

Aus der Klinik für Innere Medizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. A. Neubauer
- Schwerpunkt für Pneumologie -
Leiter: Prof. Dr. C. Vogelmeier
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

**„Effekt von AutoSet[®] T auf die Compliance bei Patienten
mit obstruktiver Schlafapnoe“**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Christopher S. Gerken, geb. Synofzik

aus Marburg

Marburg 2006

Angenommen vom Fachbereich Medizin

der Philipps-Universität Marburg am 30.11.2006

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Maisch

Referent: Prof. Dr. Heinrich F. Becker

Korreferent: Prof. Dr. Martin Max

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Obstruktive Schlafapnoe	6
1.1.1 Klassifikation und Epidemiologie	6
1.1.2 Pathogenese	8
1.1.3 Klinisches Bild	9
1.2 Nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)	11
1.2.1 Wirkungsweise	11
1.2.2 Effektivität von nCPAP	11
1.3 Compliance	14
1.3.1 Akzeptanz und gefundene Nutzungszeiten	14
1.3.2 Maßnahmen zur Compliancesteigerung	16
1.4 Effektivität und Compliance von AutoCPAP	19
1.5 Fragestellung	21
2. Methodik	23
2.1 Studiendesign	23
2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien	23
2.1.2 Ablauf	24
2.2 Untersuchte Patientengruppe	27
2.2.1 Anthropometrische Daten	27
2.2.2 Diagnosen und Nebendiagnosen	29
2.2.3 Bisherige Compliance und Probleme mit nCPAP	29
2.3 Aufbau, Funktion und Wirkungsweise des AutoSet T	31
2.4 Datenaufzeichnung und Auswertung	35
2.4.1 Therapiekontrolle vor Studienbeginn	35
2.4.2 Nutzungszeiten	35
2.4.3 Apnoe-Hypopnoe-Index	36
2.4.4 Beatmungsdruck	37
2.4.5 ESS	38
2.4.6 Fragebogen	38
2.4.7 Statistische Auswertung	38

3. Ergebnisse	40
3.1 Nutzungszeiten	40
3.2 Apnoe-Hypopnoe-Index	44
3.3 Behandlungsdruck	45
3.4 Subjektive Beurteilung	47
4. Diskussion	51
4.1 Diskussion der Methode	51
4.2 Diskussion der Ergebnisse	57
4.2.1 Nutzungszeiten	58
4.2.2 Apnoe-Hypopnoe-Index	64
4.2.3 Behandlungsdruck	65
4.2.4 Subjektive Beurteilung	66
5. Zusammenfassung	71
6. Abbildungen- und Tabellenverzeichnisse	73
a. Abbildungen	73
b. Tabellen	73
7. Literaturverzeichnis	74
8. Anhang	84
a. Fragebogen zur subjektiven Beurteilung	84
b. Verzeichnis der Abkürzungen	86
c. Curriculum vitae	87
d. Verzeichnis der akademischen Lehrer	88
e. Danksagung	88
f. Ehrenwörtliche Erklärung	89

1. Einleitung

1.1 Obstruktive Schlafapnoe

1.1.1 Klassifikation und Epidemiologie

Aus den vielen neuen Erkenntnissen der Schlafmedizin, die sich in den letzten Jahrzehnten rasant entwickelte, lässt sich der Entdeckung von Diagnose und Therapie der Obstruktiven Schlaf-Apnoe/Hypopnoe (OSA) ein herausragender Stellenwert beimessen. Die OSA gehört als deren bedeutendste Erkrankung in die Gruppe der Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS).

Die SBAS umfassen nach der internationalen Klassifikation der schlafmedizinischen Erkrankungen (ICDS) eine Gruppe von intrinsischen, also nicht durch äußere Faktoren entstandenen Dyssomnien. Subjektive Beschwerden dieser Erkrankungen manifestieren sich meist in vermehrter Tagesmüdigkeit und Ein- und/oder Durchschlafstörungen. Die SBAS lassen sich nach klinischen Gesichtspunkten folgendermaßen untergliedern (Tab. 1):

<p>SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege</p> <ul style="list-style-type: none">- Obstruktives Schnarchen- Obstruktive Schlafapnoe <p>SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege</p> <ul style="list-style-type: none">- Zentrale Schlafapnoe und Cheyne-Stokes-Atmung- Primäre Hypoventilation- Sekundäre Hypoventilation (z.B. skelettale und neuromuskuläre Erkrankungen)
--

Tab. 1: Einteilung der Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS)

Unter diesen Erkrankungen ist die Obstruktive Schlafapnoe sowohl nach epidemiologischen als auch nach klinischen Gesichtspunkten das bedeutendste Krankheitsbild. Die Prävalenz der moderaten OSA wird in zahlreichen epidemiologischen Studien mit 1 bis 14% der Erwachsenen im mittleren Lebensalter zwischen 45 und 65 Jahren angegeben (Young 2002). Mit zunehmendem Alter steigt die Häufigkeit sogar auf mehr als das

Doppelte der Prävalenz in der mittleren Altersgruppe (Bixler 1998). Männer sind deutlich häufiger betroffen als Frauen (Kapsimalis 2002). Die OSA kann in ihrer Prävalenz mit Erkrankungen wie Diabetes mellitus oder Asthma bronchiale und in ihrer Bedeutung für das öffentliche Gesundheitssystem mit dem Rauchen verglichen werden (Phillipson 1993).

Die Obstruktive Schlaf-Apnoe/Hypopnoe (OSA) ist definiert als periodisch wiederkehrende Abfolge von Atempausen (Apnoen) bzw. von Verminderungen des Atemflusses (Hypopnoen) aufgrund eines vollständigen bzw. teilweisen Verschlusses (Obstruktion) der oberen Atemwege während des Schlafes. Definitionen der American Academy of Sleep Medicine zufolge muss die Dauer eines Ereignisses ≥ 10 Sekunden betragen. Die komplette Unterbrechung des Atemflusses charakterisiert eine Apnoe, eine Hypopnoe liegt bei einer Einschränkung des Atemflusses um mindestens 50% des Ausgangswertes vor. Typischerweise geht damit eine Sauerstoff-Entsättigung von mindestens 3% und die Beendigung durch eine Weckreaktion (Arousal) einher. Für den Grad der Ausprägung der OSA wird die gemeinsame Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Schlafzeit im Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) berücksichtigt (Tab. 2). Bei zusätzlich deutlich erhöhter Müdigkeit (Somnolenz) oder anderen erkennbaren Symptomen während des Tages wird vom Obstruktiven-Schlaf-Apnoe/Hypopnoe-Syndrom (OSAS) gesprochen. (American Academy of Sleep Medicine Task Force 1999)

Ausprägungsgrad der OSA	Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)
schwere OSA	> 30 /h
moderate OSA	15 bis 30 /h
milde OSA	5 bis 15 /h

Tab. 2: Einteilung der Obstruktiven Schlafapnoe anhand des AHI

Die Assoziation der OSA mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist hoch relevant. Sowohl zu Bluthochdruck (Grote 1999, Lavie 2000), als auch zu Schlaganfällen (Yaggi 2005), koronarer Herzkrankheit und Linksherzinsuffizienz sowie deren Risikofaktoren (New-

man 2001, Young 2002) wurden klare statistische Zusammenhänge gezeigt, die aufgrund jüngst erwiesener Reversibilität unter Therapie auch immer deutlicher kausal bedingt erscheinen (Becker 2003). In dieser hohen Komorbidität begründet sich eine Ursache der erhöhten Mortalität der untherapierten OSA (Marti 2002). Auch eine vermehrte Häufung von Verkehrsunfällen bei Patienten mit OSA und deren Reduktion durch Therapie wurde belegt (Cassel 1996).

Somit kommt der suffizienten Therapie der OSA neben einer angestrebten Wiederherstellung der persönlichen Lebensqualität der betroffenen Patienten auch eine hohe Bedeutung für das öffentliche Gesundheitswesen und die Volkswirtschaft zu (Wright 1998). Eine adäquate Beatmungstherapie hat sich hinsichtlich einer Kostenreduktion als effektiv erwiesen (Mar 2003).

1.1.2 Pathogenese

Obstruktive Apnoen werden durch einen Kollaps der Atemwege im Rachenbereich verursacht. Zum Offenhalten der oberen Atemwege wirkt der Muskelzug der dilatatorischen Rachenmuskulatur dem bei der Einatmung nötigen Unterdruck im Brustkorb entgegen. Im Schlaf relaxieren diese Muskeln erheblich und es kann in individuell sehr unterschiedlicher Ausprägung zu einer beträchtlichen Einengung des Atemwegs sowie folgegemaß zu Turbulenzen im Luftstrom und zu hörbaren Vibrationen (Schnarchen) kommen. Die damit verbundenen Reduktionen des Atemstroms führen über eine verminderte Sauerstoffsättigung, einen erhöhten CO₂-Partialdruck und einen reflektorisch gesteigerten Atemantrieb zu einer meist unbemerkten Weckreaktion, die eine kompensatorische Tonuserhöhung der Pharynxmuskulatur zur Folge hat. Solch ein Arousal geht neben einer Verminderung des Atemwegwiderstandes auch mit weiteren vegetativen Aktivierungserscheinungen, wie z.B. akuten Blutdruckerhöhungen und kardialen Arrhythmien, einher. Mit dem umgehenden Wiedereinschlafen beginnt der Zyklus von neuem und kann zum Auftreten mehrerer Hundert Apnoen und Hypopnoen pro Nacht führen. (Douglas 1994)

Die mit der OSA-assoziierte chronische intermittierende Hypoxie bewirkt eine Veränderung neuraler, mechanischer, hämodynamischer und humoraler Faktoren. Die Störung des vaskulären Mikromilieus mündet in eine endotheliale Dysfunktion ein. Diese Ein-

schränkung der endothelabhängigen Vasodilatation ist eine etablierte Vorstufe von arterieller Hypertonie und Atherosklerose. Die OSA stellt dadurch einen unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (Schulz 2006).

Das Auftreten der Atemstörungen geht mit einem beträchtlich verminderten Anteil von Tiefschlaf- (non-REM 3&4) und REM-Schlafphasen am Nachtschlaf einher. Verstärkte Schläfrigkeit und eine Verschlechterung der neurokognitiven Leistung bei Patienten mit OSA werden sowohl auf eine derartige Fragmentation des Schlafes als auch auf das Ausmaß der nächtlichen Hypoxämien zurückgeführt (Bonnet 1985; Cheshire 1992).

Innerhalb einer Nacht variiert die Häufigkeit der Atmungsstörungen, wobei es vor allem in Rückenlage durch das Zurückfallen des Unterkiefers bzw. der Zunge und in den leichteren Schlafstadien (non-REM 1&2) sowie im REM-Schlaf durch einen reduzierten Muskeltonus zu einer Zunahme von Obstruktionen kommt (Cartwright 1984; Issa 1984; Oksenberg 1999). Neben Körperlage und Schlafphase beeinflussen auch Größen wie Blutalkoholgehalt, Hormonstatus und Allergenexposition das dargestellte Gleichgewicht aus strukturell-anatomischen und neuromuskulären Faktoren zu Gunsten eines höheren Atemwegwiderstandes.

Als prädisponierende Faktoren der OSA ausreichend statistisch belegt sind Übergewicht und Adipositas, anatomische Varianten (z.B. Retrognathie, Adenoide, Tonsillenhypertrophie, etc.; Johns 1998), endokrine Erkrankungen (z.B. Hyperthyreose, Akromegalie, etc.), Alkoholkonsum zur Nacht (Taasan 1981), Einnahme von Schlafmitteln (Berry 1995), eine positive Familienanamnese sowie mittleres bis höheres Lebensalter und männliches Geschlecht. Menopause, chronische Rhinitis und Rauchen stellen sehr wahrscheinlich weitere Risikofaktoren dar. (Young 2002)

1.1.3 Klinisches Bild

Die Symptomatik des OSAS ist gekennzeichnet durch die Trias „lautes und unregelmäßiges Schnarchen“, fremdanamnestisch festgestellte Atemstillstände im Schlaf und Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung (insbesondere bei längerem Sitzen, monotonen Tätigkeiten und beim Autofahren). Häufige unspezifische Symptome sind unruhiger

Schlaf, Nykturie, Herzrasen, Schwitzen, morgendliche Kopfschmerzen und Nachlassen der geistigen Leistungsfähigkeit, der Libido und der Potenz.

Die klinische Untersuchung ergibt zumeist Hinweise auf die bereits genannten Begleiterkrankungen, insbesondere auf Adipositas, arterielle (in bis zu 50%; Millman 1991) und pulmonale (in bis zu 20%; Podszus 1986) Hypertonie sowie koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und -rhythmusstörungen (besonders Sinusarreste und AV-Blockierungen 2. und 3. Grades; Tilkian 1977). Laborchemisch finden sich häufig gesteigerte Katecholaminspiegel, erhöhte Werte des atrialen natriuretischen Faktors und des hochsensitiven CRP, Elektrolytverschiebungen und eine Polyglobulie (Köhler 2003, Grunstein 1989). Die physischen Symptome gehen mit einer signifikanten Einschränkung der Lebensqualität in allen Bereichen einher, die besonders Vitalität, aber auch psychosoziales Empfinden, Körperfunktion und mentale Gesundheit betrifft (D'Ambrosio 1999). In diesem Zusammenhang kommt es subjektiv zu Schwierigkeiten am Arbeitsplatz und in der Anwendung kognitiver Fähigkeiten (Ulfberg 1996). Auch objektiv lässt sich anhand von Multiplem Schlaf Latenz Test (MSLT) bzw. Maintenance of Wakefulness Test (MWT) eine verkürzte Einschlafzeit und eine hohe Einschlafneigung mit Monotonieintoleranz feststellen.

Die Diagnose einer Obstruktiven Schlafapnoe wird nach Anamnese und klinischer Untersuchung durch eine Polysomnographie in einem Schlaflabor gestellt. Die Polysomnographie umfasst die Registrierung von Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG), Elektrokardiogramm (EKG), Mund- und Nasenatmung, thorakalen und abdominalen Atembewegungen, Sauerstoffsättigung sowie Schnarchgeräuschen und Körperlage. Zur erweiterten Diagnostik gehören Langzeit-EKG, 24-h-Blutdruckmessung, Blutgasanalyse, Lungenfunktionsprüfung sowie neurologische und HNO-ärztliche Untersuchung. (Polysomnography Task Force 1997)

1.2 nCPAP

1.2.1 Wirkungsweise

Die Therapie der Wahl bei moderater bis schwerer OSA besteht in der Applikation eines kontinuierlichen positiven Atemwegsdruckes über die Nase während des Schlafes (nasal continuous positive airway pressure; nCPAP). Dieses nichtinvasive Beatmungsverfahren stellt eine mechanische Schienung, ein sogenanntes „pneumatisches Splinting“ des Atemweges dar, indem durch ein Gebläse ein Fluss von Raumluft mit einem konstanten Druck generiert wird, der über ein Schlauchsystem und eine Nasenmaske dem Patienten zugeleitet wird. Die Erweiterung der oberen Atemwege geschieht durch luftdruckvermittelte Verdrängung anatomischer Strukturen vorwiegend passiv. In videoendoskopischen Aufnahmen und elektromyographischen Untersuchungen an Patienten mit OSA konnte gezeigt werden, dass sich vorhandene Obstruktionen durch eine langsame Steigerung des nCPAP-Druckes und eine dadurch hervorgerufene Aufdehnung des Pharynxbereiches graduell aufheben lassen, wobei Apnoen zuerst in Hypopnoen übergehen und schließlich ganz beseitigt werden (Becker 1989). Außerdem wurde festgestellt, dass durch den positiven Atemwegsdruck die Aktivierung der erweiternden Pharynxmuskulatur verringert wird (Rapoport 1983). Somit konnte ein aktiv die oberen Atemwege dilatierender Mechanismus weitgehend ausgeschlossen werden, der über eine reflektorische Verschaltung nach Erregung der Flow- oder Druckrezeptoren des Pharynx oder der Lunge vorstellbar gewesen wäre. Im allgemeinen ist ein individuell angepasster Druck zwischen 5 und 20 cm H₂O ausreichend, um die Obstruktionen in den Atemwegen in allen Schlafstadien zu beheben (Polo 1994).

1.2.2 Effektivität der nCPAP-Therapie

Durch die bahnbrechende Einführung der nCPAP-Therapie zur Behandlung der OSA im Jahre 1981 durch Colin E. Sullivan et al. (Sullivan 1981) wurde erstmals die vollständige Beseitigung der obstruktiven Apnoen und Hypopnoen sowie eine Normalisierung der Schlafstruktur mit einem anfangs kompensatorischen Rebound des Tief- und REM-Schlafes durch ein nicht-invasives Verfahren gewährleistet (Issa 1986). In jüngerer Zeit wurde die Wirksamkeit dieser Methode auch anhand randomisierter kontrollierter Studien untersucht. Engleman et al. zeigten mehrfach die Überlegenheit der Effektivität des nCPAP gegenüber einer Placebo-Tablette (Engleman 1994), Ferguson et al.

gegenüber einer Protrusionsschiene (Ferguson 1996), Ballester et al. gegenüber konservativer Therapie (Ballester 1999) und schließlich Jenkinson et al. gegenüber einem druckgeminderten sham-CPAP mit Löchern in der Maske (Jenkinson 1999, Dimsdale 2000). Eine aktuelle Cochrane Database Analyse kommt zu dem Ergebnis, dass nCPAP zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung sowohl von objektiv messbaren Merkmalen wie Schlafarchitektur, Schlafqualität, Blutdruck sowie körperlicher und kognitiver Leistungsfähigkeit als auch von subjektiv empfundenen Kriterien wie Gesundheitszustand (Nottingham Health Profile, Short Form-36), Schläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale) und Stimmung (Hospital Anxiety and Depression Scale) führt (Giles 2006). Auch eine langfristige Besserung psychosozialer Faktoren und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in Studien belegt (McFadyen 2001, Sin 2002). In der Studie von McFadyen et al. ist ebenso wie schon in den früheren Untersuchungen von Douglas und Engleman (Douglas 1998) eine positive Korrelation dieses Effektes zur Nutzungszeit erkennbar. Auch die Häufung von Verkehrsunfällen bei Patienten mit OSA reduziert sich unter nCPAP-Therapie erheblich (Cassel 1996).

Bezüglich der kardiovaskulären Komorbidität konnte in Studien nachgewiesen werden, dass eine suffiziente nCPAP-Therapie die Blutdruckwerte bei OSA-Patienten mit Hypertonie gegenüber subtherapeutischem nCPAP absenken kann (Becker 2003). Liegt eine pulmonalerterielle Hypertonie vor, nehmen unter einer effektiven nCPAP-Therapie auch die pulmonalerteriellen Drücke ab (Sajkov 2002). Nächtliche myokardiale Ischämien beziehungsweise Angina-pectoris-Anfälle können durch die nCPAP-Therapie gemindert oder sogar beseitigt werden (Peled 1999). Vor kurzem ist nachgewiesen worden, dass die nCPAP-Therapie auch die Rate an kardiovaskulären Endpunkten, wie Zahl der Myokardinfarkte oder Schlaganfälle, zu reduzieren vermag (Marin 2005). In Übereinstimmung damit zeigt eine Studie an Schlaganfall-Patienten mit OSA, dass nach Einleitung einer nCPAP-Therapie erneute zerebrovaskuläre Ereignisse seltener auftreten als bei Patienten, die unbehandelt bleiben (Martinez-Garcia 2005). Bei OSA-Patienten mit gleichzeitig vorhandener Herzinsuffizienz bewirkt die nCPAP-Therapie eine Verbesserung der Ejektionsfraktion (Kaneko 2003). Auch für die nächtlichen Herzrhythmusstörungen ist ein positiver Effekt der nCPAP-Therapie belegt. So wird bei OSA-assoziierten AV-Blöcken/Sinusarresten durch eine adäquate nCPAP-Therapie in den meisten Fällen eine Rückbildung erreicht (Becker 1995).

Kardioprotektive Effekte der nCPAP-Therapie

- Normalisierung des vaskulären Mikromilieus
- Verbesserung der Endothelfunktion
- Blutdrucksenkung im kleinen und großen Kreislauf
- Reduktion/Elimination nächtlicher myokardialer Ischämien
- Reduktion der Rate von Myokardinfarkten, Schlaganfällen
- Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion bei gleichzeitiger Herzinsuffizienz
- Beseitigung OSA-assoziiierter Herzrhythmusstörungen (z. B. Sinusarrest, AV-Block)

Tab. 3: Kardioprotektive Effekte der nCPAP-Therapie, zit. nach Schulz 2006

Die Bedeutung einer effektiven und ausreichenden nCPAP-Nutzung lässt sich anhand der complianceabhängigen Reduktion der Mortalität von Patienten mit OSA erkennen (Campos-Rodriguez 2005). So zeigte sich in dieser Kohortenstudie, dass die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit einer Compliance von < 1 h/d gegenüber den Gruppen mit einer Anwendungsdauer von > 6 h/d bzw. zwischen 1 und 6 h/d signifikant vermindert ist.

Zusammenfassend gesagt, ermöglicht die nasale Applikation von CPAP, die physiologischen Verhältnisse von Atmung, Schlaf und Kreislauf wiederherzustellen, und somit das klinische Bild der OSA vollständig zu beheben. nCPAP kann die Schlafapnoe aber nicht heilen; bei einer Unterbrechung der Therapie treten die Symptome der OSA regelmäßig wieder auf (Rolfe 1991, Kribbs 1993). Es muss daher davon ausgegangen werden, dass eine nCPAP-Therapie dauerhaft zu erfolgen hat. Eine regelmäßige und häufige Nutzung der nächtlichen Beatmungstherapie trägt wesentlich zur Linderung der OSA und zur Prophylaxe ihrer Folgeerkrankungen bei.

