verfälscht die hydrostatische Druckdifferenz [68] die Blutdruckmessung). Eine Weiterentwicklung löste diese Probleme und brachte ein portables Gerät mit einem Druckdifferenzsystem hervor (Portapres 2), das inzwischen neben der direkten arteriellen Blutdruckmessung ein gutes und vor allem nicht-invasives Alternativverfahren darstellt.

1.4. Arterielle Hypertonie und kardiovaskuläre Mortalität

Aufgrund der Zusammenhänge von arterieller Hypertonie und kardiovaskulärer Mortalität und der daraus erwachsenden gesundheitspolitischen Bedeutung sind weltweit Forschungsanstrengungen unternommen worden, um eine prognostische Verbesserung für Patienten mit arterieller Hypertonie zu erreichen. Verstärkt im Interesse steht das zirkadiane Blutdruckprofil, hier gibt es eine ganze Reihe jüngerer Untersuchungen, die eine deutlich stärkere Korrelation des 24-Stunden-Blutdrucks zu Mortalität und Endorganschäden zeigen als Messungen des Gelegenheitsblutdrucks [31;35;42;85].

Sicher ist, daß die für die Gelegenheitsblutdruckmessung erstellten Grenzwerte nicht ohne Modifikation auf Langzeit-Blutdruckmessungen übertragen werden können, da die gemittelten Drücke in der Langzeit-Messung im direkten Vergleich deutlich niedrigere Werte zeigen.

Baumgart 1991 [7]	n = 152	Gelegenheitsmessung 140/90 mmHg entspricht Langzeit-Mittelwert 135/80 mmHg; Gelegenheitsmessung 160/95 mmHg entspricht 146/87 mmHg
Mancia et al 1993 [43]	n = 1438	Gelegenheitsmessung 140/90 mmHg entspricht Langzeit-Mittelwert 120-130/75-81 mmHg.
Staessen JA et al 1991 [71]	(n = 3476) Meta-Analyse aus 23 Studien	Langzeitblutdruck bei Normotensiven: Mittlerer 24-h-Blutdruck 118/72 mmHg, mittlerer Tag- Blutdruck 123/76 mmHg, mittlerer Nacht-Blutdruck 106/64 mmHg.

Tabelle 3: Gelegenheitsmessung und Langzeitblutdruckmessung im Vergleich

Eine besondere Form nächtlicher repetitiver Blutdruckanstiege läßt sich beim Krankheitsbild der obstruktiven Schlafapnoe beobachten [86]. Es liegt die Vermutung nahe, daß bei einer relevanten Anzahl von Patienten der mittleren Altersgruppe mit Bluthochdruck die Erkrankung ihre pathogenetischen Wurzeln in Schlafbezogenen Atmungsstörungen und damit im Schlaf hat. Nachdem schon sehr früh ein kausaler Zusammenhang von arterieller Hypertonie und Schlafbezogenen Atmungsstörungen angenommen wurde [54] konnte in jüngster Zeit - nicht zuletzt durch Arbeiten aus dem Marburger Schlaflabor - belegt werden, daß Schlafbezogene Atmungsstörungen einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie darstellen [26;39;53;90].

1.5. Der Nachtschlaf

1.5.1. Die Untersuchung des Schlafs

In der Geschichte war der Schlaf Gegenstand von Kunst, Literatur, Philosophie, psychologischen, physiologischen und sozialen Untersuchungen [15]. Es gibt eine enorme Variationsbreite in den individuellen Schlafgewohnheiten des Menschen. Speziell in der Kindheit, aber auch noch bei Erwachsenen ist das Einschlafen und Erhalten des Schlafes mit Ritualen verbunden. Im allgemeinen benötigen die meisten Menschen für einen normalen Schlaf Ruhe, Dunkelheit oder gedämpftes Licht und die Möglichkeit, sich komfortabel und sicher zu entspannen. Komplexität und Tempo des heutigen Lebens führen bei vielen Menschen zu Verhaltensweisen, die einem normalen Schlafrhythmus und Schlaf entgegenstehen. Schon ungewohnte Umgebung, z. B. ein Hotelzimmer oder auch Krankenhaus, Streß oder die Einnahme von zentralnervös wirksamen Substanzen wie Coffein oder Alkohol können den Schlaf stören [15].

Viele Beobachtungen sind über den Schlaf gemacht worden, aber die Natur und Struktur des Schlafs ließ sich erst mittels elektrophysiologischer Registrierungen genauer klären. Nur mit dieser Technik sind die Schlafarchitektur und andere Variablen wie Weck- und Wachreaktionen (Arousals) meßbar.

1936 zeigten Loomis et al. [40], daß Schlaf kein einfacher stabiler Zustand ist, sondern einem zyklischen Muster von verschiedenen Schlafstadien folgt, die durch wechselnde Muster im EEG erkannt werden können. Loomis und Mitarbeiter beschrieben anhand ihrer Analysen die Schlafstadien A, B, C, D und E. Aserinsky und Kleitman beschrieben 1953 wiederkehrende Perioden von schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements) während des Schlafs [6].

Sie konnten zeigen, daß die Phasen mit den schnellen Augenbewegungen häufig mit der Fähigkeit, Träume zu erinnern, verbunden waren. Während dieser Perioden traten im EEG „irreguläre Frequenzen“ niedriger Amplitude auf.

Durch die Ableitung weiterer autonomer Funktionen konnte gezeigt werden, daß neben den EEG-Veränderungen auch die Atemfrequenz zunahm und der Blutdruck von den leichteren Schlafstadien bis hin zum REM-Schlaf konstant abfiel [12].

In weiteren Studien [20] bemühte man sich um eine Vereinfachung des von Loomis und Mitarbeitern aufgestellten Systems der Schlafstadien. Der Bericht des Komitees des „UCLA (University of California, Los Angeles) Brain Information Service“ führte zur Entwicklung eines universell einsetzbaren Terminologie- und Scoring-Systems für Schlafforscher. Der Report wurde 1968 veröffentlicht [61] und differenziert die Schlafstadien Non REM 1,2,3,4 und den REM-Schlaf, und stellt bis heute den internationalen Standard in der Schlafmedizin dar.

1.5.2. Die Schlafstadien

Bei Erwachsenen und Kindern über 3-4 Jahre wird der normale Schlaf unterteilt in NREM (Non-Rapid Eye Movement) und REM (Rapid Eye Movement)-Schlaf. Der NREM-Schlaf kann weiter in die Schlafstadien 1,2,3 und 4 unterteilt werden, wobei die Schlafstadien 1 und 2 als Leichtschlaf und die Schlafstadien 3 und 4 als Tiefschlaf bezeichnet werden.

In den Schlafstadien 1 und 2 findet man im EEG zumeist schnelle Frequenzen mit geringer Amplitude, in den Schlafstadien 3 und 4 (auch als Slow-Wave-Sleep bezeichnet) vermehrt langsame Frequenzen mit hoher Amplitude.

1.5.3. Der normale Schlaf

Der Schlaf beginnt beim Gesunden mit NREM-Schlaf. Es treten zunächst die Stadien NREM1 und NREM2 (Leichtschlaf) auf, danach die Stadien NREM3 und NREM4 (Tiefschlaf), gefolgt von REM-Schlaf. Nach der ersten REM-Schlafphase, die 70-90 Minuten nach Schlafbeginn auftritt, endet der erste Schlafzyklus. Im weiteren Verlauf des Nachtschlafs folgen 3-4 weitere Zyklen, wobei die Tiefschlafstadien 3 und 4 in der ersten Nachthälfte dominieren und in der zweiten Nachthälfte kaum mehr vorhanden sind; während der REM-Schlaf im Lauf der Nacht zunimmt und seinen größten Anteil üblicherweise im letzten Drittel des Nachtschlafs hat.

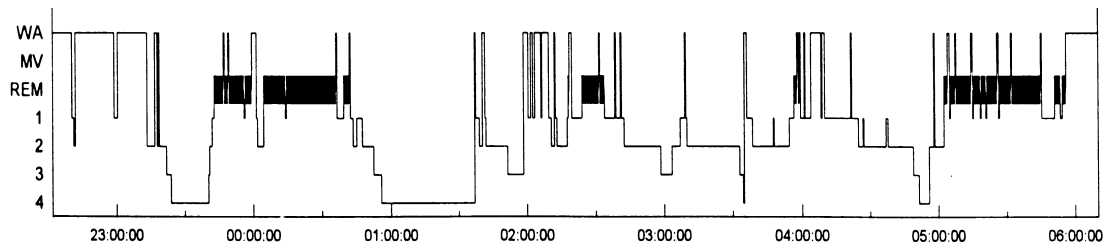


Abbildung 2: Hypnogramm eines Probanden im Schlaflabor.

Die Ordinate zeigt die Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales [61] (WA = Wach, REM = REM-Schlaf, 1 = Non-REM1, 2 = Non-REM2, 3 = Non-REM3, 4 = Non-REM4), die Abszisse die Uhrzeit.

Gut zu erkennen sind das erste Auftreten einer REM-Schlafphase nach der ersten Tiefschlafphase (Stadien 3 und 4) und die zeitliche Dominanz des Tiefschlafs in der ersten Nachthälfte. Die den Schlaf unterbrechenden häufigen Wachphasen lassen sich oft bei noch nicht an die ungewohnte Umgebung des Schlaflabors adaptierten Probanden nachweisen.

Die prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstadien bewegt sich bei gesunden Erwachsenen und ungestörtem Schlaf in relativ festen Grenzen.

Schlafstadium	Prozentualer Anteil an der Gesamtschlafzeit		
NREM 1	2 – 5%		
NREM 2	45 – 55%		
NREM 3	3 – 8%	NREM 3 und 4:	13 – 23%
NREM 4	10 – 15%		
REM	20 – 25%		

Tabelle 4: Prozentuale Verteilung der Schlafstadien nach Rechtschaffen & Kales bei jungen, gesunden Erwachsenen (nach R. Cooper [15])

1.5.4. Störungen des Schlafs

Die American Sleep Disorders Association (ASDA) hat eine internationale Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD) erstellt [2], in der Schlafstörungen in die 4 Kategorien Dyssomnien, Parasomnien, Schlafstörungen bei körperlichen/psychiatrischen Erkrankungen und „Vorgeschlagene Schlafstörungen“ eingeteilt werden. Zu den Dyssomnien zählen die intrinsischen Schlafstörungen (z.B. Narkolepsie, obstruktives und zentrales Schlafapnoesyndrom, periodische Bewegung der Gliedmaßen (PLM), Restless-Legs-Syndrom), die extrinsischen Schlafstörungen (z.B. inadäquate Schlafhygiene, umweltbedingte Schlafstörungen) und die Störungen des zirkadianen Schlafrhythmus, zum Beispiel Schlafstörungen bei Schichtarbeit oder Zeitonenwechsel.

Zur zweiten Kategorie, den Parasomnien (Störungen die beim Erwachen, partiellen Erwachen oder Schlafstadienwechsel auftreten), gehören die Aufwachstörungen (Arousal-Störungen) wie das Schlafwandeln oder die Nachtangst (Pavor nocturnus), die Störungen des Schlaf-Wach-Übergangs wie Schlafstörungen durch rhythmische Bewegungen, die REM-Schlaf-assoziierten Parasomnien wie Alpträume und die anderen Parasomnien wie die Enuresis nocturna. Allein mehr als 80 Krankheitsbilder behandelt der ICSD, daran ist zu ermesen, wie vielfältig der normale Schlaf gestört sein kann.

1.5.4.1. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Die zu den Dyssomnien zählenden Schlafbezogenen Atmungsstörungen werden unter pathogenetischen Aspekten eingeteilt in primäre und sekundäre, sowie in solche mit und ohne Obstruktion der oberen Atemwege:

1. Schlafbezogene Atmungsstörungen ohne Obstruktion der oberen Atemwege

- 1.1 zentrale Schlafapnoe
- 1.2 primär alveoläre Hypoventilation
- 1.3 sekundäre alveoläre Hypoventilation
- 1.4 asynchrone Atmung

2. Schlafbezogene Atmungsstörungen mit Obstruktion der oberen Atemwege

- 2.1 partielle Obstruktionen (Schnarchen, Hypopnoe)
- 2.2 komplette Obstruktion (obstruktive und gemischte Apnoe)

Für eine sichere Beurteilung der nächtlichen Atmung ist eine mehrkanalige Registrierung der Atmungsparameter nötig. Zur Einschätzung der Relevanz auftretender Schlafbezogener Atmungsstörungen ist die Aufzeichnung von Schlaf- und Kreislaufparametern nötig.

Die Atmungsregulation, der Atemantrieb und der Muskeltonus verändern sich vom Wachzustand zum Schlaf und zeigen schlafstadienabhängige Unterschiede [11;24].

1.5.4.1.1. Obstruktive Schlafbezogene Atmungsstörungen

Die obstruktiven Atmungsstörungen sind die häufigste Schlafbezogene Atmungsstörung. Die Prävalenz wird je nach untersuchter Patientengruppe (abhängig von Geschlecht, Alter, Gewicht) und Definition der Schlafbezogenen Atmungsstörungen mit 2% bis 40% angegeben [56;57;62;89].

Bei allen Formen obstruktiver Atmungsstörungen kommt es im Einschlafprozeß durch die allgemeine Tonusabnahme der quergestreiften Muskulatur zu einer Erschlaffung der muskulären Pharynxwände. Der kollabierende Bereich liegt zwischen dem Naso- und Hypopharynx. Neben der nicht ausreichenden

Muskeltonisierung können neben einer anatomisch pharyngealen Enge in geringerem Maße auch hyperplastische Teile des weichen Gaumens und Tonsillen sowie eine stark vergrößerte Zunge zu einer pharyngealen Verlegung beitragen.

Die pharyngeale Obstruktion kann durch eine Anhebung des Vigilanzniveaus (Arousal) und des damit erhöhten Muskeltonus aufgehoben werden. Obstruktive Atmungsstörungen verursachen durch diese repetetive Weck- und Wachreaktionen eine Fragmentierung des Schlafes. Der Erholungswert des nächtlichen Schlafes wird damit reduziert oder gar aufgehoben. Daraus resultiert eine verminderte Leistungsfähigkeit am Tage bis hin zu einer ausgeprägten Tagesschläfrigkeit. Im Rahmen der nächtlichen pharyngealen Obstruktionen kommt es zu repetetiven Blutdruckanstiegen [86], die Absenkung des nächtlichen Blutdrucks und Entlastung des Herz-Kreislaufsystems ist nicht mehr gewährleistet.

1.5.4.1.2. Obstruktive und gemischte Schlafapnoe

Als Apnoe wird ein Sistieren des oronasalen Flusses über eine Dauer von mindestens 10 Sekunden bezeichnet. Obstruktiv wird eine Apnoe bezeichnet, wenn es zu einer Verlegung der Atemwege oberhalb des Larynx im Schlaf kommt. Als gemischt wird eine Apnoe bezeichnet, wenn einem zentralen Apnoeanteil ein obstruktiver Anteil folgt.

1.5.4.1.3. Partielle Obstruktionen (Schnarchen, Hypopnoe)

Schnarchen ist ein im Schlaf überwiegend inspiratorisch auftretendes Geräusch, das durch Schwingungen des Gaumensegels und der lateralen Pharynxwände verursacht wird. Beim Schnarchen ist die pharyngeale Obstruktion nicht komplett, so daß es zu einer Verminderung des Atemflusses kommt, was entweder durch vermehrte Atmungsanstrengungen kompensiert wird oder zu Störungen der Blutgashomöostase führt bzw. eine Arousalreaktion auslöst.

Die obstruktive Hypopnoe ist die ausgeprägteste Form des obstruktiven Schnarchens. Eine international einheitliche Definition besteht nicht. Im Schlaflabor der Universität Marburg wird (in Anlehnung an die von Block getroffene und meistbenutzte

Definition [8]) eine obstruktive Hypopnoe als eine Reduktion des Atemflusses um mehr als 50% der Normalatmung mit einer Dauer von mindestens 10 Sekunden und einem damit einhergehenden Sauerstoffsättigungsabfall um mindestens 4 Prozentpunkte aufgefaßt.

Zwischen obstruktivem Schnarchen, obstruktiver Hypopnoe und obstruktiver Apnoe besteht kein qualitativer Unterschied, da allen gemeinsam die Obstruktion der oberen Atemwege als Pathomechanismus zugrunde liegt. Die Auswirkungen auf Blutdruck, Herzfrequenz, Schlaf und Tagesbefindlichkeit sind vergleichbar.

1.5.5. Therapie obstruktiver Schlafbezogener Atmungsstörungen

Nachdem schwere obstruktive Schlafbezogene Atmungsstörungen lange Zeit nur mittels der Tracheotomie therapiert werden konnten (auch heute durchaus noch eine Therapiemöglichkeit, wenn alle anderen Therapien versagen), gelang Collin Sullivan 1981 die Beseitigung von obstruktiven Schlafbezogenen Atmungsstörungen mittels der Applikation von kontinuierlichem positivem Druck über die Nase [75]. Diese nCPAP (nasal Continuous Positive Airway Pressure)-Therapie ist bis heute die Therapie der Wahl, auch wenn für ausgewählte Patientengruppen eine operative Korrektur des Gesichtsschädels in Frage kommt [14] und es Versuche gibt, die oberen Atemwege mittels Schrittmachersystemen für den M. hypoglossus offenzuhalten.

1.5.6. Hormonelle, nervale und hämodynamische Effekte bei obstruktiven Schlafbezogenen Atmungsstörungen

Wie erwähnt, liegt bei der Mehrzahl der Patienten mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen als Pathomechanismus eine partielle oder komplette Obstruktion der oberen Atemwege im Schlaf vor. Die Folge sind obstruktives Schnarchen, Hypopnoen und Apnoen, die wiederum zur Abnahme des Sauerstoffgehaltes im Blut und zu erhöhten intrathorakalen Druckschwankungen mit Spitzendrücken bis -60 cm H₂O führen [41]. Eine zentralnervöse Aktivierungsreaktion (Arousal) beendet die

Apnoen oder Hypopnoen, stört jedoch die physiologische Schlafstruktur und führt zur Schlafragmentation. Mit der zentralnervösen Aktivierungsreaktion lassen sich postapnoisch ein erhöhter Sympathikotonus und ein Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck nachweisen [69;91].

Neben den kurzfristigen Aktivierungen im Rahmen der Atmungsstörungen gibt es langfristige Veränderungen. So zeigen Untersuchungen bei Patienten mit ausgeprägter Schlafapnoe eine Veränderung der pulsatilen Sekretionsmuster innerhalb des Renin-Angiotensin-Systems und des natriuretischen Peptids, einem Hormon der Volumenhomöostase [36]. Diese Veränderungen zeigen sich unter nCPAP reversibel, die Nykturie als häufiges Symptom tritt nicht mehr auf [36].

Alle diese Veränderungen tragen wahrscheinlich zur dauerhaften Erhöhung auch des 24-Stunden-Blutdrucks bei Patienten mit obstruktiven Schlafbezogenen Atmungsstörungen bei; die genauen Mechanismen für die dauerhafte Blutdruckerhöhung sind jedoch noch unklar [86]. Wie erwähnt, ist inzwischen zumindest gut belegt, daß obstruktive Schlafbezogene Atmungsstörungen einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie darstellen [26;39;53;90]. Bis heute gibt es aber in keiner kontrollierten und randomisierten Studie den Nachweis, daß eine nCPAP-Therapie obstruktiver Schlafbezogener Atmungsstörungen den Blutdruck verbessert.

Dies liegt möglicherweise an den Besonderheiten der Blutdruckmessung an sich.

1.6. Blutdruckmessung während des Nachtschlafs

Angesichts der Zunahme von diskontinuierlichen Langzeit-Blutdruckmessungen und der lebhaften Diskussion um das Langzeit-Blutdruckprofil und krankheitsassoziierten Veränderungen desselben stellt sich natürlich die Frage, ob die verwendeten Systeme wirklich im besonderen physiologischen Zustand „Schlaf“ den Blutdruck valide messen oder ob die Schlafstruktur und damit möglicherweise auch der Blutdruck selber durch die Blutdruckmessung verändert werden. Wie später noch ausführlich diskutiert wird, gibt es gute Hinweise darauf, daß der Schlaf durch die üblichen ambulanten Langzeit-Blutdruckmeßverfahren erheblich verändert wird

[18;19;22;29;67], da es durch die Blutdruckmessung zu Weck- und Arousalreaktionen kommt [18;22;29] und sich dadurch der Blutdruck verändert und somit „falsch“ gemessen wird [18;29].

Diese Probleme lassen sich möglicherweise durch das nicht-invasive Peñáz-Verfahren lösen, welches eine hohe zeitliche Auflösung ermöglicht. Unklar war bisher, inwieweit es Arousalreaktionen und darüber Blutdruckveränderungen auszulösen kann.

Bisher ist nur eine Untersuchung der Schlafqualität unter Messung des Blutdrucks mittels des Peñáz-Verfahrens veröffentlicht worden [79], wobei noch das heute nicht mehr erhältliche Finapres-Gerät benutzt wurde und wichtige Parameter wie Arousalreaktionen nicht berücksichtigt wurden. Für das verbesserte Portapres-Nachfolgegerät gibt es keine Daten in der Literatur, was den Effekt der Blutdruckmessung auf den Schlaf betrifft. Das Gerät unterscheidet sich in einigen entscheidenden Aspekten vom Finapres-Gerät. Es werden zum Beispiel Cuffs an zwei Finger angelegt, zwischen den Cuffs wird nach einem programmierbaren Zeitintervall automatisch gewechselt. Da die Störung des Schlafs bei den üblichen ambulanten Verfahren hauptsächlich durch das Aufblasen der Blutdruckmanschette und das damit verbundene Druckgefühl bedingt ist [22], sind alleine durch den automatischen Cuff-Wechsel Störungen des Schlafs denkbar (aber bisher nicht untersucht); der elektronische Cuff-Wechsel hat andererseits den Vorteil, daß es nicht nach einiger ununterbrochenen Meßzeit zu schmerzhaften Mißempfindungen im Finger kommt, wie beim Finapres-Gerät beschrieben [38].

2. Fragestellung

Die Bedeutung der Hypertonie als Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen ist ebenso gesichert wie die Mortalitätsenkung durch eine antihypertensive Therapie [14;28;87]. Zur Diagnostik – insbesondere wenn der Verdacht auf eine sekundäre Hypertonieform besteht – werden zunehmend diskontinuierlich messende Langzeitblutdruckmeßverfahren empfohlen und auch eingesetzt [31;35;42;85].

Seit einiger Zeit finden die hämodynamischen Auswirkungen von Schlafbezogenen Atmungsstörungen, insbesondere als Ursache einer arteriellen Hypertonie, ebenso wie der Einfluß der nicht-invasiven Beatmungstherapie auf den Bluthochdruck zunehmend Beachtung.

Zur Untersuchung und Klärung dieser Fragen müssen Blutdruckmeßverfahren eingesetzt werden, die einerseits wegen der sehr kurzfristigen hämodynamischen Veränderungen eine hohe zeitliche Auflösung haben, andererseits aber wenig bis nicht invasiv sind. Außerdem darf das Blutdruckmeßverfahren möglichst den Schlaf nicht stören. Für die üblichen automatischen ambulanten Blutdruckmeßverfahren sind ausgeprägte Störungen des Schlafs (und auch dadurch bedingte Veränderungen des Blutdrucks selber) gezeigt worden [18;29].

Eine Möglichkeit für nicht-invasive Blutdruckuntersuchungen mit hoher zeitlicher Auflösung ist die fingerplethysmographische Messung mit dem Portapres-Gerät der Firma TNO Biomedical (Amsterdam). Für dieses Verfahren liegen im Gegensatz zu den automatischen ambulanten Blutdruckmonitoren keine Daten zur Veränderung des Schlafs und der Schlafstruktur unter der Blutdruckmessung vor.

Die vorliegende Untersuchung soll die Frage klären, ob die Portapres-Blutdruckmessung:

1. zu einer vermehrten Anzahl von Weckreaktionen im Vergleich zu einer Meßnacht ohne Blutdruckmessung führt
2. die Gesamtschlafdauer und die Schlafstadienverteilung beeinflusst
3. die Schlafeffizienz beeinträchtigt
4. einen Einfluß auf die Schlaflatenz ausübt.

Die erhobenen Ergebnisse werden mit den in der Literatur angegebenen Ergebnissen für automatische ambulante Blutdruckmonitore verglichen und bewertet.

Die Fragestellung wird an 12 Patienten mit behandelten Schlafbezogenen Atmungsstörungen untersucht.

Abbildung 3: Ablaufschema der Untersuchung.

