

Aus dem medizinischen Zentrum für Innere Medizin des
Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg
Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. med. C. F. Vogelmeier
In Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg
GmbH
Standort Marburg

„Blutdruckmedikationskosten bei Patienten mit
obstruktiver Schlafapnoe“

-Eine prospektive Studie-

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Kathrin Müller, geb. Koch

aus Frankenberg

Petersberg 2013

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 21.01.2014
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. H. Schäfer
Referent: Prof. Dr. med. U. Koehler
Korreferent: PD Dr. med. S. Bösner

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	1
1.1 Schlaf und Schlafstadien	1
1.2 Schlafstörungen	4
1.3 Die Obstruktive Schlafapnoe.....	5
1.3.1 Definition	6
1.3.2 Prävalenz.....	7
1.3.3. Pathophysiologie.....	8
1.3.4. Auswirkungen der Obstruktiven Schlafapnoe	9
1.3.5. Diagnostische und therapeutische Optionen bei Obstruktiver Schlafapnoe .	10
1.3.6. Nebenwirkungen der CPAP-Therapie	11
1.4. Arterielle Hypertonie	12
1.4.1. Diagnostik der arteriellen Hypertonie	14
1.4.2. Aktuelle Therapieempfehlung bei arterieller Hypertonie	15
1.4.3. Substanzklassen zur Therapie der arteriellen Hypertonie.....	16
2. FRAGESTELLUNG	19
3. METHODEN	21
3.1. Studiendesign.....	21
3.2. Ethikantrag, Patientenaufklärung.....	21
3.3. Studienablauf.....	21
3.4. Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
3.5. Polysomnographie und Datenaufzeichnung.....	24
3.6. Polysomnographie-Auswertung.....	25
3.7 Statistische Auswertung.....	26
3.8. Erfassung der Blutdruckmedikation.....	27
3.9. Ermittlung der Tagestherapiekosten und der Blutdruckmedikation	27
3.10. Erfassung der subjektiven Tagesschläfrigkeit vor und unter CPAP-Therapie	28
4. ERGEBNISTEIL.....	29
4.1. Kollektivbeschreibung.....	29
4.1.1. Ausgangskollektiv.....	29
4.1.2. Kurzfristiger Effekt der CPAP-Therapie auf die Schlafstruktur	31

4.2. Visite 2.....	33
4.2.1. Follow-up Kollektiv.....	33
4.2.2 Langfristiger Effekt der CPAP-Therapie auf die Schlafstruktur	37
4.3. Art der antihypertensiven Medikation und Veränderung unter CPAP-Therapie	39
5. DISKUSSION	42
5.1. Diskussion der Methoden	42
5.1.1. Diskussion des Studiendesigns.....	42
5.1.2. Diskussion der Ermittlung der Tagestherapiekosten	43
5.1.3. Diskussion der Office-Blutdruckmessung	45
5.1.4. Statistische Methoden	46
5.2. Diskussion der Ergebnisse.....	46
5.2.1. Schlafqualität und schlafbezogene Atmungsstörungen	47
5.2.2. Blutdruckveränderungen	48
5.2.3. Antihypertensive Therapie.....	48
5.2.4. Tagestherapiekosten.....	49
6. ZUSAMMENFASSUNG	53
7. SUMMARY	55
8. ANHANG	57
8.1 Tabellenverzeichnis.....	57
8.2. Abbildungsverzeichnis	59
8.3. Abkürzungsverzeichnis.....	59
8.4 Weitere Anhänge	60
9. LITERATURVERZEICHNIS	62
10. TABELLARISCHER LEBENS LAUF	70
11. VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER	72
12. DANKSAGUNG	73
13. EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	74

1. Einleitung

1.1 Schlaf und Schlafstadien

Schlaf ist für den Menschen und die meisten Tierarten lebensnotwendig, andauernder Schlafentzug führt beim Menschen zum Tod. Ausreichender und erholsamer Schlaf ist für die psychische und physische Leistungsfähigkeit unerlässlich [48] [9] [32]. Seit der Antike ranken sich Sagen und Erzählungen um das Phänomen Schlaf [58], seit fast hundert Jahren und insbesondere seit der Entdeckung des EEG durch Hans Berger 1924 [8] hat sich die Schlafforschung als eigene Disziplin der Medizin und Biologie entwickelt. Dabei bleibt die Frage nach der genauen Funktion des Schlafs weiterhin ungeklärt [53].

Die Definition des Schlafes beinhaltet eine verminderte Bereitschaft des menschlichen Körpers auf äußere Reize zu reagieren, sowie eine reduzierte Umweltinteraktion. Dabei sind beide Zustände schnell reversibel. Das bedeutet, der Mensch ist schnell erweckbar [28]. Der typische menschliche Schlaf lässt sich in mehrere unterschiedliche Stadien einteilen, welche während der gesamten Schlafdauer zyklisch ablaufen. Nach Rechtschaffen und Kales werden die Schlafstadien anhand charakteristischer Merkmale im Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrokulogramm (EOG) sowie Elektromyogramm (EMG) unterschieden [49].

Dabei wird zwischen REM-Schlaf und den Schlafstadien 1–4 des NREM-Schlafs unterteilt. Die NREM-Stadien 3 und 4 unterscheiden sich dabei jedoch nur quantitativ, bezogen auf die Anzahl der Delta-Wellen pro Registrierzeit und sind nach aktueller Klassifikation der

American Academy of Sleep Medicine zusammengefasst als Tiefschlaf oder slow-wave-sleep-Stadium [39]. Als Erstes wird das Schlafstadium 1 durchlaufen, welches durch regelmäßige Alpha-Wellen und einzelne Theta-Wellen, langsames Augenrollen und gegenüber den anderen Schlafstadien erniedrigte Weckschwelle gekennzeichnet ist. Im Schlafstadium 2 sind Schlafspindeln und K-Komplexe zu finden. Hiernach schließen sich der Tiefschlaf oder das slow-wave-sleep-Stadium an. Das Kurvenbild der Gehirnströme verändert sich. Die EEG-Wellen werden höher und langsamer. Es handelt sich um Delta-Wellen. Die Augen bewegen sich nicht, die Muskulatur ist tief entspannt, Puls und Atmung werden langsamer, der Blutdruck fällt leicht ab. Die Weckschwelle ist in diesem Stadium am höchsten. Eine besondere Rolle des Tiefschlafs bei der körperlichen Regeneration wird postuliert [17]. Im Gegensatz dazu steht der unsynchronisierte, paradoxe Schlaf – auch als REM-Schlaf bekannt. Dieses Stadium zeichnet sich neben den rapid eye movements (REM), den schnellen Augenbewegungen, welche 1953 von Aserinsky et al. zum ersten Mal beschrieben wurden [1], durch eine überwiegend parasympathisch gewichtete Phase aus. Hierzu finden sich Blutdruck- und Pulsfrequenzschwankungen sowie Muskeltonusreduktion bis hin zur Atonie mit Ausnahme der Augen- und Zwerchfellmuskulatur und der Aktivität der Mittelohrknochen. Dies ist auch die Schlafphase, in welcher gehäuft Erinnerungen an Träume bestehen können, wenn das Erwecken oder Aufwachen während des REM-Schlafes stattfindet. Man nennt die Phase daher auch „Traum-Schlaf“ [28] [19]. Polysomnographische Aufzeichnungen zeigen in der REM-Schlaf-Phase einen verminderten EMG-Submentalistonus, horizontale Augenbewegungen sowie Beta- und Theta-Wellen mit niedriger Amplitude [40]. Einen Überblick über die Schlafstadien mit den entsprechenden Beobachtungen in der Polysomnographie gibt Tabelle 1.

Ist der Schlaf nicht gestört durch äußere (Lärm) oder innere (Stress, Angst, Krankheit) Faktoren, durchläuft der gesunde Mensch die synchronisierten Schlafstadien in aufsteigender Schlafstadienreihenfolge (Stadium 1-2, Tiefschlaf) mit anschließender REM-Schlafphase. Die Zyklen haben eine Dauer von ungefähr 90-120 Minuten und werden in der Regel 3-6 Mal pro Nacht durchlaufen, wobei die Tiefschlafphase nur in den ersten beiden Zyklen auftreten und die anfänglich kurzen REM-Schlafphasen mit fortschreitender Schlafdauer an Länge zunehmen [28].

Stadien	Hirnstromwellen (EEG)	Augenmuskeln (EOG)	Kinnmuskeln (EMG)	Prozent Gesamtschlaf
Wach	Alpha- 8-13 Hz, Betawellen 15-35 Hz	Rasche Augenbewegung	Au- Wechselseitige Muskelspannung	5 %
NREM 1	Alpha-Beta- Thetawellen 4-7 Hz	Langsame, rollende Augenbewegung	Geringere Muskelspannung als im Wach-Zustand	5-10%
NREM 2	Schlafspindeln 12-14 Hz und K-Komplexe	Keine Augenbewegung	Au- Etwas geringere Muskelspannung als im Wach-Zustand	50%
Tiefschlaf	Deltawellen 1-4 Hz	Keine Augenbewegung	Au- Geringe Muskelspannung	20 %
REM	Betamuster mit Alpha- und Thetawellen	Rasche Augenbewegung	Au- Erschlaffung der Muskulatur	20-25%

Tabelle 1: Überblick der Schlafstadien und entsprechende Beobachtungen im EEG, EOG, EMG in der Polysomnographie, nach Rechtschaffen und Kales [49].

1.2 Schlafstörungen

Nach der International Classification of Sleep Disorders 2 (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine [39] werden Schlafstörungen seit 2005 eingeteilt. Dabei handelt es sich bei der ICSD-2 um eine Überarbeitung der 1991 erstmals vorgestellten International Classification of Sleep Disorders (ICSD) und deren ersten Revision (ICSD-R) von 1997. Die Schlafstörungen werden nach der ICSD-2 in sechs Hauptkategorien unterteilt. Neben den Hauptkategorien werden noch je zwei Sammelkategorien und zwei Appendices (A und B) aufgeführt (siehe Tab.2):

Hauptkategorien	
1	Insomnien
2	Schlafbezogene Atmungsstörungen
3	Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs
4	Zirkadiane Rhythmusstörungen
5	Parasomnien
6	Schlafbezogene Bewegungsstörungen
Sammelkategorien	
1	Isolierte Symptome, offensichtliche Normvarianten und ungelöste Probleme
2	Andere Schlafstörungen
Appendices	
A	Mit andernorts klassifizierbaren organischen Erkrankungen assoziierte Schlafstörungen
B	In der Schlafmedizinischen Differentialdiagnostik häufig vorkommende psychiatrische und verhaltensbedingte Störungen

Tabelle 2: Einteilung der Schlafstörungen nach ICSD-2. In der Sammelkategorie 1 sind Auffälligkeiten zusammengefasst, welche keinen offensichtlichen Krankheitswert haben, die Sammelkategorie 2 fasst die Schlafstörungen zusammen, die keiner der 6 Hauptkriterien zugeordnet werden können. Die Appendices umfassen entweder andernorts klassifizierte somatische Erkrankungen oder psychische Erkrankungen, die mit Schlafstörungen einhergehen (American Academy of Sleep Medicine 2005).

1.3 Die Obstruktive Schlafapnoe

Schlafbezogene Atmungsstörungen (Hauptkategorie 2 des ICSD-2) werden durch die American Academy of Sleep Medicine weiter in zentrale, obstruktive hypoventilationsbedingte/hypoxämische oder andere schlafbezogene Atmungsstörungen unterteilt. Die Einteilung wird in Tabelle 3 verdeutlicht.

<p>Zentrale Schlafapnoe-Syndrome</p>	<p>Primäre zentrale Schlafapnoe Zentrale Schlafapnoe infolge Cheyne-Stokes-Atmung Zentrale Schlafapnoe infolge periodischer Atmung beim Aufenthalt in großer Höhe Zentrale Schlafapnoe durch Erkrankung innerer Organe, nicht infolge Cheyne-Stokes-Atmung Zentrale Schlafapnoe durch Medikamente oder Substanzen Primäre Schlafapnoe im Säuglingsalter</p>
<p>Obstruktive Schlafapnoe-Syndrome</p>	<p>Obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen Obstruktive Schlafapnoe im Kindesalter</p>
<p>Schlafbezogene Hypoventilations- und Hypoxämiesyndrome</p>	<p>Schlafbezogene nicht obstruktive alveoläre Hypoventilation Kongenitales zentral-alveoläres Hypoventilationssyndrom Schlafbezogene Hypoventilation und Hypoxämie durch Erkrankungen des Lungenparenchyms oder der Lungengefäße Schlafbezogene Hypoventilation und Hypoxämie durch bronchiale Obstruktion Schlafbezogene Hypoventilation und Hypoxämie durch neuromuskuläre Erkrankungen und Thoraxdeformitäten</p>
<p>Andere Schlafbezogene Atmungsstörungen</p>	<p>Schlafapnoe/schlafbezogene Atmungsstörungen, nicht näher bezeichnet</p>

Tabelle 3: Einteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen nach ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine 2005)

Die obstruktiven Schlafapnoen stellen die häufigsten schlafbezogenen Atemstörungen dar und werden anhand der ICSD-2 in Obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen und des Kindesalters unterteilt.

1.3.1 Definition

Man definiert die Obstruktive Schlafapnoe (OSA) des Erwachsenen als wiederkehrende Einengung der pharyngealen Atemwege während des Schlafes mit anschließenden Atmungsstörungen wie Apnoen, Hypopnoen oder Atmungsstörungen mit Weckreaktion (respiratorische Arousals). Dadurch kommt es zu regelmäßigen Unterbrechungen der physiologischen Schlafstruktur, wobei die Erholungsfunktion des Schlafes zunehmend beeinträchtigt wird. Die Patienten leiden infolge dessen unter einer Leistungsminderung am Tage sowie einer vermehrten Tagesschläfrigkeit [45] [4] [27] [23].

Per Definition spricht man von einer obstruktiven Schlafapnoe als Syndrombegriff erst bei einer definierten Anzahl obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörungen und/oder gleichzeitig vorhandener Tagesschläfrigkeit. Ein asymptomatischer Patient (ohne Tagesschläfrigkeit) sollte dabei nach ICSD-2 im Schlaf mindestens 15 obstruktive und gemischte Apnoen, Hypopnoen oder Phasen erhöhter Atmungsanstrengungen mit Weckreaktionen, sogenannte Respiratory Effort-Related Arousals, haben, bei einem symptomatischen Patienten mit ausgeprägter Tagesschläfrigkeit mindestens 5 dieser Ereignisse pro Stunde [39]. Eine Unterbrechung des Atemflusses über eine Dauer von mindestens 10 Sekunden stellt eine Apnoe dar [22]. Die Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung spricht von einer kompletten Unterbrechung des Atemflusses bei Atemflussamplitudenabnahme unter 20% des Ausgangswertes. Eine gemischte Apnoe liegt bei einer Apnoe vor, bei welcher dem anfänglich zentralen Anteil ein obstruktiver folgt. Desweiteren beinhaltet das Syndrom der OSA die Beachtung der Hypopnoen. Diese sind der Patho-

physiologie nach den Apnoen vergleichbar. Eine Hypopnoe ist nach AASM-Kriterien charakterisiert als die Einschränkung des Luftflusses um mindestens 30% bis maximal 90% des Ausgangswertes in Verbindung mit einer mindestens 4%igen Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung. Die Mindestdauer einer Hypopnoe ist wie die der Apnoe 10 Sekunden. Der Apnoeindex (AI) gibt die Anzahl der Apnoen pro Stunde Schlafzeit an, die Anzahl der Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit wird als Hypopnoeindex (HI) bezeichnet. Die Anzahl beider zusammen pro Stunde Schlafzeit stellt den Apnoe Hypopnoe-Index (AHI) dar. Man spricht allerdings heutzutage meist von einem Respiratory Disturbance Index (RDI), welcher neben Apnoen und Hypopnoen auch respiratorische Ereignisse mit Weckreaktion (Arousal), so genannte Respiratory Effort Related Arousals (RERAs) als respiratorische Ereignisse miteinschließt [45]. Merkmale der RERAs sind eine Luftflusseinschränkung um weniger als 50% des Ausgangswertes mit einer Weckreaktion, welche entweder verbunden ist mit einem verstärkt negativen intrathorakalen Druck als Zeichen erhöhter Atemanstrengung oder auch mit einer Flusslimitation. Das bedeutet also, dass eine Obstruktive Schlafapnoe mit verstärkter Tagesschläfrigkeit auch bei Patienten ohne Apnoe oder Hypopnoe vorliegen kann, nämlich wenn Flusslimitationen mit Arousals vorliegen. Dies ist sogar ohne begleitendes Schnarchen möglich.