1.3 Compliance

1.3.1 Akzeptanz und gefundene Nutzungszeiten

Die Akzeptanz und die Nutzung (Compliance) der nCPAP-Therapie wurden in zahlreichen Studien untersucht. Bezüglich der Akzeptanz zeigen diese Studien in weitgehender Übereinstimmung, dass sich ca. 75-95 % aller betroffenen Patienten nach einer Nacht unter nCPAP in einem Schlaflabor anschließend auch für die Heimbeatmung entscheiden (z.B. Becker 1989; Waldhorn 1990; Krieger 1996; McArdle 1999; eine Ausnahme bildet Rauscher 1991 mit nur 50%). Auch bezüglich der Compliance stellen ältere Studien, die vornehmlich auf subjektiven Angaben der Patienten und auf Fragebögen beruhen, im wesentlichen zufriedenstellende Ergebnisse dar. Der Anteil der Patienten, die nCPAP regelmäßig an mindestens 5 Tagen pro Woche und langfristig über einen Zeitraum von mindestens 1-60 Monaten anwenden, wird zwischen 63% und 90% angegeben (Sanders 1986; Becker 1989; Nino-Murcia 1989; Waldhorn 1990; Rolfe 1991; Hoffstein 1992; Engleman 1996). Andere Therapien chronischer Erkrankungen wie z.B. Epilepsie, Asthma bzw. Hypertonie werden nur in 39% bzw. 50 % aller Tage befolgt und haben demnach eine weitaus niedrigere Compliance (Engleman 1994).

Im Vergleich zu Studien, die eine objektive Messung der Betriebszeit des nCPAP-Gerätes berücksichtigen, ergeben sich allerdings deutliche Unterschiede zwischen den subjektiven Angaben der Patienten und objektiven Aufzeichnungen. Kribbs et al. zeigen, dass unselektierte Patienten, die subjektiv Werte von 6 Stunden pro Tag angeben, ihre tägliche Nutzungszeit um durchschnittlich 69 Minuten überschätzen (Kribbs 1993). Die anhand der Betriebsstundenzahl ermittelte Nutzungszeit von 4,7 h/d bzw. 4,9 h/d erreicht in anderen Studien nur ungefähr 68 % bzw. 80 % der subjektiv genannten Zeit (Reeves-Hoche 1994; Rauscher 1993).

Eine noch exaktere Bestimmung der effektiven Anwendungszeit kann durch Messung der tatsächlichen Maskentragezeit unter dem vorgegebenen Druck erreicht werden. Hierbei zeigte sich, dass die tägliche Nutzungszeit unter dem effektiven Druck mit ca. 4,3 h/d nur ca. 91% der Betriebszeit des Gerätes entspricht (Reeves-Hoche 1994). Diese Nutzungseinschränkung wird in weiteren Studien mit Werten für die effektive Anwendung zwischen 89 % und 95 % der Gesamtnutzungszeit bestätigt (Kribbs 1993; Engle-

man 1994; Pepin 1999). Die Studie von Kribbs et al. kommt zu dem Schluss, dass unter Einbeziehung objektiver Kriterien für die Compliance, d.h. eine Nutzung von mindestens 4 h/d an mindestens 70% der Tage (entsprechend durchschnittlich 2,8 h/d), nur ungefähr 46% der Patienten die nCPAP-Therapie adäquat anwenden (Kribbs 1993). Europäische Studien zeigen bessere Ergebnisse mit einem Anteil von bis zu 79% der nCPAP-Patienten, die dieses Kriterium erfüllen (Pepin 1999), bzw. einer mittleren Anwendung von 5,6 h/d über einen langfristigen Zeitraum von durchschnittlich 22 bzw. 29 Monaten (McArdle 1999, Krieger 1992).

Ein einheitliches Kriterium für eine ausreichende Compliance und eine umfassende Metaanalyse der verschiedenen Studien existieren in der Literatur bis dato nicht, aber ein aktueller Review der American Academy of Sleep Medicine zeigt auf, dass nahezu alle bisherigen Compliance-Studien eine Anwendungsdauer zwischen 3 und 7 Stunden pro Nacht finden (Gay 2006). Bei Verwendung des Kriteriums von 5 h/d an 5 Nächten pro Woche (entsprechend durchschnittlich 3,6 h/d), erscheint es in Zusammenschau der Studienlage als realistisch, einen Anteil von 65-75 % der Patienten als „compliant“ einzustufen.

Eine von Weaver et al. veröffentlichte Analyse der erwähnten Studie von Kribbs et al. zeigt eine positive Korrelation zwischen der Anzahl der Nächte, an denen Patienten nCPAP nicht anwenden (Nacht-zu-Nacht-Variabilität), und einer verkürzten Nutzung in Nächten, in denen sie nCPAP doch anwenden (Intra-Nacht-Variabilität). Während die Hälfte der Patienten regelmäßige Nutzer sind, führt dieser sich potenzierende Zusammenhang in der anderen Hälfte der Patienten zu einer deutlichen Minderung der Compliance und so propagieren sie eine Unterteilung der Patienten in Gruppen von „consistent users“ mit hoher Compliance und von „intermittent users“ mit reduzierter Compliance (Weaver 1997).

Nach Ergebnissen von Grote et al., die unter ihrer kompletten Patientenkohorte eine mittlere Compliance von 4,1 h/d fanden, führt eine Hochrechnung aller sowohl unter nCPAP als auch ohne nCPAP gemessenen Atmungsstörungen auf die gesamte, subjektiv angegebene Schlafzeit zu einer insgesamt um die Hälfte herabgesetzten nCPAP-Effektivität mit einem gesamt-nächtlichen RDI von weiterhin 17,8 Ereignissen pro Stunde (Grote 2000).

Demgegenüber lässt sich die Bedeutung einer effektiven und ausreichenden nCPAP-Nutzung anhand der anwendungsbezogenen Senkung der arteriellen Hypertonie, die für eine nCPAP-Therapie mit einer Reduktion des AHI um 95%, aber nicht um 50% belegt werden konnte, erkennen (Becker 2003). Die Korrelation einer höheren Compliance zu einer geringeren Mortalität von Patienten mit OSA wurde bereits aufgezeigt (Campos-Rodriguez 2005).

1.3.2 Maßnahmen zur Steigerung der Compliance

Da nCPAP eine langfristige Therapie einer nicht akut lebensbedrohlichen Erkrankung in eigenverantwortlicher Anwendung darstellt, ergibt sich die individuelle Compliance aus subjektiver Abwägung von nützlicher Symptomreduktion und störenden Nebenwirkungen. Eine höhere Compliance findet sich bei Patienten mit stark ausgeprägtem Krankheitsbild und deutlicher Verbesserung der Beschwerden, eine niedrigere Compliance dementsprechend bei Patienten mit einer milden Form der OSA bzw. einer schlechteren Bewertung der Therapie (Meurice 1994; Krieger 1996; McArdle 1999; Janson 2000; Drake 2003). Hierbei fallen subjektiv intensiv empfundene Symptome wie zunehmende Schlaffeffizienz, abnehmende Tagesmüdigkeit und wiedergewonnene Leistungsfähigkeit erheblich stärker ins Gewicht als eher unbewusst wahrgenommene wie AHI oder Schlafstruktur. In fast allen dieser Studien lassen sich nur relativ schwache und zum Teil widersprüchliche Korrelationen ($r < 0,5$) von Compliance und objektivierbaren Größen wie Alter, Geschlecht, BMI, AHI, nCPAP-Druck, Verbesserung des AHI bzw. der Sauerstoffsättigung unter Therapie oder der anfänglichen Nutzungsrate nachweisen (Popescu 2001, Weaver 1997, Reeves-Hoche 1994).

Die Nebenwirkungen der nCPAP-Therapie sind in den meisten Fällen lokal auf das Gesicht begrenzt. Pépin et al. zeigen in einer systematischen Studie, dass sich insgesamt die Hälfte aller Patienten durch derartige Probleme gestört fühlen, die sich sowohl äußerlich (allergische Hautreaktionen, Maskenundichtigkeit, Konjunktivitis, Druckulcera über dem Nasenhöcker), als auch innerlich (Trockenheit der Schleimhäute, Rhinitis, verstopfte Nase) manifestieren können (Pepin 1995). Durch technische Verbesserungen der Masken und Beatmungsgeräte werden allerdings sowohl diese Atemwegs- und Gesichtsprobleme, als auch die Sperrigkeit des Gerätes und Schlafstörungen – insbesondere durch die Lautstärke des Luftstromgenerators – heutzutage seltener beklagt (Gay 2006).

Entscheidenden Anteil am Auftreten von Nebenwirkungen tragen vor allem der Maskensitz, die Qualität des Beatmungsgerätes und die Höhe des Beatmungsdruckes. Während der Beatmung fällt es häufig Patienten besonders bei hohem Beatmungsdruck schwer, sich an den eingestellten Druck zu adaptieren und es kommt zu Schwierigkeiten bei der Ausatmung (Berthon-Jones 1996). Auch Atmungsstörungen treten in einigen Fällen weiterhin in Erscheinung. Besonders bei zu hohem Beatmungsdruck kann es zu einem gehäuften Auftreten von zentralen Apnoen und Hypopnoen kommen (Marrone 1991).

Auswirkungen der nCPAP-Therapie auf die Hämodynamik finden sich in einem mit steigendem Druck fallenden Cardiac Output und Cardiac Index. Becker et al. wiesen nach, dass bei einigen herzgesunden Patienten mit schwerer OSA der Cardiac Index unter nCPAP-Therapie von mehr als 10 cm H₂O so gar unter den Normwert fallen kann. Ein verminderter Rückstrom über die Hohlvenen wurde als Ursache angenommen (Becker 1995). Weiterhin verursacht das Auftreten einer Klaustrophobie eine Einschränkung der nCPAP-Anwendung bei einigen Patienten (Kribbs 1993).

Verständlicherweise kommt somit der Minimierung der Nebenwirkungen eine besondere Bedeutung zur Compliancesteigerung zu. Einfache Maßnahmen zur Verbesserung der Maskendichtigkeit und des Maskensitzes, zur Pflege der Nasenschleimhaut und Konjunktiven sind unerlässlich und werden in den allermeisten schlafmedizinischen Zentren durch geschultes Personal angeboten. Beschwerden durch ausgetrocknete Schleimhäute oder eine verstopfte Nase werden weiterhin durch Erwärmung und Befeuchtung der Atemluft mittels sogenannter Warmluftbefeuchter erfolgreich gelindert. Deren indizierter Einsatz führt folglich zu einem leichten Anstieg der nächtlichen Nutzung von ca. 0,5 h/d (Massie 1999). Eine Gesichtsmaske (full-face-mask) konnte dagegen weder eine Reduktion von durch Luftaustritt verursachten Problemen noch eine Zunahme der Nutzungszeit bewirken (Mortimore 1998).

Trotz des Zusammenhangs von der Höhe des Beatmungsdruckes mit zahlreichen Nebenwirkungen wie z.B. Ausatmungsschwierigkeiten, Luftaustritt durch den Mund, Druckstellen wegen festeren Maskensitzes, Undichtigkeit der Maske und damit verbundener Konjunktivitis, etc. wurde der Effekt der Änderung des Druckprofils bzw. der

Reduktion des Beatmungsdruckes auf die Compliance bislang relativ selten untersucht (Zozula 2001).

In der klinischen Praxis wird Patienten, die höhere Behandlungsdrücke nicht tolerieren oder über starke Ausatemungsschwierigkeiten unter nCPAP klagen, eine Therapie unter spontan-getriggertem bilevel positive airway pressure (BiPAP, S-Modus) angeboten. Diese Beatmungsmethode differenziert über den spontan vom Patienten angestoßenen Luftstrom zwischen In- und Expiration und appliziert daraufhin in der Inspiration einen höheren und in der Expiration einen niedrigeren Druck. Die Effektivität der BiPAP-Therapie bei Patienten mit OSA wurde in klinischen Studien bestätigt (Sanders 1990). Allerdings zeigte eine langfristige und randomisierte Untersuchung bezüglich der Akzeptanz und Nutzung der BiPAP-Therapie gegenüber der nCPAP-Therapie weder erhöhte Anwendungszeiten noch einen Rückgang von Nebenwirkungen; allein eine verminderte Rate an Therapieabbrüchen wurde belegt (Reeves-Hoche 1995).

Eine weitere Maßnahme zur Steigerung der Compliance besteht in einer intensivierten Aufklärung und Betreuung der Patienten. Während sowohl die erste prospektive, randomisierte, cross-over Studie dieser Art mittels zusätzlicher telefonischer Betreuung, als auch eine weitere Studie mittels Videobändern und intensiverer Betreuung keine Zunahme in den beiden Gruppen fanden (Fletcher 1991; Hui 2000), wurde in anderen Studien der Erfolg des Angebotes von Telefonanrufen, Hausbesuchen, Unterrichtsstunden und Informationsmaterial übereinstimmend gezeigt (Aloia 2001; Hoy 1999; Chervin 1997; nicht-randomisiert: Sin 2002; Likar 1997). Die Wichtigkeit einer generellen, umfassenden und individuellen Patientenbetreuung durch das schlafmedizinische Personal wird dadurch verdeutlicht.

Die Entwicklung weiterer Maßnahmen und Techniken zur Compliancesteigerung und deren klinische Untersuchung erscheinen unverzichtbar. Solche Maßnahmen sollten sodann sowohl allgemein an neu diagnostizierten Patienten als auch spezifisch an Patienten mit herabgesetzter Compliance („intermittent users“) geprüft werden, um einen adäquaten Therapieerfolg bei der gesamten Vielzahl von Patienten mit OSA sicherzustellen.

1.4 Effektivität und Compliance von AutoCPAP

In jüngster Zeit stellen automatisch den Druck adjustierende nCPAP-Geräte eine weitere Alternative in der Therapie der Schlafapnoe dar (automatically-adjusted continuous positive airway pressure, AutoCPAP). Durch eine stetige Analyse obstruktiver Ereignisse anhand von Flusslimitationen, einem erhöhten Atemwegswiderstand und Schnarchgeräuschen können diese Geräte den Druck kontinuierlich an die Bedürfnisse des Patienten anpassen (siehe 2.3). Da der Atemwegswiderstand durch Faktoren wie Körperlage, Schlafphase, Blutalkoholgehalt oder Hormonstatus variiert, ist insgesamt von einer mittleren Druckreduktion auszugehen.

Die vergleichbare Effektivität des AutoCPAP in der Anwendung zur Diagnostik, Therapieeinleitung und Langzeitbehandlung bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe wurde in zahlreichen Studien belegt (Berry 2002).

Gegenüber polysomnographischen Messungen fanden zahlreiche Arbeitsgruppen eine starke positive Korrelation des mittels AutoCPAP gemessenen AHI (Bradley 1995; Kieley 1996; Gugger 1997). Die Anwendbarkeit von AutoCPAP in der Diagnostik der OSA wurde auch in einer größeren Multicenterstudie bestätigt (Mayer 1998).

In Studien über die Therapiegüte konnte gegenüber der diagnostischen Nacht die effektive Reduktion des AHI auf weniger als 5/h, eine deutliche Verbesserung der Schlafqualität und eine subjektiv und objektiv gemessene Abnahme der Tagesschläfrigkeit durch die Anwendung von AutoCPAP gezeigt werden. Gegenüber der manuellen nCPAP-Titration fand sich bei vergleichbarer Effektivität bezüglich der Reduktion des AHI und ähnlicher Anzahl an Arousal ein niedrigerer mittlerer Behandlungsdruck (Berthon-Jones 1996; Teschler 1996; Teschler 2000). Eine aktuelle Metaanalyse belegt, dass sich auch über längere Zeiträume hinweg durch Gebrauch von AutoCPAP eine mittlere Druckreduktion um 2,2 cm H₂O (95%-Konfidenzintervall: 1,9;2,5) erreichen lässt und das von AutoCPAP-Geräten ermittelte Druckniveau auch langfristig erfolgreich im nCPAP-Modus einzusetzen ist (Ayas 2004).

Eine demzufolge höhere Compliance unter AutoCPAP bei Patienten mit OSA wird in der Literatur umstritten diskutiert. Die wenigen bis jetzt durchgeführten Studien über

den Vergleich von konventioneller und automatisch-adjustierender nCPAP-Therapie kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Beispielsweise belegen eine dreiwöchige Studie mit randomisierten Parallelgruppen und eine randomisierte cross-over Studie über je 12 Wochen eine Überlegenheit der Nutzungszeit des AutoCPAP gegenüber herkömmlichem nCPAP ($6,5 \pm 1,0$ vs. $5,1 \pm 1,1$ h/d; $p=0,02$; Meurice 1996 bzw. $6,0 \pm 0,3$ vs. $5,5 \pm 0,3$ h/d; $p<0,04$; Hudgel 2000). Im Gegensatz dazu zeigen eine randomisierte cross-over Studie über je 2 Monate (d'Ortho 2000) und eine weitere Compliance-Studie mit einem randomisierten cross-over Design über je 2 Monate trotz einer signifikanten mittleren Druckminderung durch AutoCPAP ($7,2 \pm 0,4$ vs. $9,4 \pm 0,6$ cm H₂O; $p<0,0001$) keinen signifikanten Unterschied zwischen AutoCPAP- und nCPAP-Nutzung ($6,3 \pm 0,4$ vs. $6,1 \pm 0,5$ h/d; Teschler 2000). Auch in der erwähnten Metaanalyse, die unter AutoCPAP eine gepoolte Zunahme der Nutzung von 0,2 h/d (95%-Konfidenzintervall: -0,16;0,57) abschätzt, lässt sich eine eindeutige Verbesserung der Compliance bei unselektierten nCPAP-Anwendern nicht belegen (Ayas 2004).

Ein aktueller Cochrane Database Review über Methoden zur Verbesserung der nCPAP-Compliance bestätigt die Uneindeutigkeit der möglichen Compliancesteigerung mittels AutoSet unter Bezugnahme auf die hohe Variabilität in den 13 gefundenen Studien. Es wird dementsprechend die Überprüfung des Effektes von AutoSet an selektierten Untergruppen, wie beispielsweise an Patienten, die eine eingeschränkte Compliance mit der bisherigen Therapie zeigen, vorgeschlagen (Haniffa 2004).

1.5 Fragestellung

Die nCPAP-Therapie ist die Methode der Wahl zur Behandlung der moderaten bis schweren Obstruktiven Schlafapnoe und in ihrer Effektivität weltweit anerkannt. Eine effektive, langfristige und zeitlich ausreichende nCPAP-Anwendung hat sich für die Reduktion der kardiovaskulären Komorbidität und der Mortalität bei Patienten mit OSA sowie auch sozioökonomisch als bedeutsam erwiesen. Die Akzeptanz und Nutzung von nCPAP ist allerdings bei einem Teil der Patienten deutlich herabgesetzt, wobei häufig druckvermittelte Nebenwirkungen wie beispielsweise Ausatmungsschwierigkeiten eine Rolle spielen. Weiterentwicklungen der nasalen Beatmungstherapie, die einschränkende Nebenwirkungen reduzieren, könnten zu einer Verbesserung der Patientencompliance führen und somit den langfristigen Therapieerfolg sicherstellen.

Als Weiterentwicklung der nCPAP-Therapie ermöglicht die Therapie mit dem AutoSet T die Einstellung eines minimal effektiven Druckes aufgrund einer stetigen integrierten Analyse der Atemfluss-Zeit-Kurve. Durch diese Funktion kann der Druck den situativen und physischen Bedürfnissen des Patienten, die bekanntlich innerhalb einer Nacht variieren, angepasst werden. Bisherige Vergleiche zwischen konventioneller und automatisch-adjustierender nCPAP-Therapie belegen keinen wesentlichen Unterschied bezüglich der Compliance trotz einer signifikanten mittleren Druckreduktion und einem damit vermeintlich höheren Schlafkomfort. Der Einsatz von AutoCPAP könnte gerade bei Patienten mit einer verminderten Compliance in der bisherigen Nutzung die Anwendungsdauer erhöhen.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es, erstmals den Therapieerfolg von AutoSet T gegenüber konventioneller nCPAP-Applikation an einem selektierten Patientenkollektiv mit bisher eingeschränkter Compliance in einer prospektiven, randomisierten und einfach-blinden cross-over Studie zu überprüfen.

Die Untersuchung soll zur Klärung folgender Fragen beitragen:

1. Unterscheidet sich die mittlere Nutzungszeit bei Patienten mit erniedrigter Compliance durch Anwendung von AutoCPAP im Vergleich zu konstanter nCPAP-Applikation?
2. Ist eine Steigerung der Nutzungszeiten im allgemeinen bei Patienten mit verminderter Compliance unter nCPAP-Therapie möglich?

-
3. Ist die Effektivität bezüglich der Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index durch Anwendung von AutoCPAP gegenüber konstantem nCPAP gleichwertig?
 4. Verändert sich der mittlere Behandlungsdruck durch Anwendung von AutoCPAP gegenüber konstanter nCPAP-Applikation?
 5. In welchem Ausmaß beeinflusst die Anwendung von AutoCPAP die subjektiven Symptome wie z.B. Tagesmüdigkeit im Vergleich zu herkömmlichem nCPAP?
 6. Wie ausgeprägt treten nCPAP-spezifische Nebenwirkungen bei Anwendung von AutoCPAP im Vergleich zu konstantem nCPAP auf?
 7. Bevorzugen Patienten mit verringerter Compliance unter bisheriger Therapie die Anwendung von AutoCPAP gegenüber konstantem nCPAP?

2. Methodik

2.1 Studiendesign

Die hier dargestellte Studie hatte das Ziel, die Veränderung der Compliance von Patienten mit bisher erniedrigten Nutzungszeiten unter nCPAP-Therapie durch die Anwendung des automatisch-adjustierenden AutoSet T[®] - Gerätes zu überprüfen. Dazu wurde ein prospektives, randomisiertes und einfach-verblindetes cross-over Design gewählt. Den betreffenden Patienten wurde in zufälliger Verteilung ein AutoSet T[®] - Gerät, das zuerst im CPAP-Modus und anschließend im AutoSet-Modus oder in genau umgekehrter Reihenfolge angewendet wurde, zur Heimbeatmung von jeweils einem Monat ausgegeben. Die Patienten wurden nicht über die Reihenfolge der Beatmungsmodi informiert. Die Studie wurde an 31 Patienten aus der Schlafmedizinischen Ambulanz des Klinikums der Philipps-Universität Marburg durchgeführt, die bereits in der häuslichen Umgebung nCPAP zur Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe nutzten. Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Philipps-Universität genehmigt. Alle Patienten wurden von ärztlicher Seite umfassend aufgeklärt und gaben ihre schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie.