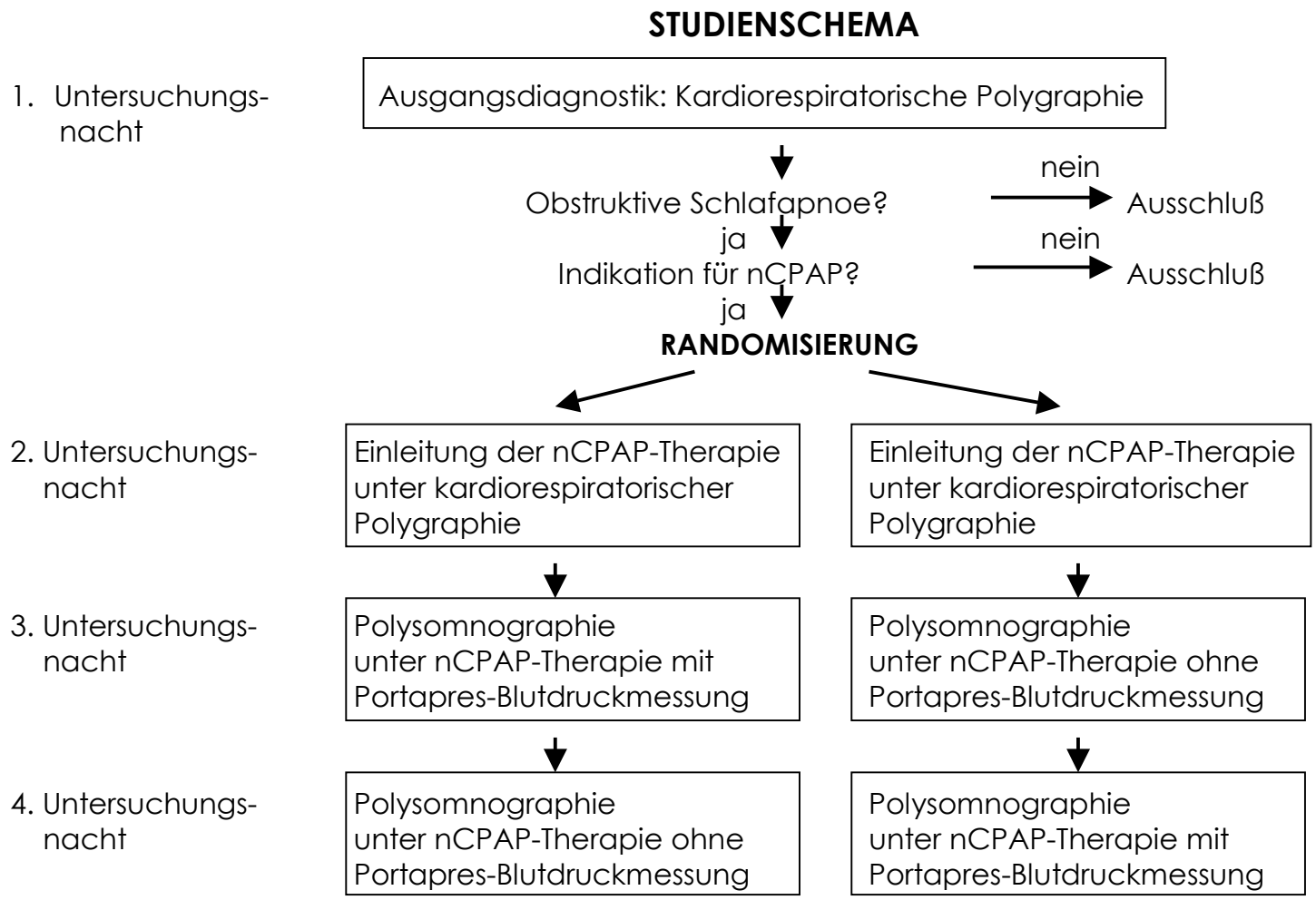


Abbildung 3 zeigt das Studienschema. In der Ausgangsuntersuchung (Untersuchungsnacht 1) erfolgte eine diagnostische kardiorespiratorische Polygraphie. Falls dabei obstruktive Schlafbezogene Atmungsstörungen festgestellt wurden und eine nCPAP-Therapie bei einem RDI > 20/h (RDI = Respiratory Disturbance Index, Anzahl der Schlafbezogenen Atmungsstörungen pro Stunde Schlafzeit) indiziert war, erfolgte die Randomisierung in einen der beiden Studienarme. In beiden Studienarmen erfolgte in der 2. Untersuchungsnacht die Einleitung einer nCPAP-Therapie unter kardiorespiratorischer Polygraphie. Im linken Studienarm erfolgte in der 3. Untersuchungsnacht eine Polysomnographie unter nCPAP-Therapie mit einer nicht-invasiven Langzeit-Blutdruckmessung mittels Portapres 2, in der 4. Untersuchungsnacht eine Polysomnographie unter nCPAP-Therapie ohne Langzeit-Blutdruckmessung. Im rechten Studienarm erfolgten die 3. und 4. Untersuchungsnacht in umgekehrter Reihenfolge: die Polysomnographie unter nCPAP-Therapie mit Portapres 2 - Langzeitblutdruckmessung in der 4. Untersuchungsnacht.

Für die Beurteilung des Schlafs und der Schlafstruktur wurden die 3. und 4. Untersuchungsnacht ausgewertet und die Ergebnisse mit und ohne Langzeitblutdruckmessung verglichen. Durch das Cross-over Design wurde ein Effekt auf die Daten durch Verbesserung der Schlafstruktur in der vierten Nacht (Gewöhnung an die Laborbedingungen, eine Nacht längere Therapie der Atmungsstörungen mittels nCPAP) vermieden.

3.1. Patienteneinschleusung

In der Zeit von Oktober bis Dezember 1997 wurden 12 Patienten, die zur Routinediagnostik bei Verdacht auf Schlafbezogene Atmungsstörungen im Schlaflabor der Medizinischen Poliklinik des Universitäts-Klinikums Marburg vorstellig wurden, in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden von niedergelassenen Ärzten, anderen Krankenhäusern oder Abteilungen oder aus der Spezialambulanz Schlafbezogene Atmungsstörungen mit einer positiven Schlafapnoescreening-Untersuchung und der Verdachtsdiagnose eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms zur stationären Diagnostik im Schlaflabor der Medizinischen

Poliklinik des Zentrums für Innere Medizin der Universitätsklinik Marburg vorgestellt. Die Untersuchung begann mit einer standardisierten Anamnese bezüglich der Symptomatik Schlafbezogener Atmungsstörungen (Schnarchen, fremdanamnestisch bekannte Atemstillstände, Tagesschläfrigkeit) und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Hypertonie, Herzinsuffizienz). Eine internistische körperliche Untersuchung mit einer Blutdruckmessung nach Riva-Rocci in körperlicher Ruhe (WHO-Kriterien [87]) und folgende Diagnostik wurden durchgeführt:

- Laborstatus, einschließlich Differentialblutbild und Proteinelektrophorese,
- Schilddrüsendiagnostik (TSH basal, fT3, fT4),
- Ruhe-Elektrokardiogramm (Ruhe-EKG),
- Langzeit-EKG mit Wach- und Schlafphasen,
- HNO-Konsil zur Beurteilung der nasalen und oropharyngealen Anatomie.

Die zuvor durchgeführte ambulante Screeninguntersuchung wurde mit tragbaren Registriersystemen durchgeführt, die üblicherweise die Parameter Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung (Pulsoximetrie), Schnarchgeräusch (Larynxmikrofon) und meist noch die Körperlage aufzeichnen.

3.1.1. Einschlußkriterien

Es wurden Patienten beiderlei Geschlechts mit einem Alter zwischen 18 und 75 Jahren eingeschleust, bei denen die Anamnese und die ambulant durchgeführten Screeninguntersuchungen den Verdacht auf eine unbehandelte Schlafbezogene Atmungsstörung ergaben.

3.1.2. Ausschlußkriterien

- Schwere, maligne oder komplizierte Hypertonie (Blutdruck systolisch ≥ 180 mmHg und/oder Blutdruck diastolisch ≥ 110 mmHg).
- Manifester Lungenhochdruck, manifestes Pickwick-Syndrom.
- AV-Blockierungen II. oder III. Grades.
- Instabile Angina pectoris.
- Manifeste Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) oder anamnestisch Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) in den letzten 6 Monaten.
- Klinisch signifikante respiratorische, gastrointestinale, neurologische, hämatologische oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, ausgenommen Hypertonie und Schlafapnoe.
- Klinisch relevante Leber- und Nierenerkrankung.
- Klinisch relevante zerebrovaskuläre Erkrankung.
- Klinisch relevante Stoffwechsel- oder endokrinologische Erkrankungen, ausgenommen gut eingestellter Diabetes mellitus.
- Bekanntes oder zu vermutetes Raynaud-Syndrom.
- Drogen- und Alkoholabusus.
- Anamnestisch Insomnie nach den ICSD –Kriterien [2].
- Arbeit im Schichtdienst in den letzten 3 Monaten vor der Untersuchung.
- Dauerhafte Schlafmedikation in den letzten 12 Monaten vor der Untersuchung.

3.2. Stationäre Untersuchungsphase

Die Studie begann mit einer diagnostischen Schlaflabor-Untersuchung (diagnostische kardiorespiratorisch Polygraphie). Die polygraphische Messung begann ca. 3 Stunden vor dem üblichen Schlafbeginn des Patienten. Der Patient fand sich im Schlaflabor ein, dort wurden die folgenden Messungen vorbereitet.

3.2.1. Ableitung der Polygraphieparameter

Augenbewegungen wurden mit zwei Elektrookulogrammen (EOG) (Ableitung 0,5 cm ober- und unterhalb des Epikantus lateralis gegen A1, Zeitkonstante $\geq 0,3$ sec., Filter bei 30 Hz. Verstärkung 5 $\mu\text{V}/\text{mm}$) registriert, Bewegungen der Beine mit einem Elektromyogramm (EMG) mit Elektroden jeweils am Musculus tibialis unterhalb des Fibulaköpfchens (Summenableitung des „EMG Bein“), Zeitkonstante $\leq 0,1$ sec, Filter: ≥ 100 Hz, Verstärkung größer 2 $\mu\text{V}/\text{mm}$). Der Luftfluß wurde an Mund und Nase mittels Thermistor registriert, die Atmungsanstrengungen über thorakale und abdominale Atmungsexkursionen mittels Induktionsplethysmographie (Atemgurte) erfaßt, Schnarchgeräusche wurden mit einem Larynxmikrofon aufgezeichnet, und über die Pulsoximetrie wurde die arterielle Sauerstoffsättigung kontinuierlich ermittelt.

3.2.2. Aufzeichnung

Die noch analogen Meßwerte der Schlaf- und Atmungsparameter wurden mittels als PC-Karten ausgeführten A/D-Wandlern digitalisiert und mittels der Schlaflabor-eigenen Software „TOPAS, Version 3.01“ bei einer Samplingfrequenz von 100 Hz gespeichert. Die erhaltenen Dateien wurden zur weiteren Auswertung in das Format des SIDAS-GS-Systems (Fa. Stimmotron) konvertiert.

Nach erfolgter Auswertung und der Entscheidung, ob eine obstruktive Schlafapnoe in einer für eine nCPAP-Therapie indizierten Ausprägung vorlag, erfolgte der Ausschluß aus der Studie (keine obstruktive Schlafapnoe bzw. nCPAP-Therapie nicht

indiziert) oder die Einteilung in einen der beiden Studienarme nach der Randomisierungsliste. Nachdem die Patienten über das weitere Vorgehen aufgeklärt und schon tagsüber mit der Funktion der nCPAP-Geräte vertraut gemacht worden waren, erfolgte in der zweiten Untersuchungsnacht die Einleitung der nCPAP-Therapie.

3.3. Einleitung der nCPAP-Therapie unter kardiorespiratorischer Polygraphie

Die Atmungsaufzeichnung erfolgte wie bei der diagnostischen Polygraphie, jedoch wurde anstelle des Luftflusses an Mund und Nase der Beatmungsdruck an der Nasenmaske mittels eines per Sauerstoffschlauch mit einem entsprechenden Auslaß an der Maske verbundenen Piezo-Drucksensors gemessen.

Die nCPAP-Therapie wurde mit einem Beatmungsdruck von 5 cm H₂O gestartet. Der Beatmungsdruck wurde unter ständiger Überwachung und Beurteilung der Atmungsaufzeichnung nach den unten genannten Kriterien so eingeregelt, daß keine gravierenden obstruktiven und zentralen Atmungsstörungen auftraten (RDI, Respiratory Disturbance Index deutlich < 10/h).

3.4. 3. und 4. Untersuchungsnacht

Im linken Studienarm erfolgte in der 3. Untersuchungsnacht eine Polysomnographie unter einer jetzt optimal eingestellten nCPAP-Therapie. Zusätzlich erfolgte in der 3. Untersuchungsnacht die Langzeit-Blutdruckmessung mittels des Portapres 2-Gerätes. In der 4. Untersuchungsnacht erfolgte eine Polysomnographie, wie oben beschrieben, ohne Langzeit-Blutdruckmessung.

Im rechten Studienarm erfolgten die Untersuchungs Nächte 3 und 4 gegenüber dem linken Studienarm in umgekehrter Reihenfolge.

3.4.1. Ableitung der Polysomnographieparameter

Der Schlaf wurde gemäß den Ableitevorschriften von Rechtschaffen und Kales [61] mit den elektrophysiologischen Ableitungen von zwei Elektroenzephalogrammen (EEG) (abgeleitet wurden C_3-A_2 und C_z-O_2 , Zeitkonstante 0,3 sec, Filter bei 70 Hz. Verstärkung 5 $\mu\text{V}/\text{mm}$, vier Elektroden gleichen Typs (Gold oder Silberchlorid)), zwei Elektrokulogrammen (EOG) (Ableitung 0,5 cm ober- und unterhalb des Epikantus lateralis gegen A1, Zeitkonstante $\geq 0,3$ sec., Filter bei 30 Hz. Verstärkung 5 $\mu\text{V}/\text{mm}$), zwei Elektromyogrammen (EMG) (zwei Elektroden submental (EMG Kinn) sowie zwei Elektroden jeweils am Musculus tibialis unterhalb des Fibulaköpfchens (Summenableitung des „EMG Bein“), Zeitkonstante $\leq 0,1$ sec, Filter: ≥ 100 Hz, Verstärkung größer 2 $\mu\text{V}/\text{mm}$) gemessen.

Der Beatmungsdruck des nCPAP-Gerätes wurde an der Nasenmaske mittels eines per Sauerstoffschlauch mit einem entsprechenden Auslaß an der Maske verbundenen Piezo-Drucksensors gemessen. Die Atmungsanstrengungen wurden über thorakale und abdominale Atmungsexkursionen mittels Induktionsplethysmographie (Atemgurte) erfaßt, Schnarchgeräusche wurden mit einem Larynxmikrofon aufgezeichnet und über die Pulsoximetrie wurde die arterielle Sauerstoffsättigung kontinuierlich ermittelt.

3.5. Langzeit-Blutdruckmessung mit dem Portapres 2-System

In der Untersuchungsnacht, in der die Langzeit-Blutdruckmessung vorgesehen war, wurde das Portapres 2-System vor Beginn der Polysomnographie angelegt. Der Gürtel, der die Steuerungselektronik einschließlich des Prozessors, der 10 Mbyte Speicherkarte (Flash-Card) und die Pumpeneinheit zur Erzeugung des Luftdrucks für die Volumenabklemmung enthält, wurde dem Patienten nicht wie für portable Untersuchungen angelegt, sondern der besseren Bequemlichkeit wegen auf einem Infusionsständer neben dem Patienten aufgebaut. Das „patient frontend unit“, an das die Meßcuffs angeschlossen werden, wurde mittels Klettband am linken Handgelenk des Patienten befestigt. Der Zentralsensor des Höhenkorrektursystems wurde mittels Pflasters lateral im 5. Intercostalraum links an der Thoraxwand angebracht, wobei der Sensor in einem Abstand von der vorderen Thoraxwand fixiert wurde, der 2/5 des

Abstandes vordere-hintere Thoraxwand betrug. Die Meßcuffs wurden zwischen den Articulatio interphalangealis proximalis und Articulatio interphalangealis distalis um die Mittelfinger und Ringfinger der linken Hand plaziert. Nachdem ein Abgleich des Höhenkorrektursystems [38] erfolgt war, wurde der distale Sensor des Höhenausgleichssystems an einem der Meßcuffs fixiert. Nachdem die Programmierung für das Wechseln der Meßcuffs auf stündliche Werte abgeschlossen worden war, begann die Messung mit der Ausgabe des 0-200 mmHg Kalibrationssignals. Beendet wurde die Messung morgens gegen 06.00 Uhr, nachdem der Patient aufgewacht war bzw. geweckt worden war.

Aufgezeichnet wurde der Blutdruck sowohl auf den Computersystemen des Schlafmedizinischen Labors (Marburg-spezifisches Aufzeichnungsprogramm TOPAS 3.01 von Ralf Otto), das die kompletten Polysomnographiedaten mit einer Samplingfrequenz von 100 Hz aufnahm, als auch auf der Speicherkarte des PortaPres-Gerätes selber.

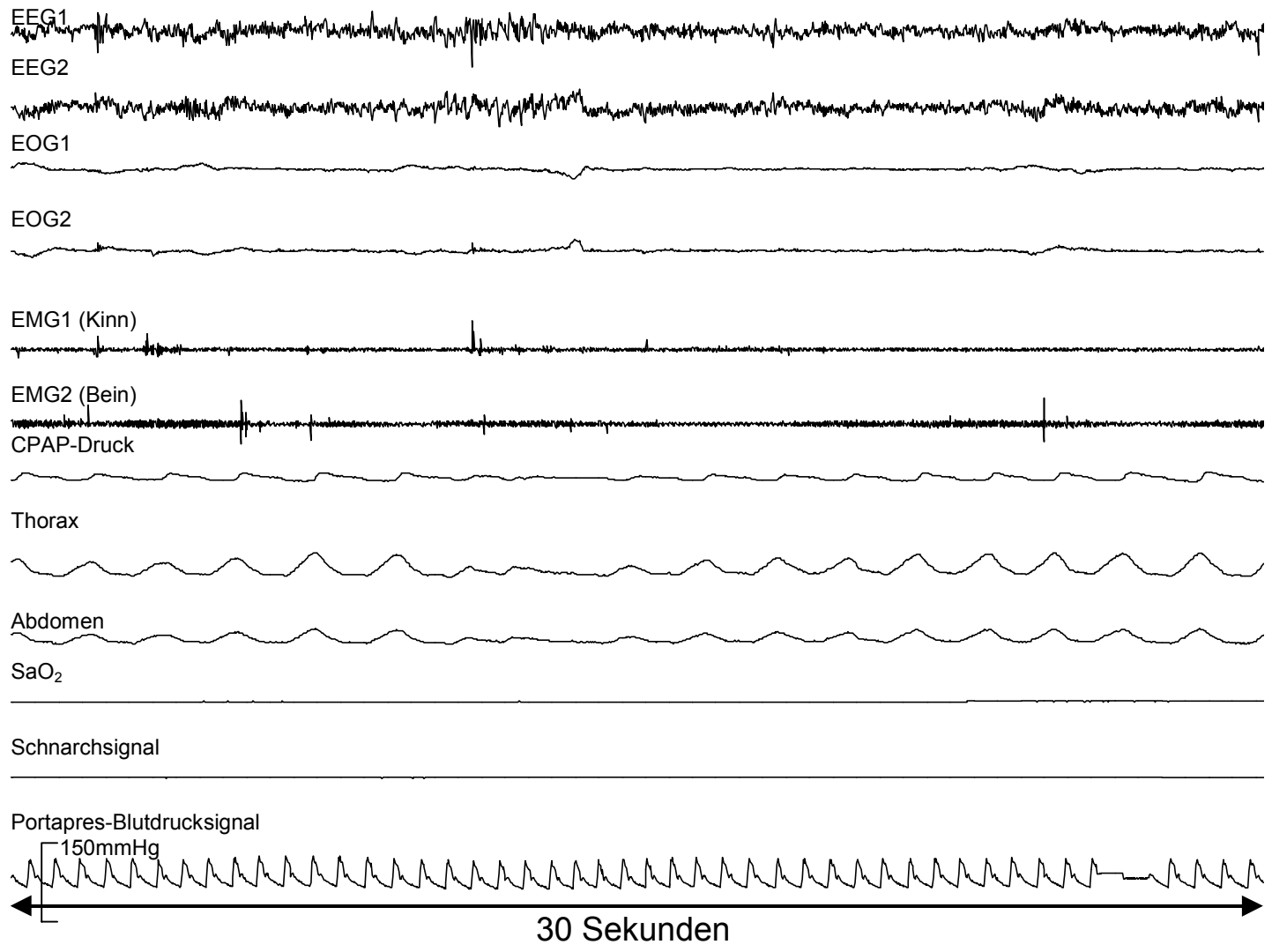


Abbildung 4: Polysomnographische Aufzeichnung unter nCPAP-Therapie mit Portapres-Blutdrucksignal.

Abbildung 4: Polysomnographieaufzeichnung unter nCPAP-Therapie mit Portapres-Blutdrucksignal.

Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt der digitalen Aufzeichnung. Ganz oben sind die beiden EEG-Ableitungen (EEG1 und EEG2) dargestellt, direkt darunter die beiden Elektrookulogramme (EOG1 und EOG2). Es folgen zwei EMG-Ableitungen (submentale Ableitung, EMG Kinn und Summenableitung EMG Bein). Darunter dann der CPAP-Druck (CPAP-Druck) und die induktionsplethysmographisch gemessenen Thorax- und Abdomenbewegungen (Thorax, Abdomen). Unterhalb dieser Ableitungen die pulsoxymetrisch gemessene arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) und das Signal des Schnarchmikrofons (Schnarchsignal). Ganz unten ist die Wellenform der PortaPres-Blutdrucksignals zu erkennen. Rechts unten sieht man für 2 Sekunden ein fast konstantes Signal innerhalb des Blutdrucksignals. Hier handelt es sich um eine Unterbrechung der Blutdruckmessung im Rahmen einer automatischen Kalibrierung [38].

3.6. Auswertung

3.6.1. Auswertung der Polysomnographie

Die Auswertung erfolgte computergestützt visuell nach Konvertierung der mit dem TOPAS-System aufgezeichneten Datei in das SIDAS-Dateiformat (Stimotron SIDAS GS-Polysomnograph) mittels des Programmes WinDay (Firma Stimotron, Wendelstein) in der Version 2.0.

3.6.1.1. Atmung

Als Parameter des respiratorischen Efforts dienten die induktionsplethysmographisch registrierten Atmungskurven (Atmungsgürtel), der Nasenthermistor diente zur Erfassung des Atemflusses und die Pulsoximetrie zur Messung der transcutanen Sauerstoffsättigung (SaO₂).

In den Untersuchungs Nächten 2-4 wurde der Atemfluß anhand der Druckkurve des Druckaufnehmers an der Beatmungsmaske abgeschätzt. Nach den internationalen Richtlinien der American Sleep Disorders Association [2] wurde die Atmung folgendermaßen klassifiziert: Als Apnoe wurde eine Verringerung der Atemkurvenamplitude ≥ 10 Sekunden auf weniger als ein Viertel der bei Normopnoe vorhandenen Amplitude bezeichnet, als Hypopnoe eine Verringerung der

Atemkurvenamplitude auf weniger als die Hälfte für ≥ 10 Sekunden, verbunden mit einem Abfall der transcutanen Sauerstoffsättigung von $\geq 4\%$. Als obstruktiv wurde eine Apnoe oder Hypopnoe klassifiziert, wenn der respiratorische Effort nicht entsprechend der Verringerung der Atemkurvenamplituden abnahm, entgegen der Atemkurvenamplitude noch an Größe zunahm und/oder sich gegenläufige Kurven in der thorakalen und abdominellen Registrierung der beiden Atmungsgürtel während des zu beurteilenden Ereignisses ausbildeten.

Als zentral wurde eine Apnoe oder Hypopnoe gewertet, wenn sich der Effort entsprechend der Atemkurvenamplitude reduzierte. Eine Sonderform ist die gemischte Apnoe, sie wurde klassifiziert, wenn zunächst für mindestens 10 Sekunden das Bild einer zentralen Apnoe mit einem daran direkt anschließenden obstruktiven Bild bestand.

Zusätzlich wurde eine weitere Schlafstörung erfaßt, daß sogenannte „Schnarchen mit Arousal“, Schnarchphasen ≥ 10 Sekunden, die mit einem erhöhten Effort und einer das Schnarchen terminierenden Arousalreaktion (siehe unten) einhergehen.

Erfaßt wurden jeweils die Anzahl und Dauer der Apnoen, Hypopnoen und des Schnarchens mit Arousal. Aus der Anzahl bezogen auf die gesamte Schlafzeit wurde der Apnoe-Index (AI), Hypopnoe-Index (HI) und der Schnarchen mit Arousal-Index (SI) errechnet. Die Summe der drei Indices ergab den Respiratory Disturbance Index (RDI).