1.3.2 Prävalenz

Die Prävalenz der Obstruktiven Schlafapnoe zeigt abhängig von Patientenkollektiv und Definition des Krankheitsbildes eine große Spannbreite, ca. 8 Millionen Menschen der Gesamtbevölkerung Deutschland leiden an nicht erholsamen Schlaf. 10-20% davon weisen eine erhöhte Tagesmüdigkeit auf. [68] [46] [47] [50]. Nach ICSD-2 (AHI über 5) sind etwa 2% der Frauen und 4% der Männer mittleren Alters (30-60) von einer Obstruktiven Schlafapnoe betroffen, wobei eine deutliche Zunahme mit steigendem Lebensalter zu erkennen

ist. [67] [34]. Zu den Risikofaktoren der Obstruktiven Schlafapnoe gehören männliches Geschlecht, Übergewichtigkeit, habituelles Schnarchen, erhöhte Tagesschläfrigkeit [67] sowie Alkoholkonsum und Rauchen [33].

1.3.3. Pathophysiologie

Bei allen obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen kommt es während des Einschlafens zu einem Tonusabfall der quergestreiften Muskulatur und damit zu einer Erschlaffung der Pharynxwände. Der Kollaps der oberen Atemwege findet dabei zwischen Naso- und Hypopharynx statt. Im Pharynx kreuzen sich Atem- und Luftweg, so dass beim Schluckakt zum Aspirationsschutz dort ein kompletter Verschluss des Luftweges stattfinden muss. Daher ist der Pharynx nicht durch Knorpelspangen vor einem Kollaps geschützt. Im Vergleich zum Schlafzustand ist während des Wachzustandes die pharynxdilatierende Muskulatur aktiv und verhindert einen Kollaps der oberen Atemwege. Selbst bei einem Gesunden steigt im Schlaf der Widerstand im Pharynx durch verminderte motorische Innervation auf über das Dreifache an [62]. Ein Patient mit Obstruktiver Schlafapnoe hat eine noch ausgeprägtere Einengung der oberen Atemwege, so dass eine teilweise oder komplette Obstruktion entsteht [45]. Solchen Obstruktionen folgen Atmungsbehinderungen, Flusslimitationen, Hypoventilationen oder Apnoen. Um die pharyngealen Obstruktionen zu beenden, hebt der Körper das Vigilanzniveau an, es kommt zu einer Weckreaktion. Man spricht von einem Arousal. Damit erhöht sich die Tonisierung der Pharynxmuskulatur.

Der Schlaf erfährt durch die vermehrten Weckreaktionen eine andauernde Fragmentierung, welche die Erholungsfunktion des Schlafes und damit seine natürliche Funktion extrem reduziert. Insbesondere der Tief- und REM-Schlafanteil werden vermindert. Hierdurch

treten vermehrt eine Leistungsminderung am Tage und eine deutliche Tagesschläfrigkeit auf.

Infolge der vielen Weckreaktionen, der repetitiven Hypoxien und Hyperkapnie während des Schlafes wird das sympathische Nervensystem aktiviert, was einen Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg sowie eine verstärkte Katecholaminausschüttung zur Folge hat. Bei jahrelang andauernder Symptomatik besteht die Gefahr einer daraus resultierenden Blutdruckerhöhung [2] und kardiovaskulärer Folgeerkrankungen [37]. Einen sehr niedrigen Prozentanteil stellen neben der typischen zu geringen Tonisierung der Pharynxmuskulatur im Schlaf auch anatomische Veränderungen wie z.B. eine Retrognathie oder auch Veränderungen im Bereich der Tonsillen, Gaumen und Zunge dar [38] [41].

1.3.4. Auswirkungen der Obstruktiven Schlafapnoe

Unbehandelte Patienten erfahren durch die Obstruktive Schlafapnoe mit dem Symptom vermehrter Tagesschläfrigkeit meist eine drastisch eingeschränkte Lebensqualität. Die verminderte Leistungsfähigkeit hat Auswirkung auf alle Lebensbereiche. Mittlerweile ist nachgewiesen, dass die Obstruktive Schlafapnoe ein unabhängiger Risikofaktor für Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems ist (Bluthochdruck, Arteriosklerose, Koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz und Schlaganfall) [51] [14] [18] [43] [66] [45] [57] [54]. Durch die hohe Prävalenz (siehe 1.3.2.), die deutliche Minderung der Lebensqualität und die Folgeerkrankungen ist die Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe nicht nur für die Patientengesundheit, sondern auch für Arbeitssicherheit und Volkswirtschaft von anwachsender Bedeutung.

1.3.5. Diagnostische und therapeutische Optionen bei Obstruktiver Schlafapnoe

Die Diagnose der Obstruktiven Schlafapnoe wird durch eine kardiorespiratorische Polysomnographie gestellt. Zur Objektivierung der Tagesschläfrigkeit können Fragebögen oder Daueraufmerksamkeits-tests (Vigilanztest) notwendig sein. Leichte Obstruktive Schlafapnoen können oft mit Verhaltensmaßnahmen im Sinne einer Risikofaktorbeseitigung (Gewichtsreduktion, Alkohol- und Nikotinabstinenz), Verbesserung der Schlafhygiene und/oder Protrusionsschienen behandelt werden [52] [61]. Obstruktive Schlafapnoen, welche durch besondere anatomische Faktoren wie z.B. eine Retrognathie bedingt sind, können durch chirurgische Verfahren therapiert werden [60].

Bei mittleren bis schweren Obstruktiven Schlafapnoen ist die Therapie der Wahl ein nasal applizierter kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (nasal continuous positive airway pressure, CPAP, im Folgenden der Einfachheit halber CPAP genannt), der eine mechanische Schienung der oberen Atemwege bewirkt [59]. Diese Luftschienung mittels CPAP funktioniert durch einen konstanten Fluss von Raumluft, der durch ein PAP (Positive Airway Pressure)-Gerät in das angeschlossene Schlauchsystem abgegeben wird. Diese Luft wird dann durch eine Nasenmaske oder Nasen-Mund-Maske auf die oberen Atemwege des Patienten appliziert und bewirkt eine passive Aufdehnung der oberen Atemwege, wodurch ein Kollaps verhindert wird. Je nach Schwere der Erkrankung liegt der in die Maske abgegebene Überdruck üblicherweise zwischen 5 und 20 cmH₂O.

Die positive Wirkung der CPAP-Applikation auf die Obstruktionen der Pharynxmuskulatur konnte videoendoskopisch dargestellt werden [52] [6]. Anfänglich kann hierbei der Übergang von Apnoe zur Hypopnoe durch Druckerhöhung erkannt werden, bis auch diese im therapeutischen Druckbereich vollständig beseitigt werden kann [6].

Nach einer Unterbrechung der Therapie kommt es rasch wieder zu den vorbestehenden Symptomen. Somit ist davon auszugehen, dass eine erfolgreiche CPAP-Therapie dauerhaft erfolgen muss [30].

Durch die Behandlung mit CPAP können die nächtlichen Atmungsstörungen sowie die ausgeprägte Tagesmüdigkeit signifikant reduziert werden [20]. Ein deutlicher Rückgang der vor Behandlungsbeginn gehäuft aufgetretenen Arousals, und somit eine Verminderung der Schlafrfragmentierung sind zu erkennen [55].

1.3.6. Nebenwirkungen der CPAP-Therapie

Die Therapie mit einem CPAP- Gerät ist relativ nebenwirkungsarm. Symptome von Nebenwirkungen treten meist in der ersten Behandlungsnacht auf und können dann noch im Schlaflabor schnell behoben werden. Dies können Dyspnoe, lange Hypoventilationsphasen unter noch unzureichendem therapeutischen Druck, aber auch zentrale Apnoen bei zu hohem Druck und selten eine akute Herzinsuffizienz sein (die CPAP- Therapie kann zu einem erhöhten intrathorakalen Druck und damit zu einer Vorlastsenkung führen).

Weitere lokale Nebenwirkungen der Therapie sind Reizung/Austrocknung der Nasenschleimhaut, Druckstellen durch die Maske, Maskenleckage, Geräuschbelästigung und Intoleranz gegen den positiven Druck während der Ausatmung [45]. Es gibt aber inzwischen verschiedene Möglichkeiten, um diesen Unbequemlichkeiten entgegen zu können: beheizte Atemluftbefeuchter, verbesserte Masken, geräuscharme PAP- Geräte. Bei Intoleranz besonders gegen den positiven Druck während der Ausatmung stehen verschiedene Verfahren zur Druckabsenkung während der Expiration zur Verfügung: BiPAP (biphasische Druckniveaus bei In- und Expiration), automatisch titrierendes CPAP (Auto-CPAP) und flussproportio-

nale Druckabsenkungen während der Expirationsphase (z.B. C-Flex).

1.4. Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie beschreibt ein Krankheitsbild, bei welchem der Blutdruck im arteriellen Gefäßsystem chronisch erhöht ist. Nach Richtlinien der Weltgesundheitsorganisation ist hierfür ein Druck systolisch über 140 mmHg und diastolisch über 90 mmHg notwendig. Vorübergehende Blutdruckerhöhungen werden nicht mit eingeschlossen. Eine Einteilung erfolgt gemäß der Fachgesellschaften nach Höhe der Hypertonie (siehe Tab 4), die Einteilung der WHO erfolgt nach vorliegenden Endorganschäden (siehe Tab. 5).

In ca. 90 % der Fälle von chronischem Bluthochdruck kann keine eindeutige Ursache für den Bluthochdruck gefunden werden. Man spricht dann von einer essentiellen oder primären Hypertonie. In der Regel tritt die primäre Hypertonie jenseits des 30. Lebensjahres auf und stellt eine multifaktorielle, polygene Erkrankung dar. Risikofaktoren sind hier zum Beispiel Übergewicht, Insulinresistenz, Stress, Rauchen oder eine positive Familienanamnese. Findet sich eine Erkrankung, welche einen Hypertonus zur Folge hat, so spricht man von einer sekundären Hypertonie. Dies kann zum Beispiel durch einen primären Hyperaldosteronismus, ein Phäochromozytom, Schwangerschaft oder medikamentös bedingt sein. Auch ein Schlaf-Apnoe-Syndrom kann eine Hypertonie auslösen oder zur Zunahme einer bestehenden arteriellen Hypertonie führen [15] [54].

Ein arterieller Hypertonus verläuft meist symptomlos. Selten können morgendliche Kopfschmerzen, Ohrensausen oder Epistaxis auftreten. Bluthochdruck ist als bedeutender Risikofaktor für die Entwicklung einer Arteriosklerose anerkannt und steht in direkter Relation zum kardiovaskulären Risiko. Eine Reduktion des Blutdrucks führt

auch zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos [36] [24]. Häufig wird Blutdruck erst durch Folgeschäden an Herz, Niere oder Augen bemerkt. Hierzu zählen zerebrovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall oder zerebrale Blutung, Herzerkrankungen wie Angina Pectoris, Myocardinfarkt oder Herzinsuffizienz, Nierenerkrankung wie diabetische Nephropathie oder chronische Niereninsuffizienz, PAVK und zuletzt eine fortgeschrittene Retinopathie.

Insgesamt ist die arterielle Hypertonie ein Krankheitsbild der Industrieländer mit einer Prävalenz von ca. 10-50% der Gesamtbevölkerung, mit zunehmendem Alter kontinuierlich ansteigend. Für die europäischen Staaten wird eine Prävalenz von ca. 44% der Bevölkerung über 35 Jahre angegeben [64]. Die arterielle Hypertonie als bedeutender kardiovaskulärer Risikofaktor hat somit herausragende gesundheitliche und gesundheitsökonomische Relevanz.

Bewertung	Blutdruck <u>systolisch</u> (mm Hg)	Blutdruck <u>dias-</u> <u>tolisch</u> (mm Hg)
optimaler Blutdruck	< 120	< 80
normaler Blutdruck	120–129	80–84
hoch-normaler Blutdruck	130–139	85–89
milde Hypertonie (Stufe 1)	140–159	90–99
mittlere Hypertonie (Stufe 2)	160–179	100–109
schwere Hypertonie (Stufe 3)	> 180	> 110
isolierte systolische Hypertonie	> 140	< 90

Tabelle 4: Klassifikation des Bluthochdrucks nach den Leitlinien der European Society of Hypertension und der European Society of Cardology 2007.

Arterielle Hypertonie	Organschäden
Grad 1	Keine Endorganschäden
Grad 2	Milde Organschäden (Plaques-Bildung in Gefäßen, Fundus Hypertonikus Grad 1 und 2)
Grad 3	Schwere Organschäden mit manifesten Folgeerkrankungen wie Myokardinfarkt, Apoplex, PAVK, Fundus Hypertonikus Grad 3 und 4 und Niereninsuffizienz

Tabelle 5: Einteilung der arteriellen Hypertonie nach WHO.

1.4.1. Diagnostik der arteriellen Hypertonie

Eine arterielle Hypertonie wird durch indirekte Blutdruckmessungen an beiden Armen nach Riva-Rocci diagnostiziert. Diese sollten zum Einen durch den Arzt an mindestens 3 verschiedenen Tagen erfolgen, aber auch unter häuslichen Bedingungen durch Selbstmessung. Eine ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung sollte durchgeführt werden um insbesondere nächtliche Blutdruckerhöhungen zu detektieren. Belastungsabhängige Blutdruckspitzen werden mit dem Fahrrad-Ergometer erfasst. Desweiteren müssen Ursachen einer sekundären Hypertonie gesucht und ausgeschlossen werden. Eventuell bestehende Risikofaktoren und Folgeschäden an Organen sollten dokumentiert und behandelt werden [56].

Das Basisdiagnostik-Programm zur Hypertonie-Diagnostik sollte mindestens einen Harnstatus, Kreatinin im Serum und Serumelektrolyte enthalten. Weiterhin sollte ein Screening auf Risikofaktoren für eine vorzeitige Arteriosklerose (Blutzucker, Cholesterin HDL/LDL-Cholesterin und Triglyceride) und abschließend eine Funduskopie erfolgen, welche den zerebralen Gefäßstatus widerspiegelt [56].

1.4.2. Aktuelle Therapieempfehlung bei arterieller Hypertonie

Die Therapie richtet sich nach der Höhe des systolischen Blutdrucks, nach dem kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten sowie nach bestehenden Komorbiditäten und Endorganschäden. Als Therapiebasismaßnahme muss häufig eine Veränderung des Lebensstils und damit Minimierung von identifizierbaren Risikofaktoren angestrebt werden. Hierzu zählen insbesondere Rauchen, Übergewicht, Bewegungsmangel, erhöhter Alkoholkonsum und Stress. Parallel hierzu wird eine medikamentöse Therapie empfohlen. Hier stehen verschiedene Medikamentengruppen als Einzel- oder Kombinationstherapie zur Verfügung.