2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Unter die Einschlusskriterien fielen eine definierte Anzahl von Patienten männlichen und weiblichen Geschlechts, die sich im Zeitraum von April 2001 bis März 2002 zu einer regulären ambulanten Kontrolle der nCPAP-Therapie bei Obstruktiver Schlafapnoe im Klinikum der Philipps-Universität Marburg vorstellten, ihre freiwillige Teilnahmebereitschaft an der Studie erklärten und nicht eines der Ausschlusskriterien erfüllten. Wesentliches Einschlusskriterium stellte das Unterschreiten einer mittleren Betriebsstundenzahl von 4/d seit der vorhergehenden Vorstellung zur Therapiekontrolle dar. Diese Zahl wurde vom eigenen nCPAP-Gerät des jeweiligen Patienten abgelesen.

Ausschlusskriterien waren schwere Grunderkrankungen sowie Alkohol- und Drogenabusus, regelmäßige Einnahme von Sedativa und eine gleichzeitige Teilnahme an einer anderen klinischen Studie. Ausgeschlossen wurden außerdem Patienten, die die nCPAP-Therapie nicht mindestens drei Monate mit demselben Gerät durchführten bzw. deren nCPAP-Gerät erst innerhalb der vorhergehenden drei Monate ausgetauscht wurde.

2.1.2 Ablauf

Bei Zutreffen der Einschlusskriterien wurden die Patienten der Schlafmedizinischen Ambulanz von dem behandelnden Arzt über die Studie informiert und erhielten ein Merkblatt, in dem sie über Wesen, Bedeutung und Tragweite der klinischen Studie im allgemeinen sowie über deren möglichen Effekte und absehbare Risiken im besonderen unterrichtet wurden. Dies beinhaltete eine Aufklärung über den Ablauf der Studie, über die Varianten der Beatmungstherapie und über die Überwachung der Therapienutzung. Ein nCPAP-Fragebogen zur Evaluation des bisherigen Therapieverlaufs wurde ausgefüllt und die aktuelle Tagesschläfrigkeit anhand der Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) erhoben. Im Anschluss erfolgte ein aufklärendes Gespräch mit dem behandelnden Arzt, wobei den Patienten auch die Möglichkeit gegeben wurde, eigene Fragen zu stellen. Nachdem die Patienten ihre Einwilligung schriftlich erklärt hatten, erfolgte zunächst eine routinemäßige ambulante Kontrolluntersuchung mit dem bisherigen nCPAP-Gerät.

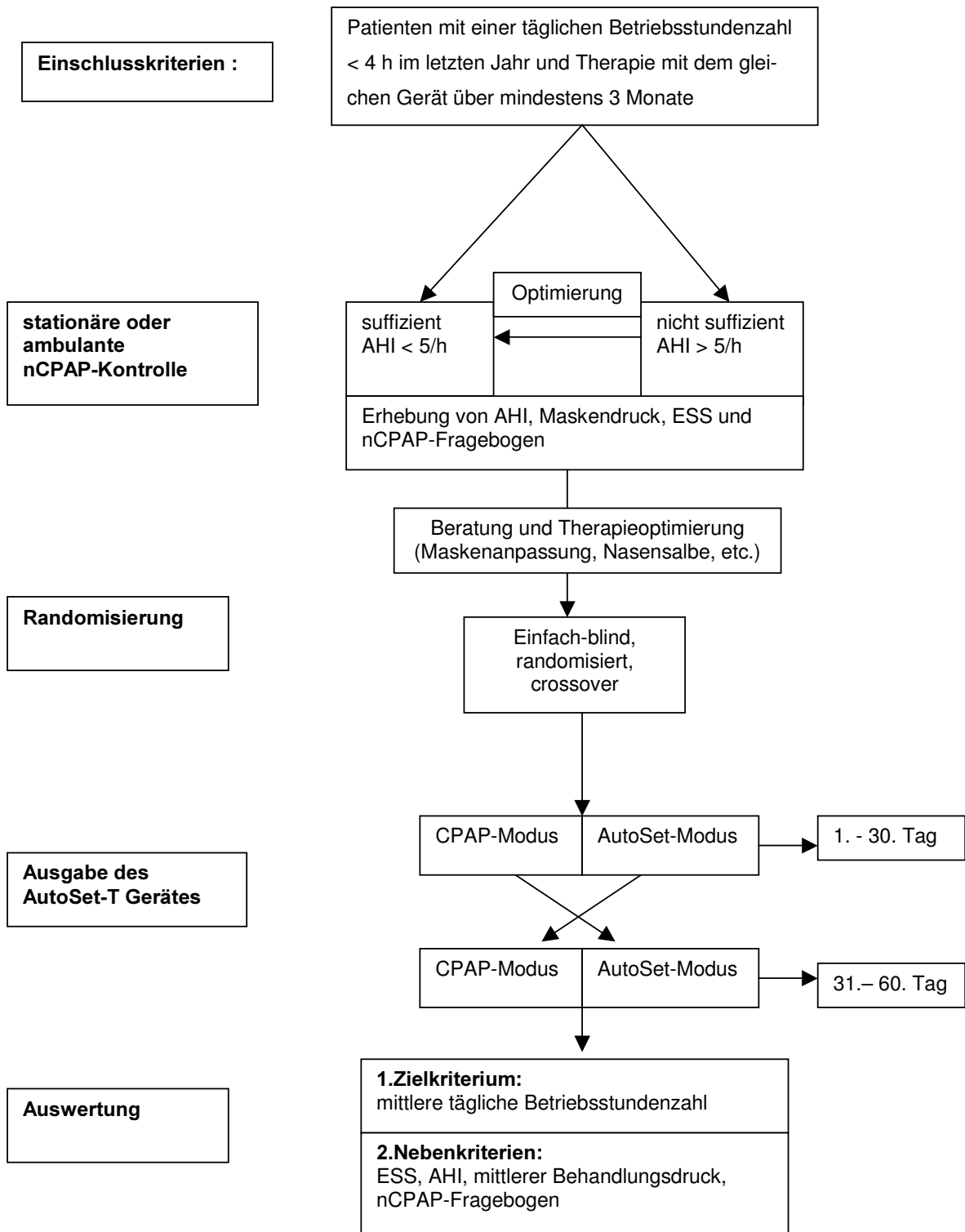
In dieser ambulanten nächtlichen Messung mit dem „Embletta“ (Firma Medcare) erfolgte unter anderem eine Kontrolle des Apnoe-Hypopnoe-Indexes (AHI). Bei nicht suffizienter Einstellung mit Werten von $>10/h$ wurde die Therapie durch eine Anpassung des Beatmungsdruckes optimiert. Durch den angestrebten Zielwert des AHI von $<10/h$ wurde sichergestellt, dass Patienten mit möglichst optimaler Einstellung des nCPAP in die Studie aufgenommen werden, um die Effektivität von nCPAP und AutoCPAP vergleichbar zu halten. Das Druckniveau für den Betrieb im nCPAP-Modus wurde sodann auf den optimierten Wert festgelegt; die Einstellung im AutoSet Modus wurde durch einen Anfangsdruck von 4 cm H₂O und ein Druckmaximum bei + 4 cm H₂O über dem suffizienten nCPAP-Druck begrenzt.

Bisherige Nebenwirkungen und Probleme bezüglich einer ausreichenden Compliance wurden daraufhin eingehend mit einem technischen Assistenten des Schlaflabors besprochen. Dieser bemühte sich um eine weitgehende Optimierung der Therapie, indem beispielsweise bei schlecht sitzenden Masken deren Position neu angepasst bzw. die Maske ausgetauscht wurde oder bei Trockenheit der Schleimhäute Nasensalbe verordnet wurde. Bei Bedarf wurde ein Warmluftbefeuchter weiterhin eingesetzt oder neu verordnet.

Folglich erhielten die Patienten ein AutoSet T[®] – Gerät, das durch Auslosung in randomisierter Abfolge entweder im konventionellen CPAP- oder im AutoSet-Modus betrieben wurde. Die Patienten wurden nicht über den jeweils angewendeten Beatmungsmodus informiert (einfach-blindes Design). Die Randomisierung und Einstellung des Gerätes wurde nach einem vorgegebenen Schema durch den behandelnden Arzt vorgenommen. Der technische Assistent des Schlaflabors wurde nicht über die Reihenfolge der Zuordnung informiert.

Nach einem Monat erfolgte ein kurzes ärztliches Kontrollgespräch sowie ein erneutes Ausfüllen des nCPAP-Fragebogens und der ESS. Die Umschaltung des AutoSet T – Gerätes in den jeweils anderen Therapiemodus wurde wiederum durch den Arzt vorgenommen.

Nach einem zweiten Monat der Heimbeatmung füllten die Patienten den nCPAP-Fragebogen und die ESS zum dritten Mal aus und wurden nach ihrer Präferenz zu einem der beiden Behandlungsmonate befragt. Abschließend wurden die Geräte ausgelesen und die Daten ausgewertet. Eine schematische Zusammenfassung des Studienablaufs findet sich in Abb. 1.

**Abb. 1: Schematischer Ablauf der Studie**

(nCPAP=nasal continuous positive airway pressure, AHI=Apnoe-Hypopnoe-Index, ESS=Epworth Sleepiness Scale)

2.2 Untersuchte Patientengruppe

Innerhalb der vorliegenden Studie wurde eine Gruppe von 31 Patienten untersucht. Alle diese Patienten erfüllten bei einer Routinekontrolle in der Schlafmedizinischen Ambulanz die Einschlusskriterien mit einer geforderten mittleren Betriebsstundenzahl von weniger als 4/d im vorhergehenden Jahr und wurden gemäß dem Studienprotokoll randomisiert. Ein Patient brach die Studie im zweiten Therapiemonat unter AutoSet ab, weil er subjektiv das Gefühl hatte, der von AutoSet vorgegebene Druck sei zur Behandlung seiner Schlafapnoe zu gering. Dieser Patient zeigte bezüglich der erhobenen Parameter keine auffälligen Abweichungen vom Durchschnitt der Gesamtgruppe. Die Daten der anderen 30 Patienten werden nachfolgend dargestellt.

2.2.1 Anthropometrische Daten

Unter den 30 Patienten fanden sich 2 Frauen und 28 Männer im Alter zwischen 32 und 71 Jahren mit einem mittleren Alter von $56,5 \pm 9,7$ Jahren. *(Alle Angaben als: Mittelwert \pm Standardabweichung)*

Der Mittelwert des Body Mass Index (BMI) aller Patienten lag bei $31,5 \pm 6,8$ kg/m². Im einzelnen waren neun (30%) Patienten mit einem BMI von 26-29 kg/m² übergewichtig, zehn (33,3%) hatten eine Adipositas mit einem BMI von 30-35 kg/m² und weitere fünf (16,7%) Patienten zeigten eine Adipositas per magna mit einem BMI von über 35 kg/m² (Tab. 4).

Patienten	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)	AHI (n/h)
1	52,0	165	126	46,3	17
2	46,9	187	90	25,7	82,5
3	32,2	186	120	34,7	60,3
4	67,1	174	77	25,4	14
5	71,0	168	75	26,6	18
6	59,4	176	90	29,1	46
7	64,7	176	112	36,2	63
8	65,6	168	92	32,6	45
9	64,5	163	74	27,9	28
10	44,7	174	105	34,7	28,6
11	68,2	176	105	33,9	51,7
12	39,2	174	95	31,4	78,4
13	61,8	172	83	28,1	82
14	65,8	172	83	28,1	34
15	50,0	178	99	31,2	101,9
16	55,7	172	125	42,3	73,3
17	47,5	180	91	28,1	66
18	62,1	181	97	29,6	23,2
19	60,5	179	80	25,0	39
20	52,5	174	96	31,7	103,3
21	53,8	170	160	55,4	54
22	67,1	176	86	27,8	48
23	59,9	193	92	24,7	44,5
24	50,7	175	115	37,6	32
25	47,0	169	80	28,0	12,6
26	49,0	184	105	31,0	23,4
27	48,4	188	88	24,9	47,2
28	53,2	185	85	24,8	18
29	65,5	180	105	32,4	23
30	68,9	166	83	30,1	8
Mittelwert	56,5	176,0	97,1	31,5	45,5
± SD	9,7	7,3	18,6	6,8	26,5

Tab. 4: Anthropometrische Daten der 30 Studienpatienten sowie Apnoe-Hypopnoe-Index vor Therapie

2.2.2 Diagnosen und Nebendiagnosen

Bei allen Patienten fand sich die Hauptdiagnose der Obstruktiven Schlafapnoe in unterschiedlichen Ausprägungen mit einem mittleren AHI von $45,5/h \pm 26,5/h$. Drei (10%) Patienten hatten eine leicht ausgeprägte OSA mit einem AHI von 5-15/h, bei acht (26,7%) Patienten war die OSA moderat ausgeprägt und neunzehn (63,3%) Patienten litten an einer starken Ausprägung der Erkrankung mit einem AHI von über 30/h (Tab. 4).

Die Grunderkrankungen wurden der Patientenakte des Universitätsklinikums oder den ärztlichen Überweisungsbriefen entnommen. Bei zwölf (40%) Patienten fand sich eine arterielle Hypertonie und bei jeweils sechs (20%) Patienten eine COPD, eine Hyperlipidämie oder eine Hyperurikämie. Drei (10%) Patienten hatten ein Diabetes mellitus und ebenfalls drei (10%) Patienten eine koronare Herzkrankheit. Andere Diagnosen, welche nur bei jeweils einem (3,3%) Patienten auftraten, waren: ventrikuläre Extrasystolen, HWS-LWS-Syndrom, Refluxösophagitis bei Hiatushernie, benigne Prostatahyperplasie sowie Struma nodosa und endogene Depression. Eine Patientin hatte ein Sicca-Syndrom, chronische Cephalgien und eine chronische Sinusitis. Bei drei (10%) Patienten fand sich außer der OSA und einer Adipositas keine weitere Grunderkrankung.

2.2.3 Bisherige Compliance und Probleme mit der nCPAP-Therapie

Die Patienten waren bei Aufnahme in die Studie durchschnittlich über $3,4 \pm 2,6$ Jahre mit nCPAP behandelt worden. Das mittlere Druckniveau der bisherigen Heimbeatmung lag bei $8,6 \pm 1,6$ cm H₂O.

Vor Aufnahme in die Studie wurde die bisherige Compliance mit der nCPAP-Therapie anhand der Betriebsstundenzahl des nCPAP-Gerätes seit der vorhergehenden Vorstellung zur Therapiekontrolle ermittelt. Dabei ergaben sich Werte zwischen 0 und 4,0 Stunden pro Nacht mit einem Mittelwert von $1,2 \pm 1,0$ h/d.

Angewendet wurden verschiedene nCPAP-Geräte: Acht Patienten benutzten „Beta“ der Firma Heinen&Löwenstein und sieben Patienten ein Gerät der Sullivan-Serie von Res-Med. Bei sechs Patienten kam „Rem Star“ von Respirationics und bei fünf Patienten Aria

bzw. Aria LX von Respironics zur Anwendung. Jeweils zwei Patienten gebrauchten „Sansibar“ von Heinen&Löwenstein oder ein Somnotron-Gerät der Firma Weinmann.

Als Hauptproblem mit der CPAP-Therapie wurden am häufigsten Nasenatmungsprobleme von insgesamt acht Patienten (26,7%) und Maskenprobleme von sieben Patienten (23,3%) genannt. Jeweils vier Patienten (13,3%) klagten über trockene Schleimhäute oder Druckprobleme. Drei Patienten (10%) gaben an, die Maske im Schlaf unbewusst abzusetzen. Zwei Patienten (6,7%) störte die Lautstärke des Gerätes und ein Patient (3,3%) empfand Kopfschmerzen unter CPAP. Ein Patient (3,3%) äußerte kein Hauptproblem (Abb. 2).

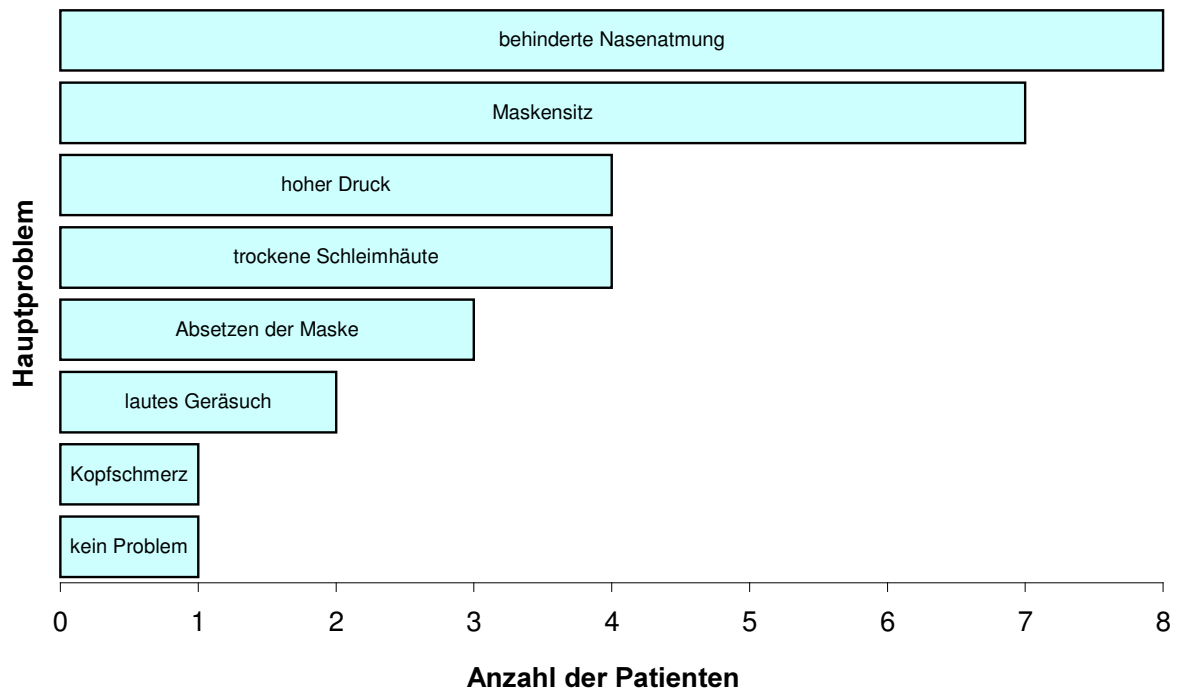


Abb. 2: Subjektiv angegebenes Hauptproblem unter bisheriger Therapie

2.3 Aufbau, Funktion und Wirkungsweise des AutoSet T[®]

Das AutoSet T[®] der Firma ResMed (San Diego, Kalifornien, und Mönchengladbach, Deutschland) ist ein portables Beatmungsgerät zur Applikation von automatisch-adjustierendem continuous positive airway pressure (AutoCPAP). Als ein konventionelles nasales CPAP-Gerät mit der zusätzlichen Möglichkeit der automatischen Drucktitration kann es sowohl im herkömmlichen nCPAP-Modus mit konstantem Druck als auch im AutoSet-Modus mit variablem Druck betrieben werden (Abb. 3a und 3b). Zur eigenständigen Erkennung von Atmungsstörungen entwickelte der australische Schlafmediziner Michael Berthon-Jones dieses Beatmungsgerät mit einem eingebautem Pneumotachographen, der über den Zuleitungsschlauch mit der Maske verbunden ist (Berthon-Jones 1993). Dieser Pneumotachograph registriert und analysiert stetig den Atemfluss pro Zeit. Abflachungen in der Form der konvexen inspiratorischen Fluss-Zeit-Kurve, die eine Reduktion des Atemstroms anzeigen, führen im AutoSet-Modus zu einer kompensatorischen Steigerung des Drucks (Abb. 3a). Wenn die Abflachung der Fluss-Zeit-Kurve weiterhin anhält, wird durch weitere Druckerhöhung ein optimales Druckniveau innerhalb weniger Minuten erreicht. Condos et al. zeigten, dass durch diese Analyse der Kontur der Atemfluss-Zeit-Kurve sogar Atemflussbegrenzungen beseitigt werden können, die durch einen erhöhten Widerstand des oberen Atemweges verursacht werden und sich noch nicht in Apnoen und Hypopnoen äußern (Condos 1994).

Zudem werden auch Apnoen bzw. Hypopnoen anhand mindestens 10 Sekunden andauernder Reduktionen des Atemflusses auf unter 25% bzw. 50% des Mittelwertes der vorangehenden 100 Sekunden registriert. Bei Auftreten einer Apnoe wird innerhalb von Sekunden durch eine hochfrequente Druckvariation mit niedriger Amplitude die Fortleitung dieses zusätzlich generierten Luftstroms überprüft und so auf die Offenheit des Atemweges geschlossen. Bei unerschwelliger Fortleitung und somit geschlossenem Atemweg führen Apnoen zu einem Druckanstieg um 1 cm H₂O.

Drittens wird das Schnarchen des Patienten anhand der hörbaren und subakustischen Vibrationen des Atemstroms semiquantitativ über einen Druckmesswandler gemessen. Abhängig von der Lautstärke führt Schnarchen zu einer Steigerung des Drucks um 1 cm H₂O pro Atemzug und ermöglicht so eine noch schnellere Optimierung des Druckniveaus.

Die Titration des AutoSet T[®] beginnt bei einem Druck von 4 cm H₂O und endet im Extremfall bei einem maximalen Druck von 20 cm H₂O. In der vorliegenden Studie wurde das maximale Druckniveau auf Werte von 4 cm H₂O über dem bisherigen nCPAP-Niveau begrenzt, um übermäßig starke Druckschwankungen zu verhindern. Werden in längeren Perioden nach einer Einschränkung der Fluss-Zeit-Kurve, nach dem Auftreten von Schnarchen oder nach einer Apnoe keine weiteren derartigen Ereignisse entdeckt, wird der Druck graduell in Richtung 4 cm H₂O abgesenkt (Abb. 3a).