3.6.1.2. Schlaf

Die Schlafstadien-Auswertung erfolgt durch computergestützte visuelle Auswertung von EEG, EOG und EMG in 30-Sekunden-Fenstern nach den Kriterien von Rechtschaffen and Kales [2;61]. Danach wurden die folgenden Parameter bestimmt:

- die Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time, TST),
- die gesamte Bettzeit (Time In Bed, TIB),
- die gesamte Zeit in Minuten für jedes einzelne Schlafstadium,

- der prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien an der TST,
- Anzahl und Index bezogen auf die TST von periodischen Bewegungen der Beine (PLM),
- die Anzahl und Indices bezogen auf die TST der Arousal, klassifiziert nach Arousals, assoziiert mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen, und Arousals, assoziiert mit PLM,
- der Anteil der Wachzeiten während „Licht aus“.

3.6.1.3. Bestimmung der einzelnen Schlafstadien

Das EEG wurde in 30 Sekunden-Fenstern ausgewertet, ein Fenster stellte jeweils eine „Epoche“ dar. Gewertet wurde die Epoche als das Schlafstadium, für das über 50% der Epoche (d.h. mehr als 15 Sekunden) an EEG- und EOG und EMG-Kriterien zutrafen.

Das Stadium „Wach“ ist durch Alpha-Aktivität (8-13 Hz) und / oder einem EEG von gemischter Spannung und Frequenz bei relativ hohen EMG-Amplituden definiert.

Keinem Schlafstadium und auch nicht dem Stadium „Wach“ zugeordnet ist die „Movement Time“. Epochen wurden als „Movement Time“ klassifiziert, wenn EEG und EOG-Aufzeichnung in mehr als 50% der Epoche durch Muskelspannung und / oder Verstärker-blockierende Artefakte (Artefakte mit Anschlag der Signale an den positiven und negativen Maximalwerten), die mit Bewegungen des Probanden einhergingen, gestört war. Die „Movement Time“ wurde von reinen Körperbewegungen und Movement Arousals unterschieden. Movement Arousals wurden bei jedem Höherwerden eines Kanals, das von einem Wechsel im Muster eines anderen Kanals begleitet wurde, gezählt.

3.6.1.4. Arousal

Die Arousal-Klassifikation erfolgte nach den Kriterien der American Sleep Disorders Association (ASDA), die im ASDA Report von 1992 niedergelegt sind [3]:

- Ein Arousal ist ein plötzlicher Wechsel der EEG-Frequenz, welche Theta (3-7 Hz) - oder Alpha (8-13 Hz) - und / oder Frequenzen höher als 16 Hz, aber keine Spindeln enthält und zusätzlich folgenden Regeln entspricht:
- Es müssen mindestens 10 Sekunden eines beliebigen Schlafstadiums dem Arousal vorausgehen. Das Arousal ist unabhängig von den nach Rechtschaffen und Kales definierten Befundungsepochen, d. h. ein Arousal kann auch in einer „Wach“-Epoche klassifiziert werden.
- Nach dem Arousal müssen 10 Sekunden eines beliebigen Schlafstadiumes folgen, bevor das nächste Arousal klassifiziert werden kann.
- Die Änderung der EEG-Frequenz muß mindestens 3 Sekunden andauern.
- Im NREM-Schlaf kann (aber muß nicht) eine gleichzeitige Amplitudenzunahme im submentalen EMG erfolgen.
- Im REM-Schlaf muß das Arousal von einer gleichzeitigen Erhöhung im submentalen EMG begleitet werden.
- Eine alleinige Aktivierung im submentalen EMG wird nicht als Arousal definiert.
- Artefakte, K-Komplexe oder Deltawellen werden nicht als Arousal klassifiziert, wenn sie nicht von einer Frequenzänderung in zumindest einer Ableitung begleitet werden.

- Alpha-Aktivität im NREM-Schlaf, die kürzer als 3 Sekunden dauern und mit einem Abstand von größer als 10 Sekunden aufeinander folgen, gelten nicht als Arousal. 3 Sekunden Alphaaktivität gelten nicht als ein Arousal, wenn 10 Sekunden vorher ein nicht alpha-freies Schlafintervall vorausgeht.
- Übergänge von einem Schlafstadium zum anderen gelten nicht als Arousal, wenn nicht die oben angeführten Kriterien erfüllt sind.

Die Arousal wurden getrennt nach Assoziation mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen (siehe oben), nach Assoziation mit periodischen Bewegungen der Beine (PLM, siehe unten) und nach Arousal ohne Assoziation ausgezählt indiziert. Dabei mußte für eine Assoziation das Arousal innerhalb 10 Sekunden nach dem Beginn des entsprechenden Ereignisses folgen.

3.6.1.5. Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLM)

Periodische Beinbewegungen (Periodic Leg Movements) im Schlaf sind sehr häufig (Prävalenz zwischen 20% und 30% [82]) und stellen an sich noch keine krankhafte Störung dar. Sie können jedoch als polysomnographisch nachweisbares Symptom zum (oft behandlungsbedürftigen) Restless Legs-Syndrom gehören [2], das mit sich auf Bewegung bessernden Schmerzen in den Beinen und einer damit oft verbundenen Schlafstrukturstörung einhergeht [2;65]. Zudem können die periodischen Beinbewegungen mit Arousalreaktionen assoziiert sein und so ebenfalls zu Störungen des Schlafes und der Schlafstruktur führen [4].

3.6.1.5.1. Bewertung von PLM

Nach den international gültigen Regeln der American Sleep Disorders Association [4] wurden die mittels der auf dem Muskelbauch des M. tibialis anterior in 2-4 cm Entfernung platzierten Elektroden aufgezeichneten Signale bewertet. Als Beinbewegung an sich wurde ein plötzlich einsetzendes 0,5-5 Sekunden andauerndes

„burst“-Signal von wenigstens 25% der Stärke der während der Kalibrierung aufgezeichneten Signale für Beinbewegungen gewertet.

Als periodische Beinbewegungen (PLM) wurden vier oder mehr der oben definierten Beinbewegungen gewertet, wenn sie jeweils mehr als 5 und weniger als 90 Sekunden voneinander separiert waren [4].

3.6.1.6. Arousalassoziation zu PLM, Arousalindex

Arousalreaktionen wurden als mit PLM assoziiert betrachtet, wenn sie innerhalb von 1-2 Sekunden nach dem Ende des Beinbewegungssignals auftraten [4]. Entsprechend dazu wurde ein Index der mit PLM assoziierten Arousal errechnet:

$$\text{Index mit PLM assoziierter Arousal [h]} = \frac{\text{Mit PLM assoziierte Arousal} \cdot 60}{\text{TST}}$$

3.6.1.7. Arousalreaktionen während des Cuff-Wechsels

Eine Arousalreaktion wurde als mit dem automatischen Cuff-Wechsel assoziiert gewertet, wenn sie zwischen dem Abschalten des aktuell eingeschalteten Cuffs bis 1 Minute nach dem Einschalten des anderen Cuffs auftrat.

Die genaue Zuordnung gelang mit der in der Polysomnographie integriert digital aufgezeichneten vom Portapres-Gerät ausgegebenen Pulsdruckkurve. Von der Abschaltung des aktuellen messenden Cuffs bis zum vollständigen Aufpumpen und dem normalen Messbeginn des anderen Cuffs ist in dieser Pulsdruckkurve eine Null-Linie zu sehen. Trat eine Arousalreaktion bis eine Minute nach dem Ende der Null-Linie auf, wurde die Arousalreaktion als mit dem Cuff-Wechsel assoziiert angesehen.

3.7. Blutdruck

3.7.1. Portapres-Pulsdruckkurve

In der vorliegenden Arbeit wurde die vom Portapres-Gerät gemessene und ausgegebene Pulsdruckkurve gekoppelt mit den üblichen Polysomnographieparametern mittels eines Computers mit einer Samplingfrequenz von 100 Hertz digital aufgezeichnet. Dadurch wurde eine genaue Zuordnung von Ereignissen während der Portapres-Messung und den aufgezeichneten Schlafparametern des Patienten ermöglicht.

3.7.2. Hämodynamik-Parameter

Für die Untersuchung wurden die hämodynamischen Parameter systolischer, diastolischer, mittlerer Blutdruck und Herzfrequenz ausgewertet. Der Blutdruck wurde mittels des Portapres kontinuierlich fingerplethysmographisch gemessen und folgendermaßen verarbeitet: Das Portapres-Gerät erfaßte den Blutdruck kontinuierlich 100 mal pro Sekunde (Samplingfrequenz 100 Hertz). Aus der erhobenen Druckkurve wurden systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck für jeden einzelnen Pulsschlag direkt vom Portapres-Gerät ermittelt. Der mittlere Blutdruck pro Pulsschlag wurde in diesem Verfahren nicht arithmetisch ermittelt, sondern hier bestimmt als Mittelwert der einzelnen Meßpunkte (als 100 pro Sekunde) der arteriellen Druckkurve. Damit wurde der Kurvenverlauf exakt nachgebildet und der genaueste, dem physikalischen Schwerpunkt entsprechende Wert zur Bestimmung der mittleren Druckbelastung für das Gefäß errechnet.

3.7.3. Datenreduktion der ermittelten Hämodynamik-Parameter

Die vom Portapres-Gerät mit einer Samplingfrequenz von 100 Hertz gemessene Pulsdruckkurve kann von einem externen Aufzeichnungsgerät (in der Regel zur besseren Weiterverarbeitung der Daten ein Meßcomputer) aufgezeichnet und analysiert werden. Wie oben beschrieben wurde die Aufzeichnung der

Pulsdruckkurve in der vorliegenden Arbeit nur zur genauen Zuordnung von Ereignissen während der Portapres-Messung und den aufgezeichneten Schlaf-Parametern genutzt.

Da für die meisten Fragestellungen eine derart genaue Datenerhebung jedoch nicht benötigt wird, bietet das Portapres-Gerät eine direkte Speicherung der wichtigsten Daten auf einer Speicherkarte (10 MB Flash-Card [38]) mit bis zu 48 Stunden Meßzeit. Gespeichert wurden die Herzfrequenz und die pro Pulsschlag ermittelten Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck und der nach dem oben beschriebenen Verfahren erhaltene Mitteldruck pro Pulsschlag. Damit reduzierte sich die ursprüngliche Datenmenge von 100 Meßwerten pro Sekunde bzw. 6000 pro Minute auf die vier oben genannten Werte pro Pulsschlag, bei einer Herzfrequenz von 60/min also 240 Werte pro Minute. Letztlich ist das verbleibende Datenaufkommen von der Pulsfrequenz abhängig und errechnet sich nach der Formel:

$$\text{Anzahl Meßwerte pro Minute} = 4 \cdot \frac{\text{Pulsfrequenz} \left[\frac{1}{\text{min}} \right]}{60}.$$

Die Ausgabe der Werte erfolgte zunächst in eine Binärdatei und wurde über einen Zwischenschritt mit der zum Portapres gehörigen Software Beatfast [38] (Firma TNO Biomedical, Amsterdam, Holland) in eine ASCII-Datei [76] mit zeilenweiser Ausgabe der Werte pro Pulsschlag umgewandelt. Gleichzeitig wurden im Rahmen der Datenumwandlung in eine ASCII-Datei die Werte für Herzfrequenz, systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck über einen Zeitraum von 60 Sekunden gemittelt, womit eine weitere Datenreduktion erzielt wurde.

3.7.4. Weiterverarbeitung der Hämodynamik-Parameter

Die erhaltenen Dateien sind mit jedem handelsüblichen Tabellenkalkulationsprogramm lesbar und wurden in der vorliegenden Arbeit mit Microsoft Excel 97 (Firma Microsoft, Redmond, USA) weiterverarbeitet.

Wegen der Beschränkung der Tabellengröße auf 65536 Zeilen und zur besseren Handhabung der Daten wurden zunächst Minutenmittelwerte mit der Portapres-

Software Beatfast [38] (Firma TNO Biomedical, Amsterdam, Holland) errechnet. Die weitere Bearbeitung erfolgte mit Microsoft Excel 97.

Im Rahmen der Studie wurde ein VBA (Visual Basic for Applications, Firma Microsoft, Redmond, USA) Programm erarbeitet, welches die weitere Bearbeitung der erhobenen Meßwerte in Microsoft Excel 97 automatisiert.

3.7.5. Fehlerkorrektur der Hämodynamik-Parameter

Das Beatfast-Programm liefert zu jeder Zeile mit Meßwerten ein Statusbyte, welches beschreibt, ob im Zeitraum der Erhebung der jeweiligen Meßwerte ein Fehler aufgetreten ist und der erhobene Wert möglicherweise nicht valide ist [38]. Alle Werte, bei denen ein Fehler durch das Beatfast-Programm angezeigt wurde, wurden so für die endgültige Auswertung automatisch mittels des VBA-Programmes eliminiert.

Das VBA-Programm war zudem mit automatischen Filtern ausgestattet worden, die es erlauben, obere und untere Grenzwerte für Herzfrequenz, systolische, diastolische und mittlere Blutdruckwerte festzulegen. Werte außerhalb dieser Grenzen konnten automatisch aus der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden.

Ein weiterer programmierter automatischer Filter gestattete die Festlegung von oberen und unteren Grenzwerten für die Amplitude zwischen systolischen und diastolischen Blutdruckwerten. Auch mit diesem Filter im VBA-Programm konnten die betreffenden Meßwerte automatisch von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden.

3.7.6. Endwerte der Hämodynamik-Parameter

Für die vorliegende Arbeit wurden keine Filter für Grenzwerte und Amplitude gesetzt. Aus den nach der Fehlerkorrektur vorliegenden Werten wurden Mittelwerte über den ganzen Meßzeitraum für Herzfrequenz, systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck mittels des VBA-Programmes errechnet.

3.8. Statistische Auswertung

3.8.1. Untersuchung des Studiendesigns auf Sequenzeffekte

Zur Überprüfung von Sequenzeffekten (Reihenfolgeeffekten) innerhalb des Cross-over-Designs der Studie wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung durchgeführt. Die Haupteffekte Protapres-Messung und Zeit (Portapres-Messung ja/nein; dritte oder vierte Studiennacht) wurden auf eine signifikante Interaktion hin untersucht (eine signifikante Interaktion der Haupteffekte deutet auf einen Kontext-Effekt und damit auf einen Sequenzeffekt hin [9]).

Der Hauptzielparameter Gesamtschlafzeit (TST) wurde mit dieser Methode überprüft.

3.8.2. Statistische Analyse der Zielgrößen

Zur Überprüfung zweier Stichproben hinsichtlich der zentralen Tendenz wurde je nach Verteilung der Rohdaten ein t-Test für abhängige Stichproben bzw. der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewandt. Diese Testverfahren wurden sowohl für die Haupt- als auch für die Nebenzielparameter angewandt.

3.8.3. Hauptzielparameter

Als wichtigster den Schlaf unter der Portapres-Messung betreffende Parameter wurde die Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time, TST) festgelegt. Zur statistischen Absicherung von Effekten der Portapres-Blutdruckmessung auf die Größe TST dient der Vergleich der Nacht mit Portapres-Messung gegen Kontrollnacht mit dem t-Test für abhängige Stichproben. Es wurde erwartet, daß der Hauptzielparameter TST unter der Portapres-Messung signifikant reduziert ist. Alle anderen statistischen Berechnungen (Analyse der Nebenparameter) haben explorativen Charakter.

3.8.4. Nebenzielparameter

Zur Charakterisierung des Schlafs in der dritten und vierten Studiennacht wurden die folgenden Schlafparameter analysiert:

- die Bettzeit (TIB, Time In Bed)
- die Schlaffeizienz (Quotient TST/TIB in Prozent)
- die Anzahl der Schlafzyklen
- die gesamte verbrachte Zeit in den einzelnen Schlafstadien (Non-REM 1-4, REM) in Minuten
- der prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien (Non-REM 1-4, REM) an der TST
- Arousalindices (Arousalreaktionen pro Stunde TST), analysiert nach Arousal insgesamt, mit SBAS (Schlafbezogenen Atmungsstörungen) assoziierte Arousal, mit PLM (Periodic Leg Movements) assoziierte Arousal, Arousal ohne Assoziation mit SBAS und PLM.
- Anzahl der Übergänge nach Wach im Schlaf, Wachzeit zwischen erstem Einschlafen und letztem Aufwachen.
- Feinanalyse der Arousalreaktionen bei automatischen Cuff-Wechseln während der Portapres-Messung, aufgelöst nach Schlafstadien.

3.8.5. Statistische Analyse der Hämodynamik-Parameter und Schlaf- und Atmungsparameter der diagnostischen Polysomnographie

Zur Beschreibung dieser Parameter wurden Mittelwerte und Spannen (minimale, maximale Werte) bzw. Standardabweichungen errechnet.

4. Ergebnisse

4.1. Kollektivbeschreibung

Die anthropometrischen Daten der Patienten und die Altersverteilung sind Tabelle 5 und Abbildung 5 zu entnehmen:

Patient	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²) (Body Mass Index)
1	m	52	171	90	30,8
2	m	51	183	85	25,4
3	m	69	170	90	31,1
4	m	55	174	96	31,7
5	m	57	164	95	35,3
6	m	69	174	94	31,0
7	w	49	162	98	37,3
8	m	50	174	79	26,1
9	m	51	175	119	38,9
10	m	53	174	105	34,7
11	m	36	180	165	50,9
12	m	70	178	103	32,5
Mittelwerte ± Standard- abweichung	11 Männer 1 Frau	55 ± 9,9	173,3 ± 6,0	101,6 ± 22,4	33,8 ± 6,7

Tabelle 5: Anthropometrische Daten

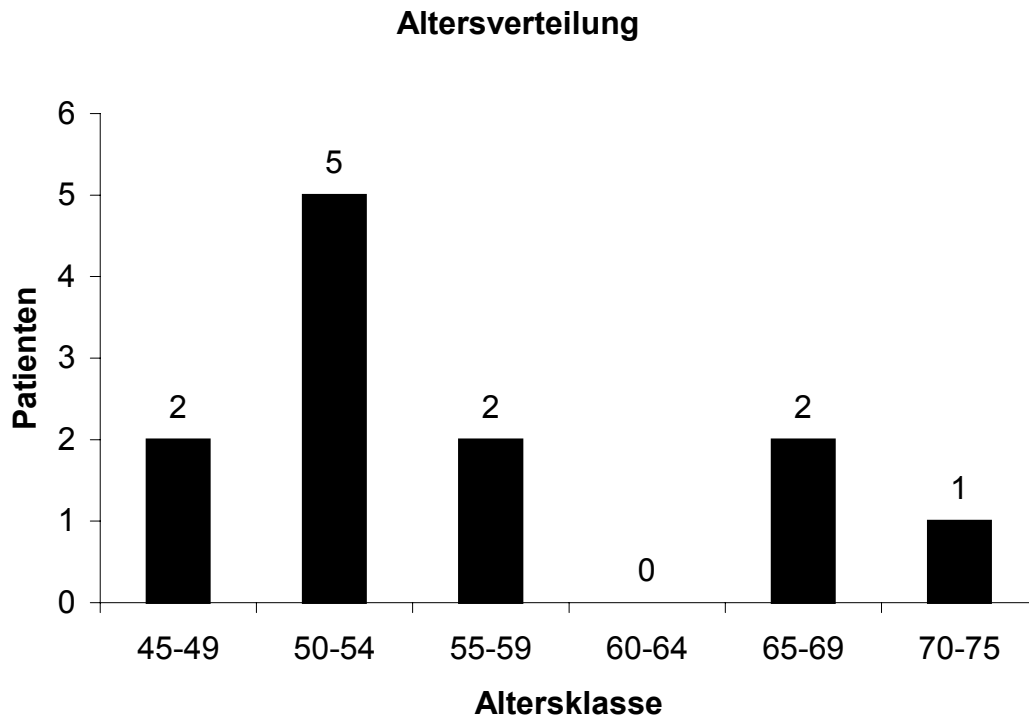


Abbildung 5: Altersverteilung der 12 untersuchten Patienten.

4.2. Atmungsstörungen in der diagnostischen Polygraphie

Die computergestützte visuelle Auswertung der aufgezeichneten Atmungsparameter in der diagnostischen Polysomnographie (erste Studiennacht) erbrachte folgende Ergebnisse:

	Obstruktiv	Zentral	Gemischt	Index
Apnoen	122,4 (14 - 343)	27,9 (0 - 133)	51,2 (0 - 194)	31,2 (7,0 - 71,7)
Hypopnoen	98,8 (1 - 269)	9,8 (0 - 51)		16,1 (2,9 - 44,0)
Obstruktives Schnarchen	34,2 (0 - 107)			4,7 (0,0 - 14,1)
RDI				52,9 (22,2 - 104,0)

Tabelle 6: Atmungsbefunde in der diagnostischen Polygraphie

(Index: Anzahl der Atmungsstörungen pro Stunde Schlafzeit.

RDI: Respiratory Disturbance Index, Summe der Indices Apnoe-, Hypopnoe und Obstruktives Schnarchen).

RDI (Respiratory Disturbance Index) aufgeschlüsselt nach den einzelnen Patienten

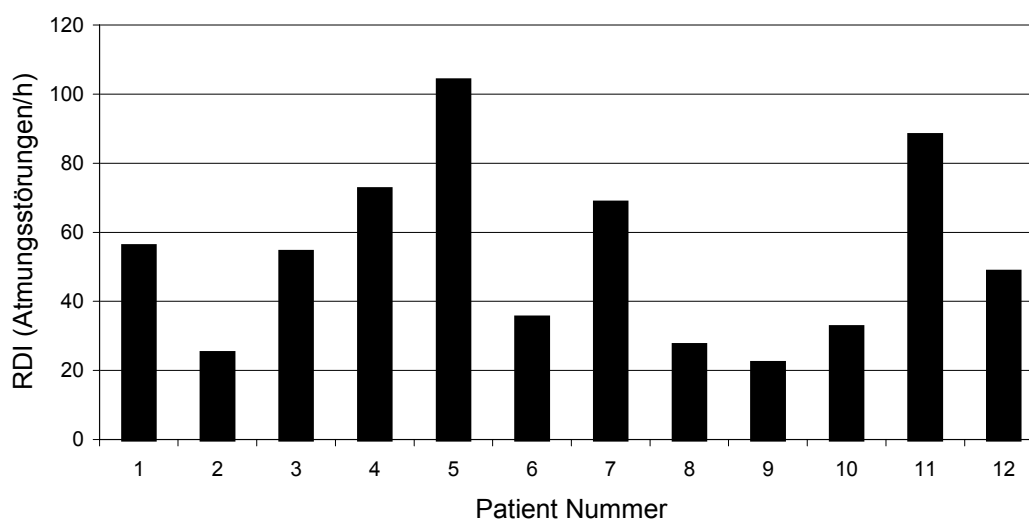


Abbildung 6: Verteilung des RDI (Respiratory Disturbance Index) in der diagnostischen Polygraphie.

4.3. Blutdruck und Herzfrequenz

Nach der oben beschriebenen Methode wurden Minuten-Mittelwerte für systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck und die Pulsfrequenz ermittelt.

4.3.1. Blutdruck und Herzfrequenz im Profil über den gesamten Meßzeitraum

Patient	Systolischer Blutdruck (mmHg)	Diastolischer Blutdruck (mmHg)	Mitteldruck (mmHg)	Herzfrequenz (1/min)
1	124,9	55,4	73,9	63,5
2	105,5	66,0	78,5	69,7
3	100,3	51,5	68,6	58,8
4	103,1	55,6	73,4	64,1
5	118,1	89,4	99,9	77,6
6	122,3	80	95,8	64,9
7	121,6	71,1	89,8	70,2
8	97,4	52,7	65,9	62,9
9	106,8	69,7	81,3	67,3
10	120,2	75,7	92,1	58,3
11	128,4	59,8	77,3	70,8
12	147,6	71,2	93,0	59,4
Mittelwert ± Standard- abweichung	116,4 ± 14,4	66,5 ± 11,9	82,5 ± 11,3	65,6 ± 5,8

Tabelle 7: Blutdruckdaten aus der nächtlichen kontinuierlichen Portapres-Aufzeichnung. Alle Werte stellen Mittelwerte über den gesamten Meßzeitraum dar.

Bis auf Patient 12 mit im Mittel erhöhten systolischen Blutdruckwerten hatten alle Patienten über die Nacht im Mittel normotensive Blutdruckwerte.

4.4. Schlafbezogene Atmungsstörungen und CPAP-Beatmungsdrücke aufgeschlüsselt nach Beatmungsnächten mit und ohne Portapres-Blutdruckmessung.