Medikamente der 1. Wahl sind ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Diuretika, Calcium-Antagonisten und Beta-Blocker. Bei der medikamentösen Therapie handelt es sich um eine Dauertherapie, welche meist das gesamte weitere Leben des Patienten anhält. Man beginnt mit einer Monotherapie und ergänzt durch ein weiteres Antihypertensivum bei unzureichendem Effekt (siehe Tab. 6). Unter medikamentöser Therapie sollten regelmäßig beim Hausarzt Kontrollen des Blutdrucks erfolgen, um Veränderungen frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls die Antihypertensiva anzupassen [16].

	Beta-Blocker	Ca-Antagonist	Diuretikum	AT2-Antagonist	ACE-Hemmer
Beta-Blocker	-	Ja	(ja)	Nein	nein
Ca-Antagonist	ja	-	Ja	Ja	ja
Diuretikum	(ja)	Ja	-	Ja	ja
AT2-Antagonist	nein	Ja	Ja	-	nein
ACE-Hemmer	nein	Ja	Ja	Nein	-

Tabelle 6: Sinnvolle Wirkstoffkombinationen bei medikamentöser Mehrfachtherapie der arteriellen Hypertonie. Nach den Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der Deutschen Hochdruckliga, 2008 [16].

1.4.3. Substanzklassen zur Therapie der arteriellen Hypertonie

Die fünf gebräuchlichsten Substanzklassen der Behandlung der arteriellen Hypertonie sind ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Calcium-Antagonisten, Beta-Blocker und Diuretika, hier speziell Thiazide, Schleifendiuretika und Aldosteron-Antagonisten.

Die ACE-Hemmer stellen eine weit verbreitete Substanzklasse in der Therapie der arteriellen Hypertonie dar. Die Wirkung besteht in der Hemmung des Angiotensin-Converting-Enzyms. Dadurch kommt es zur Abnahme des vasokonstriktorisches Angiotensin 2, infolge dessen zur Abnahme der Aldosteron-Sekretion (Verminderung Na⁺- und Wasserresorption in der Niere). Es kommt zur Wirkungsverlängerung des vasodilatierenden Bradykinins, da der Abbau dessen gehemmt ist. Als Langzeitwirkungen sind die Rückbildung der Myokard- und Gefäßhypertrophie (Angiotensin 2 zählt zu den Wachstumsfaktoren für Fibroblasten und Myozyten), die Verminderung des „Remode-

lings“ nach Myokardinfarkt und die Nephroprotektion bei Nierenerkrankungen inklusive diabetischer Nephropathie zu nennen.

Ähnlich wie die ACE-Hemmer wirken die Angiotensin-2-Rezeptorantagonisten durch direkte Hemmung der Angiotensin 2-Effekte.

Beta-Blocker wirken hauptsächlich direkt am Herzen durch kompetitive Hemmung der beta-Rezeptoren und haben dadurch eine gewollte negativ inotrope, chronotrope und dromotrope Wirkung. In der Niere wird die Reninfreisetzung indirekt durch verminderte Perfusion verringert.

Eine weitere Gruppe stellen die Diuretika dar, hier sind insbesondere die Thiazide, die Schleifendiuretika und die Aldosteronantagonisten zu nennen. Thiazide hemmen reversibel einen Na^+Cl^- -Carrier-System im proximalen Teil des distalen Tubulus und bewirken dadurch eine verstärkte Diurese. Es kommt zu einer Reduktion der Vorlast. Schleifendiuretika verursachen eine reversible Hemmung des sogenannten $\text{Na}^+\text{2Cl}^-$ -Carriers im aufsteigenden Ast der Henleschen Schleife und erhöhen die Diurese um 30- 40%. Zunehmend seltener werden Aldosteron-Antagonisten eingesetzt. Ihr Wirkmechanismus besteht in der kompetitiven Bindung an Aldosteron-Rezeptoren von der Kapillarseite im spätdistalen Tubulus und Sammelrohr. Dadurch wird eine Hemmung der Na^+ Resorption und der K^+ Sekretion hervorgerufen.

Zuletzt sollen noch die Calcium-Antagonisten, insbesondere vom Nifedipin-Typ, genannt werden. Diese lösen eine Blockade des Ca^{2+} -Einstroms in der glatten Gefäßmuskulatur aus. Die Folgen sind eine Dilatation der Widerstandsgefäße, also der Arteriolen, wodurch eine Blutdrucksenkung hervorgerufen wird.

Diese kurze Zusammenfassung der wichtigsten Wirkungen der häufigsten Antihypertensiva macht deutlich, dass eine große Anzahl von Substanzklassen zur effektiven Therapie der arteriellen Hypertonie zur Verfügung steht. [26] [16].

2. Fragestellung

Die obstruktive Schlafapnoe stellt eine der häufigsten Schlafstörungen dar und kann zu exzessiver Tagesmüdigkeit führen. In der erwachsenen Bevölkerung wird eine Prävalenz von ca. 3-7% bei Männern und 2-5% bei Frauen angenommen. Die Therapie erfolgt seit beinahe dreißig Jahren mittels CPAP-Therapie und wurde erstmals 1981 durch Sullivan beschrieben [59]. Nach kontinuierlichen Verbesserungen gilt die CPAP-Therapie mittlerweile als Goldstandard zur Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms [21].

Das Syndrom der obstruktiven Schlafapnoe hat einen relevanten Einfluss auf vegetative Funktionen des Körpers. Der Körper wird durch die gestörte Schlafstruktur und gehäuft auftretende Arousals einem andauernden Stress ausgesetzt. Über vermehrte Ausschüttung von Stresshormonen wie Glukocorticoiden und Adrenalin kommt es zu einer erhöhten Sympatikusaktivität [15]. Über einen längeren Zeitraum gesehen kommt es zu Bluthochdruck und erhöhter Herzfrequenz [54]. Somit stellt das Syndrom der obstruktiven Schlafapnoe einen relevanten kardiovaskulären Risikofaktor dar [43] [54] [18] [15]. Der therapeutische Effekt einer CPAP-Therapie auf den Blutdruck ist inzwischen gut untersucht und dokumentiert, eine erfolgreiche CPAP-Therapie führt zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks [11] [7] [2].

Die arterielle Hypertonie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe hat meist eine entsprechende antihypertensive Medikation zur Folge, negative Auswirkungen im Hinblick auf unerwünschte Wirkungen der Medikation und Kosten für das Gesundheitssystem werden in Kauf genommen. Bis jetzt ist nicht bekannt, welche Antihypertensiva bei Patienten mit obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen eingesetzt werden und welche Tagestherapiekosten hierdurch entstehen.

Auf Grund der hohen Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe und dem steigenden Kostendruck im Gesundheitssystem sind weitere Erkenntnisse hierzu von großem Interesse. In der vorliegenden Arbeit werden anhand einer prospektiven Beobachtungsstudie die Daten von 726 Patienten eines großen Schlaflabors ausgewertet. Folgende Fragen werden weiterhin untersucht: Wie stark senkt eine erfolgreiche CPAP-Therapie den Blutdruck bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe in einem Standardkollektiv eines großen Schlaflabors? Erfolgt innerhalb von 3 Monaten eine ambulante Therapieanpassung der antihypertensiven Medikamente? Ändert eine erfolgreiche CPAP-Therapie die Tagestherapiekosten der antihypertensiven Medikation und wie groß ist gegebenenfalls der Einspareffekt?

3. Methoden

3.1. Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, bei welcher die Befunddaten der Patienten über mehrere Jahre erstellt und gesammelt wurden, also um ein Vorher-/Nachher-Design einer verbundenen Stichprobe. Hauptziel dieser Arbeit waren die Blutdruckwerte vor und nach einer CPAP-Therapie, sowie die Erfassung der medikamentösen Blutdrucktherapie und deren Tagestherapiekosten vor und nach CPAP-Therapie.

3.2. Ethikantrag, Patientenaufklärung

Für die Studie wurde ein Ethikantrag bei der zuständigen Ethikkommission der Universität Marburg eingereicht und von dieser befürwortet. Die Studie wurde als Beobachtungsprojekt ohne zusätzliche studienbedingte Maßnahmen genehmigt. Einverständniserklärung sowie Patientenaufklärung waren nicht nötig.

3.3. Studienablauf

Die Studie wurde im schlafmedizinischen Zentrum der Universitätsklinik Marburg durchgeführt und gehörte im Rahmen aller apparativen Untersuchungen zum klinischen Alltag des Schlaflabors. Von jedem Patienten wurden polysomnographische Daten in drei oder mehr Nächten aufgezeichnet und anonymisiert dokumentiert (Visit 1 –V1). Die erste Nacht diente als rein diagnostische Messung (im Folgenden DD genannt). In der zweiten und dritten Nacht sollte die Therapie mittels CPAP- Einstellung erfolgen, wobei die zweite Nacht als Titrationsnacht, die dritte Nacht als Kontrollnacht durchgeführt wurde,

in der der Beatmungsdruck nur noch feinjustiert wurde. Die Patienten hatten dabei tagsüber die Gelegenheit, mit den CPAP-Geräten zu trainieren und sich an die Masken zu gewöhnen. Anthropometrische, epidemiologische und klinische Daten wurden aus den jeweiligen Krankenakten entnommen und anonymisiert dokumentiert. Nach 8-16 Wochen erfolgte eine Therapiekontrolle (Visit 2-V2) ebenfalls mit polysomnographischer Untersuchung.

Blutdruckmessungen erfolgten im Rahmen des stationären Aufenthalts zum Zeitpunkt des 1. Visits, sowie zum Zeitpunkt des 2. Visits nach WHO-Standard. Der Patient wurde dazu angehalten vor der Messung 5 Minuten in Ruhe zu sitzen, den für die Messung benötigten Arm in Herzhöhe zu halten, mit leichter Beugung im Ellbogen. Die Manschette wurde um den Oberarm gelegt, mit einer unteren Grenze zur Ellenbeuge von ca. 2,5 cm und auf 30 mmHg über den systolischen Blutdruck aufgepumpt. Langsam wurde der Druck in der Manschette wieder abgelassen, der systolische Blutdruck wurde beim ersten Korotkow-Geräusch abgelesen, der zweite beim Verschwinden des Geräusches. Wenn das Geräusch direkt zu Beginn auftrat wurde der Druck sofort wieder abgelassen und nach 3 Minuten erneut aufgepumpt.

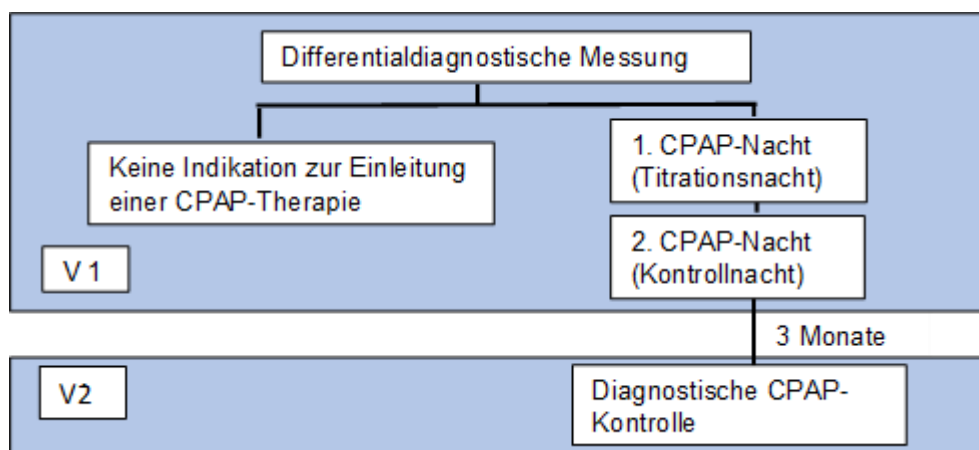


Abbildung 1: Studienablauf. Bei der Erstvorstellung (V1) wurden polysomnographische Daten in 3 Nächten erhoben. Eine Therapiekontrolle (V2) erfolgte nach 8-16 Wochen.

3.4. Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten des Schlafmedizinischen Zentrums der Universitätsklinik Giessen und Marburg, Standort Marburg im Zeitraum November 2005 bis November 2007. Einschlusskriterien waren neben der Zustimmung der Patienten die Aufnahme zur Erstdiagnostik eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms mit vermuteter Indikation zur CPAP-Therapie. Das gleichzeitige Vorliegen einer arteriellen Hypertonie mit oder ohne medikamentöser Therapie traf bei einem Teil der Patienten ebenfalls zu, wobei keine Korrelation zwischen der Diagnose arterielle Hypertonie und der gleichzeitigen Blutdruckmedikation bestand.

Einschlusskriterien im Einzelnen:

- Obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen mit Indikation zur Einleitung einer CPAP-Therapie (mindestens 5 Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde und ausgeprägte Tagesmüdigkeit)

Ausschlusskriterien:

- Ablehnung oder Nicht-Tolerierung der CPAP-Therapie
- Vorwiegend zentrale schlafbezogene Atmungsstörungen
- relevante Lungenerkrankungen (COPD Stadien 3 und 4, interstitielle Lungenerkrankungen, Pneumokoniosen)
- Herzinsuffizienz NYHA Klasse 3 oder 4
- Myokardinfarkt bis zu 3 Monate oder kürzer vor Studienbeginn
- Relevante Herzrhythmusstörungen (z.B. AV-Block ab Grad 2)

3.5. Polysomnographie und Datenaufzeichnung

Die gesamte Datenerhebung erfolgte im schlafmedizinischen Zentrum des Universitätsklinikums Marburg im Rahmen eines standardisierten Routineverfahrens. Es standen zur Aufzeichnung und Speicherung der Daten drei verschiedene Polysomnographiesysteme mit jeweils eigener Software zur Verfügung.

Embla N 7000 Version 4.0 der Firma Medcare GmbH, Wessling mit der Software Somnologika Studio Version 3.0, Revision 1

SOMNOlab der Firma Weinmann, Hamburg

Alice der Firma Heinen und Löwenstein GmbH, Bad Ems

Gemäß der Arbeitsvorschriften von Rechtschaffen und Kales [49] wurden elektrophysiologische Ableitungen von zwei EEG (C3-A2, C4-A1), zwei EOG, ein EMG submental und ein EMG am oberen Bauch des Muskulus tibialis anterior gemessen.

Die thorakalen und abdominalen Atembewegungen wurden mittels zweier Gurte um Thorax und Abdomen als induktionsplethysmographische Messung erfasst. Der Atemfluss wurde indirekt entweder durch einen Thermosensor oder in Form einer Staudruckmessung ermittelt. Bei mit einer CPAP-Therapie beatmeten Patienten wurde statt des Atemflusses der CPAP-Druck durch Messung direkt an der Beatmungsmaske aufgezeichnet. Eventuelle Schnarchgeräusche wurden durch ein Larynxmikrofon aufgenommen. Desweiteren ermittelte ein am Thoraxgurt befestigter Lagesensor die aktuelle Körperlage des Patienten, ein einkanaliges EKG erlaubte die kontinuierliche Diagnostik von Herzfrequenz und -rhythmus sowie Herzrhyth-

musstörungen. Die Sauerstoffsättigung wurde durch ein am Finger befestigtes Pulsoxymeter gemessen.