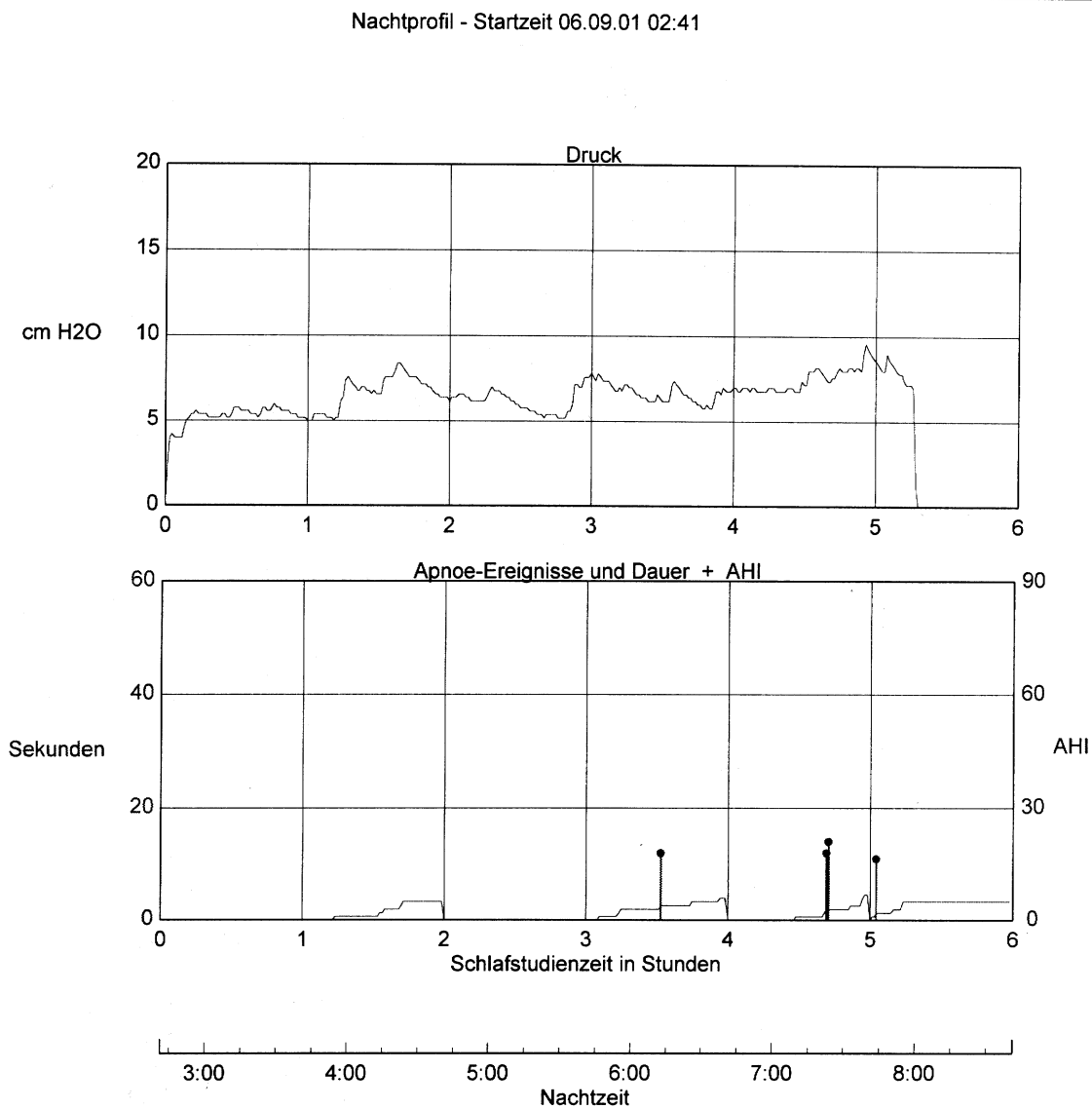


Abb. 3a: Registrierbeispiel einer nächtlichen Messung von Beatmungsdruck und Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) durch das AutoSet T[®] - Gerät im AutoSet-Modus.

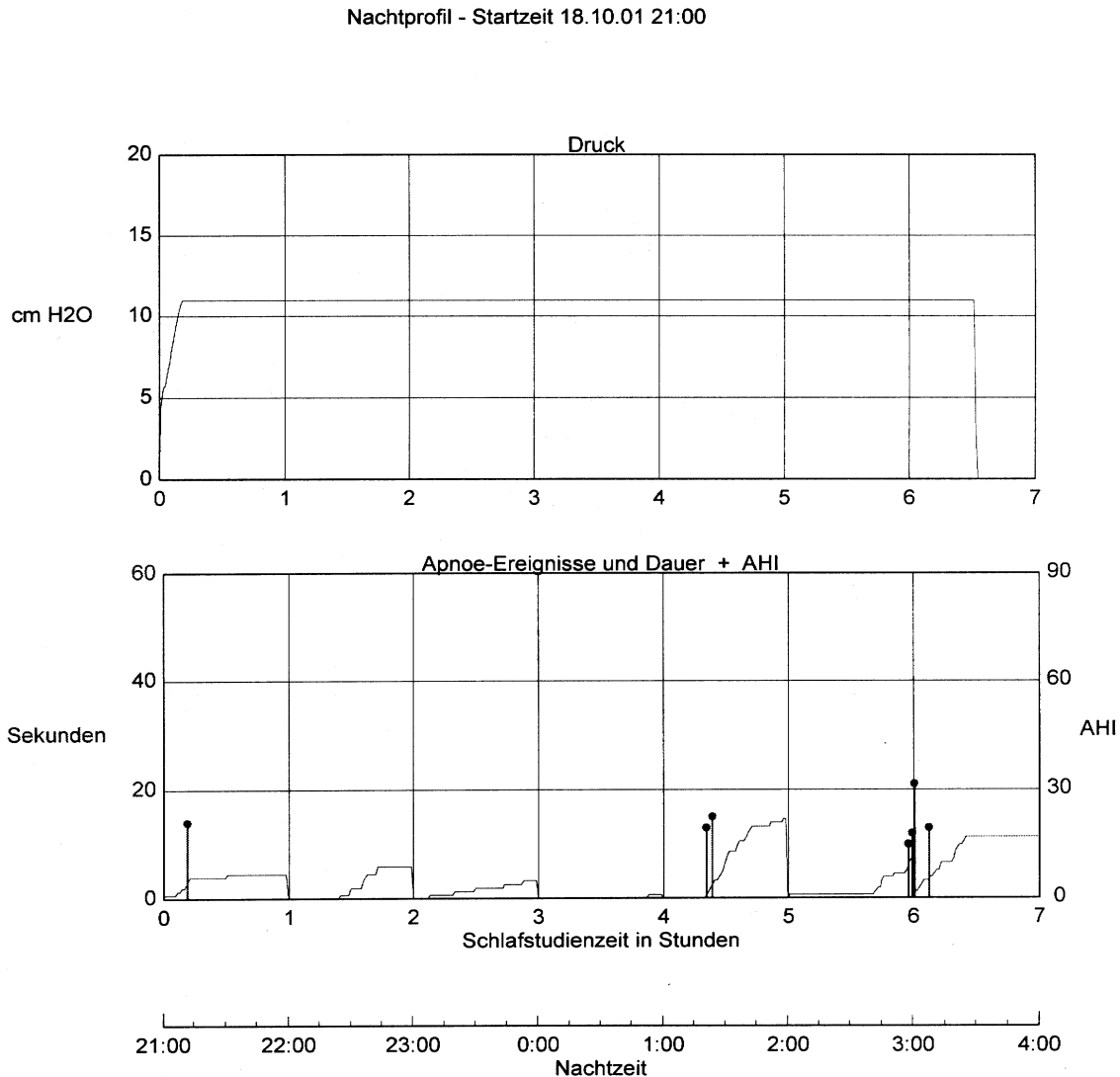


Abb. 3b: Registrierbeispiel einer nächtlichen Messung von Beatmungsdruck und Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) durch das AutoSet T[®] - Gerät im CPAP-Modus.

Im CPAP-Modus appliziert das AutoSet T[®] - Gerät einen konstanten Druck, der auf das in der Kontrollnacht vor Studienbeginn ermittelte Niveau voreingestellt wurde. Die Anzahl und Dauer der Apnoen bzw. Hypopnoen haben in diesem Therapiemodus keinen Einfluss auf die Höhe des Beatmungsdrucks (Abb. 3b).

Das Entfernen der Maske bewirkt eine Nulllinie des gemessenen Druckes und hat das Abschalten des Luftstromgenerators zur Folge. Maskenlecks werden als vom Ausgangswert erhöhter und nicht zwischen In- und Expiration differierender Luftstrom

registriert, aufgezeichnet und weitestgehend als Störfaktor bei der Analyse der Atemfluss-Zeit-Kurve berücksichtigt.

In der vorliegenden Studie erhielt ein Patient jeweils ein einziges Gerät, das in dem jeweiligen Studienmonat im herkömmlichen nCPAP-Modus oder unter Ausnutzung der automatischen Adjustierung betrieben wurde. Von diesem Gerät aufgezeichnet wurden sodann Atmungsstörungen, Maskenlecks sowie Atemfluss und Druck in Abhängigkeit von der Maskentragzeit und demzufolge auch die effektive Nutzung des Gerätes.

2.4 Datenaufzeichnung und Auswertung

2.4.1 Therapiekontrolle vor Studienbeginn

Die Therapiekontrolle vor Studienbeginn wurde anhand einer ambulanten Messung mit dem „Embletta“ (Firma Medcare, Wessling), das in der Schlafmedizinischen Ambulanz des Universitätsklinikums Marburg ausgegeben wurde, durchgeführt. Das „Embletta“ ist ein tragbares System zur Detektion schlafbezogener Atmungsstörungen mit eingebauter XactTrace- und Xflow-Technologie, die eine dem Atemfluss entsprechende Analyse der Signale der Atemexkursionen gewährleisten. Bei der nCPAP-Kontrolluntersuchung umfasste die Registrierung und Aufzeichnung durch das Gerät folgende Parameter:

- Maskendruck
- Schnarchgeräusch
- Sauerstoffsättigung
- Herzfrequenz
- Körperlage
- thorakale und abdominale Atembewegungen

Die Erhebung und Aufzeichnung der Daten erfolgte im standardisierten Routineverfahren (Penzel 1993; Penzel 2000).

2.4.2 Nutzungszeiten

Die bisherigen Betriebsstunden der Patienten wurden von den jeweiligen nCPAP-Geräten gemessen und aufgezeichnet und bei der ambulanten Vorstellung durch das technische Personal des Schlaflabors vom Gerät abgelesen. In den meisten Fällen wurde das An- und Abschalten der Stromversorgung des Gerätes zur Zählung der Gesamtstunden verwendet. Anhand der durchschnittlichen täglichen Betriebsstunden als Quotient der Gesamtstunden und der Anzahl der Tage im letzten Kontrollintervall wurde die bisherige Compliance der Patienten errechnet.

Die Erfassung und Aufzeichnung der Nutzungszeit während der Studienmonate erfolgte durch einen im AutoSet T integrierten, mikroprozessor-gesteuerten Monitor, der die tatsächliche Maskentragzeit in Minuten erfasste. Hierunter wurde die Anzahl der Minuten verstanden, in der ein von Null verschiedener Druck durch das AutoSet T-Gerät

appliziert wird. Das AutoSet T wurde am Ende der Studie mit Hilfe eines über eine serielle Schnittstelle (RS-232 Com-Port) angeschlossenen PC und der zugehörigen Software (ResMed AutoScan 3.1) ausgelesen.

Bei der Auswertung der durch das AutoSet T[®] bestimmten Nutzungszeit wurde somit die tatsächliche Maskentragzeit unter dem effektiven Druck minutenweise berücksichtigt (s. Abb. 3). Die durchschnittliche Anwendungsdauer errechnete sich als Quotient aus der Gesamtsumme aller Anwendungsminuten und der Anzahl aller Tage, in denen dem Patienten der jeweilige Beatmungsmodus zur Verfügung stand.

Außerdem wurde die relative Anzahl der Tage bestimmt, an denen der Patient die Beatmungstherapie anwendete. Tage, an denen Patienten die Maske bei eingeschaltetem Gerät nur weniger als 20 Minuten aufgesetzt hatten, wurden für die Auswertung der Nutzungstage nicht berücksichtigt, da nicht von einem wirklichen Schlafzustand unter der Beatmungstherapie ausgegangen werden kann.

2.4.3 Apnoe-Hypopnoe-Index

Die Auswertung des AHI orientiert sich an den bereits dargestellten Definitionen der American Academy of Sleep Medicine (American Academy of Sleep Medicine Task Force 1999). Der ursprüngliche AHI der diagnostischen Nacht wurde den schlafmedizinischen Berichten in der Patientenakte der Poliklinik entnommen. Dieser Wert beruhte somit in den allermeisten Fällen auf einer im Marburger Schlaflabor durchgeführten Polysomnographie.

In der Kontrollnacht wurde unter Messung mit dem „Embletta“ ein Atmungsmuster mit regelmäßiger thorakaler und abdominaler Atmungsbewegung bei gleichbleibender Amplitudenhöhe, gleichförmigem Druckverlauf und konstanter Sauerstoffsättigung als Normopnoe bezeichnet. Entsprechend dieser Standarddefinition wurden die Signale der Atemexkursion auch zur Detektion einer Apnoe bzw. Hypopnoe mittels der eingebauten XactTrace- und Xflow-Technologie integriert und analysiert. Eine Abnahme der Amplitude auf unter 10% der Normalatmung von mindestens 10 Sekunden Dauer charakterisierte dabei eine Apnoe. Eine Hypopnoe lag per definitionem bei einer mindestens 10 Sekunden dauernden Verminderung der Amplitude, die mindestens 50% des Aus-

gangswertes umfasst und mit einer Sauerstoff-Entsättigung von mindestens 3% einhergeht, vor.

Der AHI während der Studienzeit wurde automatisch vom AutoSet T[®] erfasst und aufgezeichnet sowie nach Ende der Studie durch das schlafmedizinische Personal ausgelesen. Das AutoSet T[®] registriert Apnoen bzw. Hypopnoen über den Pneumotachographen anhand mindestens 10 Sekunden andauernder Reduktionen des Atemflusses auf unter 25% bzw. 50% des Mittelwertes der vorangehenden 100 Sekunden (Abb. 3). Das Kriterium der Beendigung der Atmungsstörung durch ein Arousal wurde somit aufgrund fehlender Messinstrumente sowohl in der Kontrollnacht, als auch in beiden Studienmonaten vernachlässigt, da keine Schlafparameter registriert wurden. Als AHI wurden die aufgetretenen Atmungsstörungen bezogen auf die Maskentragzeit in Stunden angegeben.

Zur Bestimmung des durchschnittlichen AHI in dem jeweiligen Studienmonat wurde der Mittelwert der so errechneten AHI aller Tage unter einer Therapieform festgelegt.

2.4.4 Beatmungsdruck

Der bisherige Beatmungsdruck wurde von den Einstellungen des patienteneigenen nCPAP-Gerätes abgelesen und ggf. in der Kontrollnacht optimiert. Der Beatmungsdruck während der Studienmonate wurde durch das AutoSet T[®] eigenständig erfasst und kontinuierlich in Minutenintervallen aufgezeichnet.

In analoger Weise wurde der mittlere Behandlungsdruck im Studienmonat unter nCPAP-Therapie auf das Niveau des in der Kontrollnacht optimierten nCPAP-Druckes voreingestellt und vom Studiengerät vorgegeben. Im AutoSet-Modus wurde aus der kontinuierlichen Registrierung in Minutenintervallen der jeweilige mediane Druck eines Tages ermittelt. Der durchschnittliche Behandlungsdruck wurde sodann als Mittelwert der medianen Behandlungsdrücke jedes einzelnen Tages angegeben.

2.4.5 ESS

Die Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) wurde 1991 durch Johns zur subjektiven Erfassung der Tagesschläfrigkeit der Patienten eingeführt (Johns 1991) und wird routinemäßig in der Diagnostik und Therapiekontrolle des Marburger Schlaflabors eingesetzt. In der Studie wurde sie zu Beginn der Studie und jeweils nach Durchlaufen einer der beiden Therapieformen von den Patienten ausgefüllt.

Zur Auswertung der ESS wurde eine Gesamtsumme aus den Einzelwerten aller Fragen gebildet und mit den Gesamtsummen zu den anderen beiden Zeitpunkten verglichen.

2.4.6 Fragebogen

Der Fragebogen, der 16 Fragen zu Nutzung, Erfolg und Nebenwirkungen der Therapie umfasste, wurde im Marburg Schlaflabor erstellt und von den Patienten zu Beginn der Studie und jeweils nach Durchlaufen einer der beiden Therapieformen ausgefüllt (s. Anhang 8a). Die Fragen waren bewusst einfach gehalten und gaben jeweils fünf Antwortmöglichkeiten für den Grad der Ausprägung des betreffenden Merkmals vor.

Zur Auswertung des Fragebogens wurde den Antwortmöglichkeiten je nach Ausprägungsgrad eine ganze Zahl zwischen 1 und 5 zugeordnet, wobei eine 1 für eine eher negative und eine fünf für eine eher positive Beurteilung des Merkmals steht. Eine Auswertung der Antworten nach den Regeln für ordinale Verteilungen wurde so ermöglicht und es wurden Mediane und Gesamtsummen gebildet. Die statistische Auswertung des Fragebogens erfolgte mittels des dreiseitigen Friedman-Tests durch Rangreihenbildung.

Nach Abschluss der Studie wurde jeder Patient um eine vergleichende Beurteilung der beiden Therapiemonate gebeten und hatte die Möglichkeit, das AutoSet T-Gerät zu kommentieren.

2.4.7 Statistische Auswertung

Als Hauptzielparameter wurde aufgrund der großen klinischen Bedeutsamkeit die tägliche Nutzungszeit unter den beiden Therapieformen festgelegt. Diesbezüglich wurde die Nutzungszeit unter Anwendung des AutoSet-Modus mit der Nutzungszeit unter herkömmlichem nCPAP anhand des t-Tests für gepaarte Stichproben verglichen.

Alle anderen statistischen Berechnungen, insbesondere auch die Analyse der Nebenzielparame-
ter, hatten explorativen Charakter.

Als Nebenzielkriterien wurden zur weiteren Erläuterung des Haupteffektes drei zusätz-
liche Parameter definiert und zwischen beiden Therapieformen verglichen. Der AHI
bzw. die ESS wurden als Hinweise auf die objektive bzw. subjektive Therapieeffektivität
gewählt, der Behandlungsdruck als ein erwiesenes Unterscheidungsmerkmal der
beiden Therapieformen.

Der statistischen Analyse der Zielgrößen diene die Bestimmung von Mittelwert, Stan-
dardabweichung und Median. Alle Angaben werden auch in der vorliegenden Darstel-
lung soweit möglich als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Zur Überprüfung zweier Stichproben hinsichtlich der zentralen Tendenz wurde je nach
Verteilung der Rohdaten ein t-Test für gepaarte Stichproben bzw. der Wilcoxon-
Vorzeichen-Rang-Test angewendet. Weiterhin wurden die nicht stetigen Ergebnisse des
mitgeführten Fragebogens auch anhand des dreiseitigen Friedman-Testes auf signifikante
Unterschiede zwischen den Antworten vor der Studie und den jeweiligen Antworten
unter den zwei Therapieformen innerhalb der Studie untersucht. Als Irrtumswahrschein-
lichkeit wurde ein alpha von 0,05 festgelegt. Diese Testverfahren wurden sowohl für
Haupt- als auch für Nebenzielkriterien angewendet.

Alle Nebenzielkriterien wurden mit interferenzstatistischen Methoden ausgewertet. Die
sich hier ergebenden Irrtumswahrscheinlichkeiten dienen jedoch nicht zum Schluss von
der Stichprobe auf die Grundgesamtheit, sondern werden als standardisierte Maße für
die Sicherheit der beobachteten Effekte interpretiert.

Zur Überprüfung von Sequenzeffekten (Reihenfolgeeffekten) innerhalb des cross-over
Designs der Studie wurde eine zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung
durchgeführt (Levene-Test). Die Haupteffekte des jeweiligen Therapiemodus und der
Zeit (nCPAP bzw. AutoSet; erster oder zweiter Therapiemonat) wurden auf signifikante
Interaktionen, die einen Kontexteffekt und damit auch auch einen Sequenzeffekt anzei-
gen, untersucht. Der Hauptzielparameter Nutzungszeit wurde anhand dieser Methode
geprüft.

3. Ergebnisse

3.1 Nutzungszeiten

Für die 30 in dieser Arbeit vorgestellten Patienten umfasste die Studienzeit im Mittel $31,6 \pm 2,8$ Tage unter Behandlung im nCPAP-Modus und $31,9 \pm 4,2$ Tage unter Behandlung im AutoSet-Modus. Der prozentuale Anteil der Nutzungstage im jeweiligen Studienmonat findet sich für jeden einzelnen Patienten in Abb. 4. Durchschnittlich nutzten die Patienten die Behandlung im nCPAP-Modus an $73,5 \pm 26,7\%$ der Tage und im AutoSet-Modus an $79,8 \pm 20,5\%$ der Tage ($p=0,08$).