	Ohne Portapres-Blutdruckmessung				Mit Portapres-Blutdruckmessung				Unterschiede in den Indices ohne/mit Portapres-Blutdruckmessung
	Obstruktiv	Zentral	Gemischt	Index	Obstruktiv	Zentral	Gemischt	Index	
Apnoen	0,3 (0 – 2)	2,1 (0 – 7)	0,1 (0 – 1)	0,4 (0 – 1,1)	0,3 (0 – 1)	3,5 (0 – 13)	0,2 (0 – 2)	0,7 (0 – 2,9)	p = 0,03
Hypopnoen	1,0 (0 – 7)	10,2 (0 – 33)		1,7 (0 – 4,8)	2,4 (0 – 13)	9,8 (0 – 56)		1,9 (0 – 7,0)	n.s.
Obstruktives Schnarchen	6,4 (0 – 35)			1,0 (0 – 15,4)	0,3 (0 – 3)			0,1 (0 – 0,4)	n.s.
<i>Obstruktive Atmungsstörungen</i>	7,8 (0 – 43)			1,2 (0 – 6,6)	3,0 (0 – 14)			0,6 (0 – 2,5)	n.s.
RDI				3,0 (0,1 – 7,4)				2,7 (0 – 8,9)	n.s.
CPAP-Beatmungsdrücke	8,3 (7 – 10,5) Standardabweichung 1,2				8,5 (7 – 10) Standardabweichung 1,1				n.s.

Tabelle 8: Schlafbezogene Atmungsstörungen und CPAP-Drücke unter Beatmungstherapie mit und ohne Portapres-Blutdruckmessung
Index: Anzahl der Atmungsstörungen pro Stunde Schlafzeit. RDI: Respiratory Disturbance Index, Summe der Apnoe-, Hypopnoe und Obstruktives Schnarchen Indices. Unterschiedstestung: Zweichstichproben t-Test für abhängige Stichproben. n.s.= nicht signifikant (bei $\alpha = 0,05$).

Respiratorische Indices mit und ohne Portapres-Blutdruckmessung

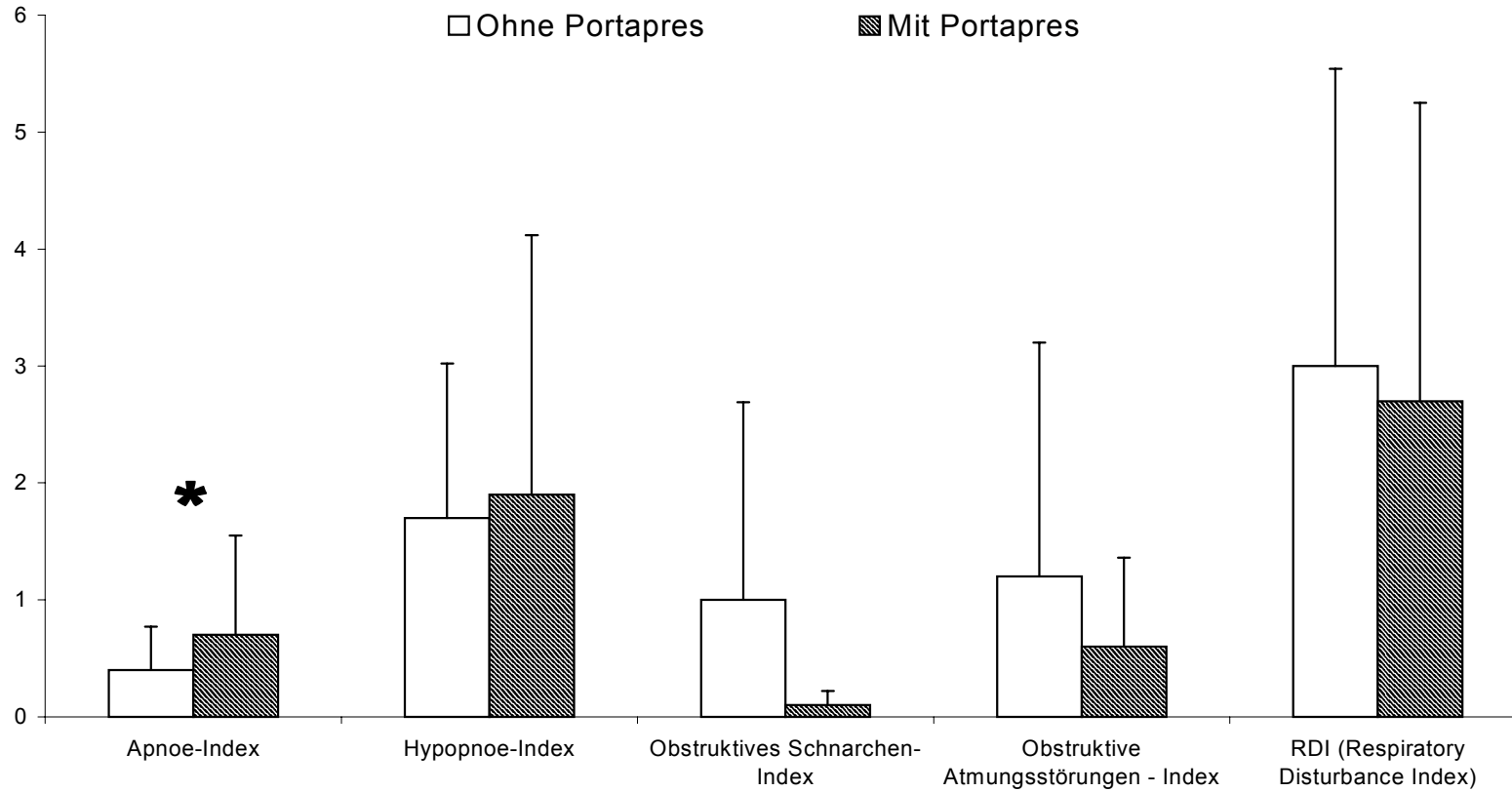


Abbildung 7: Vergleich der respiratorischen Indices in den Untersuchungs Nächten mit und ohne Portapres-Blutdruckmessung. Bis auf den Apnoe-Index, der in der Untersuchungsnacht mit Portapres-Blutdruckmessung signifikant größer ist, gab es keine signifikanten Unterschiede.

* = signifikante Differenz. \top = Standardabweichung.

4.5. Analyse der Wechselwirkung zwischen den Effekten Zeitfolge (Studiennächte 3 oder 4) versus Blutdruckmessung/keine Blutdruckmessung

Zur Bestimmung der Wechselwirkungseffekte zwischen den Effekten der aufeinanderfolgenden Studiennächte 3 und 4 einerseits und den Effekten der Messung bzw. Nicht-Messung mit dem Portapres-Gerät auf den Hauptzielparameter Gesamtschlafzeit (TST) wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung durchgeführt. Im Ergebnis zeigte sich, daß es keine signifikante Wechselwirkung gab.

4.6. Vergleich von Gesamtschlafzeit (TST), im Bett verbrachte Zeit (TIB) und Dauer der verschiedenen Schlafstadien mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung

Variable	Ohne Portapres-Blutdruckmessung		Mit Portapres-Blutdruckmessung		Signifikanz (2-seitig)
	Mittelwert (Minimum–Maximum)	Standard- abweichung	Mittelwert (Minimum-Maximum)	Standard- abweichung	
Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time, TST) (min)	386,8 (282,5 – 499,7)	65,1	328,9 (242,3 – 424,33)	63,7	0,048
Bettzeit (Tim In Bed, TIB) (min)	511,3 (459,0 – 597, 5)	41,5	463,4 (342,5 – 549,0)	61,3	0,005
Non-REM1 (min)	60,6 (7,5 – 153,8)	39,1	57,1 (15,3 – 156,2)	42,4	0,856
Non-REM 2 (min)	184,6 (75,3 – 246,0)	49,0	127,2 (15,0 – 213,8)	64,5	0,011
Non-REM3 und Non-REM4 (min)	57,1 (0,0 – 111,7)	31,6	74,2 (0 – 139,2)	36,7	0,295
REM (min)	84,5 (42,5 – 170,5)	36,0	70,9 (40,3 – 119,0)	25,3	0,377

Tabelle 9: Vergleich von Gesamtschlafzeit, Bettzeit und Dauer der Schlafstadien (Minuten) mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung. Testung: t-Test für abhängige Stichproben.

Die Variablen Gesamtschlafzeit (TST), Bettzeit (TIB) und in Schlafstadium Non-REM 2 verbrachte Minuten (Non-REM 2) zeigten einen signifikanten Unterschied.

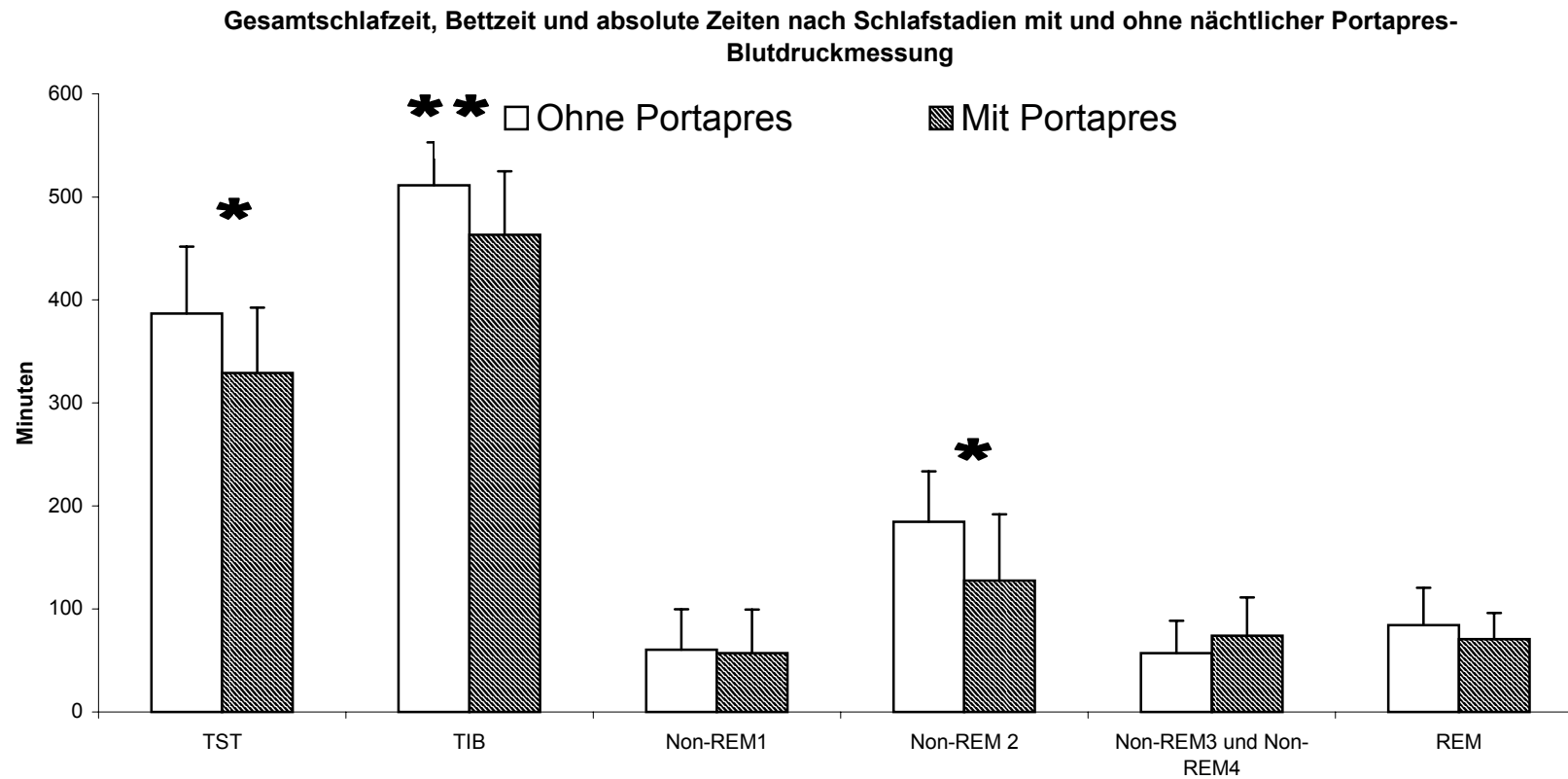


Abbildung 8: Vergleich von Gesamtschlafzeit, Bettzeit und Zeiten nach Schlafstadien mit und ohne Portapres-Blutdruckmessung. * = signifikante, ** = hochsignifikante Differenz. $\bar{\quad}$ = Standardabweichung.

4.7. Vergleich von Schlafeffizienz, Schlafzyklen und prozentualer Schlafstadienverteilung mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung

Variable	Ohne Portapres-Blutdruckmessung		Mit Portapres-Blutdruckmessung		Signifikanz (2-seitig)
	Mittelwert (Minimum–Maximum)	Standard- abweichung	Mittelwert (Minimum-Maximum)	Standard- abweichung	
Schlafeffizienz (%TST)	78,2 (61,5 – 91,7)	10,0	72,2 (52,4 – 91,6)	12,7	0,328 #
Schlafzyklen (Anzahl)	3,9 (3 - 5)	0,7	3,8 (2 - 5)	0,9	0,809 #
%NREM1	15,7 (2,6 – 40,3)	10,9	18,0 (4,3 – 62,5)	15,6	0,638 ∇
%NREM 2	47,9 (25,9 – 63,5)	12,3	39,5 (17,2 – 64,9)	14,6	0,057 #
%NREM34	15,0 (0 – 30,1)	8,3	19,5 (0 – 35,4)	9,6	0,144 #
%REM	21,3 (13,2 – 37,8)	6,6	20,1 (6,9 – 31,1)	7,3	0,695 ∇

Tabelle 10: Vergleich von Schlafeffizienz, Schlafzyklen und prozentualer Schlafstadienverteilung mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung. # t-Test für abhängige Stichproben. ∇ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

Legende zu Tabelle 10:

Schlafeffizienz: Quotient aus Gesamtschlafzeit (TST) zur gesamten Bettzeit (TIB), als Prozentwert angegeben

%NREM1: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums Non-REM 1 an der Gesamtschlafzeit (TST).

%NREM2: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums Non-REM 2 an der Gesamtschlafzeit (TST).

%NREM34: Prozentualer Anteil der Schlafstadien Non-REM 3 und Non-REM 4 an der Gesamtschlafzeit (TST).

%REM2: Prozentualer Anteil des Schlafstadiums REM an der Gesamtschlafzeit (TST).

Weder bei der Schlafeffizienz noch der Anzahl der Schlafzyklen bzw. der prozentualen Schlafstadienverteilung gab es signifikante Unterschiede.

Schlafeffizienz, Schlafzyklen und prozentuale Schlafstadienverteilung mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung

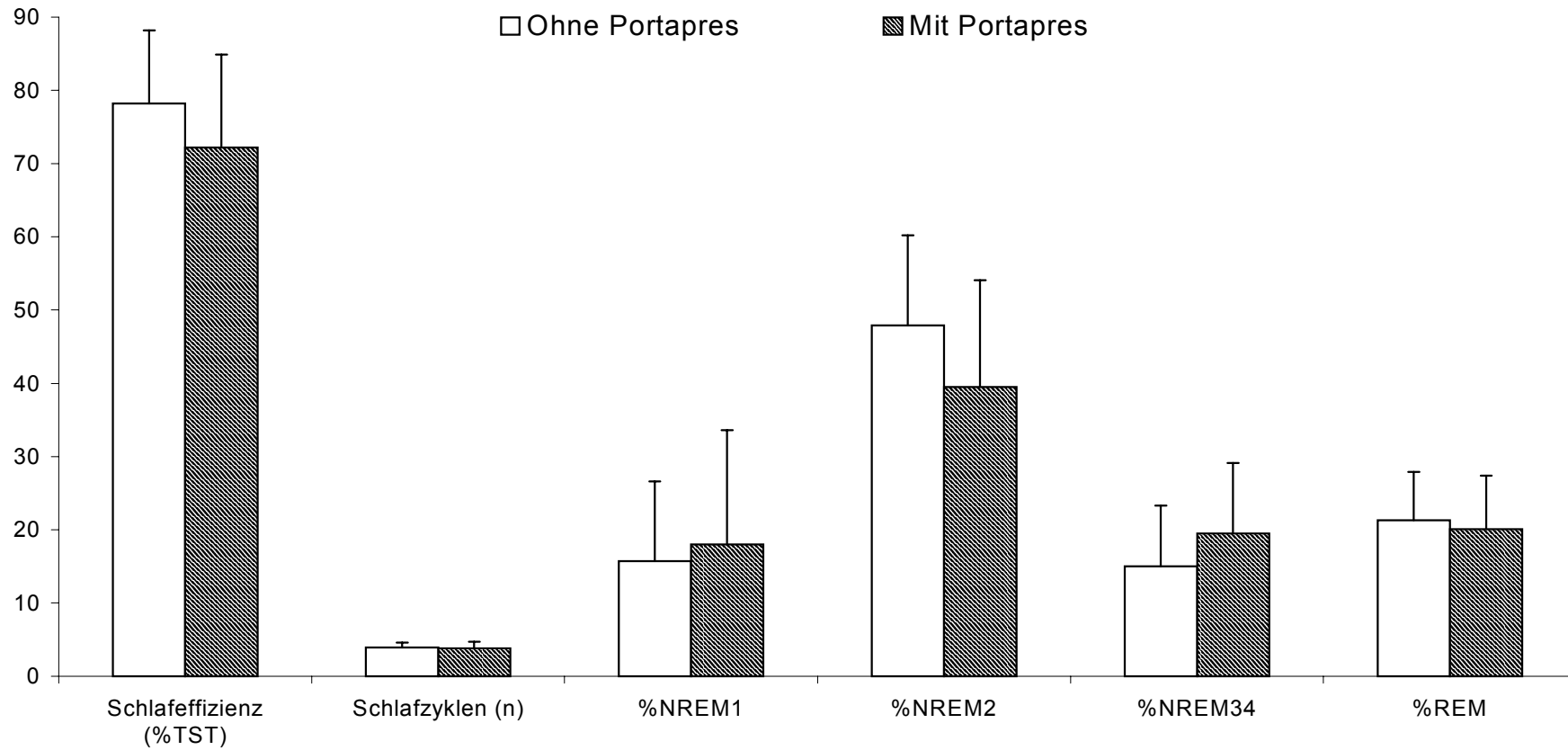


Abbildung 9: Vergleich der Schlafeffizienz, -zyklen und prozentualer Schlafstadienverteilung mit und ohne Portapres-Blutdruckmessung.
| = Standardabweichung.

4.8. Arousal- und Weckreaktionen

4.8.1. Vergleich von Arousalindices und Wachreaktionen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung.

Variable	Ohne Portapres-Blutdruckmessung		Mit Portapres-Blutdruckmessung		Signifikanz (2-seitig)
	Mittelwert (Minimum–Maximum)	Standard- abweichung	Mittelwert (Minimum–Maximum)	Standard- abweichung	
Arousal-Index (/h): Arousal insgesamt	21,9 (8,5 – 44,1)	11,5	19,0 (10,0 – 33,6)	6,7	0,410 #
Arousal-Index (/h): Arousal assoziiert mit SBAS	2,3 (0,0 – 10,8)	3,4	1,4 (0,0 – 7,4)	2,2	0,325 ∇
Arousal-Index (/h): Arousal assoziiert mit PLM	7,4 (0,0 – 20,9)	7,3	5,2 (0,0 – 16,1)	5,2	0,252 #
Arousal-Index (/h): Arousal nicht mit SBAS oder PLM assoziiert.	10,4 (0,0 – 43,6)	8,75	11,3 (3,7 – 32,7)	8,0	0,440 #
Anzahl Übergänge nach Wach im Schlaf	31,3 (22 – 51)	9,3	33,1 (15 – 64)	13,1	0,606 #
Wach im Schlaf (min)	68,7 (28,7 – 137,8)	38,4	75,6 (14,3 – 193,5)	53,2	0,749 #

Tabelle 11: Vergleich von Arousalindices und Wachreaktionen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung.

t-Test für abhängige Stichproben. ∇ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen. PLM = Periodic Leg Movements, Periodische Beinbewegungen im Schlaf. Sowohl im Gesamt-Arousalindex als auch in den nach assoziierten Ereignissen aufgeschlüsselten Arousalindices gab es keine statistisch signifikanten Differenzen.

Arousalindices und Wachreaktionen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung

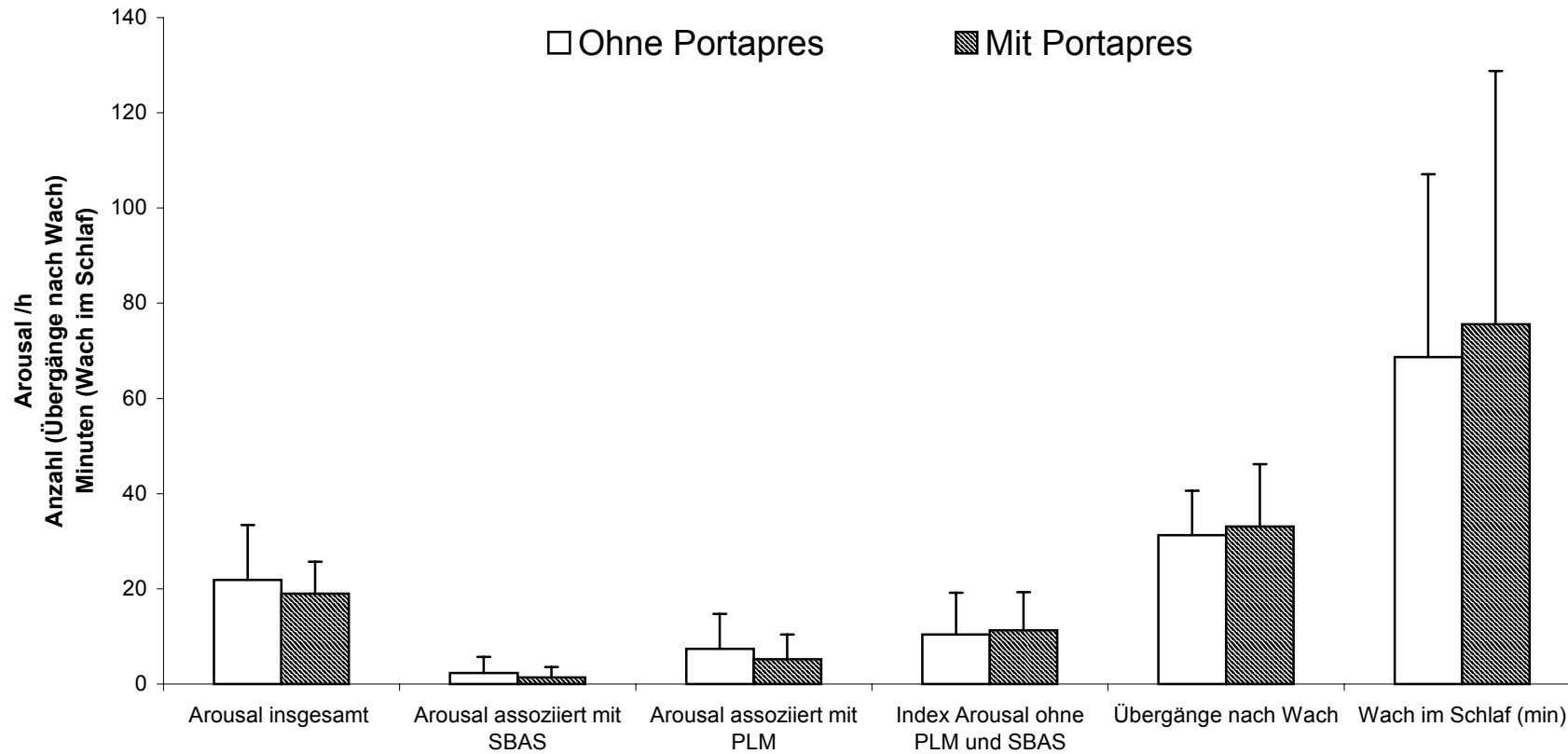


Abbildung 10: Vergleich von Arousalindices und Wachreaktionen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung.

— = Standardabweichung.

4.8.2. Mit dem automatischen Cuff-Wechsel assoziierte Arousalreaktionen

Das Auftreten von Arousalreaktionen innerhalb von einer Minute nach Wiederaufnahme der Messung mit dem nächsten Cuff während des automatischen stündlichen Cuff-Wechsel des Portapres-Gerätes wurde mit dem Schlafstadium, in dem der Cuff-Wechsel stattfand, protokolliert. Die genaue Zuordnung von Cuffwechsel und Schlafparametern gelang mit Hilfe der vom Portapres-Gerät ausgegebenen Pulsdruckkurve nach der oben beschriebenen Methode.