3.6. Polysomnographie-Auswertung

Die Auswertung der Polysomnographien erfolgte computergestützt visuell durch geschulte und zertifizierte Medizinisch-technische Assistentinnen (MTA) des Schlafmedizinischen Zentrums Marburg. Die Schlafstadien wurden in 30 Sekunden-Epochen gemäß der Standardkriterien nach Rechtschaffen und Kales [49] bewertet.

Atmungsstörungen wurden in obstruktive oder zentrale Apnoen bzw. Hypopnoen und Respiratory Related Arousal (RERA) nach den gültigen Richtlinien der American Academy of Sleep Medicine [39] klassifiziert. Bei einer Summe von mehr als 5 obstruktiven Apnoen und Hypopnoen (AHI) oder ausgeprägter Müdigkeit tagsüber und einem Respiratory-Arousal-Index über 15 wurde ein obstruktives Schlafapnoesyndrom diagnostiziert. Ein zentrales Schlafapnoesyndrom wurde diagnostiziert, wenn ein zentraler Apnoe-Index (CAI) von 5 ermittelt wurde und über 50% der Atmungsstörungen insgesamt rein zentraler Natur waren. Gemischte Apnoen wurden zu den obstruktiven Apnoen gezählt.

Folgende Nebenparameter wurden im Rahmen der Polysomnographieauswertung zusätzlich erhoben:

- 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 einzelner Schlafstadien an der TST
- die Anzahl und Indices der Arousal während der gesamten TST

- der Anteil der Wachzeiten zwischen „Licht aus“ und „Licht an“
- die Schlafeffizienz (TST/TIB*100)
- die Schlaflatenz (Zeit ab „Licht aus“ bis zum ersten NREM-Schlaf)
- Wake after Sleep Onset (Wach während Schlafphase, WASO gleich TIB-Schlaflatenz-TST)

Wenn der Patient nach den ersten beiden Nächten unter CPAP-Therapie beim zweiten Besuch (V2) im Schlaflabor nach 3 Monaten weiterhin ein gestörtes Atemmuster im Sinne einer obstruktiven Atemstörung zeigte, wurde in der Folgenacht der positive Druck des CPAP-Gerätes vom Ausgangswert der ersten Nacht weiter erhöht, bis keine Obstruktionen mehr auftraten.

3.7 Statistische Auswertung

Die Patientendaten (Alter, Gewicht, Größe und Blutdruck), die polysomnographischen Daten, die Punktwerte der Epworth Sleepiness Scale, die erfassten Blutdruckmedikamente sowie die errechneten Tagestherapiekosten wurden in Tabellenform erfasst und in anonymisierter Form gespeichert.

Die statistische Auswertung wurde mit dem Software-Programm IBM SPSS Version 21 für Windows durchgeführt.

Da viele der schlafmedizinischen Daten extrem rechtsschief (z.B. Sauerstoffsättigung) oder linksschief (z.B. Apnoe-Hypopnoe-Index) sind, wurden alle inferenzstatistischen Berechnungen mit nichtparametrischen Verfahren durchgeführt. Für den Vergleich der Patienten, die zur V2 erschienen sind, mit denen, die zur V2 nicht erschienen sind, wurde der Mann-Whitney-U-Test berechnet. Veränderungen der Schlafstruktur durch die CPAP-Therapie (kurzfristig und langfristig) wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang Test geprüft. Das gleiche Verfahren diente zur Analyse der Veränderungen von Schläf-

rigkeit, Blutdruck und Therapiekosten von V1 zu V2. Alle Vergleiche von V1 zu V2 wurden nur für Patienten durchgeführt, für die zu beiden Zeitpunkten Daten vorlagen. Häufigkeitsunterschiede wurden mit dem Chi²-Mehrfeldertest analysiert.

Als Signifikanzgrenze wurde $\alpha = 0,05$ (zweiseitig) angenommen.

Für die Ergebnisdarstellung wurden Mittelwerte und Standardabweichungen auch für nicht normalverteilte Variablen (s.o.) berechnet, um Vergleichbarkeit mit der Mehrzahl der Publikationen zu gewährleisten. Nicht zuletzt aufgrund der hohen Fallzahlen sind diese auch bei nicht normalverteilten Variablen brauchbar.

3.8. Erfassung der Blutdruckmedikation

Bei jeder Folgeuntersuchung (Visit) wurde die Dauermedikation des Patienten erfasst und mit Handelsnamen des Präparates, der Dosierung (in der Regel in Milligramm) sowie der täglichen Einnahmenvorschrift dokumentiert (z.B. Concor 5 mg 1-0-0, Concor in der Dosierung 5 mg eine Tablette morgens; mittags und abends keine Tablette). War die genaue Einnahmenvorschrift nicht klar, wurde nur das Medikament (z.B. Concor 5 mg) erfasst. Falls auch die Milligramm-Dosierung nicht bekannt war, nur der Handelsname des Medikaments (z.B. Concor).

3.9. Ermittlung der Tagestherapiekosten und der Blutdruckmedikation

Aus allen erfassten Medikamenten wurden die Blutdruckmedikamente herausgefiltert. Diese wurden in der „Roten Liste Online, Version 2013“ nachgeschlagen. Erfasst wurden Preis der größten Tablettenpackung (in der Regel „N3“) und die Anzahl der Tabletten in der Packung. Anhand der Packungsgröße und des Packungspreises konnte der Preis für die einzelne Tablette berechnet werden und somit, bei

bekannter Dosierung, die Tagestherapiekosten erfasst werden. War die Dosierung eines Patienten nicht bekannt, so wurde mit der Standarddosierung, welche meist die höchstmögliche Medikamentendosis war, gearbeitet. Bei Kombinationspräparaten wurde zur Zuordnung nach Substanzklassen immer die Hauptsubstanz gezählt, ebenso auch bei der Ermittlung der Tagestherapiekosten.

3.10. Erfassung der subjektiven Tagesschläfrigkeit vor und unter CPAP-Therapie

Zur Ermittlung der subjektiven Tagesschläfrigkeit vor Beginn einer CPAP-Therapie diente die Epworth Sleepiness Scale (ESS, siehe Punkt 8.4.) in der deutschen Fassung [10]. Diese ist ein Kurzfragebogen, welcher von allen Patienten vor Beginn der Therapie und nochmals im Verlauf ausgefüllt wurde. In dem Fragebogen wird retrospektiv die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken bzw. Einschlafen in acht typischen Alltagssituationen erfragt. Es werden jeweils Punkte vergeben und daraus ein Punktwert errechnet. Werte zwischen 0 bis 7 liegen im normalen Bereich, dennoch sollte nach Auffälligkeiten wie „Schnarchen“ oder „nächtliche Atemaussetzer“ als Hinweise auf eine obstruktive Schlafapnoe gefragt werden. 11 Punkte und mehr deuten auf eine erhöhte Tagesmüdigkeit hin. Angewandt werden kann der Fragebogen allgemein bei Schlafstörungen, speziell bei Hypersomnien, als Screeninginstrument zur globalen Erfassung der vom Patienten erlebten Tagesschläfrigkeit bzw. als Hinweis für das Vorliegen einer Hypersomnie. Desweiteren eignet er sich als Verlaufs- bzw. Erfolgsmessung wie z.B. bei den im Kollektiv eingeschlossenen CPAP-Patienten. Er ist gut validiert und findet besonders im Rahmen einer obstruktiven Schlafapnoe Anwendung [5] [29]. Die verwendete deutsche Fassung befindet sich im Anhang (siehe Kap. 8.4).

4. Ergebnisteil

4.1. Kollektivbeschreibung

4.1.1. Ausgangskollektiv

Insgesamt kamen für die Arbeit 987 Patienten in Frage, 159 Frauen und 828 Männer. Davon erfüllten 726 Patienten die Einschlusskriterien und bildeten somit das Ausgangskollektiv, davon 626 Männer und 100 Frauen. Das Kollektiv war zu Beginn im Mittel 56 Jahre alt und hatte einen Body-Mass-Index von im Mittel 32 kg/m², entsprechend einer Adipositas Grad I. Der Blutdruck zeigte sich im Mittel leicht erhöht mit 135/85 mmHg. Das Kollektiv zeigte eine leichte, aber schon signifikante Tagesschläfrigkeit mit einem mittleren Wert von 10,9 Punkten in der Epworth sleepiness scale (siehe Tabelle 7 und 8). Pathologisch wären 11 Punkte und mehr. Der Mittelwert des Kollektivs lag also knapp unter dem Grenzwert für pathologische Tagesschläfrigkeit.

	Mittelwert ± SD
n = 726	
Alter (Jahre)	56,2 ± 11,56
Größe (cm)	175,71 ± 8,57
Gewicht (kg)	99,63 ± 19,23
BMI	32,24 ± 5,80

Tabelle 7: Anthropometrische und klinische Daten der 726 Patienten vor CPAP-Therapie

	Mittelwert ± SD
n = 726	
Systolischer RR (mmHg)	135,92 ± 17,28
Diastolischer RR (mmHg)	85,48 ± 10,64
ESS	10,91 ± 4,78

Tabelle 8: Ausgangsblutdruckwerte der 726 Patienten sowie Punktwert der Epworth-sleepiness-scale vor CPAP-Therapie.

Unter Therapie standen 57,4%, davon erhielten 23% eine Einfach-Therapie, 18,3% standen unter Zweifach-Therapie und demzufolge erhielten die übrigen 15,9% eine Therapie aus drei oder mehreren Wirkstoffkombinationen (siehe Tabelle 10). Die Art der antihypertensiven Therapie setzte sich wie in der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 9) veranschaulicht zusammen. Betablocker und ACE-Hemmer waren mit 31,9% und 23,9% mit großem Abstand die meist verordnete Medikation. Die Tageskosten für die einzelnen Substanzklassen sind ebenfalls in Tabelle 9 dargestellt. Sie sind nicht auf eine Tabletten-dosis bezogen, sondern repräsentieren die tatsächlichen Kosten unter Berücksichtigung, dass Patienten eine unterschiedliche Anzahl Tabletten des gleichen Medikaments nehmen können. Auffällig ist, dass die Tagestherapiekosten für AT2-Antagonisten deutlich über allen anderen Medikamentenkosten liegen. Die Tagestherapiekosten der 726 Patienten insgesamt liegen im Mittel bei 0,40 Euro (siehe Tabelle 11).

	ACE-Hemmer	AT2-Antag.	B.-Blocker	Ca-Antag.	Diuretika	Sonstige
Vor CPAP-Therapie n = 726	N=174 23,9%	N=104 14,3%	N=232 31,9%	N=102 14,0%	N=143 19,6%	N=25 3,4%
Therapiekosten/Tag in Cent	22,14± 18,05	98,94± 36,34	24,25± 19,40	31,57± 27,13	25,83± 25,38	42,49± 26,01

Tabelle 9: Häufigkeit und Tagestherapiekosten der einzelnen Blutdrucksenkenden Medikamente (ACE-Hemmer, AT2-Antagonisten, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Diuretika sowie Sonstige) vor CPAP-Therapie

(N=726). Angabe der absoluten und relativen Zahlen. Die Kosten sind jeweils angegeben als Mittelwert \pm Standardabweichung.

	Keine Therapie	Einfachtherapie	2-fache Kombination	3- oder mehrfache Kombination
Vor CPAP-Therapie n = 726	N=310 42,6%	N=167 23,0%	N=133 18,3%	N=116 15,9%

Tabelle 10: Ausgangskollektiv vor CPAP-Therapie (N=726) ohne antihypertensive Therapie, mit einfacher, zweifacher oder (mehr als) dreifacher Therapie, jeweils absolute Werte sowie Prozent.

Bei Therapiebeginn	
Patientenzahl	n = 726
Tagestherapiekosten	0,40 \pm 0,57 Euro

Tabelle 11: Tagestherapiekosten der Blutdruckmedikamente (n=726) vor CPAP-Therapie in Euro.

4.1.2. Kurzfristiger Effekt der CPAP-Therapie auf die Schlafstruktur

Bereits in den ersten Nächten mit CPAP-Gerät konnten schon deutliche Veränderungen der Schlafstruktur erfasst werden. So änderte sich die Schlafeffizienz hochsignifikant mit einer Zunahme von ca. 3 Prozentpunkten. Der Anteil des leichten Schlafs nahm hochsignifikant zu Gunsten des tieferen Schlafs und REM-Schlafs ab. Die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen nahm deutlich ab. In den polysomnographischen Messungen wurde in der Diagnostiknacht im Mittel ein RDI von ca. 35 ermittelt, entsprechend einer schweren obstruktiven Schlafapnoe. Es zeigte sich in der Therapienacht ein RDI von 5, ebenfalls eine hochsignifikante Reduktion. Schließlich stieg die Sauerstoffversorgung im Blut um 2% hochsignifikant an (siehe Tabelle 12).

	1. DD-Nacht	2. Therapienacht CPAP	Signifikanz- niveau
Patientenzahl	n = 726	n = 726	-
TIB Dauer (min)	491,74 ± 57,69	478,64 ± 51,25	p < 0,001
TST Dauer (min)	341,35 ± 83,02	348,22 ± 70,28	p = 0,104
Schlafeffizienz (%)	69,82 ± 15,66	73,37 ± 13,05	p < 0,001
Schlaflatenz (min)	31,08 ± 35,95	30,71 ± 27,70	p < 0,05
Anteil NREM1 (%)	16,02 ± 13,83	9,19 ± 7,47	p < 0,001
Anteil NREM2 (%)	51,27 ± 13,73	45,54 ± 11,98	p < 0,001
Anteil NREM3/4 (%)	15,53 ± 10,12	23,23 ± 10,18	p < 0,001
Anteil REM (%)	17,28 ± 7,12	22,17 ± 7,95	p < 0,001
Anzahl Apnoen TIB	137,68 ± 149,36	22,67 ± 40,29	p < 0,001
Apnoe-Index TIB	16,75 ± 17,92	2,82 ± 4,98	p < 0,001
Obstruktive Apnoen TIB	72,01 ± 105,43	2,04 ± 11,77	p < 0,001
Gemischte Apnoen TIB	47,51 ± 85,47	2,88 ± 11,29	p < 0,001
Zentrale Apnoen TIB	18,63 ± 42,14	17,57 ± 32,14	p = 0,08
Anzahl Hypopnoen TIB	121,51 ± 102,02	16,508 ± 25,88	p < 0,001
Hypopnoe-Index TIB	14,88 ± 12,30	2,06 ± 3,30	p < 0,001
Anzahl Apnoen + Hypopnoen TIB	258,83 ± 173,15	38,70 ± 52,08	p < 0,001
AHI TIB	31,58 ± 20,67	4,87 ± 6,61	p < 0,001
RDI TIB	35,03 ± 20,78	5,8 ± 7,22	p < 0,001
SaO ₂	92,69 ± 2,98	94,52 ± 1,9	p < 0,001
CPAP- Druck	-	7,38 ± 1,86	

Tabelle 12: Polysomnographiedaten der 726 Patienten vor und mit eingeleiteter CPAP-Therapie. Jeweils 1. Diagnostiknacht, 2. Therapienacht unter CPAP-Therapie, sowie Signifikanzniveau. Daten jeweils angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.

4.2. Visite 2

4.2.1. Follow-up Kollektiv

Von den 726 Patienten des ersten Studienzeitpunktes stellten sich 527 Patienten zur Kontrolle mit erneuter Polysomnographie nach ca. 3 Monaten unter CPAP-Therapie vor, davon 456 Männer und 71 Frauen. Dementsprechend erschienen 199 Patienten nicht zum Follow-up-Termin. Der Anteil von Männern unterscheidet sich zwischen Wiederkommern (86,5 %) und Nicht-Wiederkommern (85,4 %) nicht bedeutsam ($p = 0,718$).