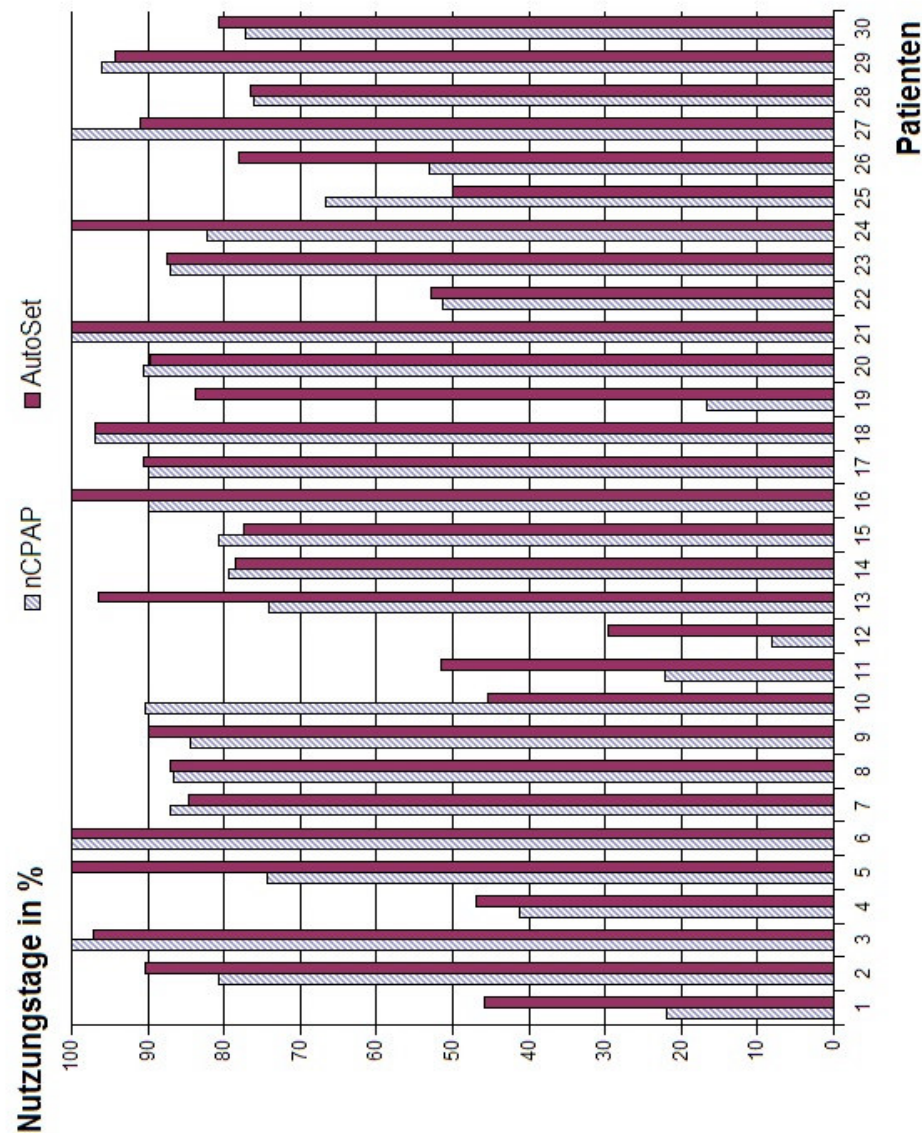


Abb. 4: Prozentualer Anteil der Nutzungstage jedes einzelnen Patienten während des nCPAP- (hell) bzw. AutoSet-Modus (dunkel)

Gegenüber der bisherigen durchschnittlichen Betriebszeit von $1,2 \pm 1,0$ h/d erhöhte sich die Anwendung innerhalb der Studie unter beiden Therapieformen deutlich. Sowohl die durchschnittliche tägliche Nutzungszeit im AutoSet-Modus als auch im nCPAP-Modus zeigten eine signifikante Zunahme zur täglichen Betriebsdauer vor der Studie ($p < 0,01$).

Unter der Behandlung im nCPAP-Modus fand sich eine mittlere tägliche Nutzung von $3,8 \pm 2,2$ h/d. Im Therapiemonat unter AutoSet wendeten die Patienten die Beatmungstherapie durchschnittlich für $4,3 \pm 1,8$ h/d an. Im Vergleich der beiden Therapieformen fand sich somit eine signifikante längere Nutzungszeit im AutoSet-Modus gegenüber dem nCPAP-Modus von ungefähr einer halben Stunde pro Nacht ($p < 0,05$; Abb. 5).

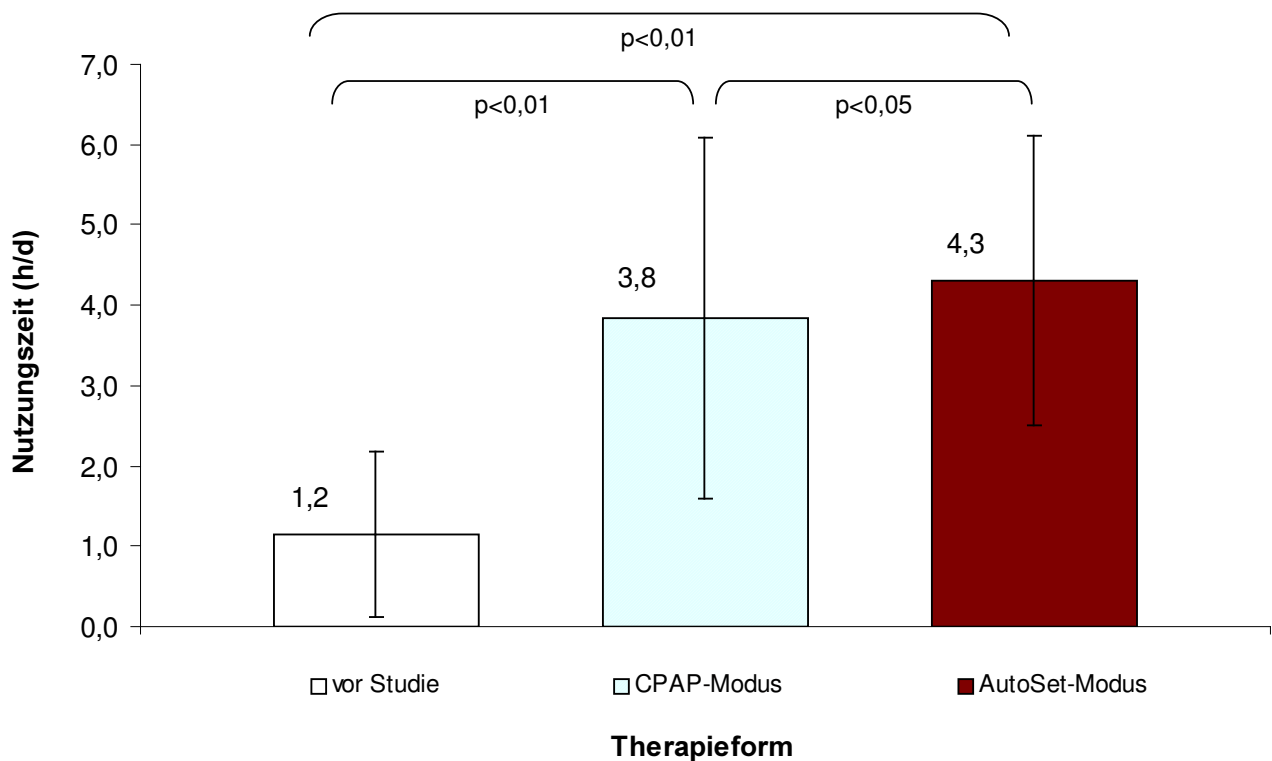


Abb. 5: Mittelwerte der mittleren Nutzungszeiten der Beatmungstherapie vor der Studie und unter beiden Therapiemodi

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich auch in der Nacht-zu-Nacht-Variabilität, die sich in dem Variationskoeffizienten der Nutzungszeiten jedes einzelnen Patienten ausdrückt. So wurde unter AutoSet-Therapie mit $65,0\% \pm 41,3\%$ ein niedrigerer mittlerer Variationskoeffizient als unter nCPAP-Therapie mit $88,9\% \pm 79,8\%$ gefunden ($p < 0,05$). Somit nutzten Patienten die Therapie im AutoSet-Modus nicht nur durchschnittlich länger pro Nacht, sondern auch über den jeweiligen Studienmonat hinweg stetiger.

Auffällige Ergebnisse brachte ein Vergleich der morgendlichen Zeiten, an denen die Maske zum letzten Mal abgelegt wurde (Abb. 6). Während der Behandlung im nCPAP-Modus wurde die Maske im Mittel um $5:18:17 \pm 2:03:34$ Uhr abgelegt, während sich unter AutoSet mit $5:50:27 \pm 1:20:19$ Uhr ein um ca. eine halbe Stunde späterer Zeitpunkt fand. Bezüglich der mittleren Zeiten des ersten Maskenanlegens zur Nacht zeigte sich kein Unterschied zwischen nCPAP-Modus ($23:32:45 \pm 2:33:51$ Uhr) und AutoSet-Modus ($23:36:47 \pm 2:15:03$ Uhr).

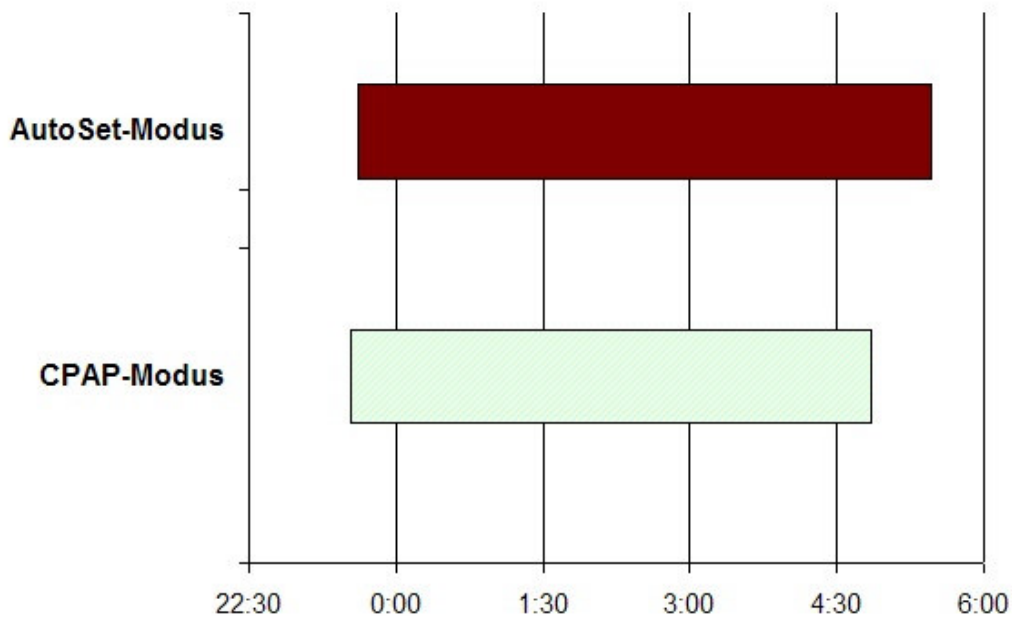


Abb. 6: Mittlere Zeitpunkte des An- und Ablegens der Maske aller Patienten im AutoSet- und nCPAP-Modus

Aufgrund der Randomisierung erfolgte die Behandlung im ersten Monat für 16 Patienten im AutoSet-Modus und für 14 Patienten im nCPAP-Modus. Vor Studienbeginn wies die Gruppe der Patienten, denen zuerst der AutoSet-Modus zugewiesen wurde, mit durchschnittlich 1,0 h/d eine geringere Nutzung im Vergleich zu den Patienten, die zuerst nCPAP gebrauchten (1,33h/d), auf. Innerhalb der Studie zeigte die Gruppe der zuerst AutoSet anwendenden Patienten unter beiden Therapieformen ebenfalls geringere Nutzungszeiten im Vergleich zu den Patienten, die zuerst nCPAP gebrauchten. Der relative Unterschied der Betriebszeiten beider Gruppen vor der Studie (75%) trat in ähnlichem Ausmaß auch unter beiden Therapieformen auf (78,6% im CPAP-Modus bzw. 79,9% unter AutoSet) und deutet auf eine gute Reliabilität des Ergebnisses unter den randomisierten Gruppen hin (Tab. 5).

Randomisierungsgruppe	Anzahl der Patienten	Nutzung vor Studie (h/d)	Nutzung im nCPAP-Modus (h/d)	Nutzung im AutoSet-Modus (h/d)
erst AutoSet	16	1,00	3,41	3,85
erst nCPAP	14	1,33	4,33	4,82

Tab. 5: Verhältnismäßige Ähnlichkeit in der Steigerung der Nutzungszeiten in den beiden randomisierten Gruppen

Eine signifikante Interaktion zwischen den Nutzungszeiten unter den beiden Therapieformen (AutoSet oder nCPAP) und dem Zeitpunkt der Behandlung (erster oder zweiter Monat) konnte somit widerlegt werden. Anzeichen für einen Reihenfolgeeffekt wurden zusätzlich statistisch ausgeschlossen.

3.2 Apnoe-Hypopnoe-Index

Bei den in die Studie eingeschlossen Patienten fand sich in der diagnostischen Nacht vor Einleitung einer nCPAP ein mittlerer AHI von $45,5 \pm 26,5/h$. In der Kontrollnacht vor der Studie lag der Apnoe-Hypopnoe-Index unter der bisherigen nCPAP-Therapie noch bei vier Patienten über den geforderten 10/h, so dass die Druckeinstellung optimiert werden musste. Diese Patienten wurden daraufhin nochmals kontrolliert und mit adäquater Einstellung in die Studie eingeschlossen. Vor Einschluss in die Studie zeigte sich dadurch unter der optimierten bisherigen nCPAP-Therapie ein mittlerer AHI von $2,2 \pm 2,7 /h$.

Auch innerhalb der Studie konnte eine deutliche Reduktion des AHI, der hier direkt vom AutoSet – Gerät gemessen wurde, erreicht werden. Im nCPAP-Modus betrug der AHI im Mittel $7,7 \pm 4,0 /h$. Im AutoSet-Modus fand sich ein geringfügig höherer Wert von $8,2 \pm 4,8 /h$ ($p=0,32$; Abb. 7).

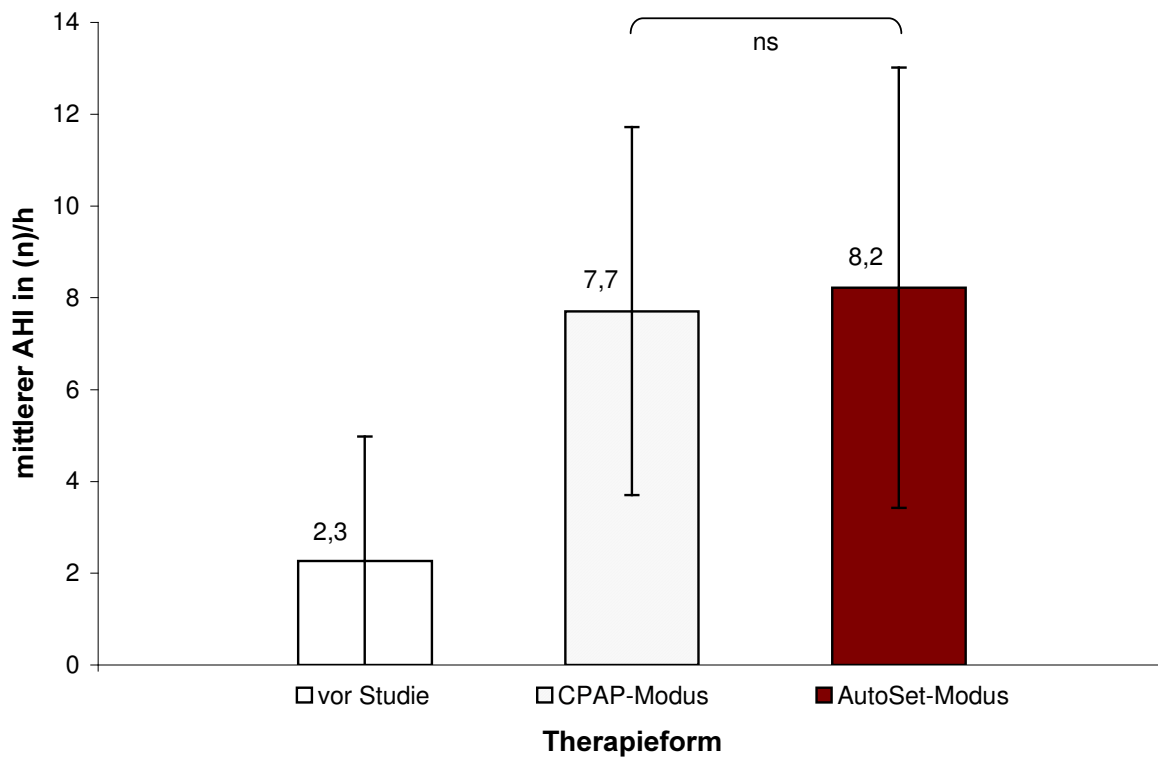


Abb. 7: Mittelwerte des Apnoe-Hypopnoe-Index aller Patienten in der Nacht vor der Studie sowie Mittelwerte der mittleren AHI unter beiden Therapiemodi (ns = nicht signifikant)

3.3 Behandlungsdruck

In der bisherigen Anwendung der häuslichen nCPAP-Therapie zeigte sich eine mittlere Druckeinstellung von $8,6 \pm 1,7$ cm H₂O. Eine Optimierung des bisherigen nCPAP-Niveaus zu Studienbeginn wurde bei fünf Patienten durchgeführt, die etwa gleichmäßig auf die Reihenfolge der Therapieformen randomisiert waren. Hierbei wurde der Druck gegenüber dem bisherigen Druck bei zwei Patienten um jeweils 1 cm H₂O und bei zwei Patienten um je 2 cm H₂O erhöht. Bei einem Patienten konnte der Druck vor Studienbeginn unter weiterhin suffizienter Einstellung um 2 cm H₂O gesenkt werden.

Das mittlere Druckniveau im nCPAP-Modus betrug $8,7 \pm 1,7$ cm H₂O. Im AutoSet-Modus lag der mittlere Druck mit einem Wert von $7,7 \pm 2,2$ cm H₂O niedriger als im nCPAP-Modus. Dieser Unterschied erreichte auch statistische Signifikanz ($p < 0,05$; Abb. 8).

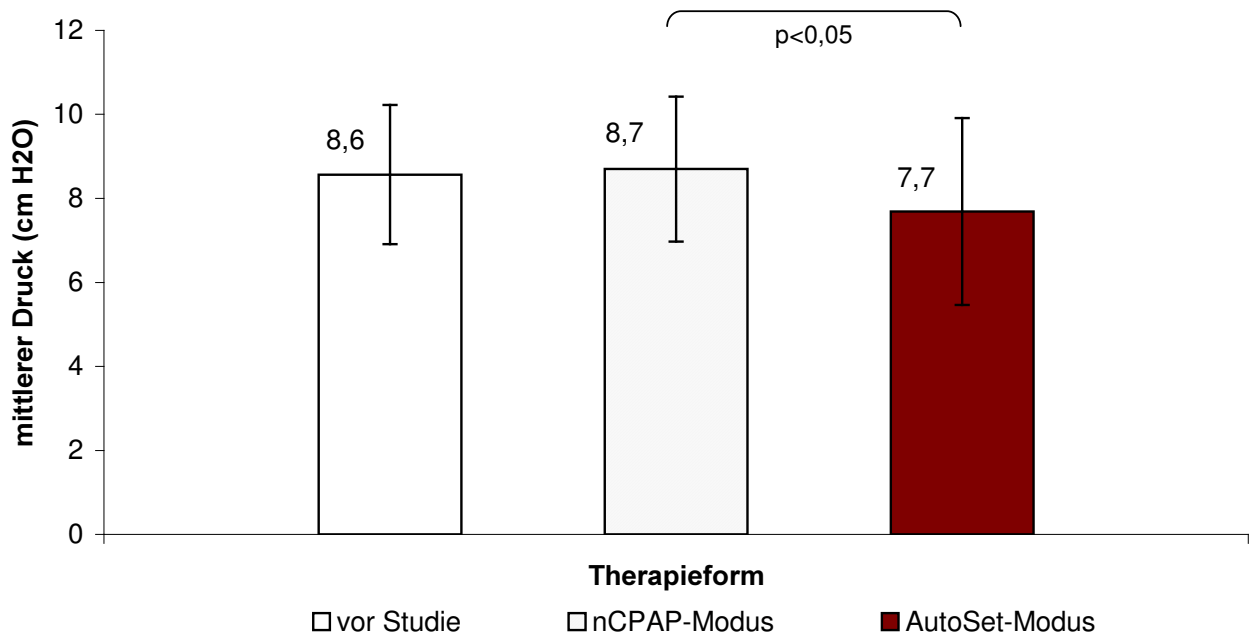


Abb. 8: Mittelwerte der Behandlungsdrücke aller Patienten vor der Studie sowie unter beiden Therapiemodi

Da der Druck während des AutoSet-Monats kontinuierlich an die Bedürfnisse des Patienten angepasst wurde, ließ sich eine mittlere Nacht-zu-Nacht-Variabilität ermitteln. Dabei fand sich eine mittlere Standardabweichung der täglichen Druckeinstellungen von $1,10 \pm 0,6$ cm H₂O.

Die von uns gefundenen Ergebnisse ließen weder auf eine Korrelation zwischen der Nutzungszeit und der Höhe des Behandlungsdrucks ($r=-0,1$; $p=0,7$) noch zwischen der Nutzungszeit und der Nacht-zu-Nacht-Variabilität des Druckes unter AutoSet ($r=-0,1$; $p=0,5$) schließen.

3.4 Subjektive Beurteilung

Auf die Frage nach der vergleichenden Gesamtbeurteilung der beiden Therapiemonate empfanden 13 Patienten den zweiten Therapiemonat als angenehmer. 10 Patienten beurteilten den ersten Monat besser und 7 Patienten äußerten keine Präferenz (Tab. 6). Insgesamt gaben damit 18 (60%) Patienten in ihrer subjektiven Einschätzung der Therapie im AutoSet-Modus den Vorzug, während 5 (16,7%) Patienten den Monat im nCPAP-Modus besser beurteilten. 7 (23,3%) Patienten empfanden keinen Unterschied zwischen den beiden Therapiemodi (Abb. 9). Von den 5 Patienten, die nCPAP bevorzugten, war nur einer zuerst dem nCPAP-Modus zugelost worden (Tab. 6).