Cuffwechsel Nr. →	Zeit →								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Patient ↓									
1	2 X	2 X	REM X	3	wach	2	2 X	REM	REM
2	1 X	wach	wach	2	2	2 X	1 X	2	
3	1 X	4	2	2	1 X	wach	wach	2	
4	wach	wach	4	3	REM	2	wach		
5	wach	1 X	REM	2 X	2 X	2	wach	2	
6	wach	2	2	2 X	2	wach	wach		
7	2	3	wach	4	REM	2	2		
8	wach	2	3	REM	wach	2	REM	2 X	
9	wach	wach	2	4	2 X	2 X	2	REM	
10	2	2	wach	2 X	REM	wach	REM	3	
11	4	4	REM	4	1 X	REM	2	wach	
12	wach	4	4	2 X	REM	wach	REM		

Tabelle 12: Mit dem automatischen Cuff-Wechsel assoziierte Arousalreaktionen.

Legende:

Schlafstadien:

1: Schlafstadium Non-REM 1

2: Schlafstadium Non-REM 2

3: Schlafstadium Non-REM 3

4: Schlafstadium Non-REM 4

REM: REM-Schlaf

X: mit Cuff-Wechsel assoziierte Arousalreaktion

Tabelle 12 zeigt die mit Cuff-Wechseln assoziierten Arousalreaktionen in den jeweiligen Studiennächten mit Portapres-Blutdruckmessung.

In der Tabelle ist für jedem Patienten nacheinander im zeitlichen Verlauf das Schlafstadium aufgetragen, in dem er sich während der Cuff-Wechsel (die automatisch in stündlichen Abständen erfolgten) befand.

Patient 1 befand sich also beim 1. Cuffwechsel im Schlafstadium Non-REM 2, beim zweiten ebenfalls, beim dritten Cuffwechsel im REM-Schlaf, usw.

Da die Patienten unterschiedlich lange Gesamtschlafzeiten hatten, gibt es eine unterschiedliche Anzahlen von Cuffwechseln für die einzelnen Patienten.

Mit **X** sind die Cuffwechsel markiert, die mit einer Arousalreaktion assoziiert waren. Bei Patient 1 kam es also bei den ersten beiden Cuffwechseln (im Schlafstadium Non-REM 2), beim dritten Cuffwechsel (im Schlafstadium REM) und beim siebten Cuffwechsel (im Schlafstadium Non-REM 2) zu mit dem Cuffwechsel assoziierten Arousalreaktionen. Die Cuffwechsel 4,6,8 und 9 in den Schlafstadien Non-REM 3, Non-REM 2, REM und REM führten nicht zu Arousalreaktionen.

Während des 5-ten automatischen Cuffwechsels war der Patient wach, für Wachphasen wurden keine Arousalreaktionen erfaßt.

Bei 19 der 70 im Schlaf erfolgten Cuffwechsel (27%) trat ein Arousal auf.

4.8.3. Arousalreaktionen beim automatischen Cuff-Wechsel

4.8.3.1. Arousalreaktionen beim Cuff-Wechsel gepoolt nach Schlafstadien

Zur besseren Vergleichbarkeit mit Studien, die die Häufigkeit von Arousalreaktionen bei Blutdruckmessungen im Schlaf mit automatischen ambulanten Blutdruckmeßgeräten untersuchten, wurden die Arousalreaktionen gepoolt nach Schlafstadien und in Tabelle 13 und Abbildung 11 aufgeschlüsselt. Der Prozentwert errechnet sich hierbei für jedes Schlafstadium einzeln als Quotient von Cuffwechseln mit assoziierten Arousalreaktionen zu Cuffwechseln mal 100.

Schlafstadium	Cuff-Wechsel	Arousalreaktionen	Arousalreaktionen pro Cuff-Wechsel in %
Wach	23	-	-
Stadium NREM 1	6	6	100 %
Stadium NREM 2	35	12	34,3 %
Stadium NREM 3	5	0	0 %
Stadium NREM 4	9	0	0 %
REM	15	1	6,7 %

Tabelle 13: Arousalreaktionen gepoolt aufgeschlüsselt nach Schlafstadien.
NREM = Non-REM-Schlafstadien

In Tabelle 13 sind alle Cuffwechsel aller Patienten analysiert worden und als Gesamtheit aufgeschlüsselt. Es gab also insgesamt 6 Cuffwechsel in Schlafstadium Non-REM 1 (alle Patienten zusammengenommen), dabei gab es jedesmal mit dem Cuffwechsel assoziierte Arousalreaktionen. 35 mal befanden sich Patienten bei einem Cuffwechsel im Schlafstadium Non-REM 2, hierbei kam es zu 12 assoziierten Arousalreaktionen, also traten gemittelt über alle Patienten in 34,4% der automatischen Cuffwechsel, die in Schlafstadium Non-REM 2 fielen, assoziierte Arousalreaktionen auf. Für die Schlafstadien Non-REM 3 und 4 und REM ist die Tabelle analog zu lesen.

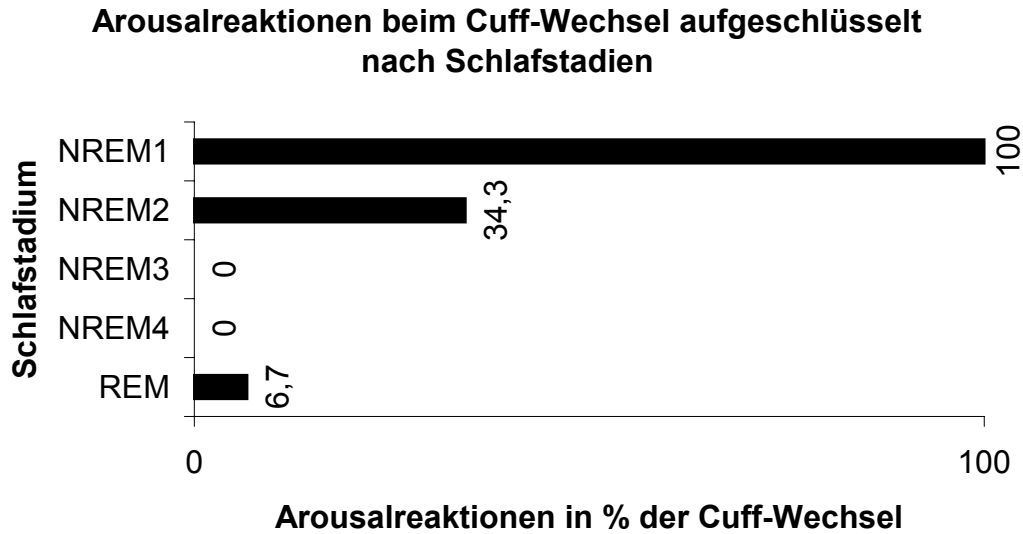


Abbildung 11: Arousalreaktionen gepoolt und aufgeschlüsselt nach Schlafstadien. (Definition der Prozentwerte siehe oben). NREM = Non-REM Schlafstadien.

4.8.3.2. Arousalreaktionen bei Cuff-Wechseln insgesamt

In Tabelle 14 ist der prozentuale Anteil von Arousalreaktionen bei Cuff-Wechseln insgesamt als Quotient von Cuffwechseln mit assoziierten Arousalreaktionen zu Cuffwechseln dargestellt.

Schlafstadium	Cuff-Wechsel	Arousalreaktionen	Arousalreaktionen pro Cuff-Wechsel in %
Alle Schlafstadien außer „Wach“	70	19	27,1 %

Tabelle 14: Anzahl der Arousalreaktionen bei Cuff-Wechseln gepoolt über *alle* Patienten und *alle* Schlafstadien ohne Stadium „Wach“

Gemittelt über alle Schlafstadien bei allen Patienten kam es in 27,1% der Cuff-Wechsel zu Arousalreaktionen.

4.9. Vergleich der Schlaflatenzen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung

Variable	Ohne Portapres-Blutdruckmessung		Mit Portapres-Blutdruckmessung		Signifikanz (2-seitig)
	Mittelwert (Minimum–Maximum)	Standard- abweichung	Mittelwert (Minimum-Maximum)	Standard- abweichung	
Latenz zum ersten Schlaf (min)	36,7 (2,5 – 138,0)	40,4	28,5 (0,5 – 79,5)	25,8	0,638 ∇
Latenz zu Schlafstadium NREM1 (min)	33,4 (0,5 – 137,5)	40,1	24,5 (0,5 – 105,3)	31,7	0,374 ∇
Latenz zu Schlafstadium NREM2 (min)	50,1 (6,0 – 141,0)	42,2	35,4 (2,0 – 147,2)	40,8	0,308 ∇
Latenz zu Schlafstadium NREM34 (min)	58,2 (0 – 233,2)	64,3	47,7 (0 – 157,5)	49,6	0,844 ∇
Latenz zu Schlafstadium REM (min)	81,1 (10,0 – 253,0)	66,4	59,8 (10,0 – 132,0)	34,6	0,814 ∇

Tabelle 15: Vergleich der Schlaflatenzen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung. ∇ Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test.

NREM1 = Schlafstadium Non-REM1. NREM2 = Schlafstadium Non-REM2. NREM34 = Schlafstadien Non-REM3 und Non-REM4.
REM = Schlafstadium REM.

In der Latenz zum ersten Schlaf und auch in den Latenzen zum ersten Auftreten der einzelnen Schlafstadien gab es zwar deutliche (mit der Portapres-Blutdruckmessung waren die Latenzen jeweils kürzer), aber keine statistisch signifikanten Differenzen.

Schlaflatenzen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung

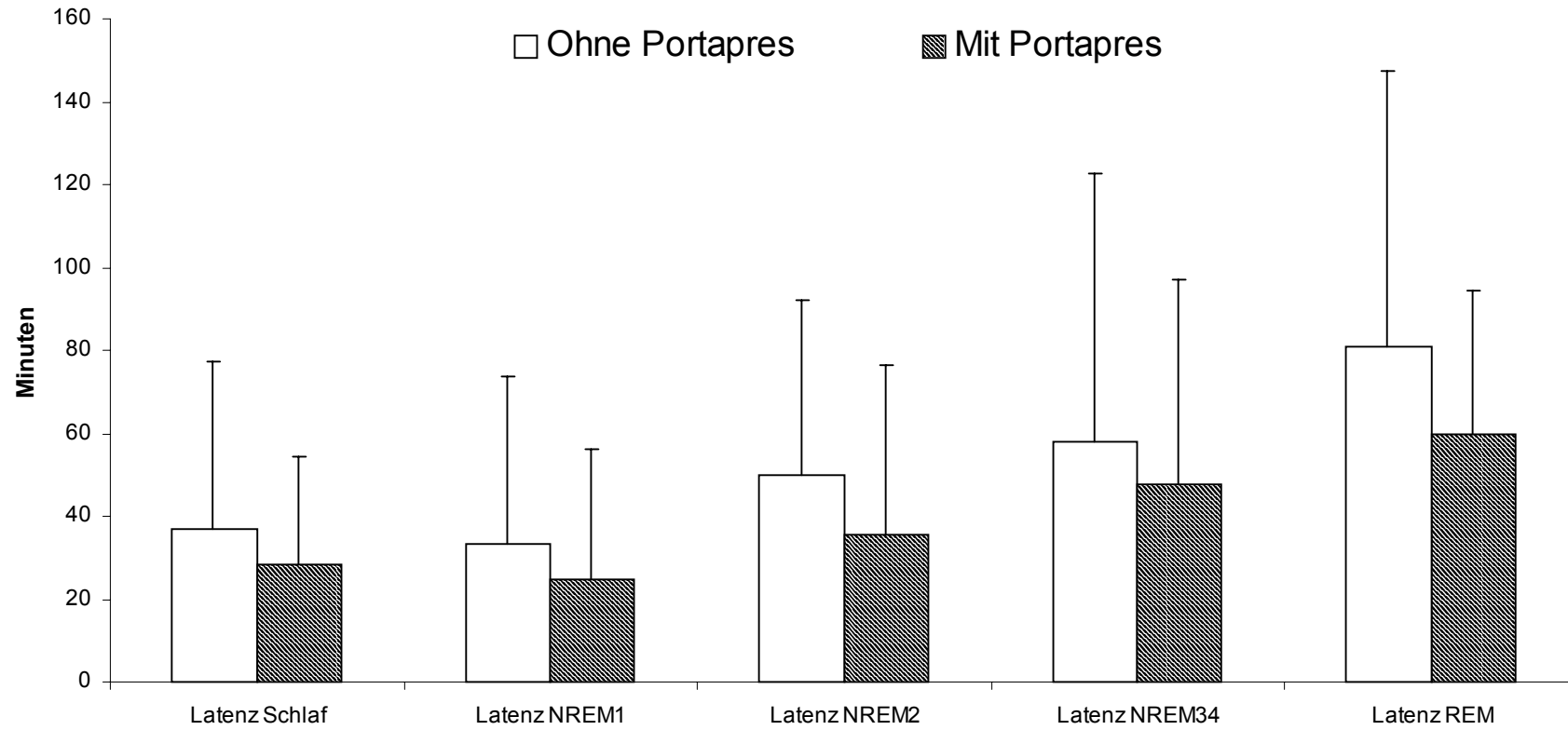


Abbildung 12: Vergleich der Schlaflatenzen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung.

┆ = Standardabweichung.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methode

Die Bedeutung der Hypertonie als Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen ist ebenso gesichert wie eine Mortalitätssenkung durch antihypertensive Therapie. Zur Diagnostik – insbesondere wenn der Verdacht auf eine sekundäre Hypertonieform besteht – und Therapieüberwachung werden zunehmend Langzeitblutdruckmeßverfahren empfohlen und auch angewandt [28;87].

Das physiologische Blutdruckverhalten in der Nacht ist durch eine Absenkung gekennzeichnet [71]. Demgegenüber tritt der Aspekt der nächtlichen Hypertonie durch epidemiologische Untersuchungen als besonders gefährdend in den Vordergrund und ist bei sekundären Hypertonieformen als diagnostisches Kriterium schon lange bekannt [16;48;49].

Schon seit langer Zeit wurde vermutet, daß Schlafbezogene Atmungsstörungen Ursache einer Hypertonie sein können. Es war beobachtet worden, daß die physiologische Regulation im Rahmen von Blutdruckanstiegen bei Atmungsstörungen wiederholt durchbrochen wird [13] und dabei sehr kurzfristige zyklische Blutdruckanstiege mit – im Extremfall - systolischen Spitzendrücken bis 300 mmHg [25] gemessen werden können. Inzwischen kann als gesichert angenommen werden, daß Schlafbezogene Atmungsstörungen auch zu einer Erhöhung des Tagblutdrucks bzw. 24-Stunden-Blutdrucks führen und die Atmungsstörungen selber einen unabhängigen Risikofaktor für die Ausprägung einer (Tages)hypertonie darstellen [26;39;53]. Demzufolge wäre zu erwarten, daß eine nicht-invasive Beatmungstherapie, mit der die Schlafbezogenen Atmungsstörungen gut therapiert werden können [75] durch Beseitigung des die Hypertonie induzierenden und erhaltenden Mechanismus auch zu einer Blutdruckreduktion führt. In 1997 im British Medical Journal und in „The Lancet“ veröffentlichten Artikeln [73;74] wurde jedoch zu Recht angemerkt, daß es für diese Annahme keine guten Daten (insbesondere keine Daten aus prospektiv durchgeführten randomisierten Studien) in der Literatur gab und sie als ungesichert gelten mußte.

Inzwischen liegen einzelne Studien vor, die an noch kleinen Patientenkollektiven nur sehr geringe oder keine Effekte der Therapie Schlafbezogener Atmungsstörungen auf die arterielle Hypertonie nachweisen konnten [1;23;50]. Die Gründe dafür könnten

zwei zentrale Probleme der üblicherweise verwendeten ambulanten Blutdruckmeßverfahren sein:

Zum einen haben die eingesetzten ambulanten Blutdruckmeßgeräte zu lange Meßzeiträume für jede einzelne Messung (größer 1 Minute pro Messung), um die extrem kurzfristigen Blutdruckveränderungen bei Schlafbezogenen Atmungsstörungen selber zu erfassen, und können zudem nur wenige Meßwerte in 24 Stunden liefern (z. B. Messung alle 30 Minuten, 48 Meßwerte in 24 Stunden).

Zum anderen stören möglicherweise ambulante Blutdruckmessungen den Schlaf und die Schlafstruktur und erfassen so in der nächtlichen Blutdruckmessung statt Schlaf-Blutdruckwerten höhere Wach-Blutdruckwerte oder gar Blutdruckwerte nach Weckreaktionen.

Speziell für Krankheitsbilder wie Schlafbezogene Atmungsstörungen, die mit repetitiven Arousalreaktionen und konsekutiven Blutdruckänderungen einhergehen [69;91], sollte ein den Schlaf möglichst wenig beeinflussendes Blutdruckmeßverfahren gewählt werden.

5.1.1. Kontinuierliche Blutdruckmessung

Als Alternative zu den üblichen ambulanten Blutdruckmeßgeräten kommen einerseits die kontinuierliche invasive Blutdruckmessung, andererseits die kontinuierlichen nicht-invasiven Blutdruckmeßverfahren in Frage. Die invasive Blutdruckmessung ist aufwendig, teuer und für die Patienten nicht ohne Risiko und Nebenwirkungen. So sind bei Punktionen der Arteria radialis zur Durchführung der invasiven Blutdruckmessung Infektionen der Einstichstelle mit selten auch septischer Streuung, Hämatome, direkte Gefäßverletzungen und Schädigungen des Nervus radialis [37;60] beschrieben. Das alternativ zur Verfügung stehende nicht-invasive kontinuierliche Meßverfahren in Form des fingerplethysmographisch arbeitenden Portapres-Gerätes ist wegen des wiederverwendbaren Verbrauchsmaterials in Form der Fingercuffs vergleichsweise preisgünstig durchzuführen, außerdem sind bis auf das durch den behinderten venösen Rückstrom im Fingerendglied seltene Auftreten von (leichten) Schmerzen und einer Schwellung und Blauverfärbung des Fingerendgliedes [38] keine Nebenwirkungen bekannt.

Die Blutdruckmessung mittels des Portapres-Gerätes bietet, obwohl nicht-invasiv, die gleiche zeitliche Auflösung wie eine intraarterielle Blutdruckmessung, hat aber nicht die oben beschriebenen Nachteile. Gerade bei Patienten mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen, bei denen es nach Arousalreaktionen zu sehr kurzfristigen Änderungen des Blutdrucks kommt, ist zuweilen die Meßdauer einer einzigen Messung länger als die gesamte hämodynamische Veränderung durch die Arousalreaktion und kann deshalb mit nicht-kontinuierlichen Verfahren nicht gut erfaßt werden (siehe Abbildung 13). Im Sinne der Erfassung kurzzeitiger Blutdruckveränderungen stellt die Blutdruckmessung mittels des Portapres-Gerätes also eine optimale Lösung dar.

Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es jedoch nur zum nicht mehr verfügbaren und in der Bauart wesentlich unterschiedlichen Vorläufer des Gerätes, dem Finapres (nur ein Meßcuff, kein Ausgleich der hydrostatischen Druckdifferenz) Untersuchungen zum Einfluß der Blutdruckmessung auf Schlaf und Schlafstruktur [79]. Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, die sich mit den Auswirkungen der Blutdruckmessung mittels des Portapres-Gerätes auf den Schlaf beschäftigt.

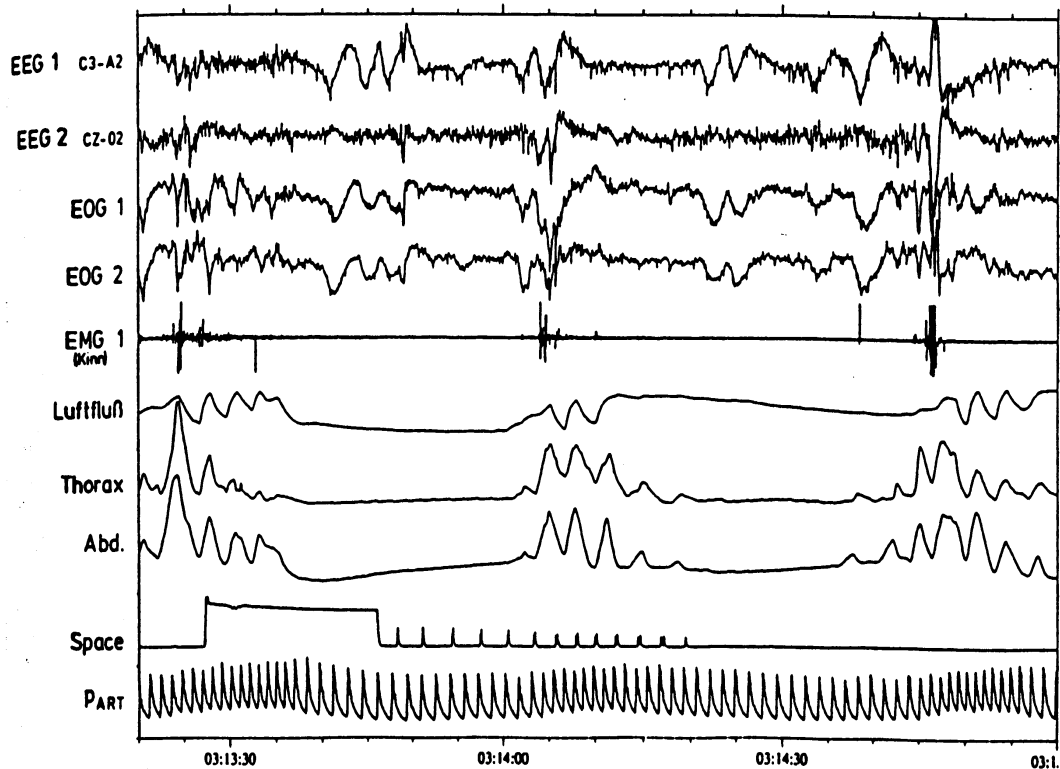


Abbildung 13: Blutdruckveränderung nach einer durch Schlafbezogene Atmungsstörungen hervorgerufenen Arousalreaktion.

Quelle: Schlafmedizinisches Labor, Zentrum für Innere Medizin, Universität Marburg.

Erläuterung:

Ganz oben sind zwei EEG-Ableitungen (EEG 1 und EEG 2) dargestellt, direkt darunter Ableitungen zweier Elektrookulogramme (EOG 1 und EOG 2). Es folgt die EMG Kinn-Ableitung (EMG 1). Darunter sind der mittels Thermistormessung abgeschätzte nasale Luftfluß (Luftfluß) und die induktionsplethysmographisch aufgezeichneten Thorax- (Thorax) und Abdomenbewegungen (Abdomen) zu sehen. Die beiden untersten Kurven repräsentieren die ambulante (Space) und kontinuierliche intraarterielle Blutdruckmessung (P_{ART}).

Für die ambulante Blutdruckmessung ist mittels eines unter der Blutdruckmanschette platzierten Mikrofons das automatische Aufblasen und Ablassen der Blutdruckmanschette erfaßt (Start des Aufblasens: erster Anstieg der Kurve, Ende des Aufblasens der Manschette: erster Abfall der Kurve; Ende des Ablassens der Luft auf der Blutdruckmanschette: letzter kurzer Anstieg nach oben). Für die kontinuierliche intraarterielle Blutdruckmessung ist die kontinuierliche Wellenform des Blutdrucks aufgezeichnet.

Gut zu erkennen sind die lange Meßdauer der ambulanten Blutdruckmessung (größer 90 Sekunden) und die als Reaktion auf die Arousalreaktion nach Schlafbezogener Atmungsstörung deutliche Veränderung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz innerhalb des Meßzeitraumes der ambulanten Blutdruckmessung.

5.1.2. Studienschema

5.1.2.1. Kontrollierte Studien zur Erfassung von Veränderungen des Schlafs und der Schlafstruktur unter nicht-invasiver Blutdruckmessung

Nur wenige Studien in der Literatur zur Beeinflussung des Schlafs unter nicht-invasiver Blutdruckmessung sind so ausgelegt, daß die Schlafparameter in einer Untersuchungsnacht mit Blutdruckmessung gegen eine Kontrollnacht ohne Blutdruckmessung untersucht wurden [19;79]; die Mehrzahl der Studien beschränkt sich auf Untersuchung von Arousal- und Wachreaktionen in direktem zeitlichem Zusammenhang zur Blutdruckmessung. Damit können keine Aussagen zur Änderung so wichtiger Parameter wie der Gesamtschlafzeit oder der absoluten oder prozentualen Verteilung der Schlafstadien gemacht werden.

Diese Probleme wurden in der vorliegenden Arbeit durch die in das Untersuchungsschema integrierten Kontrollnächte mit polysomnographischen Messungen vermieden.

5.1.2.2. Reihenfolgeeffekte von Untersuchungs Nächten auf den Schlaf

Auch bei Untersuchungen mit einer Kontrollnacht zum Vergleich dieser Parameter muß beachtet werden, daß es einen Reihenfolgeeffekt zwischen den Untersuchungs Nächten geben kann, d. h. daß sich Schlafparameter wie zum Beispiel die Gesamtschlafzeit allein durch zunehmende Gewöhnung an die Schlaflaborumgebung ändern. Dieser Reihenfolgeeffekt konnte in einer der oben genannten Studien gezeigt werden, in der signifikante Differenzen für die Gesamtschlafzeit schon in zwei aufeinanderfolgenden Nächten bei gesunden Freiwilligen unter einer Polysomnographie ohne Blutdruckmessung auftraten [19].