In der folgenden Tabelle (siehe Tabelle 13) finden sich die Blutdruck- und ESS-Werte, sowie die anthropometrischen Daten der 199 Patienten aus dem 1. Visit, welche aber zum 2. Visit nicht wieder erschienen sind. Dem gegenübergestellt sind die anthropometrischen Daten und Blutdruckwerte der 527 Patienten ebenfalls aus dem 1. Visit, welche auch zum 2. Visit erschienen sind, also „Wiederkommer“ versus „Nicht-Wiederkommer“. Hierbei zeigen sich keine signifikanten Unterschiede der Daten.

	Visite 1	Visite 1	Signifikanzniveau
Patientenzahl	n = 527	n = 199	-
Alter (Jahre)	55,83 ± 11,28	57,18 ± 12,24	p=0,184
Größe (cm)	175,89 ± 8,56	175,25 ± 8,59	p=0,439
Gewicht (kg)	100,6 ± 19,27	98,47 ± 19,14	p=0,364
BMI	32,32 ± 5,73	32,05 ± 5,98	p=0,405
Systolischer RR (mmHg)	135,84 ± 17,21	136,13 ± 17,43	p=0,995
Diastolischer RR (mmHg)	85,49 ± 10,91	85,46 ± 9,97	p=0,918
ESS	10,97 ± 4,81	10,74 ± 4,73	p=0,705

Tabelle 13: Anthropometrische und klinische Daten der 527 „Wiederkommer“ zum 1. Visit, versus der 199 „Nicht-Wiederkommer“, ebenfalls zum 1. Visit.

Bei der medikamentösen, antihypertensiven Therapie der 199 „Nicht-Wiederkommer“ waren ebenfalls Betablocker mit 36,1% und ACE-Hemmer mit 25,6% am häufigsten vertreten. Ähnliche Werte zeigten sich auch bei den übrigen 527 Patienten, hier erreichten Betablocker 30,3% und ACE-Hemmer 23,3% (siehe Tabelle 14). Der Anteil ohne Therapie lag bei den „Nicht-Wiederkommern“ bei 37,6%, bei den „Wiederkommern“ bei 44,5%, der Anteil der Dreifach-Therapierten erreichte 20,1% versus 14,4% (siehe Tabelle 15). Unterschiede der Häufigkeiten der Medikamentenanzahl waren jedoch statistisch nicht bedeutsam (p=0,20). Die Tagestherapiekosten betrugen bei den „Nicht-Wiederkommern“ im Mittel 0,46 Euro (siehe Tabelle 16). Diese Tagestherapiekosten für Antihypertensiva sind damit um 0,09 Euro statistisch signifikant (p=0,046) teurer als die Kosten bei den übrigen 527 Patienten zum Visit 1 (0,37 Euro).

	ACE-Hemmer	AT2-Antag.	B.-Blocker	Ca-Antag.	Diuretika	Sonstige
Vor CPAP-Therapie n = 199	N=51 25,6%	N=33 16,5%	N=72 36,1%	N=32 16,0%	N=44 22,1%	N=10 5,0%
Vor CPAP-Therapie n=527	N=123 23,3%	N=71 13,4%	N=160 30,3%	N=70 13,2%	N=99 18,7%	N=15 2,8%

Tabelle 14: Häufigkeit der Blutdruck senkenden Medikamente (ACE-Hemmer, AT2-Antagonisten, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Diuretika sowie Sonstige) vor CPAP-Therapie (n=199) und (n=527). Angabe der absoluten Zahlen, Prozent.

	Keine Therapie	Einfachtherapie	2-fache Kombination	3- oder mehrfache Kombination
Vor CPAP-Therapie n = 527	N=235 44,5%	N=121 22,9%	N=95 18,0%	N=76 14,4%
Vor CPAP-Therapie n = 199	N=75 37,6%	N=46 23,1%	N=38 19,0%	N=40 20,1%

Tabelle 15: Kollektiv vor CPAP-Therapie (N=527 versus N= 199) ohne antihypertensive Therapie, mit einfacher, zweifacher oder (mehr als) dreifacher Therapie, jeweils absolute Werte sowie Prozent. (Chi² p=0,20).

	Bei Therapiebeginn		p-Wert
Patientenzahl	n = 199	n= 527	
Tagestherapiekosten	0,46 ± 0,61 Euro	0,37 ± 0,56 Euro	p=0,046

Tabelle 16: Tagestherapiekosten der Blutdruckmedikamente vor CPAP-Therapie in Euro und p-Wert, "Nicht-Wiederkommer" versus "Wiederkommer".

Nachfolgend sind die Polysomnographiedaten der 199 nur zum 1. Visit, also der Diagnostik-Nacht erschienenen Patienten den übrigen 527 Patienten des Ausgangskollektivs ebenfalls in der Diagnostik-Nacht, welche aber auch am Follow-up-Termin anwesend waren, gegenübergestellt. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Gesamtanzahl der Apnoen und Hypopnoen, RDI oder in der Sauerstoffsättigung. Auffallend und auch statistisch bedeutend

war eine 23 Minuten längere TST (total sleep time) im Kollektiv der „Wiederkommer“, außerdem war die Anzahl der obstruktiven Apnoen in diesem Kollektiv ebenfalls signifikant höher (siehe Tabelle 17).

	DD-Nacht	DD-Nacht	Signifikanzniveau
Patientenzahl	n = 199	n = 527	-
TIB Dauer (min)	488,2 ± 57,78	493,08 ± 57,65	p=0,348
TST Dauer (min)	324,95 ± 83,22	347,59 ± 82,16	p<0,001
Schlafeffizienz (%)	67,02 ± 16,73	70,88 ± 15,11	p<0,01
Schlaflatenz (min)	32,83 ± 36,02	30,42 ± 35,94	p=0,511
Anteil NREM1 (%)	18,67 ± 14,27	15,01 ± 13,53	p<0,001
Anteil NREM2 (%)	48,24 ± 13,84	52,42 ± 13,52	p<0,001
Anteil NREM3/4 (%)	16,19 ± 11,17	15,29 ± 9,7	p=0,466
Anteil REM (%)	16,99 ± 7,65	17,39 ± 6,9	p=0,516
Anzahl Apnoen TIB	129,44 ± 140,63	140,81 ± 152,56	p=0,143
Apnoe-Index TIB	15,82 ± 16,99	17,1 ± 18,26	p=0,172
Obstruktive Apnoen TIB	56,52 ± 87,1	77,87 ± 111,09	p<0,01
Gemischte Apnoen TIB	46,02 ± 85,9	48,07 ± 85,38	p=0,096
Zentrale Apnoen TIB	26,38 ± 58,57	15,7 ± 33,53	p=0,334
Anzahl Hypopnoen TIB	110,97 ± 104,39	125,49 ± 100,93	p<0,01
Hypopnoe-Index TIB	13,65 ± 12,65	15,34 ± 12,14	p<0,05
Anzahl Apnoen+Hypopnoen TIB	239,84 ± 166,31	266,03 ± 175,29	p=0,059
AHI TIB	29,38 ± 19,96	32,41 ± 20,9	p=0,075
RDI TIB	33,32 ± 20,56	35,58 ± 20,86	p=0,408
SaO ₂	92,84 ± 3,06	92,63 ± 2,95	p=0,312

Tabelle 17: Polysomnographiedaten der 199 nur beim 1. Visit erschienenen Patienten, verglichen mit den übrigen 527 Patienten zum Visit 1 (Patienten jeweils zu beiden Visits erschienen). Jeweils 1. Diagnostiknacht und Signifikanzniveau. Daten jeweils angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung. Berechnung der asymptotischen Signifikanz durch Mann-Whitney-U-Test.

4.2.2 Langfristiger Effekt der CPAP-Therapie auf die Schlafstruktur

Die CPAP-Therapie führte nicht zu einer verlängerten Schlaflatenz, im Verlauf zeigte sich sogar eine geringfügige Abnahme dieser. Weiterhin konnte eine leichte Zunahme der total sleep time unter CPAP-Therapie beobachtet werden. Insgesamt wurde somit eine im Verlauf unter CPAP-Therapie signifikant höhere Schlafeffizienz ermittelt. Auch die Schlafstruktur zeigte deutliche Veränderungen, hier besonders eine signifikante Zunahme des Tiefschlafes und des REM-Schlafes. Dem gegenüber kam es zur minimalen aber dennoch signifikanten Abnahme der Zeitdauer des leichteren Schlafs NREM 1 und 2. Eine hoch signifikante Reduktion der Apnoen und Hypopnoen zeigte sich bereits schon in der 2. Therapienacht, zum Follow-up-Termin jedoch noch deutlicher mit 266 Ereignissen in der Diagnostiknacht, unter 3 monatiger Therapie nur noch 30 obstruktive Episoden, wobei die Zahl der zentralen Apnoen weitestgehend stabil blieb. Die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung im Blut veränderte sich ebenfalls hoch signifikant und nahm von 92 % auf 94 % zu (siehe Tabelle 18).

Im untersuchten Kollektiv zeigte sich in der diagnostischen Nacht ein RDI (respiratory disturbance index) von ca. 35 Ereignissen pro Stunde Schlaf, unter CPAP-Therapie konnte nur noch ein RDI von im Mittel 4 ermittelt werden, eine hoch signifikante Reduktion. Subjektiv ergab sich eine signifikante Reduktion der Tagesschläfrigkeit, in der Epworth sleepiness scale zeigte sich ein Rückgang von im Mittel 10,9 Punkten auf 6,5 Punkte. Weiter konnte eine kleine, jedoch statistisch signifikante Senkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks verzeichnet werden. Es handelt sich um eine Differenz von ca. 3 mmHg im Mittel. (siehe Tabelle 19).

	1. DD-Nacht	Kontrollnacht (3 Monate unter CPAP-Therapie)	Signifikanz- niveau
Patientenzahl	n = 527	n = 527	-
TIB Dauer (min)	493,08 ± 57,65	474,92 ± 50,97	p<0,001
TST Dauer (min)	347,59 ± 82,16	353,53 ± 71,11	p=0,254
Schlafeffizienz (%)	70,88± 15,11	74,62 ± 13,28	p<0,001
Schlaflatenz (min)	30,42 ± 35,94	24,62± 22,93	p=0,067
Anteil NREM1 (%)	15,01 ± 13,53	9,72 ± 7,98	p<0,001
Anteil NREM2 (%)	52,42 ± 13,52	48,31 ± 11,01	p<0,001
Anteil NREM3/4 (%)	15,29 ± 9,7	21,69 ± 9,84	p<0,001
Anteil REM (%)	17,39 ± 6,92	20,32 ± 6,16	p<0,001
Anzahl Apnoen TIB	140,81 ± 152,56	15,74 ± 34,59	p<0,001
Apnoe-Index TIB	17,1± 18,26	2,05 ± 4,56	p<0,001
Obstruktive Apnoen TIB	77,87± 111,09	0,62 ± 2,91	p<0,001
Gemischte Apnoen TIB	48,07± 85,38	1,29 ± 6,01	p<0,001
Zentrale Apnoen TIB	15,7± 33,53	13,9 ± 31,74	p=0,573
Anzahl Hypopnoen TIB	125,49 ± 100,93	14,24 ± 32,63	p<0,001
Hypopnoe-Index TIB	15,34 ± 12,14	1,81 ± 4,12	p<0,001
Anzahl Ap- noen+Hypopnoen TIB	266,03 ± 175,29	30,01 ± 50,62	p<0,001
AHI TIB	32,41 ± 20,9	3,86 ± 6,55	p<0,001
RDI TIB	35,58 ± 20,86	4,04 ± 6,92	p<0,001
SaO ₂	92,63± 2,95	94,78 ± 1,68	p<0,001
CPAP-Druck		7,82 ± 1,83	-

Tabelle 18: Polysomnographiedaten der 527 Patienten vor und mit eingeleiteter CPAP-Therapie (Patienten jeweils zu beiden Visits erschienen). Jeweils 1. Diagnostiknacht, Therapienacht unter CPAP-Therapie nach 3 Monaten sowie Signifikanzniveau. Daten jeweils angegeben als Mittelwert ± Standardabweichung.

	Diagnosti- knacht	CPAP 3 Monate- follow-up	Differenz	Signifikanzniveau
Patientenzahl	n = 527	n = 527	-	-
RR Systolisch (mmHg)	135,84 ± 17,21	132,57 ± 15,97	3,27	p < 0,001
RR Diastolisch (mmHg)	85,49 ± 10,91	82,24 ± 9,93	3,25	p < 0,001
ESS	10,97 ± 4,81	6,52 ± 3,88	4,45	p < 0,001

Tabelle 19: Vergleich von Blutdruck und ESS in der Diagnostiknacht und nach 3 Monaten CPAP-Therapie.

4.3. Art der antihypertensiven Medikation und Veränderung unter CPAP-Therapie

Vor Therapie zeigten die Patienten des untersuchten Kollektivs im Mittel hypertensive Blutdruckwerte (135,84/85,49 mmHg, siehe Tabelle 19). Von diesen Patienten erhielten 55,5% eine medikamentöse antihypertensive Therapie. 22,9% erhielten dabei eine Monotherapie und entsprechend 32,4% eine Kombination aus 2 oder mehr Wirkstoffen (siehe Tabelle 21). Zum Einsatz kamen vor allem Diuretika (18,7%), Betablocker (30,3%), ACE-Hemmer (23,3%), AT2-Antagonisten (13,4%) sowie Calcium-Antagonisten (13,2%). Weitere Substanzklassen spielten eine untergeordnete Rolle (2,8%) (siehe Tabelle 20). Zählt man die Prozentzahlen der Tabelle 20 in der zweiten Reihe (nach CPAP-Therapie n=527) zusammen, so erhält man 108,4%, 8,4% mehr als 100 %. Dies lässt sich dadurch erklären, dass einige Patienten, welche eine Mehrfachtherapie erhielten, beispielsweise Betablocker und ACE-Hemmer gleichzeitig nahmen und jedes Medikament gezählt wurde, was dazu führte, dass wir einen Gesamtwert über 100 % erhalten haben.

Zum 2. Visit (V2) zeigten sich unter CPAP-Therapie im Mittel minimal niedrigere Blutdruckwerte (132,57/82,24 mmHg, siehe Tab. 19) und

somit ein signifikanter Rückgang des systolischen Blutdrucks von im Mittel 3,27 mmHg. Der diastolische Blutdruck sank um 3,25 mmHg, ebenfalls eine statistisch bedeutsame Reduktion. Hierbei fiel eine leichte Abnahme der antihypertensiven, medikamentösen Therapie auf. Der Anteil des nicht unter Therapie stehenden Kollektivs nahm von 44,5% auf knapp 45,1% leicht zu. Der Anteil der unter Monotherapie stehenden Patienten blieb beinahe unverändert (22,9% versus 23,3%). Der Anteil der unter Zweifachtherapie Stehenden reduzierte sich von 18% auf 14,8%. Die Dreifachtherapierten erfuhren jedoch eine Zunahme von 2,2% (siehe Tabelle 21). Insgesamt ergab sich aber keine statistische oder inhaltlich bedeutsame Veränderung der Art der Medikation (0-, 1-, 2-, 3- und mehrfach) nach 3 Monaten CPAP ($p=0,46$). Bei den einzelnen Substanzklassen zeigte sich in der Verordnung eine Zunahme der AT2-Antagonisten und der „Sonstigen“ Blutdruckmedikamente um ca. 3% (siehe Tabelle 20).