Patienten	Monat	Therapieform
1	2.	AutoSet
2	2.	CPAP
3	1.	AutoSet
4	1.	AutoSet
5	2.	CPAP
6	2.	AutoSet
7	1.	CPAP
8	gleich	gleich
9	2.	AutoSet
10	2.	CPAP
11	2.	AutoSet
12	gleich	gleich
13	1.	AutoSet
14	gleich	gleich
15	gleich	gleich

Patienten	Monat	Therapieform
16	gleich	gleich
17	1.	AutoSet
18	1.	AutoSet
19	2.	CPAP
20	1.	AutoSet
21	2.	AutoSet
22	gleich	gleich
23	gleich	gleich
24	1.	AutoSet
25	2.	AutoSet
26	1.	AutoSet
27	2.	AutoSet
28	1.	AutoSet
29	2.	AutoSet
30	2.	AutoSet

Tab. 6: Abschließende Beurteilung über die Präferenz der Therapiemonate und Aufschlüsselung der zugehörigen Therapieform für jeden einzelnen Patienten

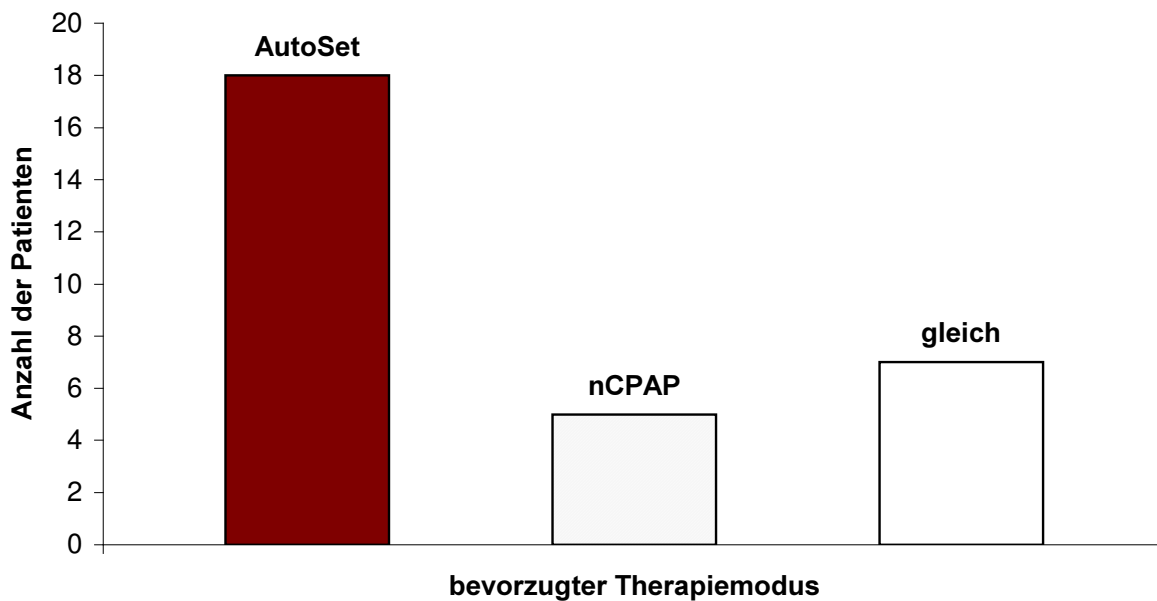


Abb. 9: Verteilung der Präferenz des jeweiligen Therapiemonates nach Aufschlüsselung zur zugehörigen Therapieform

Im Vergleich der Werte der Epworth-Schläfrigkeits-Skala (ESS) deutete sich im Trend eine Abnahme der Tagesmüdigkeit unter beiden Therapieformen an. Während die Summe der Items vor Beginn der Studie im Median einen Wert von 9,5 erreichte, wurde sowohl unter Therapie im CPAP-Modus als auch im AutoSet-Modus eine Abnahme auf einen medianen Summenwert von 8 beobachtet ($p=0,1$).

Bezüglich der im Fragebogen erhobenen Merkmale über den subjektiven Vergleich der Behandlungsqualität zeigten sich kaum nennenswerte Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen und auch zwischen der Zeit vor und während der Studie. Die Mediane der einzelnen Antworten stimmten in 12 der 15 multiple choice - Fragen überein (Tab. 7).

	vor Studie	AutoSet	CPAP
ESS			
Mediane			
ESS (Summe der Einzelantworten)	9,5	8	8
FRAGEBOGEN			
<i>Fragen zur Therapiebeurteilung</i>			
Welchen Einfluss hat die Durchführung der CPAP-Therapie auf Ihr Befinden?	verbessert	verbessert	verbessert
Wie ist Ihre Schlafqualität?	mittel	gut	gut
Wie beurteilen Sie das CPAP-Gerät?	gut	gut	gut
Wie empfinden Sie das Geräusch des CPAP-Gerätes?	neutral	neutral	neutral
Wie dichtet Ihre Nasenmaske ab?	gut	gut	gut
Fühlt sich Ihr Partner durch die nCPAP-Behandlung gestört?	wenig	wenig	Wenig
<i>Fragen zu den Nebenwirkungen</i>			
Fühlen Sie sich durch die Druckluft, die das Gerät erzeugt, beeinträchtigt?	etwas	wenig	wenig
Bestehen Druckstellen durch die Nasenmaske?	etwas	etwas	etwas
Haben Sie nachts oder morgens beim Aufwachen einen trockenen Rachen?	manchmal	manchmal	manchmal
Haben Sie nachts oder beim Aufstehen eine verstopfte Nase?	manchmal	manchmal	manchmal
Leiden Sie unter Kopfschmerzen?	selten	selten	selten
Leiden Sie unter Husten?	selten	selten	selten
Leiden Sie vermehrt unter Erkältungen?	manchmal	manchmal	manchmal
Haben Sie Druckgefühle auf den Ohren?	selten	selten	selten
Leiden Sie unter Bindehautentzündung?	selten	selten	nie
Mittelwerte			
Wie viele Stunden pro Nacht führen Sie durchschnittlich die nCPAP-Therapie durch? <small>(h/d)</small>	5,0 ± 2,3	5,8 ± 1,3	5,3 ± 1,6

Tab. 7: Mediane der Epworth-Schläfrigkeitsskala und der im Fragebogen erhobenen Merkmale zu Therapiebeurteilung und Nebenwirkungen bzw. Mittelwerte der subjektiv angegebenen Nutzungszeit zu den Zeitpunkten vor und nach den Therapiemonaten

Im Fragenblock über die allgemeine Therapiebewertung fand sich ein Unterschied im Median bei der Frage nach der Schlafqualität, die in den beiden Studienmonaten besser beurteilt wurde. Ein dreiseitiger Rangreihentest zeigte dafür keine statistische Signifikanz ($p > 0,6$).

Der Unterschied in der Frage nach dem Geräusch des Gerätes erreichte trotz übereinstimmender Mediane anhand des Rangreihentestes statistische Signifikanz. So wurde das Geräusch vor der Studie als eher unangenehm empfunden, während innerhalb beider Studienmonate eine deutlich angenehmere Empfindung geäußert wurde ($p < 0,001$). Zwischen den beiden Studienmonaten zeigte sich kein Unterschied ($p = 1$).

Im Fragenblock über die Nebenwirkungen ergab sich bei zwei Fragen eine bessere Bewertung des AutoSet- und des nCPAP-Modus bzw. des nCPAP-Modus allein. Demnach fühlten sich Patienten dem Median zufolge vor der Studie „etwas“ und in beiden Therapiemonaten nur „wenig“ durch die Druckluft, die das Gerät erzeugt, beeinträchtigt ($p = 0,4$). Bindehautentzündungen traten folglich der Antworten im Fragebogen vor der Studie und unter dem AutoSet-Modus „selten“ auf, während für den CPAP-Modus im Median „nie“ angegeben wurde. Dieser Unterschied wurde nicht bei der dreiseitigen Prüfung, aber im Vergleich der beiden Studienmonate signifikant ($p = 0,1$ bzw. $p < 0,05$).

In den subjektiven Angaben über die Nutzungszeit deutete sich ein Unterschied zwischen beiden Therapieformen an. Aus dem Mittelwert der subjektiv angegebenen durchschnittlichen Nutzung wurde deutlich, dass die Patienten unter dem AutoSet-Modus ($5,8 \pm 1,3$ h/d) ca. ein halbe Stunde länger als unter dem CPAP-Modus ($5,3 \pm 1,6$ h/d) und unter beiden Therapieformen länger als vor der Teilnahme an der Studie ($5,0 \pm 2,3$ h/d) schliefen ($p = 0,05$).

4. Diskussion

4.1 Diskussion der Methode

Das Ziel der hier vorgestellten Studie war es, den Effekt des AutoSet T[®] auf die Compliance bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe, die die nCPAP-Therapie bisher nicht ausreichend nutzten, zu überprüfen. Als Methode für diese Untersuchung wurde eine prospektive, randomisierte und einfach blinde cross-over Studie gewählt. Die Nutzungszeit im AutoSet-Modus im Vergleich zu konventionellem nCPAP wurde als Hauptzielkriterium festgelegt. Weiterhin wurde die Therapieeffektivität anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index kontrolliert und der mittlere Maskendruck verglichen. Das Auftreten von Nebenwirkungen, die Schlafqualität und die Zufriedenheit der Patienten sowie eine abschließende Beurteilung wurden anhand eines Fragebogen aus den subjektiven Angaben der Patienten ermittelt.

Die von uns gewählte Fragestellung beinhaltete besondere Relevanz, da in der Literatur schon mehrfach die kontrollierte Überprüfung von Maßnahmen, die die Compliance von Patienten mit eingeschränkter Therapienutzung verbessern könnten, gefordert wurde (Reeves-Hoche 1994, Levy 2001). Ein aktueller Cochrane Database Review über die Effektivität verschiedener Methoden zur Steigerung der Compliance umfasste bereits Studien über den Einsatz von AutoCPAP, BiPAP, vom Patienten selbst eingestelltem nCPAP, Warmluftbefeuchtern sowie Informations- und Gesprächsinterventionen (Hanniffa 2004).

Wir überprüften hier den Effekt des AutoSet T[®], da der Anwendung von AutoCPAP unter den genannten Maßnahmen zur Steigerung der Compliance eine große Bedeutung zukommt. Schon bei der Entwicklung des Auto Set wurde von einer Hilfe in der Anwendung und von einer Reduktion des mittleren Druckniveaus ausgegangen (Berthon-Jones 1993). Ein auf eine erhöhte Nutzung von AutoCPAP hindeutendes Argument bestand in dem vermuteten höheren Tragekomfort und der Reduktion druckvermittelter Nebenwirkungen unter dieser Form der nächtlichen Beatmungstherapie. Während der folgenden klinischen Erprobung und Anwendung wurden zahlreiche Überlegungen angestellt, um Kriterien einer Patientengruppe, die am ehesten von AutoCPAP profitieren würde, zu definieren. Eine hohe Variabilität des nCPAP-Niveaus über die Nacht hinweg, ein hoher erforderlicher Beatmungsdruck und eine schlechte Compliance mit der

nCPAP-Therapie stellten dabei Hauptmerkmale dar (Teschler 1998; Series 2000; Rodenstein 2000; Levy 2001; Massie 2003). Die Überprüfung des Effektes des AutoSet auf die Compliance anhand einer kontrollierten klinischen Studie leuchtet in ihrer wissenschaftlichen Relevanz daher unmittelbar ein. Aufgrund früherer Untersuchungen über die Unterschiedlichkeit verschiedener AutoCPAP-Geräte (Stammnitz 2004) sollte beachtet werden, dass sich die hier dargestellten Ergebnisse nicht ohne weitere Prüfung auf andere Fabrikate übertragen lassen.

Erstmals wurde hier eine Studie über ein automatisch-adjustierendes nCPAP-Gerät an Patienten mit eingeschränkter Compliance unter nCPAP-Therapie durchgeführt. Dass die Verminderung der Compliance in einzelnen Patientenkollektiven besonders deutlich auftritt, belegen bereits frühere Studien, die in der Gesamtheit der nCPAP-Patienten distinkte Gruppen von regelmäßigen („consistent“) und zeitweiligen („intermittent“) Anwendern ausmachten (Weaver 1997). In bisher veröffentlichten Compliance-Studien wurden allerdings ausschließlich Patienten aufgenommen, die die nCPAP-Therapie entweder noch nicht vorher angewendet hatten oder einem unselektierten, von der bisherigen Nutzung unabhängigen Querschnitt entstammten (Zozula 2001). Dementsprechend waren kumulierte Ergebnisse über die Anwendungsdauer von AutoCPAP entweder uneindeutig oder zeigten nur eine geringe Steigerung der Compliance an (Haniffa 2004). Eine Überprüfung des Effektes von AutoCPAP und von anderen Compliance-steigernden Maßnahmen an Patienten mit einer eingeschränkten Nutzung der bisherigen nCPAP-Therapie wurde schon mehrfach in der Literatur gefordert (Berry 2002, Haniffa 2004).

Das von uns verwendete Kriterium für Non-Compliance als eine Betriebsstundenzahl von weniger als 4/d wurde erstmals von Kribbs et al. in der ersten Studie mit objektiver Messung der nCPAP-Compliance postuliert und später übereinstimmend auch in andern Studien als Definition von Compliance zitiert (Kribbs 1993; Meslier 1998; Pepin 1999; Sin 2002). Andere Arbeitsgruppen schlagen zum Teil noch weiter gefasste Werte von 4,5 oder 5 h/d vor, die jedoch den durchschnittlichen Nutzungszeiten aller Patienten sehr nahe kommen (Zozula 2001; Meurice 1994). Studien über die Anwendung von nCPAP belegen eine Korrelation der Nutzungszeit bzw. der Therapieeffektivität mit der Abnahme von Tagesschläfrigkeit und der Verbesserung von körperlicher und geistiger Leistungsfähigkeit (Stradling 2000; McFadyen 2001) sowie der Reduktion von kardio-

vaskulärer Komorbidität (Becker 2003, Marin 2005) und sogar der Mortalität (Campos-Rodriguez 2005). Das Auftreten dieser Effekte lässt sich jedoch in einigen dieser Studien schon bei relativ geringer nCPAP-Anwendung von wenigen Stunden pro Nacht nachweisen (3,7 h/d, Engleman 1998), so dass anhand objektiv messbarer Therapieeffekte bis dato kein genaueres Kriterium für die Compliance aufzustellen war. Weitere Studien sollten objektive und klar diskriminierende Parameter über die klinischen Auswirkungen einer ausreichenden bzw. reduzierten Compliance ermitteln, um Kriterien für Non-Compliance genauer zu definieren und noch exaktere Aussagen über die Effektivität der nCPAP-Therapie zu ermöglichen. Auch der klinische Nutzen von Maßnahmen, die zu einer Steigerung der Compliance beitragen, könnte dann exakter abgeschätzt werden (Stepnowsky 2003). Das von uns verwendete Kriterium einer bisherigen Nutzung von durchschnittlich weniger als 4h/d scheint aber der gängigen Unterscheidung zwischen nCPAP-Anwendern mit einer regelhaften bzw. einer reduzierten Compliance zu entsprechen.

Die anhand dieses Merkmals in die Studie aufgenommenen Patienten rekrutierten sich unselektiert aus regelmäßigen Routinekontrollen in der Schlafmedizinischen Ambulanz der Philipps-Universität Marburg. Weitere Ein- oder Ausschlusskriterien wurden bewusst gering gehalten, um einen breiten und repräsentativen Querschnitt der Gesamtpatienten zu erhalten. Die bei den 30 auswertbaren Patienten gefundenen anthropometrischen Daten und die Ausprägung der OSA spiegeln eine durchschnittliche Kohorte von Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe wider und ermöglichen somit einen guten Schluss auf die Grundgesamtheit der Patienten unter nCPAP-Therapie.

Das Studienkonzept wurde von der Ethik-Kommission der Philipps-Universität genehmigt und kann daher als ethisch vertretbar und für die Studienpatienten zumutbar angesehen werden.

Das verwendete cross-over Design gewährleistete die maximale Vergleichbarkeit der Patientengruppen, während die Randomisierung die Minimierung von zeitlichen Reihenfolgeeffekten sicherstellte. Beide Kriterien wurden in Anlehnung an bisherige Compliance-Studien mit AutoCPAP gewählt (Teschler 2000; Hudgel 2000; d'Ortho 2000). Aufgrund eines fehlenden Reihenfolgeeffektes in den Ergebnissen konnte ausge-

geschlossen werden, dass das cross-over Design einen Einfluss auf die höhere Nutzungszeit im AutoSet-Modus hatte.

Die Tatsache, dass die Patienten nicht über die Abfolge der Therapieformen informiert wurden (einfache Verblindung), reduzierte das Risiko der bewussten Einflussnahme auf die Zielgrößen. Allerdings war den Patienten die nCPAP-Beatmung nicht unbekannt, und somit bestand die Möglichkeit, dass die Patienten während der Studienmonate ihre eigene Einschätzung über den jeweils aktuellen Therapiemodus bildeten. Diese Einschätzung blieb jedoch Spekulation und konnte nicht von den Patienten selbst verifiziert werden. Ein prinzipiell wünschenswertes Nichtwissen des Arztes über die Reihenfolge der Therapieformen (doppelte Verblindung) erschien aufgrund dessen geringer Einflussmöglichkeiten bei der Heimbeatmung nicht notwendig.

Unser Studienkonzept sah vor, dass initial allen Patienten eine Optimierung der bisherigen Therapie unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen angeboten wurde. Die intensivierte Betreuung, die aufklärenden Gespräche, die Überprüfung des Maskensitzes und die eventuelle Verordnung von Nasensalbe oder Warmluftbefeuchtern stellten dabei genauso wie die individuelle Studienmotivation oder die möglicherweise bessere Qualität des AutoSet T[®] gegenüber dem patienteneigenen Gerät potentiell compliancesteigernde Einflussgrößen dar, die allerdings innerhalb der Studie nicht variierten und somit methodisch keine Störfaktoren bildeten.

Als Studienzeitraum wurde jeweils ein Monat unter den beiden Therapieformen festgelegt und mit der tatsächlich gefundener Dauer von $31,6 \pm 2,8$ Tagen unter Behandlung im nCPAP-Modus und $31,9 \pm 4,2$ Tagen unter Behandlung im AutoSet-Modus ausreichend genau erreicht. Die Bedeutung des ersten Monats unter Beatmungstherapie für die spätere Compliance wurde in vergangenen Studien klar herausgearbeitet. So zeigte die bereits zitierte Studie von Kribbs et al. eine hohe Reliabilität der Vorhersage für die Nutzung der nächsten drei Monaten anhand der Nutzungszeiten und der Nutzungsfrequenz während des ersten Monats (Kribbs 1993). Diese Ergebnisse wurden durch europäische Studien, die die nCPAP-Compliance über mehrere Monate und Jahre evaluierten, auch für längere Zeiträume bestätigt (McArdle 1999; Pepin 1999). Außerdem zeigte die genannte amerikanische Arbeitsgruppe, dass bei Patienten mit reduzierter Compliance neben der Verkürzung der nächtlichen Anwendung auch das tageweise Auslassen

der Heimbeatmung bereits in den ersten Tagen nach Therapiebeginn auftritt (Weaver 1997). Der in der vorliegenden Studie gewählte Beobachtungszeitraum von jeweils einem Monat kann daher als repräsentativ für eine Vorhersage über die Langzeitcompliance angesehen werden, wenngleich auch eine Überprüfung der dargestellten Ergebnisse nach mehreren Monaten und Jahren wünschenswert bleibt.

Die Aufzeichnungen der Nutzungszeit, des Behandlungsdrucks und des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) wurden automatisch durch das AutoSet T[®] vorgenommen. Die Überprüfung der Messgenauigkeit des Gerätes war nicht Gegenstand dieser Untersuchung, sondern erfolgte bereits in verschiedenen Studien in der Vergangenheit (siehe Kapitel 1.4). Dabei wurde trotz einer guten Korrelation des vom AutoSet und unter Polysomnographie gemessenen AHI festgestellt, dass das AutoSet die Anzahl der Hypopnoen eher überschätzt. Erklärbar wird dies am ehesten dadurch, dass durch das AutoSet Sauerstoffsättigungen oder Arousal als weitere Kriterien der Hypopnoe nicht ergänzend zu Schnarchen und Atemfluss erfasst werden können (Bradley 1995; Kiely 1996; Gugger 1997). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse innerhalb der beiden Studienmonaten wurde allerdings durch die Verwendung von ein und demselben Beatmungsgerät für jeden einzelnen Patienten gewährleistet. Die Ausgangswerte der ambulanten Kontrollnacht wurden durch Messungen nach standardisierten Methoden in einem von der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) akkreditierten Schlaflabor erhoben bzw. ausgewertet (Penzel 2000).

Der in der Studie mitgeführte Fragebogen sollte eine grobe Abschätzung der subjektiven Beurteilung der Therapie und der Tagesmüdigkeit ermöglichen. Schon vor Studienbeginn hatten sich die Patienten eine Meinung über die nCPAP-Therapie gebildet und gaben als Hauptproblem in Übereinstimmung mit systematischen Studien über nCPAP-Nebenwirkungen am häufigsten Nasenatmungsprobleme (bei uns 26,7%), Maskenprobleme (bei uns 23,3%) sowie trockene Schleimhäute oder Druckprobleme (bei uns je 13,3%) an (Janson 2000; Meurice 1994). Da die Probleme und Nebenwirkungen der bisherigen Therapie in der Studienpopulation allerdings deutlich variierten, erscheint es denkbar, dass geringe, während der Studienzeit auftretende Effekte, die für den einzelnen Patienten eine große individuelle Bedeutung haben mochten, nicht anhand des Fragebogen aus dem Median der Antworten herausgearbeitet werden konnten. Der von uns verwendete Fragebogen wird seit Jahren in der klinischen Routine und für Studien unse-

rer Arbeitsgruppe eingesetzt. Dennoch hätte im Rahmen dieser Studie eine eher individuelle Überprüfung des jeweiligen Hauptproblems mit Hilfe von offenen Fragen deutlichere Ergebnisse bewirken können. Auch eine von der Studie losgelöste Beurteilung der Häufigkeit von Nebenwirkungen unter der einen oder andern Therapieform ist anhand der erhobenen Daten nicht möglich. In weiteren Studien ist die Evaluation des hier gezeigten Therapieeffektes mittels gängiger Fragebögen über die Lebensqualität wünschenswert.