Um diese Effekte zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Studie ein Cross-over-Design gewählt, in der die Hälfte der Untersuchungen mit Blutdruckmessungen in Studiennacht 3 und die andere Hälfte in Studiennacht 4 erfolgte (die Einteilung der Patienten erfolgte nach einer vorher erstellten Randomliste). Der Erfolg des Cross-over-Designs wurde durch eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Meßwiederholung kontrolliert, in der für den Parameter Gesamtschlafzeit die Wechselwirkung zwischen

dem Effekt Zeit (Studiennacht 3 und 4) und dem Effekt Blutdruckmessung (Messung bzw. Nicht-Messung mit dem Portapres-Gerät) untersucht wurde. Dabei konnte keine Wechselwirkung gezeigt werden, womit dokumentiert werden konnte, daß keine signifikanten Sequenzeffekte auftraten.

Die vorliegende Arbeit ist die erste Studie, die auch die Reihenfolgeeffekte verschiedener Untersuchungs Nächte auf den Schlaf und die Schlafstruktur kontrolliert. In bisher keiner anderen Studie zur Erfassung von Veränderungen des Schlafs und der Schlafstruktur unter nicht-invasiver Blutdruckmessung wurde dieser wichtige Aspekt bisher berücksichtigt.

5.1.3. Patientenkollektiv

Als Untersuchungskollektiv wurden Patienten mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen unter nicht-invasiver Beatmungstherapie ausgewählt, da, wie oben beschrieben, gerade zum Effekt der nicht-invasiven Beatmungstherapie auf den Blutdruck weitere Untersuchungen fehlen. Das Portapres-Verfahren eignet sich unter den Aspekten der hohen zeitlichen Auflösung bei geringen Nebenwirkungen und akzeptablen Kosten gut für solche Untersuchungen.

5.1.4. Patientenzahl

Da ähnliche, möglicherweise etwas geringere Effekte auf den Schlaf als unter der automatischen ambulanten Blutdruckmessung erwartet wurden, die in Studien mit 6 bis 12 Patienten [18;22;29] signifikante Effekte gezeigt hatten, wurde die Größe des zu untersuchenden Patientenkollektivs auf 12 Patienten festgelegt.

5.1.5. Durchführung der Blutdruckmessung

Die Durchführung der Portapres-Blutdruckmessung wurde mit auf 60-minütigen automatischen Wechsel programmierten Cuffs, dem standardisierten Anlegen der Meßcuffs und dem standardisiert positionierten Sensor zum Ausgleich des hydrostatischen Drucks exakt so gestaltet, wie für Langzeit-Blutdruckmessungen empfohlen [38].

Damit wurde gewährleistet, daß in dieser Untersuchung „reale“ und für weitere Studien gut anwendbare Blutdruckmeßbedingungen herrschen, für die der Einfluß auf den Schlaf und die Schlafstruktur untersucht wurde. Mit dem standardisierten Anlegen des Ausgleichssystems für den hydrostatischen Druck wurde die Erfassung der Blutdruckwerte zudem unabhängig von der tatsächlichen räumlichen Position des den Meßcuff tragenden Fingers gegenüber der räumlichen Position der Ventilebene des Herzens als Blutdruck-Referenzpunkt.

5.1.6. Verarbeitung und Auswertung der Blutdruckdaten

Die Erfassung der Daten Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck und mittlerer Blutdruck jeweils pro Pulsschlag bietet die maximal mögliche zeitliche Auflösung. Um eine leichtere Verarbeitung der erhaltenen Daten zu gewährleisten, wurde die Datenmenge durch Bildung von Minutenmittelwerten vor der weiteren Datenverarbeitung reduziert. Da die beschriebenen hämodynamischen Parameter Nebenzielkriterien darstellen, ist eine bei weitem ausreichende Genauigkeit der Endergebnisse gegeben.

Durch die konsequente Nutzung der digital kodierten Statusmeldungen des Portapres-Gerätes zur Erkennung und automatischen Elimination von möglichen Fehlmessungen der hämodynamischen Parameter wurde die Auswertung der Blutdruckdaten weiter verbessert. Das dafür im Rahmen dieser Studie in der Programmiersprache VBA (Visual Basic for Applications, Firma Microsoft, Redmond, USA) erarbeitete Computerprogramm läßt sich durch die zusätzlich eingearbeiteten Filteralgorithmen gut für die standardisierte und vollkommen automatische Analyse von Langzeitblutdruckmessungen auch bei großen Patientenkollektiven einsetzen. Damit stellt es eine gute Basis für weitere Studien dar.

5.1.7. Erfassung und Auswertung der Schlafparameter

In der vorliegenden Studie wurde zur Untersuchung des Schlafs und der Schlafstruktur eine komplette Polysomnographie nach den seit über 30 Jahren international als Referenzstandard gültigen Richtlinien von Rechtschaffen und Kales [61] durchgeführt und analysiert. Die Analyse von Arousalreaktionen und periodischen Beinbewegungen (PLM) erfolgte nach den zur Zeit gültigen Richtlinien der American Sleep Disorders Association (ASDA) [3;4]. Damit ist eine gute Vergleichbarkeit der erhobenen Daten zu Literaturdaten gewährleistet.

Eine Reihe von Publikationen beschreiben Veränderungen des Schlafs und der Schlafstruktur unter automatischer ambulanter Blutdruckmessung und auch unter kontinuierlicher nicht-invasiver Blutdruckmessung (Finapres, Vorläufergerät des Portapres-Gerätes) [10;18;19;51;67;79;88]

In einigen Studien wurde dabei auf eine komplette Polysomnographie verzichtet [10;51;88] und der Schlaf mittels Actigraphen [88] oder Schlaffragebögen [10] untersucht.

Das einzige sichere und anerkannte Verfahren zur Erkennung von Schlaf und Schlaftiefe ist jedoch die Aufzeichnung von EEG-, EOG- und EMG-Ableitungen nach den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales [61]. In den genannten Studien wurden die Schlafparameter nicht direkt gemessen, sondern aus anderen Meßvariablen abgeleitet, was zum Beispiel beim Verwenden eines Actigraphen selbst unter Verwendung modernster Analysesoftware noch zu erheblichen Abweichungen zu mittels Polysomnographie erhobenen Daten führt [33]. Noch erheblich ungenauer ist die Einschätzung des Schlafs mittels Schlaffragebögen. Da mit der Polysomnographie ein gutes und genaues Verfahren zur Verfügung steht, sollten Fragestellungen, die Schlaf und Schlafstruktur betreffen, nicht ohne dieses Verfahren untersucht werden.

5.1.7.1. Erfassung und Auswertung von Arousalreaktionen

In anderen Studien wurde der Schlaf zwar polysomnographisch, dabei aber ohne Analyse von Arousalreaktionen untersucht [19;79]. Auch dies ist durchaus problematisch, da die ambulante Blutdruckmessung selber zu Arousalreaktionen führen kann (zum Beispiel beim automatischen Aufpumpen des Meßcuffs [18;22]).

5.1.7.2. Arousalreaktionen und Blutdruckveränderungen

Die Auswirkungen der üblichen ambulanten nicht-invasiven Blutdruckmessung auf den Blutdruck werden zur Zeit noch kontrovers diskutiert. In einer 1996 erschienenen Übersichtsarbeit [47] beschrieb M. Middeke anhand eines Literaturvergleichs von 6 Studien, daß Störungen des Schlafs durch die automatische ambulante Blutdruckmessung als gesichert gelten müssen, die Störungen aber keinen Blutdruckanstieg provozieren würden.

Bei genauer Analyse und unter Berücksichtigung weiterer Studien läßt sich die zweite Aussage so nicht halten; wie weiter unten gezeigt wird, spricht mehr für als gegen den Blutdruckanstieg durch die Störung des Schlafs durch die automatische ambulante Blutdruckmessung.

Die oben genannte Übersichtsarbeit folgte der Blutdruck-Bewertung dreier Studien, wobei in zwei dieser Studien die Schlafstruktur nicht [51] bzw. nur unzureichend in Form von Schlafprotokollen [10] untersucht worden war. In der dritten zitierten Studie hatten A. Schwan und G. Eriksson [67] Meßereignisse mit und ohne Verursachung einer Arousalreaktion verglichen und zwar eine höhere Herzfrequenz, aber keinen höheren Blutdruck bei Blutdruckmessungen mit Arousalreaktionen feststellen können.

E. Heude und Mitarbeiter [29] fanden bei einer zusätzlich zur automatischen ambulanten Blutdruckmessung durchgeführten kontinuierlichen Blutdruckmessung, daß der systolische Blutdruck während der Messung im Vergleich zu den über 10 Sekunden gemittelten Werten vor Beginn der Messung hochsignifikant und der diastolische Blutdruck signifikant anstieg (im Mittel um 14 mmHg systolisch und 4 mmHg diastolisch). Abgesichert wurden die Ergebnisse durch die Untersuchung von

zufälligen Kontrollzeiträumen außerhalb der automatischen ambulanten Blutdruckmessungen, in denen diese Effekte nicht nachgewiesen werden konnten.

In einer ähnlich aufgebauten Studie von R. Davies [18] konnte ebenfalls ein ausgeprägter, durch Arousalreaktionen vermittelter Effekt der ambulanten Blutdruckmessung zur vergleichend mitgemessenen kontinuierlichen Blutdruckmessung gezeigt werden (um im Spitzenwert 22-27 mmHg erhöhte systolische und 13-16 mmHg erhöhte diastolische Werte während der Messung). Abbildung 14 ist aus dieser Publikation entnommen und zeigt den Effekt der Arousalreaktion während der ambulanten Blutdruckmessung auf den kontinuierlich fingerplethysmographisch (Finapres) mitgemessenen Blutdruck.

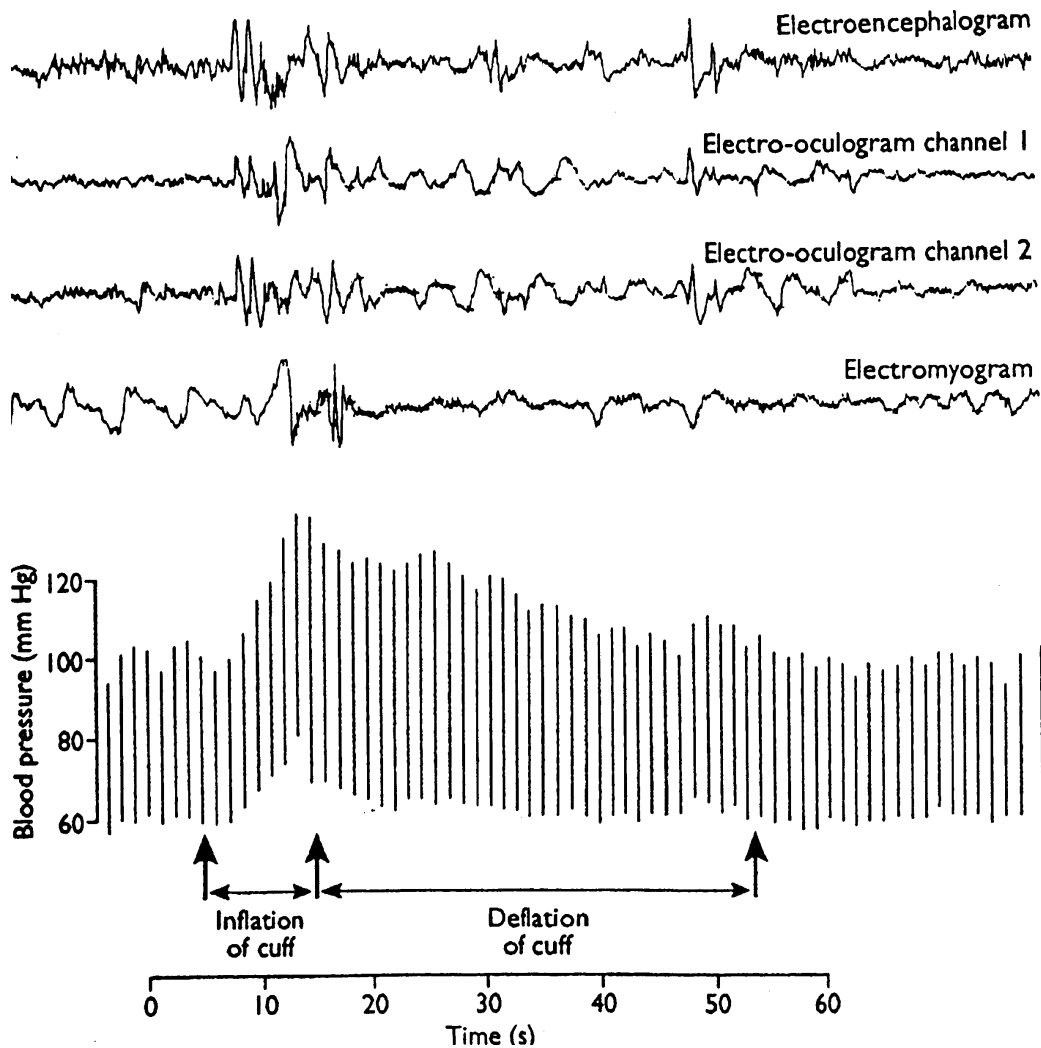


Abbildung 14: Blutdruckveränderung während einer durch automatische ambulante Blutdruckmessung hervorgerufenen Arousalreaktion.
(Quelle: R.J.O. Davies et al [18])

Erläuterung:

Ganz oben ist eine EEG-Ableitung (Electroencephalogram) dargestellt, direkt darunter Ableitungen zweier Elektrookulogramme (Electro-oculogram channel 1 und Electro-oculogram channel 2). Es folgt eine EMG-Ableitung (Electromyogram). Als unterste Kurve ist die Amplitude einer kontinuierlichen Blutdruckmessung dargestellt. Darunter ist mit Pfeilen jeweils der Beginn und das Ende des automatischen Aufblasens (Inflation of cuff) und langsamen Ablassens (Deflation of cuff) der Blutdruckmanschette eines ambulanten Langzeitblutdruckmeßgerätes dargestellt.

Aus Schlafstadium Non-REM2 heraus entsteht durch das automatische Aufblasen des Cuffs eine Arousalreaktion (die gut sichtbar erst nach Beginn der Blutdruckmessung auftritt). Der Blutdruck (durch die mitaufgezeichnete kontinuierliche Blutdruckmessung sichtbar) wird stark verändert: Der vorher um Werte von 100/60 mmHg schwankende Druck steigt auf über 120/80 mmHg.

Die von Methodik und Meßtechnik her geeigneten Studien weisen also insgesamt einen deutlichen Anstieg der Blutdruckwerte im Rahmen von nächtlichen automatischen ambulanten Blutdruckmessungen nach; die mit diesen Geräten im Schlaf erhobenen Werte müssen unter diesem Gesichtspunkt vorsichtig bewertet werden, da die „wahren“ physiologischen Werte deutlich niedriger liegen könnten. Der Blutdruckanstieg stellt die Manifestation einer generellen Aktivierung des autonomen Nervensystems auf eine Arousalreaktion im Schlaf (in der Literatur auch Orientierungsreflex genannt, [17;34]) dar. Dieser Reflex wird nicht durch repetitive Arousalreaktionen während des Schlafs unterdrückt [34], und die Effekte auf den Blutdruck sind durch Untersuchungen in unterschiedlichen Altersgruppen gut gesichert [17;34;63].

5.1.7.3. Erfassung und Auswertung von Periodischen Beinbewegungen (PLM)

Im Schlaf auftretende Periodische Beinbewegungen (PLM) wurden nach den gültigen Kriterien der American Sleep Disorders Association (ASDA) erfaßt und ausgewertet [4]. Da PLM häufig mit Arousalreaktionen assoziiert sind, ist eine genaue Auswertung dieser Störungen nötig, weil die mit PLM assoziierten Arousalreaktionen ebenfalls wieder zu kurzfristigen Veränderungen des Blutdrucks führen können.

Die vorliegende Studie ist bislang die einzige Studie, die sowohl alle Schlafparameter als auch Arousalreaktionen als auch periodische Beinbewegungen (PLM) und assoziierte Arousalreaktionen nach den momentan gültigen Referenzkriterien [3;4;61] im Rahmen von Langzeitblutdruckmessungen untersucht hat.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

5.2.1. Blutdruckdaten

Ingesamt lag der Blutdruck mit Mittelwerten von 116/67 mmHg und einem durchschnittlichen mittleren Blutdruck von 83 mmHg im normotensiven Bereich. Die niedrigsten Mittelwerte für einen einzelnen Patienten von 97/53 mmHg sind am ehesten über die Besonderheiten der Portapres-Messung erklärlich; am Fingermittelglied werden wegen der anderen hämodynamischen Verhältnisse als z. B. in der Arteria radialis bis zu 13 mmHg niedrigere Blutdruckwerte gemessen als in einer invasiven Vergleichsmessung [32;38]. Blutdruckveränderungen werden jedoch mit sehr guter Korrelation zur invasiven Vergleichsmessung abgebildet [30;32]. Die fingerplethysmographisch erhobenen Werte sind sehr gut reproduzierbar [32;81] und lassen sich so gut für Blutdruckvergleiche in Interventionsstudien zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Studienablauf nutzen.

5.2.2. Schlafbezogene Atmungsstörungen – Ausgangsparameter

Wie aus Tabelle 6 ersichtlich wurden Patienten mit mäßig bis schwerstgradig ausgeprägten Schlafbezogenen Atmungsstörungen in die Studie aufgenommen (RDI, Respiratory Disturbance Index, Gesamtzahl aller klassifizierbaren obstruktiven, zentralen und gemischten Schlafbezogenen Atmungsstörungen pro Stunde Schlafzeit: 22,2 – 104,0/h). Alle Patienten litten vorwiegend unter obstruktiven Schlafbezogenen Atmungsstörungen, die eher zu Arousalreaktionen und damit zu stärkeren Veränderungen des Blutdrucks führen als zentrale Schlafbezogene Atmungsstörungen wie die z. B. Cheyne-Stokes-Atmung, bei der oft nur ein geringer Teil der zentralen Apnoen und Hypopnoen Arousalreaktionen hervorruft [78].

5.2.3. Schlafbezogene Atmungsstörungen – Unter Beatmungstherapie, mit und ohne nicht-invasive kontinuierliche Blutdruckmessung mittels Portapres

Alle Patienten konnten suffizient mit einer nicht-invasiven Beatmungstherapie versorgt werden. Bei lediglich 2 Patienten konnte sowohl in der Beatmungsnacht ohne Portapres-Blutdruckmessung als auch in der Nacht mit Portapres-Blutdruckmessung kein RDI unter 5 erzielt werden, wobei bei diesen Patienten die obstruktiven Atmungsstörungen gut mit der nCPAP-Therapie therapiert werden konnten, unter den zur Therapie dieser Störungen notwendigen Beatmungsdrücken allerdings zentrale Schlafbezogene Atmungsstörungen auftraten. Die Testung beider Nächte gegeneinander ergab für die Indices von Hypopnoen, Obstruktivem Schnarchen, obstruktiven Atmungsstörungen und den RDI keine signifikanten Unterschiede, die Apnoeindices unterschieden sich zwar signifikant ($p=0,03$), für die Untersuchung ist ein Unterschied von 0,3 (0,4 bzw. 0,7 Apnoen pro Stunde) zwischen beiden Indices allerdings klinisch nicht relevant.

5.2.4. Analyse der Hauptvariablen

5.2.4.1. Analyse der Gesamtschlafzeit (TST)

Die Gesamtschlafzeit (TST) ist der Parameter, der auch vom physiologischen Verständnis am besten die externe Störung des Schlafs erkennen läßt. Die Gesamtschlafzeit beschreibt die gesamte Zeit innerhalb einer Nacht, die in den Schlafstadien Non-REM1 bis Non-REM4 und im REM-Schlaf verbracht wird. Erwartet wird, daß eine Störgröße (wie zum Beispiel eine Blutdruckmessung) die Gesamtschlafzeit verringert. Dies war in Studien zur ambulanten (diskontinuierlichen) nicht-invasiven Blutdruckmessung [19] und auch für kontinuierliche nicht-invasive Vorläufer-Verfahren der Portapres-Messung (Finapres) [79] nachgewiesen worden. Als Mechanismen der Reduktion der Gesamtschlafzeit kommen eine erhöhte Anzahl von Arousal- und Wachreaktionen und verlängerte Wachzeiten nach diesen Störungen in Frage. In der Literatur sind entsprechende Veränderungen dokumentiert worden [19;79].

Auch in der vorliegenden Studie konnte eine signifikante Reduktion der Gesamtschlafzeit (TST) gezeigt werden: sie war unter der Portapres-Therapie im Mittel um 57,9 Minuten gegenüber der totalen Schlafzeit in der Kontrollnacht ohne die Blutdruckmessung reduziert. Damit lag die Reduktion höher als bei ambulanten nächtlichen Blutdruckmessungen (im Mittel 30 Minuten, [19] und in ähnlicher Größenordnung wie bei kontinuierlichen nicht-invasiven Vorläufer-Verfahren (im Mittel 50 Minuten [79]).

In Bezug auf die gesamte im Schlaf verbrachte Zeit kommt es also zu einer signifikanten und mit der beschriebenen Ausprägung auch klinisch relevanten Verringerung der Gesamtschlafzeit (TST) durch die Portapres-Blutdruckmessung, und damit zu einer Störung des Schlafs.

5.2.3. Analyse der Nebenparameter

5.2.3.1. Schlaffeffizienz (%TST) und Bettzeit (TIB)

Die Schlaffeffizienz als Quotient der Gesamtschlafzeit (TST) zur Bettzeit (TIB) wird als Prozentwert angegeben. In der klinisch gebräuchlichen Polysomnographie wird sie höher bewertet als die eigentliche Gesamtschlafzeit (TST) und als eine der zentralen Kenngrößen für den Schlaf angesehen. Zur Untersuchung einer externen Störgröße nach Art der Blutdruckmessung ist sie aber wegen Abhängigkeit von der Bettzeit (TIB) – falls diese nicht standardisiert wird - weniger gut geeignet als die Gesamtschlafzeit.

Die Bettzeit (TIB, Time In Bed) war in der vorliegenden Studie resultierend aus einem veränderten Patientenverhalten unter der Portapres-Blutdruckmessung gleichsinnig zur totalen Schlafzeit verändert, wodurch die Veränderung der abhängigen Größe Schlaffeffizienz verringert wurde. Die Patienten tolerierten insgesamt nur wesentlich geringere Bettzeiten mit der Portapres-Messung, da diese im Wachzustand als etwas störend empfunden wurde. Unter der Portapres-Messung war die Bettzeit (TIB) im Mittel um 47,9 Minuten vermindert ($p=0,005$). In wenigen Publikationen zur Schlafstruktur unter kontinuierlicher oder diskontinuierlicher non-invasiver Blutdruckmessung ist die Bettzeit mit untersucht worden; wo sie mit erfasst wurde, ist sie gegenüber den Kontrollnächten jeweils vermindert [19;79]

Trotz des beschriebenen – in der vorliegenden Studie kompensierenden - Einflusses der Bettzeit auf die Schlafeffizienz zeigte sich die Schlafeffizienz noch deutlich unter der Portapres-Blutdruckmessung verringert (im Mittel 78,2% ohne versus 72,2% mit Portapres Messung, $p=0,328$, Unterschied statistisch nicht signifikant). Die Schlafeffizienz ist bei nicht standardisierter Bettzeit nur sehr schwer zu vergleichen. Sie ist jedoch in allen Studien, in denen sie untersucht worden ist, unter Blutdruckmessung im Schlaf reduziert, jeweils um 4 bzw. 5 Prozentpunkte in den diskontinuierlichen nicht-invasiven Verfahren [19] und kontinuierlichen Vorläufer-Verfahren des Portapres-Gerätes [79].

5.2.3.2. Absolute und prozentuale Schlafstadienverteilung

Auch zur Schlafstadienverteilung unter non-invasiver Blutdruckmessung stehen nur wenige Daten aus der Literatur zur Verfügung; in einzelnen Studien wurde versucht, die Schlafqualität ausschließlich mit Schlafprotokollen [10] oder Actigraphen [88] zu erfassen. Mit diesen Methoden ist natürlich keine umfassende Beurteilung des Schlafes möglich und auch keine Erhebung der absoluten oder prozentualen Schlafstadienverteilung.