Es ließ sich ein deutlicher Unterschied der Tagestherapiekosten im beschriebenen Kollektiv unter 3-monatiger CPAP-Therapie beobachten. Die Tagestherapiekosten der Blutdruckmedikation stiegen hochsignifikant um 5 Eurocent von 0,37 € auf 0,42 € (siehe Tabelle 22).

	ACE-Hemmer	AT2-Antag.	B.-Blocker	Ca-Antag.	Diuretika	Sonstige
Vor CPAP-Therapie n=527	N=123 23,3%	N=71 13,4%	N=160 30,3%	N=70 13,2%	N=99 18,7%	N=15 2,8%
Nach 3-monatiger CPAP-Therapie n =527	N=128 24,2%	N=88 16,6%	N=153 29,0%	N=79 14,9%	N=97 18,4%	N=28 5,3%

Tabelle 20: Häufigkeit der Blutdruck senkenden Medikamente (ACE-Hemmer, AT2-Antagonisten, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Diuretika sowie Sonstige) vor CPAP-Therapie (N=726) sowie nach 3monatiger CPAP-Therapie (N=527). Angabe der absoluten Zahlen und Prozent.

	Keine Thera- pie	Einfachth erapie	2-fache Kombi- nation	3- oder mehrfache Kombination
Vor CPAP-Therapie n = 527	N=235 44,5%	N=121 22,9%	N=95 18,0%	N=76 14,4%
Nach 3-monatiger CPAP-Therapie n = 527	N=238 45,1%	N=123 23,3%	N=78 14,8%	N=88 16,6%

Tabelle 21: Anzahl der Patienten vor CPAP-Therapie (N=527) und nach 3-monatiger CPAP-Therapie (N=527) ohne antihypertensive Therapie, mit einfacher, zweifacher oder (mehr als) dreifacher Therapie, jeweils absolute Werte sowie Prozent, (Chi² p=0,46).

	Bei Therapiebeginn	CPAP 3 Monate- follow-up	p-Wert
Patientenzahl	n = 527	n = 527	
Tagestherapiekosten	0,37 ± 0,56 Euro	0,42 ± 0,61 Euro	p<0,001

Tabelle 22: Tagestherapiekosten der Blutdruckmedikamente vor und nach 3 monatiger CPAP-Therapie in Euro.

5. Diskussion

5.1. Diskussion der Methoden

5.1.1. Diskussion des Studiendesigns

Das Studiendesign der prospektiven Studie, das hier gewählt wurde, ist grundsätzlich gut für die Beantwortung unserer Fragestellung geeignet. Allerdings können die Ergebnisse durch viele verschiedene andere Einflussfaktoren verändert worden sein.

Ein zentraler Faktor ist die Nachuntersuchungszeit, die mit 3 Monaten relativ kurz gewählt wurde. Aus Blutdruckstudien unter CPAP-Therapie ist bekannt, dass Effekte der CPAP-Therapie auf den Blutdruck schon nach 6 Wochen voll ausgeprägt sind und die Atmungsstörungen selbst sofort nach Einleitung einer CPAP-Therapie beseitigt sind [7]. Allerdings werden diese schnellen Veränderungen von den Hausärzten innerhalb der 3-Monats-Zeitspanne möglicherweise nicht so schnell wahrgenommen, dass die Blutdruckmedikation angepasst wird.

Ein weiterer Nachteil des Studiendesigns ist, dass Nebenerkrankungen, die mit den gleichen Substanzen wie ein Bluthochdruck therapiert wurden, nicht systematisch erfasst wurden. So kann eine Beta-blockermedikation zur Therapie eines Bluthochdrucks verwendet werden, aber auch zur Behandlung von tachykarden Rhythmusstörungen oder zur Therapie einer Herzinsuffizienz. Ähnliches gilt für Calciumantagonisten und Diuretika. Ein Teil der untersuchten Patienten hat damit keine reine Hypertonie, sondern häufig eine Kombination von Krankheitsbildern, was sich auch auf die Medikation niederschlagen kann.

Auch sollte das Phänomen „Regression to the mean“ erwähnt werden, ein Phänomen, welches die Datenauswertung dieser Arbeit mit beeinflusst hat. Hierbei wird ein Phänomen der Statistik beschrieben, bei welchem nach einem extrem ausgefallenen Messwert die nachfolgende Messung wieder näher am Durchschnitt liegt, sofern der Zufall die Messgröße beeinflusst. Dies kann zu unterschiedlichen Denkfehlern führen. Einerseits werden Kausalzusammenhänge anstelle einer zufälligen Regression gesehen, andererseits kann bei der Erstellung von Prognosen der Effekt der Regression leicht übersehen werden. In der vorliegenden Arbeit war die CPAP-Therapie ein Einschlusskriterium. Es wurde das Ausmaß der Atmungsstörung beleuchtet. Eine Regression zur Mitte ist also möglich bezüglich beispielsweise einer Reduktion des AHI. Das Ausmaß der beobachteten Veränderung ist sicher nicht (nur) über eine Regression zur Mitte erklärbar; sie entspricht dem Effekt einer CPAP-Therapie in placebokontrollierten Studien [20].

5.1.2. Diskussion der Ermittlung der Tagestherapiekosten

Erfasst wurden alle Medikamenten des Kollektivs und im zweiten Schritt die Blutdruckmedikamente herausgefiltert. Diese wurden in der „Roten Liste Online, Version 2013“ nachgeschlagen. Es wurde der Preis der größten Tablettenpackung (in der Regel „N3“) erfasst, dazu die Anzahl der Tabletten in der Packung. Anhand der Tablettenanzahl und des Packungspreises wurde der Preis für die einzelne Tablette berechnet und somit konnten, bei bekannter Dosierung der einzelnen Medikamente, die Tagestherapiekosten erfasst werden. War die Dosierung eines Patienten nicht bekannt, wurden die Tagestherapiekosten der höchsten empfohlenen Standarddosierung berechnet. Das ist die Standardmethode [25] [65], hat aber Ungenauigkeiten bei Medikamentendosierungen, die nicht exakt angegeben worden sind. Weiterhin können Ungenauigkeiten dadurch entstehen, dass Patienten ihre Medikation nicht genau kennen. Es wurden nur die Patienten befragt, eine zusätzliche Verifikation der Medikation

durch Rücksprache mit den Hausärzten wurde nicht durchgeführt; diese hätte die Datenqualität möglicherweise jedoch erhöhen können.

Ebenso wurde die Compliance der Patienten bezüglich der Einnahme der Blutdruckmedikation nicht überprüft. Aus anderen Erhebungen ist bekannt, dass bis zu 40-60% der Dauermedikation nicht eingenommen werden, in Abhängigkeit von Alter und Geschlecht, Medikamentenklasse samt spezifischer Nebenwirkungen und Medikamentenanzahl [63]. Eine reale Kontrolle der Medikamentencompliance gelingt nur über (tägliche) Wirkspiegelmessungen. Dieses Verfahren ist angesichts des finanziellen und organisatorischen Aufwandes selbst in wesentlich größeren Studien nicht durchführbar, insbesondere bei Mehrfachmedikation. Für unsere Fragestellung der Tagestherapiekosten ist die Medikamentencompliance andererseits auch nicht entscheidend, da die Kosten unabhängig von der Compliance der Patienten ja tatsächlich entstehen.

Die Compliance der Patienten bezüglich der Nutzung der CPAP-Geräte konnte mittels Auslesen der Geräte ermittelt werden, es erfolgte jeweils die exakte elektronische Dokumentation der Gesamtlaufzeit der Geräte.

Ein weiterer Faktor, welcher Ungenauigkeiten in der Berechnung der Tagestherapiekosten nach sich ziehen kann, ist die nicht stabile Anzahl der Patienten vor und unter CPAP-Therapie. In unserem Fall sank die Anzahl der anfänglich 726 Patienten auf 527 Patienten in der Nachbeobachtung. Es wurden also 27% des Ausgangskollektivs verloren, ein dennoch brauchbarer Restwert, wenn man bedenkt, dass in der Literatur eine Verlustrate von etwa 34 % [13] zu beobachten ist. „Wiederkommer“ und „Nicht-Wiederkommer“ unterschieden sich signifikant nur bezüglich der TST und der Anzahl der obstruktiven Apnoen. Bezogen auf alle anthropometrischen Daten

gab es keine wesentlichen Unterschiede. Die längere Schlafzeit in der Diagnostiknacht spricht eventuell dafür, dass sich diese Patienten im Schlaflaborsetting wohler fühlten und daher eher zurückkamen. Die höhere Anzahl an obstruktiven Atmungsstörungen ist wahrscheinlich durch die längere Schlafzeit zu erklären. Insgesamt sprechen diese Ergebnisse eher dafür, dass sich keine systematische Verzerrung der Ergebnisse durch die „Nicht-Wiederkommer“ ergibt.

Ursächlich für das Fehlen könnte hier der doch erhebliche Aufwand einer erneuten Kontrolle mittels Polysomnographie im Rahmen des 2. Visits sein. Dafür spräche auch die kürzere Schlafzeit der „Nicht-Wiederkommer“, also ein eventuell schlechteres Schlafen im Schlaflabor. Die Anzahl der obstruktiven Apnoen ist im „Wiederkommer“-Kollektiv signifikant höher, im fern gebliebenen Kollektiv mit 56 im Vergleich zu den restlichen 527 Patienten mit 77 obstruktiven Apnoen in der Diagnostiknacht (siehe Tabelle 17). Eine Korrelation zu höherem Leidensdruck und damit verbundener höherer Motivation, Blutdruck und Schlafprobleme besser in den Griff zu bekommen, ist dabei sicher nicht abwegig. Vielleicht ist es aber auch schlicht die Tatsache, dass sich einige Patienten trotz Beschwerden wie Tagesmüdigkeit gegen eine kontinuierliche CPAP-Therapie entschieden haben. Dafür spräche hier auch wieder die geringere Anzahl der obstruktiven Apnoen im „Nicht-Wiederkommer“-Kollektiv, welche vielleicht eher toleriert werden als ein CPAP-Gerät.

5.1.3. Diskussion der Office-Blutdruckmessung

Die Messungen erfolgten zu den einzelnen Zeitpunkten nach WHO-Standard. Diese Messmethode ist sicherlich störanfälliger als die deutlich aufwändigere maschinelle Langzeit-Blutdruckmessung, da bei einmaliger Messung insbesondere auch psychogene und andere Effekte den Blutdruck beeinflussen können (bekannt ist hier die so-

genannte „White Coat Hypertension“) [42]. Andererseits sind alle in den aktuellen WHO-Leitlinien veröffentlichten Grenzwerte und Hypertonieeinteilungen auf den „Office-Blutdruck“ und nicht auf Langzeit-Blutdruckmessungen bezogen, weshalb die von uns für die Studie ausgewählte Art der Blutdruckmessung Vorteile in Bezug auf Vergleichbarkeit mit anderen Studien bringt.

5.1.4. Statistische Methoden

Aufgrund der recht hohen Fallzahl für den Vergleich von V1 zu V2 können eventuell auch inhaltlich nicht besonders bedeutsame Ergebnisse statistisch signifikant werden. Aufgrund der Tatsache, dass einige schlafmedizinische Variablen nicht normalverteilt sind, was sich auch in Standardabweichungen, die den Mittelwert übersteigen können, zeigt, wurden alle Berechnungen der schließenden Statistik mit robusten nichtparametrischen Methoden durchgeführt.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 726 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und dem Beginn einer CPAP-Therapie aus einem großen Schlaflabor ausgewertet. In der Nachbeobachtung nach 3 Monaten stellten sich von diesen Patienten 527 erneut zur polysomnographischen Kontrolle unter CPAP-Therapie vor. 199 Patienten sind zum 2. Termin nicht wieder erschienen. Tabelle 13, 14, 15 und 17 veranschaulichen jedoch, dass es sich bei den „Wiederkommern“ und „Nicht-Wiederkommern“ um durchaus vergleichbare Kollektive handelt, welche sich zwar in ihrer Anzahl aber nicht in ihrer Homogenität (Geschlechterverhältnis, anthropometrische Daten, Polysomnographie und antihypertensive Therapie) wesentlich unterscheiden. Somit waren durch den Patientenverlust zum Follow-up-Termin keine Probleme für die

weiteren Auswertungen zu erwarten. Vor Therapie zeigten die Patienten des vollständigen Kollektivs, aber auch die 527 Patienten, welche zu beiden Terminen anwesend waren, mit einem RDI von ca. 35 in der diagnostischen Nacht eine schwere obstruktive Schlafapnoe mit gestörter Schlafstruktur und leichter Tagesmüdigkeit (10,97 Punkte in der Epworth sleepiness scale). Nach 3 Monaten konnte bei den 527 wieder vorstelligen Patienten ein RDI von 4, also ein deutlicher Therapieerfolg, nachgewiesen werden.

5.2.1. Schlafqualität und schlafbezogene Atmungsstörungen

Unter CPAP-Therapie ließ sich nach 3 Monaten eine deutliche Verbesserung der Schlafqualität zeigen, tiefere Schlafphasen und REM-Schlaf wurden signifikant häufiger erreicht, die Zeit in NREM-Stadien 1 und 2 nahm signifikant zu Gunsten tieferer Schlafstadien ab. Entgegen der Befürchtung vieler Patienten zu Therapiebeginn verbesserte sich auch die Schlaffeffizienz (Schlafzeit/Bettliegezeit). Die Anzahl der schlafbezogenen Atmungsstörungen nahm unter CPAP-Therapie erwartungsgemäß deutlich und signifikant ab (RDI von $35,58 \pm 20,86$ auf $4,04 \pm 6,92$, $p < 0,001$), was sich auch im AHI widerspiegelt (von $32,41 \pm 20,9$ auf $3,86 \pm 6,55$, $p < 0,001$). Das in der Schlafmedizin etablierte Therapieziel, die Zahl der Atmungsstörungen auf unter 5 pro Stunde zu senken, wurde hiermit erreicht. Die Tagesmüdigkeit verbesserte sich deutlich (6,52 Punkte in der Epworth Sleepiness Scale, $p < 0,001$). Die subjektive und auch objektive Verbesserung der Schlafqualität und auch eine Zunahme der täglichen Aktivitäten durch CPAP-Therapie konnte bereits in der Literatur nachgewiesen werden [31].

5.2.2. Blutdruckveränderungen

Die gemessenen Blutdrücke vor Therapie zeigten sich mit einem mittleren systolischen Druck von 135,92 mmHg deutlich erhöht und damit schlecht eingestellt. Unter CPAP-Therapie konnte der Druck um 3 mmHg gesenkt werden, was einer Senkung entspricht, die schon in den ersten Therapiestudien zur Wirksamkeit der CPAP-Therapie auf den Blutdruck ermittelt worden ist [44]. In kontrollierten Interventionsstudien (CPAP-Therapie gegen Placebo- bzw. subtherapeutisches CPAP) an kränkeren Patienten mit einem höheren AHI und einer ausgeprägteren Tagesschläfrigkeit konnten sogar Blutdrucksenkungen um 10 mmHg ermittelt werden [7], die rechnerisch das Risiko für ein akutes Krankheitsereignis einer KHK um 37%, das Risiko für einen Schlaganfall um insgesamt 56% [35] reduzieren. Dies ist wahrscheinlich einer der Effekte, die zu einer signifikant niedrigen Rate an kardiovaskulären Ereignissen bei behandelter schwerer Schlafapnoe verglichen mit unbehandelter Erkrankung führt [37].