Abschließend ist festzustellen, dass die vorliegende Studie über den Effekt des AutoSet auf die Compliance von Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe eine klinisch relevante Frage zum Gegensand hatte, die sich nahtlos in die aktuelle Thematik schlafmedizinischer Diskussionen einfügt. Die Studie wurde in Anlehnung an bisher veröffentlichte Arbeiten mit großer methodologischer Sorgfalt geplant und nach standardisierten Richtlinien durchgeführt. Die von uns gewählte Methodik einer randomisierten cross-over Studie erlaubte trotz der nur einfachen Verblindung und der relativ kurzen Studiendauer eine eindeutige Beantwortung der gestellten Fragen unter Gewährleistung eines guten Evidenzniveaus.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Trotz der eindeutigen Effektivität der nCPAP-Therapie in der Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe bleibt die allgemeine Compliance bei einem Teil der Patienten deutlich eingeschränkt, da die Anwendung der Therapie als zeitlich und materiell aufwändig betrachtet wird und vielfach leichte Nebenwirkungen auftreten. In den letzten Jahren wurde intensiv an alternativen Therapiemöglichkeiten und an einer Verbesserung der nCPAP-Therapie gearbeitet. Bis dato konnten durch Hervorhebung von verhaltensmedizinischen Strategien, Optimierung der chirurgischen Verfahren, Erprobung verschiedener Medikamente und Entwicklung von Protrusionsschienen zur Unterkiefervorverlagerung allenfalls nur geringe Erfolge erzielt werden.

So bleibt die effektive und ausreichende Applikation von nCPAP die Therapie der Wahl zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe. Diesbezüglich deuten Maßnahmen wie eine umfassende Aufklärung und eine intensive Betreuung der Patienten gute Effekte auf die Compliance an. Weiterhin wurden beheizbare Atemluftbefeuchter konzipiert, die das Austrocknen der Schleimhäute und das Auftreten von Rhinitis und Husten reduzieren. Der Maskenkomfort und die Dichtigkeit konnten entscheidend verbessert werden. Auch in bezug auf die Lautstärke gelang eine Optimierung der nCPAP-Geräte durch den Einsatz leiserer und leistungsfähigerer Motoren mit erniedrigter Drehzahl und durch eine bessere Dämmung des Gebläsegeräusches. Aufgrund der deutlichen Reduktion von Größe und Gewicht der Geräte erleichterte sich außerdem das Handling erheblich.

Folglich sind die Hauptergebnisse dieser Studie zum einen in den allgemeinen Kontext bisheriger Studien über die Effektivität und Anwendung von AutoCPAP einzuordnen und zum anderen insbesondere mit anderen Maßnahmen zur Steigerung der nCPAP-Compliance zu vergleichen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie als der ersten Untersuchung an Patienten mit eingeschränkter Nutzung der nCPAP-Therapie in der Vergangenheit zeigen vor diesem Hintergrund eine besondere klinische Relevanz.

4.2.1 Nutzungszeiten

Die vorliegende Studie untersuchte erstmals den Effekt von AutoCPAP auf die Nutzungszeit bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe und einer reduzierten Compliance in der bisherigen nCPAP-Anwendung. Als Hauptergebnis ist dabei auszumachen, dass die Nutzungszeit im AutoSet-Modus ($4,31 \pm 1,8$ h/d) die Nutzungszeit im nCPAP-Modus ($3,84 \pm 2,2$ h/d) signifikant übertrifft ($p < 0,05$).

Eine ähnlich große Zunahme der Nutzungszeit fand sich bereits in einigen anderen Studien über die Anwendung von AutoCPAP. So zeigten Hudgel und Fung in einer randomisierten cross-over Studie über je 12 Wochen eine erhöhte Nutzung des „Virtuoso“ im AutoCPAP-Modus gegenüber der nCPAP-Periode ($6,0 \pm 0,3$ vs. $5,5 \pm 0,3$ Stunden; $p < 0,04$; Hudgel 2000). Auch Meurice et al. belegten die Überlegenheit der Nutzungszeit eines AutoCPAP-Gerätes gegenüber herkömmlichem nCPAP in einer dreiwöchigen Studie mit randomisierten Parallelgruppen ($6,5 \pm 1,0$ vs. $5,1 \pm 1,1$ Stunden; $p = 0,02$; Meurice 1996).

Die Mehrzahl der Studien über die Anwendung von AutoCPAP konnte jedoch die Steigerung der Compliance mit diesem Therapiemodus nicht bestätigen: Ein aktueller Review-Artikel der Cochrane Collaboration über verschiedene Maßnahmen der Compliancesteigerung umfasst 13 zum Teil noch unpublizierte Untersuchungen über den Vergleich von AutoCPAP und konstantem nCPAP und kommt zwar zu dem Schluss, dass ein compliancesteigernder Effekt des AutoCPAP von 15-20 min pro Nacht – besonders in selektierten Patientenkollektiven – nicht ausgeschlossen werden kann (Haniffa 2004). Es ist hier jedoch in der Gesamtheit der parallelen und cross-over Studien mittels eines random effect modellings kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Nutzungszeiten auszumachen.

In bisherigen Studien über den Einsatz von AutoCPAP zeigten D'Ortho et al. beispielsweise in einer randomisierten cross-over Studie über je 2 Monate mit dem „REM + auto“ keinen Unterschied in der Nutzungszeit zwischen AutoCPAP und nCPAP (d'Ortho 2000). In der einzigen Studie über die langfristige Compliance mit dem AutoSet T[®] finden Teschler et al. in einem randomisierten cross-over Design über je 2 Monate mit nur 10 Patienten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen AutoCPAP- und

nCPAP-Nutzung ($6,3 \pm 0,4$ vs. $6,1 \pm 0,5$ h/d; Teschler 2000). Hierbei waren die Nutzungszeiten allerdings mit Werten über 6 Stunden pro Nacht in beiden Therapieformen überdurchschnittlich hoch, so dass eine Steigerung der Compliance nicht unbedingt erwartet werden konnte.

Auch in dem aktuellsten Review der American Academy of Sleep über AutoCPAP bleibt die Frage nach der Evidenz einer höheren Akzeptanz und Nutzung von AutoCPAP letztendlich trotz erwiesener Besserung des AHI und der Schlafstruktur offen (Berry 2002). In beiden erwähnten Übersichtsartikeln wird die Untersuchung von AutoCPAP an spezifischen Gruppen von Patienten mit z.B. positionsabhängigen oder REM-bezogenen Apnoen oder reduzierter Nutzung, wie wir sie in unserer Studie durchgeführt haben, vorgeschlagen.

Die Ursache für die von uns gefundene Zunahme der Nutzungszeit unter AutoSet ist nicht eindeutig zu belegen. Wie auch schon in vorherigen Studien über Geräte mit kontinuierlicher automatischer Drucktitration (Randerath 2001), kann ein höherer Komfort aufgrund der mittleren Druckreduktion unter dieser Therapieform vermutet werden, der offensichtlich bei Patienten mit ungunstigen Erfahrungen mit der herkömmlichen nCPAP-Therapie besonderen Ausdruck findet. Ein derart stark ausgeprägter Effekt in der subjektiven Wahrnehmung der Druckreduktion oder etwaiger anderer technischer Vorteile ließ sich anhand des Fragebogens allerdings nicht ausmachen (siehe 4.2.4).

Interessant erscheint die Frage, ob sich ein bestimmtes Zeitintervall finden lässt, in dem die Erhöhung der Nutzungszeit im AutoSet-Modus bevorzugt oder besonders deutlich auftritt. Denkbar wären hierbei beispielsweise ein früheres abendliches Anlegen bzw. späteres morgendliches Ablegen der Maske, eine höhere Rate von Tagen, an denen die Therapie überhaupt angewendet wurde oder eine insgesamt stetigere Anwendung der Therapieform.

Ein tendenzieller Unterschied fand sich im durchschnittlichen Zeitpunkt des morgendlichen Ablegens der Maske. Bei ähnlichen mittleren Zeitpunkten des ersten Anlegens der Maske am Abend von $23:36:47 \pm 2:15:03$ Uhr im AutoSet- und $23:32:45 \pm 2:33:51$ Uhr im CPAP-Modus, legten die Patienten die Maske während des AutoSet-Monats durchschnittlich an einem um eine halbe Stunde späteren Zeitpunkt ab (unter AutoSet um

5:50:27 \pm 1:20:19 Uhr; unter CPAP um 5:18:17 \pm 2:03:34 Uhr). Eine statistische Signifikanz ließ sich für diese zeitliche Differenz zwar nicht beweisen, aber es fand sich ein deutlicher Trend, dass Patienten den AutoSet-Modus besonders in den frühen Morgenstunden länger anwenden. Schon Pepin et al. deuteten in ihrer großen Compliancestudie an, dass sich die Einschränkung der Compliance besonders in den frühen Morgenstunden bei einer mittleren nCPAP-Beendigung um ca. 4 Uhr und dem Aufwachen zwischen 6 und 7 Uhr ausdrückt (Pepin 1999). In unserer Studie könnte eine besondere Rolle spielen, dass Patienten den AutoSet-Modus mit dessen flexibler Anpassung des Behandlungsdruckes während der morgens vermehrt auftretenden Leichtschlaf- und REM-Schlafphasen, in denen gehäuft Atmungsstörungen zu verzeichnen sind, besser tolerieren als den nCPAP-Modus. Ein klarer Zusammenhang in dieser Richtung sollte in zukünftigen Studien überprüft werden.

Die Auszählung des relativen Anteils der Tage, an denen die Patienten die Therapie innerhalb des jeweiligen Studienmonats tatsächlich anwendeten bzw. ausließen, ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapieformen ($p=0,08$), wenngleich der Anteil der Nutzungstage an den Gesamttagen im jeweiligen Therapiemodus mit $79,8 \pm 20,5\%$ während des AutoSet-Monats tatsächlich höher war als unter nCPAP mit $73,5 \pm 26,7\%$.

Es fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Nacht-zu-Nachtvariabilität der Nutzungszeiten, die sich in dem mittleren Variationskoeffizienten aller Patienten ausdrückt. So zeigte sich, dass die Studienpatienten die Therapie im AutoSet-Modus stetiger anwendeten als unter konstantem nCPAP ($65,0\% \pm 41,3\%$ vs. $88,9\% \pm 79,8\%$; $p<0,05$). Dieses Ergebnis stimmt mit einer Studie von Weaver et al. überein, die anhand einer Korrelation belegt, dass Patienten mit einer eingeschränkten Compliance die nCPAP-Therapie auch häufiger über Nächte ganz auslassen und somit eine höhere Nacht-zu-Nachtvariabilität aufweisen (Weaver 1997). Dieser Effekt führt zu einer deutlichen Verminderung der Nutzungszeit und kann zumindest teilweise die von uns gefundene Differenz unter beiden Therapieformen erklären.

Der hier vorgelegten Studie ist durch die Untersuchung der unmittelbar betroffenen Zielgruppe von Patienten mit eingeschränkter Compliance besondere Relevanz beizumessen. In der bislang einzigen Untersuchung von AutoCPAP an einem selektier-

ten Patientenkollektiv fanden Massie et al. eine um 35 min/d ($p=0,005$) höhere Anwendung des AutoSet-Modus gegenüber konstantem nCPAP bei 44 Patienten, die Beatmungsdrücke über 10 cm H₂O zur suffizienten Behandlung der OSA benötigen (Massie 2003). Ergänzend und vergleichbar zu diesen Ergebnissen, bestätigt unsere Studie das Vorhandensein von Untergruppen von Patienten, die von einer automatischen nCPAP-Anpassung profitieren können, und erweitert dieses Spektrum beträchtlich.

Die genaue Definition dieser Untergruppe von Patienten, deren Compliance als nicht ausreichend einzustufen ist, fällt anhand der derzeitigen Studienlage schwer. Wie in der Diskussion der Methode bereits ausgeführt, findet sich bis dato keine einheitliches Kriterium für Compliance in der Literatur. Das von uns gewählte Kriterium einer bisherigen Nutzungszeit von < 4 h/d wurde jedoch in Übereinstimmung mit bisherigen Studien gewählt (s. 4.1). In einem aktuellen Review der American Academy of Sleep belegen die eingeschlossenen Studien eine Compliance zwischen 3 und 7 h/d mit einem Trend in den unteren Bereich (Gay 2006). Selbst wenn gängigen Einschätzungen zufolge ein Anteil von 65-75% der Patienten als regelmäßige Nutzer der nCPAP-Therapie einzustufen sind, erscheint der verbleibende Anteil der Patienten mit einer eingeschränkten Compliance erheblich.

Eine Compliancesteigerung bei diesen Patienten ist im Sinne einer erfolgreichen Behandlung der OSA und einer Prävention von deren assoziierten Erkrankungen klinisch höchst erstrebenswert. Diese Forderung stützt sich zum einen auf das Argument, dass in einigen Studien die Abnahme der Tagesmüdigkeit und die Steigerung der psychosozialen Funktionen mit der Nutzungszeit korrelieren (Stradling 2000; McFadyen 2001) und zumindest schon ab einer effektiven Anwendung von wenigstens 3,4 h/d nachweisbar sind (Engleman 1994). Die klinische Bedeutung einer Erhöhung der Nutzungszeit orientiert sich bis dato an Werten dieser Größenordnung, wird aber in anderen Artikeln offen hinterfragt (Stepnowsky 2003).

Zum anderen belegen neurophysiologische Untersuchungen, dass bei Patienten mit OSA die sympathische Hyperaktivität (ausgedrückt durch die Aktivität sympathischer Nerven im Peroneusgebiet) ab einer Nutzung von $> 4,5$ h/d abnimmt und negativ zur nCPAP-Anwendungsdauer korreliert (Waradekar 1996).

Damit einhergehend zeigen aktuellere klinische Studien einen deutlichen Zusammenhang zwischen effektiver nCPAP-Anwendung und der Reduktion von kardiovaskulärer Komorbidität: Becker et al. belegen eine anwendungsbezogene Senkung der arteriellen Hypertonie, die bei einer suffizienten nCPAP-Therapie mit einer Reduktion des AHI um 95%, aber nicht mittels subtherapeutischem nCPAP mit einer Reduktion des AHI um 50% auftrat (Becker 2003). Campos-Rodriguez et al. zeigen in einer Kohortenstudie bezüglich der Mortalität, dass die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit OSA mit einer Compliance von < 1 h/d gegenüber den Gruppen mit einer Anwendungsdauer von > 6 h/d bzw. zwischen 1 und 6 h/d signifikant vermindert ist (Campos-Rodriguez 2005).

Der klinische Nutzen einer Compliancesteigerung allgemein wie auch für die in dieser Studie dargestellte Verbesserung der Nutzungszeit sollte konsequent mittels objektiver Tests überprüft werden. Einschlaf-, Konzentrations- und Leistungstest sowie vegetative Parameter könnten hier als Methoden zur Evaluation des tatsächlichen Therapieerfolges eingesetzt werden. Zur Validierung der Beziehung zwischen Compliancesteigerung und Minimierung der mit der Schlafapnoe-assoziierten kardiovaskulären Komorbidität und Mortalität erscheinen langfristige Kohortenstudien sinnvoll.

Beachtenswert ist die Tatsache, dass die Patienten mit einer bisherigen Nutzungszeit von $1,2 \pm 1,0$ h/d während der Studienteilnahme insbesondere durch Anwendung des Auto-Set-Modus das von uns geforderte Kriterium für eine ausreichende Compliance von > 4 h/d wieder erfüllten und nunmehr annähernd die in einigen Studien gefundenen Nutzungszeiten für den Durchschnitt aller Patienten unter nCPAP-Therapie erreichten (Kribbs 1993; Reeves-Hoche 1994). Allerdings nahm auch im nCPAP-Modus die Nutzungszeit deutlich zu. Mögliche Ursachen für diese überraschend deutliche Erhöhung der Compliance innerhalb beider Studienmonate sind vielfältig. Eine besonders motivierender Effekt kann allein durch die bewusste Studienteilnahme beim einzelnen Patienten auftreten (Hawthorne-Effekt). Ein wahrnehmbarer Qualitätsunterschied besonders in der Lautstärke des Studiengerätes kann anhand des mitgeführten Fragebogens belegt werden. Von größerer Bedeutung war wahrscheinlich die Optimierung der Therapie bei Einschluss in die Studie, bei der die individuell beklagten Nebenwirkungen berücksichtigt wurden. Gegebenenfalls wurde der Maskensitz überprüft und die Patienten erhielten Nasenpflegemittel oder zusätzliche Ausrüstungsgegenstände wie beispielsweise neue Maskenkissen oder Warmluftbefeuchter. Da nach einer Fall-Kontroll-Studie von Janson

et al. die Hauptprobleme unter nCPAP-Therapie im Bereich der Nase und des Pharynx auftreten (Janson 2000), erscheinen diese Maßnahmen äußerst effektiv und deren compliancesteigernde Effekte konnten bereits in früheren Studien belegt werden. Beispielsweise fanden Massie et al. in einem randomisierten cross-over Design eine mittlere Nutzung von $4,9 \pm 2,2$ h/d ohne Warmluftbefeuchter und von $5,5 \pm 2,1$ h/d mit Warmluftbefeuchter über einen Zeitraum von je drei Wochen hinweg ($p=0,008$; Massie 1999). Dieser Unterschied von ca. 0,6 Stunden ähnelt der von uns mit dem AutoSet gefundenen Steigerung von ca. einer halben Stunde. Durch die hier durchgeführte Selektion der Patienten anhand der Nutzungszeit ist die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit weiteren Studien, die Maßnahmen zur Steigerung der Compliance überprüfen, allerdings insgesamt eingeschränkt.

Entscheidenden Anteil an der Zunahme der Nutzungszeit während beider Studienmonate trägt aber sicherlich die mit der Studienteilnahme einhergehende gute Aufklärung über die Bedeutung der Erkrankung und die Wichtigkeit der Therapie, die bei den Patienten zu einer Steigerung des subjektiv empfundenen Therapienutzens geführt haben könnte. Dieses Kriterium wurde in anderen Studien als Vorhersagegröße für Compliance postuliert (Meurice 1994; Jason 2000). Somit wird erneut die Relevanz der intensiven Zuwendung, Betreuung und Motivation der Patienten verdeutlicht. Obwohl unser Studienkonzept nicht beinhaltete, dass den Patienten nach ihrem Einschluss in die Studie weitere Maßnahmen wie Telefonanrufe oder intensivere Betreuungsangebote zu Teil wurden, lässt sich ein derartiger Einfluss auf die Compliance in anderen Studien belegen. Verschiedene Studien zeigten ähnliche steigernde Effekte auf die Nutzungszeit durch Telefonanrufe, Hausbesuche, Unterrichtsstunden und Informationsmaterial (Sin 2002; Aloia 2001; Hoy 1999; Likar 1997; Chervin 1997). Andere Studien bestätigten diese Effekte nicht (Hui 2000; Fletcher 1991). Aufgrund ihrer großen methodischen Heterogenität und der daraus resultierenden Unbrauchbarkeit für eine Metaanalyse räumt der erwähnte Cochrane Review dem Gesamtergebnis dieser Studien nur einen spärlichen, aber dennoch hilfreichen Effekt zur Compliancesteigerung ein (Haniffa 2004). Darüber hinaus erscheint eine direkte Vergleichbarkeit mit unserer Studie auch hier nicht gegeben, da in diesen Untersuchungen nicht die bisherige Nutzungszeit als Unterscheidungskriterium zum Studieneinschluss der Patienten diente und somit ein etwas anderes Kollektiv beobachtet wurde.

Es sollte zusammenfassend gefordert werden, dass Patienten mit eingeschränkter Compliance unter nCPAP-Therapie nach einem bedürfnisorientierten Konzept behandelt werden, dass als Therapieoptionen die umfassende Betreuung und Aufklärung, die Verordnung weiterer Hilfsmittel wie z.B. eines Warmluftbefeuchters und die Anwendung von AutoSet T[®] beinhaltet.

4.2.2 Apnoe-Hypopnoe-Index

Bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit einem mittleren diagnostischen AHI von ca. $46,1 \pm 26,5/h$, also einem durchschnittlich verteiltem Ausprägungsgrad der OSA, fand sich in beiden Studienmonaten eine vergleichbare Effektivität beider Therapieformen. Es gelang eine Reduktion des AHI auf einen Wert von $8,2 \pm 4,8 /h$ unter Therapie im AutoSet-Modus und auf $7,7 \pm 4,0 /h$ im nCPAP-Modus (Messung mittels AutoSet; s.u.). Das von uns in der Kontrollnacht geforderte Kriterium für eine effektive Einstellung von höchstens 10/h konnte somit auch weitgehend innerhalb der Studie eingehalten werden. Diese Ergebnisse deuten an, dass die Therapie mit dem AutoSet die krankheitsspezifischen Atmungsstörungen trotz der ständigen Variation des Behandlungsdruckes ausreichend zu beheben vermag. Ältere Studien kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Ein Review-Artikel der American Academy of Sleep Medicine berichtet über 11 randomisierte Studien, die die Effektivität von AutoCPAP mit herkömmlichem konstanten nCPAP vergleichen. In all diesen Studien werden für den mittleren AHI unter AutoCPAP- und nCPAP-Therapie ähnliche Werte angegeben (Berry 2002).

In unserer Studie lag der mittlere AHI sowohl im AutoCPAP- als auch im nCPAP-Modus über dem mittleren AHI der bisherigen nCPAP-Therapie von $2,2 \pm 2,7 /h$. Diese Differenz lässt sich allerdings anhand der unterschiedlichen Messmethoden erklären: Der AHI in der Kontrollnacht wurde durch eine ambulante Kontrolle mittels des „Embletta“ - Messgerätes ermittelt das zusätzlich zu Atembewegungen und Maskendruck auch die Sauerstoffsättigung aufzeichnet. Das AutoSet T[®] - Gerät, das innerhalb des Studienzeitraumes zur Analyse des AHI verwendet wurde, verfügt hingegen nicht über die Registrierung von Sauerstoffentsättigungen, die gemäß der Richtlinien zur exakteren Bestimmung von Hypopnoen gefordert werden. Da das AutoSet auch keine somnographischen Parameter miteinschliesst und somit keine Arousal erfasst, wurde dementsprechend auch schon in anderen Studien die Überschätzung der Anzahl von

Hypopnoen dokumentiert (Bradley 1995; Kiely 1996; Gugger 1997). Trotz des höheren AHI kann bei den gefundenen Werten von einer effektiven Therapie ausgegangen werden.

Aus der Vergleichbarkeit des AHI während des AutoPAP- und des nCPAP-Studienmonats ist zu schließen, dass unter der gefundenen Zunahme der Nutzungszeit eine gleichbleibende Therapieeffektivität gewährleistet ist.