5.2.3.2.1. Ergebnisse aus der Literatur

Zur ambulanten Blutdruckmessung konnte gezeigt werden, daß die absolute im Schlafstadium Non-REM1 verbrachte Zeit gering, jedoch nicht signifikant zunahm [19] und die im Schlafstadium Non-REM2 verbrachte Zeit nicht signifikant gering abnahm [19]. Die in den Tiefschlafstadien Non-REM3 und Non-REM4 verbrachte Zeit zeigte sich in dieser Studie mit einer Reduktion um im Mittel 21 Minuten signifikant vermindert. Geringer zeigte sich der Unterschied für den REM-Schlaf, in der Studie mit ambulanter nächtlicher Blutdruckmessung nicht signifikant reduziert. Die kontinuierliche non-invasive Blutdruckmessung mit einem Vorläufer-Gerät des Portapres-Gerätes zeigte andere Ergebnisse: Hier zeigte sich der Leichtschlaf (Schlafstadium Non-REM1 und Non-REM2) nicht signifikant vermindert [79]. Die verbrachte Zeit in den Tiefschlafstadien (Non-REM3 und Non-REM4) unterschied

sich im Mittel nicht von den Ergebnissen der Kontrollnächte. Der REM-Schlaf war allerdings im Mittel um 33 Minuten reduziert (hochsignifikant [79]).

Schon in der Literatur zeigt sich also für das kontinuierlich nicht-invasiv mit ähnlichem Aufbau messende Vorläufer-Gerät des Portapres (Ohmeda Finapres) eine wesentlich geringere Beeinflussung der Tiefschlafstadien durch die Blutdruckmessung als durch die ambulanten Blutdruckmeßverfahren.

5.2.3.2.2. Vergleich mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich der Leichtschlaf (Non-REM1 und Non-REM2) deutlich vermindert, insbesondere das Schlafstadium Non-REM2 um im Mittel 57 Minuten ($p=0,011$). Der Tiefschlaf war deutlich um im Mittel 17,1 Minuten ($p=0,295$) verlängert im Vergleich zu der Messung ohne Portapres, der REM-Schlaf absolut um im Mittel 13,6 Minuten reduziert ($p=0,377$).

Üblicherweise führen den Schlaf störende Ereignisse extrinsischer oder auch intrinsischer Art zu einer absoluten und auch prozentualen Verminderung des Tief- und REM-Schlafs. Dies ist schon lange bekannt und oft bei Patienten mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen als den Schlaf störende Ereignisse beobachtet worden [64], weshalb dieses Ergebnis sehr überraschte, aber insgesamt für den nur gering störenden Einfluss der Portapres-Blutdruckmessung auf den Schlaf spricht.

Zusammenfassend zeigt die Portapres-Messung in der vorliegenden Studie im Gegensatz zu Vorergebnissen zu ambulanten Blutdruckmessungen im Schlaf keine Reduktion der Tiefschlafstadien und eine Reduktion des REM-Schlafs in etwa gleichem Maße. Die Reduktion des REM-Schlafs war deutlich geringer als für das Vorläufer-Gerät Finapres beschrieben, welches ebenfalls keine Reduktion des Tiefschlafs gezeigt hatte. Diese Veränderungen konnten statistisch nicht abgesichert werden.

Ähnliche Ergebnisse zeigte die Analyse der prozentualen Schlafstadienverteilung (Quotienten der jeweils in den einzelnen Schlafstadien verbrachten Zeit zur TST [61]). Hier zeigte die Portapres-Messung insgesamt nur geringen Einfluß auf die prozentuale Schlafstadienverteilung. Entgegen den Erwartungen war der Leichtschlafanteil (Schlafstadium Non-REM1 und Non-REM2) unter der Portapres-

Messung leicht reduziert (im Mittel um 6,1 Prozentpunkte). In der Feinanalyse (Aufsplittung des Leichtschlafs in die einzelnen Schlafstadien Non-REM1 und Non-REM2) zeigte sich das Schlafstadium Non-REM1 unter der Portapres-Messung im Vergleich zu den Nächten ohne Portapres-Messung prozentual im Mittel um 2,3 Prozentpunkte vermehrt ($p=0,638$), das Schlafstadium Non-REM2 um im Mittel 8,4 Prozentpunkte vermindert ($p=0,057$), was die beschriebene prozentuale Reduktion der Leichtschlafstadien insgesamt bewirkt.

Die prozentuale Verteilung des Tiefschlafs erbrachte analog der Auswertung in absoluten Minutenwerten eine Erhöhung des Tiefschlafanteils auf im Mittel mit 19,5% versus 15,0% ($p=0,144$) unter der Kontrollmessung. Zu den insgesamt relativ niedrigen prozentualen Werten trug bei, daß bei einem Patienten trotz einer guten Beatmungseinstellung sowohl in der Nacht mit Portapres-Messung als auch in der Kontrollnacht keinerlei Tiefschlaf nachgewiesen werden konnte.

Der prozentuale REM-Schlafanteil sank nur geringfügig um gut einen Prozentpunkt. Auch diese Ergebnisse unterstützten die Interpretation der nur geringeren Störung des Schlafs durch die Portapres-Blutdruckmessung.

5.2.3.3. Wach- und Arousalreaktionen

Wach- und Arousalreaktionen bei ambulanten Blutdruckmessungen im Schlaf werden von einer Reihe Autoren zu den wichtigsten Parametern für die Erfassung einer Schlafstörung durch die ambulante Blutdruckmessung angesehen [18;22;29;67]. Der diskontinuierliche und periodische Charakter der Messungen ähnelt anderen Störfaktoren des Schlafs, wie zum Beispiel schlafbezogenen Atmungsstörungen, die sehr stark mit Arousalreaktionen assoziiert sind [27]. Letztlich wirken sich die multiplen Arousalreaktionen auf die weiteren Schlafparameter aus und induzieren Veränderungen derselben. Die Untersuchung von Wach- und Arousalreaktionen ist also durchaus sehr sinnvoll, und es stehen zum Vergleich eine Reihe von Literaturdaten zur Verfügung.

5.2.3.3.1. Literaturübersicht: Mit ambulanten nächtlichen Blutdruckmessungen assoziierte Arousalreaktionen

In der Literatur schwankt die Zahl der mit ambulanten nächtlichen Blutdruckmessungen assoziierten berichteten Arousalreaktionen stark. Die niedrigste Rate von Arousalreaktionen wird mit 55% angegeben [18]. Dabei fiel in dieser Studie auf, daß die Arousaldauer in den Tiefschlafstadien deutlich kürzer war als in den Leichtschlafstadien (im Mittel ergab sich eine Dauer von 16 Sekunden). In anderen Studien konnten in 64% [29], 67% [67] bzw. in 84% [22] mit der ambulanten Blutdruckmessung assoziierte Arousalreaktionen gezeigt werden.

5.2.3.3.2. Literaturübersicht: Mit ambulanten nächtlichen Blutdruckmessungen assoziierte Wachreaktionen

Die Literaturangaben zu Wachreaktionen sind schwer zu vergleichen, da die Grenzen zwischen der Arousalreaktion und der Wachreaktionen je nach Studie sehr unterschiedlich definiert sind. In den oben beschriebenen Arousalreaktionen sind die als Wachreaktionen in den Studien gewerteten Ereignisse – genau wie in der Auswertung der vorliegenden Studie – mit eingeschlossen. E. Heude et al [29] konnten Wachreaktionen in 14% aller nächtlichen Blutdruckmessungen nachweisen, Schwan et al [67] in 24%, Dimsdale et al [22] in 51%.

In Studien, in denen der Effekt der Blutdruck-Messung gegen Kontrollnächte untersucht wurde, konnten Degaute und Mitarbeiter zeigen, daß etwa 5 Wachphasen mehr auftraten und die absolute “Wach”-Zeit signifikant um knapp 19 Minuten verlängert war [19]. Unter der kontinuierlichen nicht-invasiven Blutdruckmessung mittels Finapres konnten von der gleichen Autorengruppe deutlich geringere und mit den Störungen durch die Portapres-Messung in der vorliegenden Studie vergleichbare Veränderungen nachgewiesen werden: kein vermehrtes Auftreten von Wachreaktionen, jedoch eine signifikante Verlängerung der Wachzeit um 18 Minuten.

Unter der Portapres-Blutdruckmessung traten im Vergleich zur Kontrollnacht nur wenige Wachphasen mehr auf: im Mittel über die ganze Nacht 33,1 Übergänge nach „Wach“. Diese sind mit im Mittel 1,8 Übergängen mehr als in der Kontrollnacht

ebenso wenig signifikant wie klinisch relevant. Auch in der absoluten „Wach“-Zeit zwischen dem ersten Einschlafen und dem Wecken bzw. letzten Aufwachen vor dem Wecken konnten nur geringe Unterschiede nachgewiesen werden: Mit im Mittel 75,6 Minuten waren die Patienten in der ganzen Nacht im Mittel 6,9 Minuten länger wach als in der Nacht ohne Portapres-Messung. Insgesamt zeigen sich hier – besonders im Vergleich zu den ambulanten Blutdruckmeßverfahren - nur sehr geringe Veränderungen von Arousal- und Wachreaktionen unter der Portapres-Blutdruckmessung.

5.2.3.3.3. Arousalreaktionen während der Cuff-Wechsel

Über alle Schlafstadien gemittelt kam es in 27% der Cuff-Wechsel zu Arousalreaktionen. Der Cuff-Wechsel ist am ehesten mit der üblichen ambulanten Blutdruckmessung zu vergleichen, bei der die Blutdruckmanschette zunächst auf Drücke über den (vom Blutdruckmeßgerät erwarteten) systolischen Blutdruck des Patienten aufgepumpt wird und dann der Druck langsam abgelassen wird, wobei der systolische und diastolische Blutdruck entweder akustisch mittels eines in die Manschette eingebauten Mikrofons durch das Auftreten und Verschwinden der Korotkow-Töne erfasst werden oder das Oszillieren des Drucks in der Manschette zur Erfassung der Werte dient [46].

Während des etwa 15 Sekunden dauernden Cuffwechsels kann keine Blutdruckmessung durch das Portapres-Geräte erfolgen, weshalb keine Aussagen über Blutdruckveränderungen in Assoziation mit den Cuffwechseln getroffen werden können.

Wenn man bedenkt, daß in der Literatur für die ambulante diskontinuierliche Blutdruckmessung Arousalreaktionen in einer Spanne von 55% bis 84% aller Messungen auftreten, spricht dies für eine deutlich geringere Auslösung von Arousalreaktionen durch die Portapres-Messung (in der vorliegenden Arbeit gemittelt in 27%) als durch ambulante Blutdruckmeßverfahren.

Besonders interessant ist, daß es in den Leichtschlafstadien (Stadium Non-REM1 und Non-REM2) zwar in rund 44% zu Arousalreaktionen in Verbindung mit dem automatischen Wechsel der Meßcuffs kommt (in Schlafstadium Non-REM1 sogar zu 100%), im REM-Schlaf aber nur in knapp 7% und in den Tiefschlafstadien Non-

REM3 und Non-REM4 keinerlei Arousalreaktionen beim Cuff-Wechsel zu beobachten waren. Demgegenüber waren in Untersuchungen mit ambulanten Blutdruckmeßgeräten in 59% der Messungen in den Schlafstadien Non-REM3 und Non-REM4 und 42% der Messungen im Schlafstadium REM beobachtet worden [29].

5.2.3.3.4. Arousal- und Wachreaktionen außerhalb des Cuff-Wechsels

Alle Arousalreaktionen wurden in der Auswertung markiert, gezählt und auf Assoziation mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen untersucht (siehe oben). Die Zahl der Arousal ohne Assoziation mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen oder PLM ist die Zahl der Arousal, die ohne in der Polysomnographieaufzeichnung erkennbaren Grund auftritt (auch bei gesunden Probanden treten Arousalreaktionen ohne Assoziation zu erkennbaren Ereignissen unter den Bedingungen eines Schlaflabores auf [72]). Diese Arousalreaktionen wurden als potentiell durch die Portapres-Blutdruckmessung verursacht betrachtet und entsprechend analysiert.

Unter der Portapres-Blutdruckmessung waren geringfügig mehr solcher Arousalreaktionen (im Mittel 11,3 bzw. 10,4 pro Stunde Schlafzeit) als ohne Portapres-Blutdruckmessung nachweisbar. Im Mittel damit aber weniger als eine Arousalreaktion pro Stunde Schlafzeit mehr, so daß bei im Mittel von etwa 21 insgesamt auftretenden Arousalreaktionen pro Stunde dieser nicht signifikante Unterschied auch keine klinische Relevanz hat. Damit verursacht die Portapres-Blutdruckmessung im Vergleich zur automatischen ambulanten Blutdruckmessung (den Literaturdaten nach) deutlich weniger Arousalreaktionen.

5.2.3.4. Modellrechnung: Durch Arousalreaktionen beeinflusste Blutdruck-Meßwerte

Wenn man für die mittlere Arousalzahl in der Nacht mit der Portapres-Blutdruckmessung (Mittlere Arousalzahl: 104,4) willkürlich eine jeweils 30 Sekunden dauernde Störung des Blutdrucks für jede Arousalreaktion annimmt (Arousalreaktionen von mehr als 30 Sekunden wurden als Wachphasen gewertet), würde sich eine maximale durch Arousalreaktionen beeinflusste Zeit von 52,2 Minuten ergeben. Setzt man diese in Beziehung zur Gesamtschlafzeit (aus der die Wachzeiten ausgeschlossen sind, weshalb die Übergänge und Zeiten im Wach nicht berücksichtigt werden müssen), können die prozentual durch Arousalreaktionen beeinflussten Blutdruckwerte errechnet werden:

$$\text{Beeinflusste Blutdruckwerte(\%)} = \frac{\text{Durch Arousalreaktionen beeinflusste Zeit}}{\text{Gesamtschlafzeit (TST)}} \cdot 100$$

Für die vorliegende Untersuchung ergäbe sich somit bei einer mittleren Gesamtschlafzeit unter Portapres-Messung von 328,9 Minuten ein Wert von 15,9%. Damit liefert die Portapres-Messung selbst mit einer als sehr lang angenommenen Störung der mit einer Arousalreaktion assoziiert gemessenen Blutdruckmesswerte (jeweils 30 Sekunden) deutlich weniger durch Arousalreaktionen beeinflusste Blutdruckwerte als die ambulanten Blutdruckmessverfahren (in 55% [18] bis 84% [18;22] der Messungen).

5.2.3.5. Schlaflatenzen und Schlafzyklen

Zu Veränderungen von Schlaflatenzen und Schlafzyklen unter automatischer ambulanter oder kontinuierlicher nicht-invasiver Blutdruckmessung stehen keine Daten in der Literatur zur Verfügung.

Ingesamt sind die Schlaflatenz und die Latenzen der einzelnen Schlafstadien allesamt unter der Portapres-Blutdruckmessung reduziert, obwohl man bei einer Störung des Schlafs durch einen externen Stimulus eine Verlängerung der Latenzen erwarten würde.

Die Anzahl der Schlafzyklen liegt im Mittel (nicht signifikant) um 0,1 Zyklen unter der Portapres-Messung gegenüber der Kontrollnacht, wobei eine derart geringe Veränderung keine klinische Relevanz hat.

Insgesamt sprechen die Veränderungen an Schlaflatenzen und Schlafzyklen für eine nur sehr geringe Störung der Schlafstruktur durch die Portapres-Blutdruckmessung.

In der Zusammenschau über alle Veränderungen zeigt sich für die Portapres-Blutdruckmessung zwar eine signifikante Störung des Schlafs (gemessen an der signifikant veränderten Gesamtschlafzeit TST). Insgesamt sind – für die untersuchte Patientengruppe – jedoch alle Veränderungen der Schlafparameter und insbesondere die potentiell den Blutdruck beeinflussenden Arousal- und Wachreaktionen deutlich geringer ausgeprägt als in den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen automatischer ambulanter Blutdruckmessungen.

6. Ausblick

Mit der vorliegenden Untersuchung konnte eine geringe Störung des Schlafs durch die Portapres-Blutdruckmessung (insbesondere in Bezug auf die Totale Schlafzeit, die signifikant gegenüber der Kontrollnacht verringert war), nachgewiesen werden. Für die meisten anderen erfaßten Parameter (und hier vor allem für die wichtigen, den Blutdruck selber beeinflussenden Arousal- und Wachreaktionen) konnten nur geringe Veränderungen gezeigt werden.

In der Analyse aller verfügbarer Literaturangaben zeigte sich, daß der Einfluß der Portapres-Blutdruckmessung auf fast alle Parametern deutlich geringer ausgeprägt war als für automatische ambulante Blutdruckmeßverfahren beschrieben.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen für die meisten der untersuchten Parameter (insbesondere Arousalzahl) die niedrigsten bislang in der Literatur für Blutdruckmessungen beschriebenen Veränderungen. Deshalb und wegen der Vorteile der Nebenwirkungsarmut und der sehr hohen zeitlichen Auflösung eignet sich die Portapres-Blutdruckmessung ideal zur Untersuchung von 24-Stunden Effekten von Therapieverfahren auf den Blutdruck.

Durch die geringe Störung des Schlafs und der Schlafstruktur und die Besonderheiten des fingerplethysmographischen Meßverfahrens ergeben sich noch weitere Vorteile: nach einem neu entwickelten mathematischen Modell (genannt Modelflow [84]) können aus der Pulsdruckkurve in Kombination mit Größe und Gewicht des Patienten das Herzschlagvolumen und das Herzzeitvolumen abgeschätzt werden. Die gute Reproduzierbarkeit [81] und Korrelation dieses Verfahrens im Vergleich zur Thermodilutionsmessung [84] ist bereits dokumentiert worden. Damit steht ein einfaches nicht-invasives Verfahren für die Untersuchung des Herzschlagvolumens und Herzzeitvolumens an großen Patientenkollektiven bei unterschiedlichen Krankheitsbildern zur Verfügung. Zudem ist mit Abschluß dieser Studie bereits dokumentiert worden, daß dieses Verfahren zur Ermittlung kardialer Funktionsparameter auch gut im Schlaf eingesetzt werden kann, weil es den Schlaf und die Schlafstruktur nur gering beeinflusst.

7. Zusammenfassung

Die Bedeutung der Hypertonie als Risikofaktor für kardiovaskuläre Komplikationen ist ebenso gesichert wie eine Mortalitätssenkung durch antihypertensive Therapie. Zur Diagnostik – insbesondere wenn wie zum Beispiel bei Schlafbezogenen Atmungsstörungen der Verdacht auf eine sekundäre Hypertonieform besteht – und Therapieüberwachung werden zunehmend Langzeitblutdruckmeßverfahren empfohlen und auch angewandt.

Inzwischen sind Schlafbezogene Atmungsstörungen als unabhängiger Risikofaktor einer arteriellen Hypertonie belegt. Bei Patienten, bei denen die Schlafbezogenen Atmungsstörungen mit einer nasalen Ventilationstherapie behandelt werden, steht der Nachweis des erwarteten blutdrucksenkenden Effektes der nasalen Ventilationstherapie bisher aus. Möglicherweise ist dies in den bislang verwendeten ambulanten Blutdruckmeßverfahren begründet, da durch eine Reihe von Untersuchungen bekannt ist, daß diese Verfahren den Schlaf stören und durch die Störung des Schlafs falsch hohe Blutdruckwerte ermitteln.

Als alternative Blutdruckmeßmethode steht die kontinuierliche fingerplethysmographische Messung mittels des Portapres-Gerätes zur Verfügung; allerdings gibt es in der Literatur keine Daten zu Veränderungen des Schlafs und der Schlafstruktur durch Anwendung dieses Verfahrens.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde die erste Untersuchung zu den Effekten einer Portapres-Blutdruckmessung auf Schlaf und Schlafstruktur mit einem prospektiven, kontrollierten Cross-over-Design an 12 Patienten mit behandelten Schlafbezogenen Atmungsstörungen durchgeführt. Dabei wurden mit 2 kompletten Polysomnographien pro Patient einschließlich genauer Arousalanalyse und einer standardisierten Auswertung nach Referenzstandards der American Sleep Disorders Association (ASDA) ausschließlich international anerkannte Verfahren zur Untersuchung des Schlafs und der Schlafstruktur eingesetzt, wie bisher nur in sehr wenigen vergleichbaren Studien. Mit dem bisher bei Studien zur Untersuchung der Effekte von Blutdruckmessungen auf den Schlaf noch nicht eingesetzten Cross-over-Design gelang die Kontrolle von Reihenfolgeeffekten der untersuchten Parameter.

Es konnte eine signifikante ($p=0,048$) Verringerung der Gesamtschlafzeit (im Mittel 57,9 Minuten weniger) unter der Portapres-Blutdruckmessung nachgewiesen werden, ebenso eine signifikante ($p=0,011$) Verringerung der Dauer des Leichtschlafstadium Non-REM2 um im Mittel 57,4 Minuten. Für die anderen untersuchten Parameter (Schlafeffizienz, Schlafzyklen, Dauer und prozentuale Verteilung der einzelnen Schlafstadien, Schlaflatenz und Latenzen der einzelnen Schlafstadien, Arousalreaktionen) konnten keine signifikanten Veränderungen gezeigt werden. Die in den Tiefschlafstadien Non-REM3 und Non-REM4 verbrachte Zeit nahm gegen der Erwartung unter der Portapres-Blutdruckmessung zu, die Anzahl der Arousalreaktionen pro Stunde Schlafzeit ab.

Der automatische Wechsel zwischen den beiden Blutdruckmeßmanschetten des Portapres-Gerätes, der mit dem Aufpumpen der Blutdruckmanschette bei üblichen ambulanten Blutdruckmeßverfahren vergleichbar ist (in der Literatur hierbei in mindestens 55% der Fälle Auftreten von Arousalreaktionen im Schlaf), löste in 27% eine Arousalreaktion aus.

Zwar verursacht auch das Portapres-Gerät Störungen des Schlafs (signifikant veränderte Gesamtschlafzeit). Insgesamt sind – für die untersuchte Patientengruppe – jedoch alle Veränderungen der Schlafparameter und insbesondere die potentiell den Blutdruck beeinflussenden Arousal- und Wachreaktionen deutlich geringer ausgeprägt als in der Literatur für automatische ambulante Blutdruckmeßverfahren beschrieben. Damit weist die vorliegende Arbeit das Portapres-Gerät als für die Untersuchung des Blutdruck im Schlaf sehr gut geeignet aus.

8. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Ursprüngliches Blockdiagramm des Verfahrens nach Peñáz.

Die Manschette (S) wird um den Finger (F) fixiert. Die Leuchtdiode (L) strahlt Licht durch den Finger, welches auf die Photodiode (PC) fällt. Der von der Photodiode ermittelte Wert wird permanent mit einem Sollwert (C1) verglichen, über die Verstärkerkette (DA,PID,PA) wird durch ein Proportionalventil (EPT) der Luftdruck in der Manschette permanent so nachreguliert, daß der von der Photodiode (PC) ermittelte Wert immer dem Sollwert (C1) entspricht.

Quelle: Gerard J. Langewouters, TNO Biomedical Instrumentation, Amsterdam.

Abb. 2: Hypnogramm eines Probanden im Schlaflabor.

Die Ordinate zeigt die Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (WA = Wach, REM = REM-Schlaf, 1 = Non-REM1, 2 = Non-REM2, 3 = Non-REM3, 4 = Non-REM4), die Abszisse die Uhrzeit.

Gut zu erkennen sind das erste Auftreten einer REM-Schlafphase nach der ersten Tiefschlafphase (Stadien 3 und 4) und die zeitliche Dominanz des Tiefschlafs in der ersten Nachthälfte. Die den Schlaf unterbrechenden häufigen Wachphasen lassen sich oft bei noch nicht an die ungewohnte Umgebung des Schlaflabors adaptierten Probanden nachweisen.

Abb. 3: Ablaufschema der Untersuchung.

In der Ausgangsuntersuchung (Untersuchungsnacht 1) erfolgte eine diagnostische kardiorespiratorische Polygraphie. Falls dabei obstruktive Schlafbezogene Atmungsstörungen festgestellt wurden und eine nCPAP-Therapie bei einem RDI > 20/h (RDI = Respiratory Disturbance Index, Anzahl der Schlafbezogenen Atmungsstörungen pro Stunde Schlafzeit) indiziert war, erfolgte die Randomisierung in einen der beiden Studienarme. In beiden Studienarmen erfolgte in der 2. Untersuchungsnacht die Einleitung einer nCPAP-Therapie unter kardiorespiratorischer Polygraphie. Im linken Studienarm erfolgte in der 3. Untersuchungsnacht eine Polysomnographie unter nCPAP-Therapie mit einer nicht-invasiven Langzeit-Blutdruckmessung mittels Portapres 2, in der 4. Untersuchungsnacht eine Polysomnographie unter nCPAP-Therapie ohne Langzeit-Blutdruckmessung. Im rechten Studienarm erfolgten die 3. und 4. Untersuchungsnacht in umgekehrter Reihenfolge: die Polysomnographie unter nCPAP-Therapie mit Portapres 2 - Langzeitblutdruckmessung in der 4. Untersuchungsnacht.