5.2.3. Antihypertensive Therapie

Wie erwartet, erhielt die Mehrzahl der Patienten (ca. 56%) eine medikamentöse antihypertensive Therapie. Von diesen Patienten erhielt der überwiegende Teil eine Kombination aus 2 oder mehr Wirkstoffen. Zum Einsatz kamen vor allem Medikamente der 5 Substanzklassen der ersten Wahl (ACE-Hemmer, AT2-Antagonisten, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Diuretika [16]), weitere Substanzklassen spielten nur eine untergeordnete Rolle. An erster Stelle standen mit 30,3% der verschriebenen Medikamente Betablocker, an zweiter Stelle mit 23,3% ACE-Hemmer, was die insgesamt recht niedrigen ermittelten Tagestherapiekosten von 0,37 Euro gut erklärt, da diese Medikamentenklassen bereits relativ alt

und durch den ausgelaufenen Patentschutz recht preisgünstig sind. Die Nebenwirkungen einer solchen antihypertensiven Therapie im klinischen Alltag sind vor allem Müdigkeit (was bei sowieso gesteigerter Tagesmüdigkeit bei schlafbezogenen Atmungsstörungen ungünstig ist) und die Impotenz bei Männern, bei höher dosierter Betablockertherapie kann es auch zu signifikanten und symptomatischen Bradykardien kommen. Sowohl vor als auch unter CPAP-Therapie war bei der Mehrzahl der Patienten mit antihypertensiven Medikation eine Zwei- oder Dreifachkombination von Antihypertonika verwendet worden, da nach Einschätzung der behandelnden Ärzte eine Monotherapie bereits nicht mehr ausreichend war (keine signifikante Änderung der Medikation, $p=0,46$, siehe Tabelle 21). Trotzdem war der systolische Ausgangsblutdruckwert unserer Studienpatienten mit knapp 136 mmHg deutlich zu hoch. Dies mag größtenteils daran liegen, dass die Patientencompliance bei einer antihypertensive Therapie mit zunehmender Tablettenanzahl sinkt. So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass eine Kombination von ACE-Hemmer oder Angiotensin II Rezeptor-Blocker zusammen mit einem Calcium-Kanal-Blocker von den Patienten besser toleriert wurde als beispielsweise eine Monotherapie mit einem Calcium-Kanal-Blocker. Somit erfolgte auch eine regelmäßige Medikamenteneinnahme, was wiederum eine Verbesserung der Blutdruckeinstellung zur Folge hatte [12] [3].

5.2.4. Tagestherapiekosten

Eine Einsparung der Medikation der antihypertensiven Therapie ergab sich nicht. Die Tagestherapiekosten für die 726 Patienten zu Beginn der Studie lagen bei 0,40 Euro, wobei der Anteil der AT2-Antagonisten bezogen auf die einzelnen Substanzklassen den größten Anteil beitrugen. Die Tagestherapiekosten der 199 „Nicht-Wiederkommer“ betragen 0,46 Euro, die Tagestherapiekosten der

527 „Wiederkommer“ lagen bei 0,37 Euro. Somit sind die Kosten des „Nicht-Wiederkommer“-Kollektivs um 9 Eurocent pro Tag höher, ein signifikanter Unterschied ($p=0,046$). Auf der Suche nach einer möglichen Ursache für den Kostenunterschied könnte hier die Compliance der 199 Patienten eine wichtige Rolle spielen. Geht man davon aus, dass diese Patienten eine schlechtere Compliance zeigen und nicht, wie vereinbart, zum 2. Visit erschienen, könnte ebenfalls eine Korrelation dieser Einstellung zur regelmäßigen Medikamenteneinnahme bestehen. Dies hätte dann zur Folge, dass bei ausbleibender Besserung der Blutdruckwerte (durch nicht regelmäßige Einnahme) die Medikation von den Hausärzten umgestellt, bzw. ergänzt wird. Ein Hinweis für diese spekulative Erklärung könnte der höhere Anteil der Drei- und mehrfachtherapierten im Vergleich zum „Wiederkommer“-Kollektiv sein (siehe Tabelle 15).

Die Tagestherapiekosten im Vergleich des Vorher/Nachher-Kollektivs der 527 Patienten stiegen hochsignifikant um 5 Eurocent von 0,37 Euro auf 0,42 Euro an ($p<0,001$). Dies stellt ein unerwartetes Ergebnis dar. Erwartet hätte man nach Verbesserung der Blutdruckwerte eine Reduktion der Medikation und somit eine Kosteneinsparung der Tagestherapiekosten unter CPAP-Therapie. Eine mögliche Ursache hierfür könnte eine Umstellung der Medikation direkt nach dem 1. Visit sein, ohne den Effekt der CPAP-Therapie auf den Blutdruck abgewartet zu haben. Möglicherweise gab es Empfehlungen der Klinikärzte (z.B. Hinweis im Arztbrief auf hypertone Blutdruckwerte) oder es erfolgte selbständig im Zeitraum bis zum 2. Visit eine Neuevaluation der Blutdruckwerte durch die Hausärzte, aufmerksam geworden durch den Aufenthalt im Schlaflabor, mit dem Ergebnis immer noch unzureichend eingestellter Blutdrücke. Unzufrieden mit den Blutdruckwerten kam es möglicherweise zu einer forcierten Umstellung der Medikation, bzw. zusätzlichen Verordnung eines Medikaments. Hierfür könnte der leichte (jedoch nicht signifikante) Anstieg um 2,2% bei den Drei- und mehrfachtherapierten sprechen (siehe Tabelle 21). Weiterhin ist der Anteil der Patienten,

welche mit AT2-Antagonisten therapiert werden, gestiegen (siehe Tabelle 20). In Tabelle 9 ist zu erkennen, dass AT2-Antagonisten die mit Abstand teuerste Substanzklasse sind. Dies könnte ebenfalls einen Effekt auf die angestiegenen Tagestherapiekosten gehabt haben.

Ein Einspareffekt auf die Tagestherapiekosten konnte somit nicht nachgewiesen werden; mithin lassen sich durch eine CPAP-Therapie wahrscheinlich keine signifikanten Einsparungen an den reinen Tagestherapiekosten der Blutdruckmedikation erzielen. Andererseits muss jedoch bedacht werden, dass es zu einer *signifikant verbesserten* Hypertonie-Einstellung kam. Die Ursache der verbesserten Blutdruckeinstellung kann mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die suffiziente Therapie der obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen mittels CPAP zurückgeführt werden [7] und führt hochwahrscheinlich zu einer Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in diesem Patientenkollektiv und damit auch zu niedrigeren Krankheits-Folgekosten [37].

Andere Ursachen für den ausbleibenden Einspareffekt der Tagestherapiekosten der Blutdruckmedikation könnten sein, dass Veränderungen des Blutdrucks innerhalb von 3 Monaten nicht konsequent durch die Hausärzte wahrgenommen wurden, da viele Patienten nur einmal im Quartal ihren Hausarzt aufsuchen, mithin nur wenige in der Arztpraxis gemessene Blutdruckwerte für die Entscheidung einer Therapieumstellung zur Verfügung stehen. Interessant wäre hier sicherlich eine Erfassung der Tagestherapiekosten unter CPAP-Therapie nach einem noch längeren Zeitraum als 3 Monaten, beispielsweise nach zwei Jahren.

Auch könnte möglicherweise die Verbesserung der Kommunikation über erwartete positive Einflüsse auf die arterielle Hypertonie zu einer rascheren Neuanpassung der Medikation führen.

Der Effekt einer deutlich verbesserten Blutdruckeinstellung ist angesichts der Reduktion der Häufigkeit von schweren Folgeerkrankun-

gen – auch in Betracht auf die eher niedrigen Medikationskosten von 0,42 € am Tag (nach 3 Monaten CPAP-Therapie), also insgesamt einer Kostendifferenz von 18 € pro Jahr im Vergleich vor und unter CPAP-Therapie – allerdings sicher vorzuziehen.

6. Zusammenfassung

Die obstruktive Schlafapnoe stellt eine der häufigsten Schlafstörungen dar und führt zu exzessiver Tagesmüdigkeit. In der erwachsenen Bevölkerung wird eine Prävalenz von ca. 3-7% bei Männern und 2-5% bei Frauen angenommen. Neben der Reduktion der Lebensqualität der betroffenen Patienten wird der Körper durch die gestörte Schlafstruktur einem andauernden Stress ausgesetzt. Über einen längeren Zeitraum gesehen kommt es zu Bluthochdruck und erhöhter Herzfrequenz. Somit stellt das Syndrom der obstruktiven Schlafapnoe einen relevanten kardiovaskulären Risikofaktor dar. Die Therapie erfolgt seit beinahe dreißig Jahren mittels CPAP-Therapie und gilt mittlerweile als Goldstandard zur Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms. Der therapeutische Effekt einer CPAP-Therapie auf den Blutdruck ist inzwischen gut untersucht und dokumentiert, eine erfolgreiche CPAP-Therapie führt zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks und auch der kardiovaskulären Ereignisse. Daten über Auswirkungen auf die medikamentöse antihypertensive Therapie und mögliche kostensparende Effekte wurde bisher noch nicht untersucht und fehlen bis jetzt.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Daten von 726 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und dem Beginn einer CPAP-Therapie aus dem Schlafmedizinischen Zentrum des Universitätsklinikums Marburg ausgewertet. Zu Beginn erfolgte eine Diagnostiknacht mit Polysomnographie, angeschlossen wurden 2 Therapienächte zur Einstellung einer CPAP-Therapie. In der Nachbeobachtung nach 3 Monaten stellten sich von diesen Patienten 527 erneut zur polysomnographischen Kontrolle unter CPAP-Therapie vor. Zu den genannten Zeitpunkten erfolgte jeweils eine komplette polysomnographische Auswertung des Schlafs sowie eine Messung des Blutdrucks. Die Tagesschläfrigkeit wurde mittels Epworth Sleepiness Scale erfasst. Die

zu den jeweiligen Zeitpunkten bestehende antihypertensive Therapie wurde erfasst und die Tagestherapiekosten wurden errechnet.

Bei den beobachteten Patienten ließ sich nach 3 Monaten eine deutliche Verbesserung der Schlafqualität zeigen, tiefere Schlafphasen und REM-Schlaf wurden signifikant häufiger erreicht, die Zeit in NREM-Stadien 1 und 2 nahm signifikant ab. Der RDI sank von 35 in der ersten Diagnostiknacht auf 4 ($p < 0,001$), die Tagesschläfrigkeit reduzierte sich hoch signifikant von 10,91 Punkten auf 6,52 Punkte in der Epworth Sleepiness Scale ($p < 0,001$).

56% der Patienten erhielten vor Therapiebeginn eine medikamentöse antihypertensive Therapie, meist eine Kombination aus 2 oder mehr Wirkstoffen. Zum Einsatz kamen vor allem ACE-Hemmer, AT2-Antagonisten, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten und Diuretika. Die ermittelten Tagestherapiekosten lagen bei ca. 0,37 Euro. In der Nachbeobachtung unter CPAP-Therapie zeigten sich signifikant niedrigere Blutdruckwerte, aber keine signifikante Veränderung der medikamentösen Therapie. Ein kostensparender Effekt ließ sich nicht nachweisen, die Tagestherapiekosten stiegen sogar unter nun verbesserter Einstellung der Hypertonie hochsignifikant an (von 0,37 Euro auf 0,42 Euro, $p < 0,001$).

Der Aspekt der verbesserten Blutdruckeinstellung ist abschließend noch einmal hervorzuheben, da in Studien belegt werden konnte, dass durch eine Blutdrucksenkung von ungefähr 10 mmHg das Risiko für ein akutes Krankheitsereignis einer KHK um 37% und das Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden um insgesamt 56% gesenkt werden konnte [35]. Dies ist eine aus gesundheitsökonomischer Sicht extrem bedeutende Tatsache, bedenkt man die Kosten, welche durch stationäre Aufenthalte und Rehabilitationsmaßnahmen nach einem Schlaganfall oder Myokardinfarkt entstehen.

7. summary

Obstructive sleep apnea is one of the most common sleep disorder and causes excessive daytime sleepiness. In the adult population a prevalence of approximately 3-7% in men and 2-5% in women is assumed. Besides the reduction of quality of life of affected patients, their body is exposed an ongoing stress caused by the disturbed sleep structure. Viewed over a longer period, it causes high blood pressure and increased heart rate. Thus, the syndrome of obstructive sleep apnea represents a relevant cardiovascular risk factor. Therapy is held for nearly thirty years by CPAP-therapy and is now the gold standard for the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. The therapeutic effect of CPAP-therapy on blood pressure is now well studied and documented. A successful CPAP-therapy leads to a significant reduction in blood pressure. Data concerning the effects on medicinal antihypertensive therapy and possible cost-saving effects were not investigated and are lacking until now.

In the present study, the data of 726 patients from the Sleep Disorders Center, University Hospital Marburg, with obstructive sleep apnea and the beginning of CPAP-therapy were evaluated. At the beginning a diagnostic overnight with polysomnography was performed, connected 2 nights therapy were to set a CPAP-therapy. In the follow-up at 3 months, 527 of these patients presented again for polysomnographic monitoring under CPAP-therapy. To the mentioned time points one complete polysomnographic evaluation of sleep and a measurement of blood pressure was conducted. Daytime sleepiness was assessed by Epworth Sleepiness Scale. The existing antihypertensive therapy was recorded and the daily treatment costs were calculated at the respective time points.

The observed patients demonstrated after 3 months a significant improvement in sleep quality, deeper stages of sleep and REM sleep was achieved significantly more frequently. Duration of NREM stages

1 and 2 decreased significantly. In the first eight diagnosis the RDI decreased from 35 to 4 ($p < 0.001$), daytime sleepiness decreased significantly from 10.91 points to 6.52 points on the Epworth Sleepiness Scale ($p < 0.001$).

56% of patients received, prior to initiation of therapy, drug antihypertensive therapy, usually a combination of two or more active ingredients. Mainly used were ACE inhibitors, AT2 antagonists, beta-blockers, calcium antagonists and diuretics. The calculated daily treatment costs were approximately 0,37 euros for each patient. In the post-accident investigations patients under CPAP therapy showed significantly lower blood pressures, however, no significant change in drug therapy. A cost-saving effect could not be detected, the daily treatment costs rose significantly (from 0.37 € to 0.42 €, $p < 0.001$). Besides, these patients showed improved setting of hypertension.

The issue of improved blood pressure control is finally re-emphasized, as demonstrated in studies: With a reduction in blood pressure of about 10 mmHg, the risk of acute illness event of coronary heart disease decreases by 37% and the risk of stroke decreases by 56%. [35]. Concerning health economics, this constitutes an extremely significant fact considering the costs caused by hospitalization and rehabilitation after a stroke or myocardial infarction.

8. Anhang

8.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Überblick Schlafstadien	Seite 3
Tabelle 2: Einteilung der Schlafstörungen nach ICSD-2	Seite 4
Tabelle 3: Einteilung schlafbezogener Atmungsstörungen	Seite 5
Tabelle 4: Klassifikation des Bluthochdrucks nach den Leitlinien der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology	Seite 13
Tabelle 5: Einteilung der arteriellen Hypertonie nach WHO	Seite 14
Tabelle 6: Sinnvolle Wirkstoffkombinationen bei medikamentöser Mehrfachtherapie der arteriellen Hypertonie.	Seite 16
Tabelle 7: Anthropometrische und klinische Daten vor CPAP-Therapie (n= 726)	Seite 29
Tabelle 8: Ausgangsblutdruckwerte und Tagesschläfrigkeit vor CPAP-Therapie (n= 726)	Seite 30
Tabelle 9: Häufigkeit und Therapiekosten der einzelnen Blutdruck senkenden Medikamente (n= 726)	Seite 30
Tabelle 10: Häufigkeiten der medikamentösen antihypertensiven Therapie (n= 726)	Seite 31

Tabelle 11: Tagestherapiekosten der Blutdruckmedikamente (n=726)	Seite 31
Tabelle 12: Polysomnographiedaten vor und mit eingeleiteter CPAP-Therapie (n= 726)	Seite 32
Tabelle 13: Anthropometrische und klinische Daten „Wiederkommer“ versus „Nicht-Wiederkommer“	Seite 34
Tabelle 14: Häufigkeit der Blutdruck senkenden Medikamente der „Nicht-Wiederkommer“	Seite 35
Tabelle 15: Kollektiv vor CPAP-Therapie (N=527 versus N= 199) ohne antihypertensive Therapie, mit einfacher, zweifacher oder (mehr als) dreifacher Therapie	Seite 35
Tabelle 16: Tagestherapiekosten der Blutdruckmedikamente der „Nicht-Wiederkommer“ versus „Wiederkommer“	Seite 35
Tabelle 17: Polysomnographiedaten „Wiederkommer“ versus „Nicht-Wiederkommer“	Seite 36
Tabelle 18: Polysomnographiedaten vor und mit CPAP-Therapie in der 3 monatigen Kontrolle (n= 527)	Seite 38
Tabelle 19: Vergleich von Blutdruck und ESS in der Diagnostiknacht und nach 3 Monaten CPAP-Therapie	Seite 39
Tabelle 20: Häufigkeit der Blutdruck senkenden Medikamente vor und nach 3 monatiger CPAP-Therapie	Seite 40
Tabelle 21: Verteilung der Blutdrucksenkenden Medikamente auf die Patienten vor und nach CPAP-Therapie	Seite 41

Tabelle 22: Tagestherapiekosten vor und nach 3 monatiger
CPAP-Therapie

Seite 41

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienablauf

Seite 22

8.3. Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe Hypopnoe Index
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
CPAP	nasal Continuous Positive Airway Pressure
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ESS	Epworth sleepiness Scale
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
kg	Kilogramm
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MW	Mittelwert
NREM	Non Rapid Eye Movement
REM	Rapid Eye Movement
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PEEP	Positive Endexpiratory pressure
RDI	Respiratory Disturbance Index
RERA	Respiratory Related Arousal

8.4 Weitere Anhänge

Epworth-sleepiness-scale in der deutschen Fassung

Epworth-Sleepiness-Scale	
Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit	Datum:
Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:	
Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?	
Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.	
Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:	
0 = würde <i>niemals</i> einnicken	
1 = <i>geringe</i> Wahrscheinlichkeit einzunicken	
2 = <i>mittlere</i> Wahrscheinlichkeit einzunicken	
3 = <i>hohe</i> Wahrscheinlichkeit einzunicken	
1. Im Sitzen lesend	0 1 2 3
2. Beim Fernsehen	0 1 2 3
3. Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z. B. im Theater oder bei einem Vortrag)	0 1 2 3
4. Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	0 1 2 3
5. Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben um auszu-ruhen	0 1 2 3
6. Wenn Sie sitzen und sich mit jemandem unterhalten	0 1 2 3
7. Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	0 1 2 3
8. Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	0 1 2 3

Summe (bitte nicht selbst ausfüllen)	
---	--

Epworth-sleepiness-scale in der deutschen Fassung (nach Bloch et. al. 1999 [10])

9. Literaturverzeichnis

[1] ASERINSKY E, KLEITMAN N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*. 1953; 118:273-4.

[2] Baguet J, Barone-Rochette G, Pepin J. Syndrome d'apnees obstructives du sommeil, hypertension arterielle et artere. *Presse Med*. 2009; 38:627-32.

[3] Bangalore S, Ley L. Improving treatment adherence to antihypertensive therapy: the role of single-pill combinations. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13:345-55.

[4] Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med*. 2007; 8:400-26.

[5] Beaudreau SA, Spira AP, Stewart A et al. Validation of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older black and white women. *Sleep Med*. 2012; 13:36-42.

[6] Becker H, Peter JH, von Wichert P. Videoendoskopische Aufnahmen des Pharynxbereiches vor und unter nCPAP-Therapie bei Patienten mit obstruktiver Schlaf Apnoe. *Pneumologie*. 1989; 43 Suppl 1:616-20.

[7] Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107:68-73.

[8] Berger H. Über das elektrenkephalogramm des menschen. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 1929; 87:527-570.

[9] Birbaumer N, Schmidt RF. *Biologische Psychologie*. Heidelberg: Springer Medizin; 2010.

- [10] Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration*. 1999; 66:440-7.
- [11] Borgel J, Sanner BM, Keskin F et al. Obstructive sleep apnea and blood pressure. Interaction between the blood pressure-lowering effects of positive airway pressure therapy and antihypertensive drugs. *Am J Hypertens*. 2004; 17:1081-7.
- [12] Brenner R, Rimoldi SF, Rexhaj E, Allemann Y. Arterielle Hypertonie - wann sind welche Kombinationstherapien sinnvoll? *Ther Umsch*. 2012; 69:305-13.
- [13] Cassel W, Canisius S, Becker HF et al. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011; 38:329-37.
- [14] Chowdhuri S, Crook ED, Taylor HAJ, Badr MS. Cardiovascular complications of respiratory diseases. *Am J Med Sci*. 2007; 334:361-80.
- [15] Das AM, Khayat R. Hypertension in obstructive sleep apnea: risk and therapy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2009; 7:619-26.
- [16] Deutsche Gesellschaft für Hypertonie und Prävention - Deutsche Hochdruckliga e.V. (DHL). "Behandlung der arteriellen Hypertonie" Leitlinie www.awmf.org; 2008.
- [17] Dijk D. Slow-wave sleep deficiency and enhancement: implications for insomnia and its management. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11 Suppl 1:22-8.
- [18] Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011; 140:534-42.
- [19] Eiser AS. *Physiology and psychology of dreams*. : [New York]: Thieme-Stratton Inc.,[c1981-; 2005.

- [20] Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*. 1994; 343:572-5.
- [21] Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD001106.
- [22] Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest*. 1993; 104:781-7.
- [23] Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*. 1976; 27:465-84.
- [24] Insull WJ. The pathology of atherosclerosis: plaque development and plaque responses to medical treatment. *Am J Med*. 2009; 122:S3-S14.
- [25] Jonsson B, Hansson L, Stalhammar N. Health economics in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study: costs and cost-effectiveness of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension. *J Intern Med*. 2003; 253:472-80.
- [26] Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. : Thomas Karow; 2010.
- [27] Kimoff RJ. Sleep fragmentation in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1996; 19:S61-6.
- [28] Klinke R, Silbernagl S, Bauer C. *Lehrbuch Physiologie*. Stuttgart: Thieme; 2005.
- [29] Knutson KL, Rathouz PJ, Yan LL, Liu K, Lauderdale DS. Stability of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Questionnaires over 1 year in early middle-aged adults: the CARDIA study. *Sleep*. 2006; 29:1503-6.

- [30] Kribbs NB, Pack AI, Kline LR et al. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147:1162-8.
- [31] Kushida CA, Nichols DA, Holmes TH et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Neurocognitive Function in Obstructive Sleep Apnea Patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*. 2012; 35:1593-602.
- [32] Lim J, Dinges DF. Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1129:305-22.
- [33] Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev*. 2000; 4:411-33.
- [34] Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol*. 2011; 46:1-42.
- [35] MacMahon S, Peto R, Cutler J et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990; 335:765-74.
- [36] Mancia G, Grassi G. Management of essential hypertension. *Br Med Bull*. 2010; 94:189-99.
- [37] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365:1046-53.
- [38] Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol*. 2007; 33:93-100.

- [39] Medicine AAsS, et al. diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005. *International classification of sleep disorders*. 2005:148-52.
- [40] Mutschler E, Thews G, Vaupel P, Schaible HG. *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2007.
- [41] Padma A, Ramakrishnan N, Narayanan V. Management of obstructive sleep apnea: A dental perspective. *Indian J Dent Res*. 2007; 18:201-9.
- [42] Palatini P, Dorigatti F, Roman E et al. White-coat hypertension: a selection bias? Harvest Study Investigators. Hypertension and Ambulatory Recording Venetia Study. *J Hypertens*. 1998; 16:977-84.
- [43] Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 293:R1671-83.
- [44] Pepperell JCT, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002; 359:204-10.
- [45] Peter H, Penzel T, Peter JH. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. : Springer; 2007.
- [46] Peter JH, Fuchs E, Kohler U et al. Studies in the prevalence of sleep apnea activity (SAA): evaluation of ambulatory screening results. *Eur J Respir Dis Suppl*. 1986; 146:451-8.
- [47] Peter JH, Siegrist J, Podszus T, Mayer J, Selzer K, von Wichert P. Prevalence of sleep apnea in healthy industrial workers. *Klin Wochenschr*. 1985; 63:807-11.

- [48] Rakitin BC, Tucker AM, Basner RC, Stern Y. The effects of stimulus degradation after 48 hours of total sleep deprivation. *Sleep*. 2012; 35:113-21.
- [49] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. 1968 Brain Information Service. *Los Angeles, CA*. 1968.
- [50] 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; 18:173-7.
- [51] Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*. 2008; 168:297-301.
- [52] Sanchez AI, Martinez P, Miro E, Bardwell WA, Buela-Casal G. CPAP and behavioral therapies in patients with obstructive sleep apnea: effects on daytime sleepiness, mood, and cognitive function. *Sleep Med Rev*. 2009; 13:223-33.
- [53] Scharf MT, Naidoo N, Zimmerman JE, Pack AI. The energy hypothesis of sleep revisited. *Prog Neurobiol*. 2008; 86:264-80.
- [54] Schulz R, Grebe M, Eisele H, Mayer K, Weissmann N, Seeger W. Vaskuläre Folgeerkrankungen bei obstruktiver Schlafapnoe. *Med Klin (Munich)*. 2006; 101:321-7.
- [55] Schwartz DJ, Moxley P, Barker A, Longman M. On a characteristic of cortical arousals in individuals with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2005; 1:35-40.
- [56] Schwartz G, Canzanella V, Woollley A, O. Connor P, et al. *Health Care Guideline: Hypertension Diagnosis and Treatment*. : ICSI. Institute for Clinical Systems Improvement; 2006.

- [57] Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163:19-25.
- [58] Strobl P. *Die Macht des Schlafes in der griechisch-römischen Welt: Eine Untersuchung der mythologischen und physiologischen Aspekte der antiken Standpunkte.* : Verlag Dr. Kovac; 2002.
- [59] 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; 1:862-5.
- [60] Sundaram S, Bridgman SA, Lim J, Lasserson TJ. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005:CD001004.
- [61] Thickett EM, Hirani S, Williams A, Hodgkins J. A prospective evaluation assessing the effectiveness of the 'Dynamax' mandibular appliance in the management of obstructive sleep apnoea. *Surgeon.* 2009; 7:14-7.
- [62] Tucker Woodson B. Structural effectiveness of pharyngeal sleep apnea surgery. *Sleep Med Rev.* 2008; 12:463-79.
- [63] Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens.* 2005; 23:2101-7.
- [64] Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003; 289:2363-9.
- [65] World Health Organization. Introduction to drug utilization research. *Oslo, Norway.* 2003:1-47.

[66] Yaggi H, Mohsenin V. *Obstructive sleep apnoea and stroke.* ; 2004.

[67] 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; 328:1230-5.

[68] Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:1217-39.

10. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Kathrin Müller, geb. Koch
Wohnort	Eduard-Stieler-Ring 26 A, 36100 Petersberg
Geburtsdatum	22.08.1981
Geburtsort	Frankenberg

Schulbildung

1987-1991	Grundschule Ernsthausen
1991-2000	Gymnasium Edertalschule Frankenberg

Ausbildung/Studium

03/2001-07/2003	Ausbildung zur Rettungsassistentin beim Deutschen Roten Kreuz Fulda/ Marburg
10/2003-06/2005	Studium der Humanbiologie an der Philipps-Universität Marburg
03/2005	Vordiplom der Humanbiologie
10/2005-07/2010	Studium der Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
08/2006	1. Staatsexamen
10/2010	2. Staatsexamen
11/2010	Approbation als Ärztin

Famulaturen

03/2007	Klinik für Unfallchirurgie des Uniklinikums Marburg
09/2007	Kinderärztliche Praxis Dr. Enders, Frankenberg

03/2008	Gynäkologische Abteilung des Krankenhauses Karlskoga, Schweden
09/2008	Kinder-und Jugendpsychiatrische Abteilung des Uniklinikums Gießen- Marburg
01/2009	Augenarztpraxis Dr. Mihic, Hamilton Ontario, Kanada
04/2009	Anästhesiologische Abteilung St. Josephs- Krankenhaus, Heidelberg

Extracurriculläre Initiativen

08/2007-08/2009	Studentische Mitarbeiterin im Schlafmedizinischen Labor Marburg
-----------------	--

Ärztliche Tätigkeit

12/2010-12/2011	Assistenzärztin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Klinikums Fulda
seit 01/2012	Assistenzärztin der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des AKH Celle

11. Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren die im Folgenden aufgeführten Damen und Herren in Marburg:

Adamkiewicz, Arnold, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Baumann, Becker, Berger, Bertalanfy, Cetin, Christiansen, Czubayko, Daut, Dünne, Eilers, Feuser, Görg C.; Görg K.; Grimm, Griss, Grundmann, Guder mann, Happel, Hertl, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kann, Klose, Koolmann, Krieg, Kroll, Kuhn, Lang, Lill, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Oeffner, Oertel, Olbert, Radsak, Remschmidt, Renz, Richter, Roeper, Röhm, Rothmund, Ruchholz, Schöfer, Schmidt, Schnabel, Schrader, Schulz, Seitz, Steininger, Stiller, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zemlin.

12. Danksagung

Herrn Prof. Dr. Ulrich Koehler, Leiter des schlafmedizinischen Zentrums und leitender Oberarzt der Abteilung Pneumologie der Universitätsklinik Marburg, danke ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und die ausgezeichneten Möglichkeiten, es zu bearbeiten.

Herrn Dr. Andreas Jerrentrup, Oberarzt des Schlafmedizinischen Zentrums, Oberarzt Intensivmedizin und stellvertretender Leiter des Zentrums für Notfallmedizin der Universitätsklinik Marburg, danke ich für den intensiven Zeiteinsatz, auch in seiner Freizeit, die nie nachlassende vielfältige und geduldige Anleitung während der gesamten Arbeit mit konstruktiven Ratschlägen, sowie für die Beratung und Unterstützung.

Vor allem danke ich Herrn Dipl.-Psych. Werner Cassel für seine unglaubliche Geduld und eine sehr große Zahl von Stunden, in denen er mir Grundlagen und auch Feinheiten von Studienplanung, Prinzipien des wissenschaftlichen Arbeitens und statistischer Verfahren vermittelte.

Schließlich möchte ich mich bei meiner Familie bedanken, namentlich bei meinem Mann Felix, der mit liebevoller Unterstützung und Ermutigung das Entstehen der Arbeit begleitet hat.

13. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

“Kosten der Blutdruckmedikation bei Patienten mit obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom”

im Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Klinik für Pulmonologie unter der Leitung von Professor Dr. Ulrich Köhler ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile der vorliegenden Arbeit wurden als Poster auf dem Kongress der Associated Professional Sleep Societies in Seattle im Juni 2009 veröffentlicht.

Petersberg, den 22/02/2014