Abb. 4: Polysomnographieaufzeichnung unter nCPAP-Therapie mit Portapres-Blutdrucksignal.

Die Abbildung zeigt einen Ausschnitt der digitalen Aufzeichnung. Ganz oben sind die beiden EEG-Ableitungen (EEG1 und EEG2) dargestellt, direkt darunter die beiden Elektrokulogramme (EOG1 und EOG2). Es folgen zwei EMG-Ableitungen (submentale Ableitung, EMG Kinn und Summenableitung EMG Bein). Darunter dann der CPAP-Druck (CPAP-Druck) und die induktionsplethysmographisch gemessenen Thorax- und Abdomenbewegungen (Thorax, Abdomen). Unterhalb dieser Ableitungen die pulsoxymetrisch gemessene arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) und das Signal des Schnarchmikrofons (Schnarchsignal). Ganz unten ist die Wellenform der PortaPres-Blutdrucksignals zu erkennen. Rechts unten sieht man für 2 Sekunden ein fast konstantes Signal innerhalb des Blutdrucksignals. Hier handelt es sich um eine Unterbrechung der Blutdruckmessung im Rahmen einer automatischen Kalibrierung.

Abb. 5: Altersverteilung der 12 untersuchten Patienten.

Die Abszisse zeigt Altersklassen, die Ordinate die jeweilige Anzahl der Patienten pro Altersklasse.

Abb. 6: Verteilung des RDI (Respiratory Disturbance Index) in der diagnostischen Polygraphie.

Als Balkendiagramm ist der RDI (Respiratory Disturbance Index) aus der diagnostischen kardiorespiratorischen Polygraphie für jeden Patienten dargestellt.

Abb. 7: Vergleich der respiratorischen Indices in den Untersuchungs Nächten mit und ohne Portapres-Blutdruckmessung.

Dargestellt als Balkendiagramm sind die Mittelwerte von Apnoe-Index, Hypopnoe-Index, Obstruktives Schnarchen-Index, Index der obstruktiven Atmungsstörungen und RDI (Respiratory Disturbance Index) jeweils in den Nächten mit (schraffierte Balken) und ohne Portapres-Blutdruckmessung (offene Balken).

Bis auf den Apnoeindex, der in der Untersuchungsnacht mit Portapres-Blutdruckmessung signifikant größer ist, gab es keine signifikanten Unterschiede.

* = signifikante Differenz.

Abb. 8: Vergleich von Gesamtschlafzeit, Bettzeit und Zeiten nach Schlafstadien mit und ohne Portapres-Blutdruckmessung.

Dargestellt als Balkendiagramm sind die Mittelwerte von Gesamtschlafzeit (TST), Bettzeit (TIB) und die Dauer der Schlafstadien Non-REM1 (Non-REM1), Non-REM2 (Non-REM2), Non-REM3 und Non-REM4 (Non-REM3 und Non-REM4) und REM (REM) jeweils in den Nächten mit (schraffierte Balken) und ohne Portapres-Blutdruckmessung (offene Balken).

* = signifikante, ** = hochsignifikante Differenz.

Abb. 9: Vergleich der Schlafeffizienz, -zyklen und prozentualer Schlafstadienverteilung mit und ohne Portapres-Blutdruckmessung.

Dargestellt als Balkendiagramm sind die Mittelwerte von Schlafeffizienz (%TST), Schlafzyklen (Schlafzyklen) und der prozentualen Anteile der einzelnen Schlafstadien Non-REM1 (%NREM1), Non-REM2 (%NREM2), Non-REM3 und Non-REM4 (%NREM34) und REM (%REM) jeweils in den Nächten mit (schraffierte Balken) und ohne Portapres-Blutdruckmessung (offene Balken).

Abb. 10: Vergleich von Arousalindices und Wachreaktionen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung.

Dargestellt als Balkendiagramm sind die Mittelwerte der Indices der gesamten Arousal (Arousal gesamt), mit Schlafbezogenen Atmungsstörungen assoziierten Arousal (Arousal assoziiert mit SBAS), mit PLM assoziierten Arousal (Arousal assoziiert mit PLM) und der Arousal ohne Assoziation zu definierten Ereignissen (Index Arousal ohne PLM und SBAS). Weiterhin die Anzahl der Übergänge nach Wach (Übergänge nach Wach) und die Anzahl der in Wach verbrachten Minuten zwischen Einschlafen und endgültigem Aufwachen (Wach im Schlaf).

Darstellung jeweils für Nächte mit (schraffierte Balken) und ohne Portapres-Blutdruckmessung (offene Balken).

Abb. 11: Arousalreaktionen gepoolt und aufgeschlüsselt nach Schlafstadien.

Als Balkendiagramm dargestellt sind die Arousalreaktionen in % der automatischen Cuff-Wechsel, aufgeschlüsselt nach den einzelnen Schlafstadien Non-REM1 (NREM1), Non-REM2 (NREM2), Non-REM3 (NREM3), Non-REM4 (NREM4) und REM (REM).

Abb. 12: Vergleich der Schlaflatenzen mit und ohne nächtlicher Portapres-Blutdruckmessung.

Dargestellt als Balkendiagramm sind die Mittelwerte der Schlaflatenz und der Latenzen zu den einzelnen Schlafstadien Non-REM1 (Latenz NREM1), Non-REM2 (Latenz NREM2), Non-REM3 und Non-REM4 (Latenz NREM34) und REM (REM). Darstellung jeweils für Nächte mit (schraffierte Balken) und ohne Portapres-Blutdruckmessung (offene Balken).

Abb. 13: Blutdruckveränderung nach einer durch Schlafbezogene Atmungsstörungen hervorgerufenen Arousalreaktion.

Quelle: Schlafmedizinisches Labor, Zentrum für Innere Medizin, Universität Marburg.

Ganz oben sind zwei EEG-Ableitungen (EEG 1 und EEG 2) dargestellt, direkt darunter Ableitungen zweier Elektrokulogramme (EOG 1 und EOG 2). Es folgt die EMG Kinn-Ableitung (EMG 1). Darunter sind der mittels Thermistormessung abgeschätzte nasale Luftfluß (Luftfluß) und die induktionsplethysmographisch aufgezeichneten Thorax- (Thorax) und Abdomenbewegungen (Abdomen) zu sehen. Die beiden untersten Kurven repräsentieren die ambulante (Space) und kontinuierliche intraarterielle Blutdruckmessung (P_{ART}).

Für die ambulante Blutdruckmessung ist mittels eines unter der Blutdruckmanschette platzierten Mikrofons das automatische Aufblasen und Ablassen der Blutdruckmanschette erfaßt (Start des Aufblasens: erster Anstieg der Kurve, Ende des Aufblasens der Manschette: erster Abfall der Kurve; Ende des Ablassens der Luft auf der Blutdruckmanschette: letzter kurzer Anstieg nach oben). Für die kontinuierliche intraarterielle Blutdruckmessung ist die kontinuierliche Wellenform des Blutdrucks aufgezeichnet.

Gut zu erkennen sind die lange Meßdauer der ambulanten Blutdruckmessung (größer 90 Sekunden) und die als Reaktion auf die Arousalreaktion nach Schlafbezogener Atmungsstörung deutliche Veränderung des Blutdrucks und der Pulsfrequenz innerhalb des Meßzeitraumes der ambulanten Blutdruckmessung.

Abb. 14: Blutdruckveränderung während einer durch automatische ambulante Blutdruckmessung hervorgerufenen Arousalreaktion.
(Quelle: R.J.O. Davies et al)

Ganz oben ist eine EEG-Ableitung (Electroencephalogram) dargestellt, direkt darunter Ableitungen zweier Elektrokulogramme (Electro-oculogram channel 1 und Electro-oculogram channel 2). Es folgt eine EMG-Ableitung (Electromyogram). Als unterste Kurve ist die Amplitude einer kontinuierlichen Blutdruckmessung dargestellt. Darunter ist mit Pfeilen jeweils der Beginn und das Ende des automatischen Aufblasens (Inflation of cuff) und langsamen Ablassens (Deflation of cuff) der Blutdruckmanschette eines ambulanten Langzeitblutdruckmeßgerätes dargestellt.

Aus Schlafstadium Non-REM2 heraus entsteht durch das automatische Aufblasen des Cuffs eine Arousalreaktion (die gut sichtbar erst nach Beginn der Blutdruckmessung auftritt). Der Blutdruck (durch die mitaufgezeichnete kontinuierliche Blutdruckmessung sichtbar) wird stark verändert: Der vorher um Werte von 100/60 mmHg schwankende Druck steigt auf über 120/80 mmHg.

9. Literaturverzeichnis

- [1] Akashiba T, Minemura H, Yamamoto H, Kosaka N, Saito O, Horie T: Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 849-853.
- [2] American Sleep Disorders Association: ICSD-International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual. Kansas: Allen Press, 1990;
- [3] American Sleep Disorders Association: EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15: 173-184.
- [4] American Sleep Disorders Association: Recording and scoring leg movements. The Atlas Task Force. *Sleep* 1993; 16: 748-759.
- [5] Aserinsky E: Periodic respiratory pattern occurring in conjunction with eye movements during sleep. *Science* 1965; 150: 763-766.
- [6] Aserinsky E, Kleitmann N: Regularly occurring periods of eye mobility and con-comitant phenomena during sleep. *Science* 1953; 118: 273-274.
- [7] Baumgart P: Ambulante Langzeitblutdruckmessung: Was ist normal? *Z Kardiol* 1991; 80 Suppl 1: 29-32.
- [8] Block AJ: Respiratory disorders during sleep. Part I. *Heart Lung* 1980; 9: 1011-1024.
- [9] Bortz J: Statistik für Sozialwissenschaftler. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag, 1999;
- [10] Carmona J, et al: Does ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) interfere with sleeping quality and night-time blood pressure profile? *J of Ambul Monitoring* 1994; 7: Abstract 146.
- [11] Cherniak NS, Longobardo G: Periodic Breathing During Sleep. In: *Sleep and Breathing*. Saunders NA, Sullivan CE, eds. New York: Marcel Dekker, 1994; 157-190.
- [12] Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Manzini A, Lugaresi E: Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 31: 277-281.
- [13] Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E: Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 1972; 8: 1159-1172.

-
- [14] Conradt R, Hochban W, Brandenburg U, Heitmann J, Peter JH: Long-term follow-up after surgical treatment of obstructive sleep apnoea by maxillomandibular advancement. *Eur Respir J* 1997; 10: 123-128.
- [15] Cooper R: Normal sleep. In: *Sleep*. Cooper R, ed. London: Chapman & Hall Medical, 1994; 3-64.
- [16] Covic A, Goldsmith DJ, Farmer CK, et al: How reproducible is diurnal blood pressure rhythm in patients with secondary (renal) hypertension? *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 1999; 103: 88-93.
- [17] Davies RJ, Belt PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR: Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1123-1130.
- [18] Davies RJ, Jenkins NE, Stradling JR: Effect of measuring ambulatory blood pressure on sleep and on blood pressure during sleep. *BMJ* 1994; 308: 820-823.
- [19] Degaute JP, van de Borne P, Kerkhofs M, Dramaix M, Linkowski P: Does non-invasive ambulatory blood pressure monitoring disturb sleep? *J Hypertens* 1992; 10: 879-885.
- [20] Dement WC, Kleitmann N: Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. *Encephalogr Clin Neurophysiol* 1957; 9: 673-690.
- [21] Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft: Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung. Heidelberg: 1997.
- [22] Dimsdale JE, Coy TV, Ancoli-Israel S, Clausen J, Berry CC: The effect of blood pressure cuff inflation on sleep. A polysomnographic examination. *Am J Hypertens* 1993; 6: 888-891.
- [23] Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J: Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure : a placebo trial. *Hypertension* 2000; 35: 144-147.
- [24] Gohte B, van Lunteren E, Dick TD: The Influence of Sleep on Respiratory Muscle Function. Interactions Between Upper Airway and Chest Wall Muscles. In: *Sleep and Breathing*. Saunders NA, Sullivan CE, eds. New York: Marcel Dekker, 1994; 239-256.
- [25] Grote L, Mayer J, Penzel T, et al: Nocturnal hypertension and cardiovascular risk: consequences for diagnosis and treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 Suppl 2: S26-S38.
- [26] Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH: Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1875-1882.

-
- [27] Guilleminault C, Partinen M, Quera-Salva MA, Hayes B, Dement WC, Nino-Murcia G: Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94: 32-37.
- [28] Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
- [29] Heude E, Bourgin P, Feigel P, Escourrou P: Ambulatory monitoring of blood pressure disturbs sleep and raises systolic pressure at night in patients suspected of suffering from sleep-disordered breathing. *Clin Sci (Colch)* 1996; 91: 45-50.
- [30] Hirschl MM, Binder M, Herkner H, et al: Accuracy and reliability of noninvasive continuous finger blood pressure measurement in critically ill patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 1684-1689.
- [31] Imai Y: Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1999; 4: 249-256.
- [32] Imholz BP, Langewouters GJ, van Montfrans GA, et al: Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. *Hypertension* 1993; 21: 65-73.
- [33] Jean-Louis G, Zizi F, von Gizycki H, Hauri P: Actigraphic assessment of sleep in insomnia: application of the Actigraph Data Analysis Software (ADAS). *Physiol Behav* 1999; 65: 659-663.
- [34] Johnson LC, Lubin A: The orienting reflex during waking and sleeping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1967; 22: 11-21.
- [35] Khattar RS, Swales JD, Banfield A, Dore C, Senior R, Lahiri A: Prediction of coronary and cerebrovascular morbidity and mortality by direct continuous ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *Circulation* 1999; 100: 1071-1076.
- [36] Kita H, Ohi M, Chin K, et al: The nocturnal secretion of cardiac natriuretic peptides during obstructive sleep apnoea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *J Sleep Res* 1998; 7: 199-207.
- [37] Krönig B: History of telemetric automatic long-term blood pressure recording. In: *Blood Pressure Measurements*. Meyer-Sabellek W, Anlauf M, Gotzen R, Steinfeld L, eds. Darmstadt, New York: Steinkopff, Springer, 1990; 95-110.
- [38] Langewouters GJ: *Protapres Model 2.0 User Manual*. TNO-TPD Biomedical Instrumentation, Amsterdam, 1993.
- [39] Lavie P, Herer P, Hoffstein V: Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320: 479-482.

-
- [40] Loomis AL, Harvey EN, Hobart GA: Electrical potentials of the human brain. *J Exper Psychol* 1936; 19: 249-279.
- [41] Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Montagna P: Clinical Significance of Snoring. In: *Sleep and Breathing*. Saunders NA, Sullivan CE, eds. New York: Marcel Dekker, 1984; 283-298.
- [42] Mancia G, Gamba PL, Omboni S, et al: Ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens Suppl* 1996; 14: S61-S66.
- [43] Mancia G, Sega R, Bravi C, et al: Ambulatory blood pressure normality: results from the PAMELA study. *J Hypertens* 1995; 13: 1377-1390.
- [44] Mancia G, Zanchetti A: Cardiovascular regulation during sleep. In: *Physiology in sleep*. Orem J, Barnes CD, eds. New York: Acad. Press, 1980; 2-55.
- [45] Marey EJ: *La Methode Graphique*. Paris: G. Masson, 1878.
- [46] Meyer-Sabellek W, Schulte KL, Distler A, Gotzen R: Methodical developments and problems of recorders for automatic, indirect, ambulatory 24-hour monitoring of blood pressure. In: *Blood Pressure Measurements*. Meyer-Sabellek W, Anlauf M, Gotzen R, Steinfeld L, eds. Darmstadt, New York: Steinkopff, Springer, 1990; 127-140.
- [47] Middeke M: Effect of nocturnal blood pressure measurement on sleep and blood pressure during sleep. *Z Kardiol* 1996; 85 Suppl 3: 99-105.
- [48] Middeke M, Mika E, Schreiber MA, Beck B, Wachter B, Holzgreve H: Ambulante indirekte Blutdrucklangzeitmessung bei primärer und sekundärer Hypertonie. *Klin Wochenschr* 1989; 67: 713-716.
- [49] Middeke M, Schrader J: Nocturnal blood pressure in normotensive subjects and those with white coat, primary, and secondary hypertension. *BMJ* 1994; 308: 630-632.
- [50] Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, Akahoshi T, Kosaka N, Horie T: Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 1998; 37: 1009-1013.
- [51] Parati G, Pomidossi G, Casadei R, et al: Ambulatory blood pressure monitoring does not interfere with the haemodynamic effects of sleep. *J Hypertens Suppl* 1985; 3: S107-S109.
- [52] Peñáz J: Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. *Digest 10th Int Conf Med Bio Engng*. Dresden: 1973; 104-104.
- [53] Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384.

-
- [54] Peter JH: Hat jeder dritte Patient mit essentieller Hypertonie ein undiagnostiziertes Schlafapnoe-Syndrom? *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 556-559.
- [55] Peter JH, Faust M, Becker H, von Wichert P: Sleep-related breathing disorders. *Eur Respir Rev* 1992; 10: 369-376.
- [56] Peter JH, Fuchs E, Köhler U, et al: Studies in the prevalence of sleep apnea activity (SAA): evaluation of ambulatory screening results. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986; 146: 451-458.
- [57] Peter JH, Siegrist J, Podszus T, Mayer J, Selzer K, von Wichert P: Prevalence of sleep apnea in healthy industrial workers. *Klin Wochenschr* 1985; 63: 807-811.
- [58] Phillipson EA, Bowes G: Control of breathing during sleep. In: *Handbook of physiology, Sect. 3 The respiratory system*. Cherniak NS, Widdicombe JG, eds. Bethesda: American Physiological Society, 1986; 649-689.
- [59] Pickering TG, Harshfield GA, Kleinert HD, Blank S, Laragh JH: Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. *JAMA* 1982; 247: 992-996.
- [60] Raftery EB: The direct intra-arterial method for ambulatory blood pressure recording: present status and future applications. In: *Blood Pressure Measurements*. Meyer-Sabellek W, Anlauf M, Gotzen R, Steinfeld L, eds. Darmstadt, New York: Steinkopff, Springer, 1990; 95-110.
- [61] Rechtschaffen A, Kales A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. Washington DC: Public Health Service 204. U.S. Government Printing Office, 1968.
- [62] Richman RM, Elliott LM, Burns CM, Bearpark HM, Steinbeck KS, Caterson ID: The prevalence of obstructive sleep apnoea in an obese female population. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1994; 18: 173-177.
- [63] Ringler J, Basner RC, Shannon R, et al: Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990; 69: 2143-2148.
- [64] Sackner MA, Landa J, Forrest T, Greenelch D: Periodic sleep apnea: chronic sleep deprivation related to intermittent upper airway obstruction and central nervous system disturbance. *Chest* 1975; 67: 164-171.
- [65] Saletu M, Anderer P, Saletu B, et al: Sleep laboratory studies in restless legs syndrome patients as compared with normals and acute effects of ropinirole. 2. Findings on periodic leg movements, arousals and respiratory variables. *Neuropsychobiology* 2000; 41: 190-199.
- [66] Schmidt RF, Thews G, Lang F: *Physiologie des Menschen*, 28. Auflage. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2000.

-
- [67] Schwan A, Eriksson G: Effect on sleep--but not on blood pressure--of nocturnal non-invasive blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1992; 10: 189-194.
- [68] Seibt W, Jerrentrup A: Physik für Mediziner, 13. Auflage. Thieme-Verlag Stuttgart, 2000.
- [69] Shepard JWJ: Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am* 1985; 69: 1243-1264.
- [70] Snyder F, Hobson JA, Morrison FM, Goldfrank F: Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol* 1964; 19: 417-422.
- [71] Staessen J, Bulpitt CJ, Fagard R, et al: Reference values for ambulatory blood pressure: a population study. *J Hypertens Suppl* 1991; 9: 320-321.
- [72] Stepanski E, Lamphere J, Badia P, Zorick F, Roth T: Sleep fragmentation and daytime sleepiness. *Sleep* 1984; 7: 18-26.
- [73] Stradling J, Davies RJ: Sleep apnea and hypertension--what a mess! *Sleep* 1997; 20: 789-793.
- [74] Stradling J, Davies RJ: Obstructive sleep apnoea. Evidence for efficacy of continuous positive airways pressure is compelling. *BMJ* 1997; 315: 368.
- [75] Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
- [76] Tischler M: PC Intern 3.0. Düsseldorf: Data Becker, 1992.
- [77] Toellner R: Illustrierte Geschichte der Medizin. Karl Müller Verlag, 1992.
- [78] Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Douglas BT: Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 808-813.
- [79] van de Borne P, Nguyen H, Linkowski P, Degaute JP: Sleep quality and continuous, non-invasive beat-to-beat blood pressure recording. *J Hypertens* 1993; 11: 1423-1427.
- [80] Vendrik AJH, Vierhout RR: Die unblutige Registrierung des Blutdrucks: Theoretische Betrachtungen. *Pflügers Arch* 1959; 268: 496-504.
- [81] Voogel AJ, van Montfrans GA: Reproducibility of twenty-four-hour finger arterial blood pressure, variability and systemic hemodynamics. *J Hypertens* 1997; 15: 1761-1765.
- [82] Warnes H, Dinner DS, Kotagal P, Burgess RC: Periodic limb movements and sleep apnoea. *J Sleep Res* 1993; 2: 38-44.

- [83] Wesseling KH: Finapres, continuous noninvasive finger arterial pressure based on the method of Peñáz. In: Blood Pressure Measurements. Meyer-Sabellek W, Anlauf M, Gotzen R, Steinfeld L, eds. Darmstadt, New York: Steinkopff, Springer, 1990; 161-172.
- [84] Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ: Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol* 1993; 74: 2566-2573.
- [85] White WB: How well does ambulatory blood pressure predict target-organ disease and clinical outcome in patients with hypertension? *Blood Press Monit* 1999; 4 Suppl 2: S17-S21.
- [86] Working Group on OSA and Hypertension: Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation: what is the relationship? *Blood Press* 1993; 2: 166-182.
- [87] World Health Organization-International Society of Hypertension GS: 1999 Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 151-183.
- [88] Yetman RJ, Portman RJ, Thomas V, Chan W, Smolensky M, Franco K: Non-invasive ambulatory blood pressure monitoring: effect on nocturnal sleep of children and adults. *Blood Press Monit* 1996; 1: 111-113.
- [89] Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
- [90] Young T, Peppard P, Palta M, et al: Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-1752.
- [91] Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R: Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982; 69: 1286-1292.

10. Abkürzungsverzeichnis

AI = Apnoeindex

ASDA = American Sleep Disorders Association

BMI = Body Mass Index

cm = Zentimeter

EEG = Elektroenzephalogramm

EKG = Elektrokardiogramm

EMG = Elektromyogramm

EOG = Elektrookulogramm

HI = Hypopnoeindex

ICSD = International Classification of Sleep Disorders

kg = Kilogramm

m² = Quadratmeter

mmHg = Millimeter Quecksilbersäule

nCPAP = Nasal Continuous Positive Airway Pressure

NREM = Non Rapid Eye Movement

REM = Rapid Eye Movement

NREM1 = Schlafstadium Non-REM1

NREM2 = Schlafstadium Non-REM2

NREM3 = Schlafstadium Non-REM3

NREM4 = Schlafstadium Non-REM4

NREM34 = Schlafstadien Non-REM3 und Non-REM4 („Tiefschlaf“)

NYHA = New York Heart Association

RDI = Respiratory Disturbance Index

SaO₂ = Sauerstoffsättigung im Blut

SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen

TIB = Time In Bed, Bettzeit

TST = Total Sleep Time, Gesamtschlafzeit

%TST = Schlaffeffizienz

VBA = Visual Basic for Applications

WHO = World Health Organisation

11. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren Professoren:

Amon, Arnold, Aumüller, Basler, Bauer, Baum, Beato, Berndt, Doss, Engel, Eschenbach, Fruhstorfer, Fuhrmann, Ganz, Geus, Göke, Golenhofen, Gotzen, Gressner, Griss, Grzeschik, Habermehl, Happle, Havemann, Huffmann, Joseph, Kaffarnik, Kern, Kleinsasser, Klenk, Klose, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Lange, Lennartz, Maisch, Mannheim, Massarat, Mennel, Moosdorf, Netter, Peter, Pfab, Pohlen, Prinz, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Schmitz-Moormann, Schneider, Schüffel, Seitz, Schulz, Siegrist, Slenczka, Thomas, Unsicker, Voigt, v. Wichert, Zelder.

12. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor J. H. Peter und Herrn Privatdozent Dr. H. F. Becker für die Überlassung der vorliegenden Arbeit und ihre Unterstützung und Förderung.

Für die Hilfe bei der statistischen Berechnung danke ich außerdem Herrn Diplom-Psychologen T. Ploch.

Für die kritischen Ratschläge bei der Auswertung der Polysomnographien bedanke ich mich bei der medizinisch-technischen Assistentin Wilma Althaus.