4.2.3 Behandlungsdruck

Der mittlere Druck unter der Behandlung im AutoSet-Modus lag in unserer Studie mit einem Wert von $7,7 \pm 2,2$ cm H₂O signifikant niedriger als im nCPAP-Modus ($8,7 \pm 1,7$ cm H₂O; $p < 0,05$). Die Differenz von 1,0 cm H₂O stimmt mit den Ergebnissen anderer Studien, die die Behandlung mittels AutoCPAP bzw. speziell mittels AutoSet T[®] mit der herkömmlichen nCPAP-Therapie vergleichen, überein (Teschler 2000). So fanden Berry et al. in einem aktuellen Review über den Einsatz verschiedener AutoCPAP-Geräte eine mittlere Druckreduktion gegenüber nCPAP zwischen 0,9 und 4,2 cm H₂O (Berry 2002).

Da ein nicht geringer Teil der Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe über druckvermittelte Nebenwirkungen der nCPAP-Therapie klagt, ist der Minimierung des Druckes im Verlauf der Nacht eine entscheidende Bedeutung für die Compliance beizumessen. Schon die Entwicklung des AutoSet T[®] wurde durch die Überlegung geleitet, den Patienten durch eine automatische und stetige Adjustierung des erforderlichen Druckniveaus eine Hilfe zum Gebrauch der nCPAP-Therapie bereitzustellen (Berthon-Jones 1993). Eine mögliche Therapieverbesserung durch eine ständige Druckanpassung leuchtet aufgrund der sich durch vielerlei physische und situative Bedingungen ändernden Bedürfnisse unmittelbar ein. So hängt das erforderliche Druckniveau beispielsweise von Schlafstadium, Körper-, Hals- bzw. Unterkieferposition, Muskel- bzw. Gefäßtonus, Dauer der nCPAP-Therapie und Körpergewicht ab (Issa 1984; Series 2001). Series und Marc folgern aus den Ergebnissen einer ihrer Studien, dass die Anwendung von AutoCPAP bei 25% aller Patienten mit OSA, bei denen die Atmungsstörungen abhängig vom Schlafstadium und der Körperposition deutlich variieren, effektiver sei (Series 2001).

Den deutlichsten Zusammenhang zwischen Beatmungsdruck und AutoCPAP-Anwendung belegen Massie et al., die in einer randomisierten cross-over Studie eine Zunahme der Nutzungszeit unter AutoCPAP bei Patienten, die einen Druck von > 10 cm H₂O zur adäquaten Behandlung benötigen, zeigen (Massie 2003). Die damit einhergehende mediane Druckreduktion von 3,8 cm H₂O kann als entscheidende Einflussgröße angesehen werden.

Daten bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Druckniveau, Nutzungsdauer und Nebenwirkungen sind insgesamt aber uneindeutig (Zozula 2001). Einzelne Studien zeigen eine verminderte nCPAP-Anwendung bei höheren Drücken (Series 1994), während die meisten anderen Studien keine Einschränkung der nCPAP-Nutzung und kein vermehrtes Auftreten von Nebenwirkungen belegen (Collard 1997; Reeves-Hoche 1994; Hoffstein 1992). Viele dieser Studien umfassen ein breites Spektrum von nCPAP-Anwendern und vergleichen die Auswirkungen der verschiedenen Druckniveaus nicht intraindividuell. So ist ein starkes confounding nicht auszuschließen, da bei den nCPAP-Anwendern mit höherem Druck auch ein höherer subjektiv empfundener Nutzen, der wiederum eine klare Variable zur Vorhersagbarkeit einer höheren Compliance darstellt (Meslier 1998), anzunehmen ist.

In anderen Studien über die Compliance mit AutoCPAP lässt sich interessanterweise ebenfalls kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Druckreduktion und der Zunahme der Nutzungszeit feststellen. So fanden beispielsweise Meurice et al. bei einer Steigerung der Nutzungszeit von ca. 1,4 h/d eine nicht signifikante Druckdifferenz von 0,4 cm H₂O, während Teschler et al. bei nicht klar differierenden Nutzungszeiten eine Drucksenkung von 2,2 cm H₂O beobachteten (Meurice 1996; Teschler 2000).

Abschließend scheint die mittlere Druckreduktion somit einen wichtigen Beitrag zur Steigerung der Compliance zu leisten, kann aber nicht zur alleinigen Erklärung ihrer Ursache dienen.

4.2.3 Subjektive Beurteilung

Als Ergebnis des in der Studie mitgeführten Fragebogens lässt sich festhalten, dass die Zunahme der Nutzungszeit unter AutoCPAP mit einer vergleichbaren subjektiven Ein-

schätzung der Behandlungsqualität und Nebenwirkungsrate einhergeht. Die Anwendung des AutoSet-Modus kann somit als ähnlich sicher wie die konstante nCPAP-Therapie angesehen werden und für die gleichzeitig auftretende Steigerung der Nutzungszeiten bei Patienten mit reduzierter Compliance müssen keine gravierenden Nachteile in Kauf genommen werden. Bei weitgehender Übereinstimmung der medianen Antworten bezüglich der Qualität und Nebenwirkungen beider Therapieformen innerhalb der Studie zeigten sich im Vergleich zur bisherigen Therapie vor der Studie sogar im Trend bessere Mittelwerte zugunsten des AutoSet T[®] und im direkten Vergleich der beiden Therapiemonate wurde der AutoCPAP-Modus bevorzugt.

Auf direkte Nachfrage nach dem bevorzugten Studienmonat und ohne vorher über die Reihenfolge der Therapiemodi aufgeklärt worden zu sein, zeigte sich eine klare Präferenz von 60% der Patienten für den Monat unter AutoCPAP-Therapie gegenüber dem nCPAP-Modus (17% der Patienten). Ähnliche Ergebnisse fanden sich in den allermeisten bisherigen Studien zwischen AutoCPAP und konstantem nCPAP, in denen Studienteilnehmer nach dem bevorzugten Modus gefragt wurden. Dabei zeigte sich jedoch trotz der deutlichen Präferenz keine erhöhte Compliance unter AutoCPAP bei unselektierten Patienten (d'Ortho 2000; Randerath 2001; Marrone 2004). Die Tatsache, dass sich 10 Patienten für den ersten und 13 Patienten für den zweiten Therapiemonat entschieden, offenbart eine gute Vergleichbarkeit der randomisierten Gruppen und unterstreicht die Abwesenheit eines Reihenfolgeeffektes der beiden Therapiemodi.

Die Ursachen für die deutliche Bevorzugung des AutoCPAP-Monats und die höhere Anwendungszeit lassen sich nicht eindeutig aus dem mitgeführten Fragebogen erschließen, da sich die Antworten für beide Therapieformen bezüglich der Mediane und der Rangreihenteste kaum unterschieden. Das Auftreten von Nebenwirkungen wurde über die Studiendauer hinweg relativ gleichbleibend und bezüglich der Intensität zur Grundgesamtheit der Patienten vergleichbar beurteilt (Pepin 1995). Es deutet sich insgesamt eine ähnliche Ausprägung unter AutoCPAP im Vergleich zur herkömmlichen nCPAP-Therapie an, obgleich anhand der hier vorliegenden Ergebnisse nicht auf die allgemeine Häufigkeit von Nebenwirkungen beider Therapiemodi geschlossen werden kann. Auch die von den Patienten separat erfragten Hauptprobleme vor Studienbeginn waren relativ breit gefächert und bildeten sich nicht in dem Querschnitt des Fragebogens ab. Die vermutete Verbesserung der individuellen Therapieempfindung im AutoCPAP-Modus

wäre vermutlich anhand offener Fragen oder anhand auf das Hauptproblem bezogener Items besser zu evaluieren gewesen.

Verschiedene Studien über die Compliance mit nCPAP blieben erfolglos in dem Versuch, einen direkten Einfluss der subjektiv geäußerten Nebenwirkungen auf die Compliance zu belegen, obwohl die auch von uns gefundenen Hauptprobleme häufig als Gründe für das Abbrechen der nCPAP-Therapie angegeben werden (Zozula 2001). Pepin et al. fanden beispielsweise keinen Unterschied in der Nebenwirkungsrate bei regelmäßigen und zeitweiligen Nutzern (Pepin 1999). In zwei verschiedenen Studien zeigen die französischen Arbeitsgruppen von Meurice und Krieger auf, dass die Compliance unabhängig von den Nebenwirkungen und dem Druckniveau ist und allein mit der Verbesserung im AHI und im Entsättigungsindex korreliert (Meurice 1994; Krieger 1996). Demgegenüber belegte die erste britische Compliancestudie von Engleman et al. keinen Zusammenhang zwischen AHI und Nutzungszeit, aber eine geringere Nutzung bei Patienten, die über Nebenwirkungen klagten (Engleman 1994). In Fortsetzung all dieser Studien kann somit auch in der vorliegenden Arbeit der komplexe Zusammenhang zwischen wahrnehmbarer Verbesserung der Nebenwirkungen und Zunahme der Nutzungszeit nicht vollständig aufgelöst werden.

Dass die initiale subjektive Beurteilung eine Prädiktion für die Langzeitcompliance ermöglicht, wurde schon mehrfach als in zurückliegenden Studien postuliert und belegt. Broderick et al. fanden in einer Studie an 14 Patienten, die nach einer neu begonnenen nCPAP-Therapie über 4 Wochen hinweg beobachtet wurden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer positiven subjektiven Behandlungsbewertung zu Beginn der nCPAP-Therapie und einer hohen objektiven Compliance besteht (Broderick 1995). Popescu et al. schließen aus einer Studie an 209 Patienten, dass die Wahrscheinlichkeit für eine langfristige nCPAP-Nutzung bei Patienten, die sich nach einer zweiwöchigen Initialtherapie „besser“ im Gegensatz zu „gleich“ fühlen, von 0% auf über 80% ansteigt (Popescu 2001). Die deutliche Bevorzugung des AutoCPAP-Monats muss unter diesem Gesichtspunkt als sehr aussichtsreich für eine langfristige Compliancesteigerung gedeutet werden.

In Widerspruch dazu zeigte sich in der vorliegenden Studie aber trotz der reduzierten Compliance der Studienteilnehmer eine erstaunlich positive Bewertung der gesamten Beatmungstherapie. So kamen die Patienten vor und während der Studie im Median zu

der Ansicht, dass die nCPAP-Therapie ihr Befinden verbessere, und bewerteten die nCPAP-Geräte als gut. Als Erklärung hierfür lässt sich ein überlagernder Effekt der Studienteilnahme vermuten, wobei die Beantwortung der Fragen tendenziell nach der sozialen Erwünschtheit erfolgt sein könnte. Wie schon in anderen Studien untersucht und bereits vorhergehend diskutiert, ist die Hypothese nicht auszuschließen, dass Patienten schon durch regelmäßige Berücksichtigung ihrer persönlichen Einschätzungen über Zufriedenheit und Problemen mit der Therapie eine größere Therapiezufriedenheit und eine objektive Compliancesteigerung entwickeln.

Bei der überraschend deutlichen Zunahme der Nutzungszeiten während der Studie gegenüber der Zeit vor der Studie handelt es sich am ehesten um ein Zusammenspiel der individuellen Therapieoptimierung zu Studienbeginn, der Qualitätsverbesserung des Studiengerätes und des Erwartungseffektes durch die Studienteilnahme. Ein offensichtlicher Grund für die generelle Compliancesteigerung in der Studie findet sich anhand der Antworten des Fragebogens in der Reduktion des störenden Geräusches. So wurde das Geräusch des Auto Set T[®] in beiden Studienmonaten als signifikant angenehmer empfunden als das der patienteneigenen Geräte vor der Studie ($p < 0,001$). Da auch zwei Patienten (6,7%) das laute Geräusch als Hauptproblem vor der Studienteilnahme angegeben haben, erscheint dieser Qualitätsunterschied für die Compliancesteigerung relevant. Bei der Frage nach der Einschränkung durch den jeweiligen Druck wurde im Fragebogen ein im Median geringeres Ausmaß während der Studie im Vergleich zu der Zeit vor der Studie angegeben. Diese in beiden Studienmonaten ähnliche Verbesserung erreichte allerdings keine statistische Signifikanz und deckt sich nicht mit den objektiven Druckverhältnissen unter den einzelnen Therapieformen. Obgleich sich somit nur bei wenigen Items ein signifikanter oder medianer Unterschied ausmachen ließ, zeigte die Gesamtheit der Fragen einen Trend zur im Mittel besseren Bewertung der beiden Studienmonate gegenüber der Zeit vor der Studie. Letztendlich spiegelt sich hierin eine Tendenz zugunsten des AutoSet T[®] - Gerätes wider, die aber keine klare Aussage über den subjektiv empfundenen Vorteil der Druckreduktion unter AutoCPAP zulässt.

Die Frage nach der subjektiven Einschätzung der Nutzungszeit zeigte vor allem, dass die Patienten ihre eigene Anwendungsdauer – beispielsweise vor der Studienteilnahme mit $5,0 \pm 2,3$ h/d – deutlich überschätzen. Diese Ungenauigkeit in der Erfassung der Compliance mit der nCPAP-Therapie wurde schon in älteren Studien als grundlegendes

Problem erfasst und bereits ausführlich in der Einleitung erörtert (Kribbs 1993; Reeves-Hoche 1994 und siehe auch 1.3.1). Interessant ist die Tatsache, dass sich die ca. halbstündige Steigerung der Nutzungszeit unter dem AutoSet-Modus auch in den subjektiven Angaben der Patienten wiederfinden ließ. Die mittleren genannten Werte von $5,8 \pm 1,3$ h/d im AutoSet- und $5,3 \pm 1,6$ h/d im nCPAP-Modus tendieren klar zugunsten des AutoSet und bestätigen fast die statistische Signifikanz der Compliancesteigerung in diesem Modus ($p=0,05$).

Die Abnahme der mittels der ESS bestimmten Tagesschläfrigkeit von im Median 9,5 vor der Studie auf jeweils 8 nach den beiden Therapiemonaten erwies sich als überraschend gering. Eine Gewöhnung an ein gewisses, nicht extrem ausgeprägtes Maß der Müdigkeit während der bisherigen Therapie und eine weiterhin noch nicht absolut zufriedenstellende Compliance könnten Gründe hierfür darstellen. Eine erweiterte Auswertung des kognitiven und psychischen Status, die eine detailliertere Trennschärfe und eine höhere Objektivität gewährleistet, sollte in weiteren Studien vorgenommen werden, um unter anderem auch genauere Kriterien für eine ausreichende Compliance herauszuarbeiten.

Weiterhin wäre die Frage nach der Auswirkung der Compliancesteigerung auf die Lebensqualität in einem dementsprechend validierten Fragebogen aufschlussreich. Massie et al. fanden in ihrer kürzlich veröffentlichten cross-over Studie über die Anwendung von AutoSet bei Patienten, die ein voreingestelltes Druckniveau von mehr als 10 cm H₂O benötigen, mit dem SF-36-Fragebogen eine signifikante Steigerung der Lebensqualität unter AutoCPAP bei einer ähnlichen Differenz der Nutzungszeiten von ungefähr einer halben Stunde (Massie 2003). Ähnliche Effekte können für unsere Studie angenommen werden, ein Fragebogen in diesem Umfang wurde von uns aber nicht mitgeführt. Der Zielpunkt Lebensqualität sollte auch als Hauptzielkriterium in weiteren Studien über die Compliance mit dem AutoSet evaluiert werden.

Inwieweit sich diese Ergebnisse auch über den von uns untersuchten Zeitraum hinaus auf die langjährige Compliance mit AutoCPAP anwenden lassen, bleibt offen und eine regelmäßige Überprüfung der subjektiven Einschätzung der AutoCPAP-Therapie und ihrer Nebenwirkungen über langfristige Zeiträume hinweg erscheint wünschenswert.

5. Zusammenfassung

nCPAP ist die Therapie der Wahl zur Behandlung der moderaten bis schweren Obstruktiven Schlafapnoe. Trotz der erwiesenen Effektivität mit einer anwendungsabhängigen Verbesserung psychosozialer Funktionen und Reduktion von kardiovaskulärer Komorbidität und Mortalität ist die Compliance bei einem Teil der Patienten deutlich eingeschränkt. Durch den Einsatz von automatisch-adjustierendem positive airway pressure (AutoCPAP), der durch Senkung des mittleren Behandlungsdruckes ein vermeintlich geringeres Nebenwirkungsprofil und einen höheren Anwendungskomfort gewährleisten könnte, wurde bisher keine eindeutige Zunahme der Nutzungszeit an unselektierten Patientenkollektiven belegt. Als Hypothese in der hier vorliegenden Studie wurde nun erstmals überprüft, ob bei Patienten mit bisher reduzierter Nutzung der nCPAP-Therapie eine Steigerung der Compliance durch Anwendung von AutoCPAP erzielt werden kann.

In die vorliegende prospektive, randomisierte und einfach-blinde cross-over-Studie wurden 30 Patienten der schlafmedizinischen Ambulanz des Marburger Universitätsklinikums, deren bisheriges nCPAP-Gerät eine Betriebszeit von weniger als 4 h/d aufwies, eingeschlossen. Nach Aufklärung und Therapieoptimierung erhielten diese ein AutoSet T[®] - Gerät (Firma ResMed, San Diego, USA) zur Heimbeatmung über jeweils einen Monat im AutoCPAP- und nCPAP-Modus in randomisierter Abfolge. Zielkriterien waren die effektiven Nutzungszeiten, der AHI, der mittlere Behandlungsdruck und die subjektive Beurteilung inklusive der Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS).

Die mittlere Nutzungszeit im AutoCPAP-Modus von $4,3 \pm 1,8$ h/d war der Nutzungszeit im nCPAP-Modus von $3,8 \pm 2,2$ h/d signifikant überlegen ($p < 0,05$). Gegenüber der bisherigen Betriebszeit von $1,2 \pm 1,0$ h/d steigerte sich die Nutzung unter beiden Therapieformen deutlich ($p < 0,01$). Tendenziell legten die Patienten im AutoCPAP-Modus die Maske morgens zu einem um eine halbe Stunde späteren Zeitpunkt ab und es zeigte sich eine signifikant geringere Nacht-zu-Nacht-Variabilität unter AutoCPAP. Der mittlere Behandlungsdruck erreichte im AutoCPAP-Modus mit $7,7 \pm 2,2$ cm H₂O signifikant niedrigere Werte als im nCPAP-Modus mit $8,7 \pm 1,7$ cm H₂O ($p < 0,05$). Die Effektivität beider Therapieformen war mit Werten für den Apnoe-Hypopnoe-Index von $8,2 \pm 4,8$ /h im AutoCPAP-Modus und $7,7 \pm 4,0$ /h im nCPAP-Modus vergleichbar gut ($p = 0,32$).

Am Ende der Studie bevorzugten 60% der Patienten den Monat unter AutoCPAP-Therapie gegenüber 17% der Patienten, die den nCPAP-Monat präferierten. In den subjektiven Einschätzungen der Therapiequalität und Nebenwirkungen fanden sich anhand der ESS und eines mitgeführten Fragebogens nur geringfügige Unterschiede zwischen den beiden Therapieformen und der Zeit vor der Studie.

Diese Ergebnisse zeigen auf, dass das AutoSet T[®] eine geeignete Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit bisher reduzierter nCPAP-Nutzung darstellt, die mit einer signifikanten Steigerung der Compliance einhergeht. Die im Vergleich zu konventionellem nCPAP höhere Nutzungszeit drückt sich am ehesten durch eine regelmäßige Anwendung und einen tendenziell längeren Gebrauch in den frühen Morgenstunden aus. Ursächlich ist bei signifikant niedrigerem Behandlungsdruck und vergleichbarer Therapieeffektivität von einem höheren Anwendungskomfort im AutoCPAP-Modus auszugehen. Weitere Studien über die langfristigen Effekte der Compliancesteigerung auf die Lebensqualität und die kardiovaskuläre Komorbidität und Mortalität sind wünschenswert. Innerhalb der Studie kam es zu einer deutlichen Steigerung der Nutzungszeiten unter beiden Therapieformen, wofür Effekte der Studienteilnahme an sich, die Therapieoptimierung zu Studienbeginn und die Gerätegüte des AutoSet T[®] verantwortlich gemacht werden können.

Unsere Studienergebnisse legen nahe, dass Patienten mit bisher reduzierter Compliance unter nCPAP-Therapie nach einem bedürfnisorientierten Konzept behandelt werden sollten, das die umfassende Aufklärung und Betreuung, die Verordnung weiterer Hilfsmittel und die Anwendung von AutoSet T[®] beinhaltet.

6. Abbildungen- und Tabellenverzeichnisse

a. Abbildungen

Abb. 1: Schematischer Ablauf der Studie – S. 26

Abb. 2: Subjektiv angegebenes Hauptproblem unter bisheriger Therapie – S. 30

Abb. 3 a und b: Registrierbeispiel einer nächtlichen Messung von Beatmungsdruck und Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) durch das AutoSet T[®] – Gerät im AutoSet-Modus (S.32) sowie im CPAP-Modus (S. 33) – S. 32-33

Abb. 4: prozentualer Anteil der Nutzungstage jedes einzelnen Patienten während des nCPAP- (hell) bzw. AutoSet-Modus (dunkel) – S.40

Abb. 5: Mittelwerte der mittleren Nutzungszeiten der Beatmungstherapie vor der Studie und unter beiden Therapiemodi – S. 41

Abb. 6: Mittlere Zeitpunkte des An- und Ablegens der Maske aller Patienten im AutoSet- und nCPAP-Modus – S. 42

Abb. 7: Mittelwerte des Apnoe-Hypopnoe-Index aller Patienten in der Nacht vor der Studie sowie Mittelwerte der mittleren AHI unter beiden Therapiemodi (ns = nicht signifikant) – S. 44

Abb. 8: Mittelwerte der Behandlungsdrücke aller Patienten vor der Studie sowie unter beiden Therapiemodi – S. 45

Abb. 9: Verteilung der Präferenz des jeweiligen Therapiemonates nach Aufschlüsselung zur zugehörigen Therapieform – S. 48

b. Tabellen

Tab. 1: Einteilung der Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) – S. 6

Tab. 2: Einteilung der Obstruktiven Schlafapnoe anhand des AHI – S. 7

Tab. 3: Kardioprotektive Effekte der nCPAP-Therapie, zit. nach Schulz 2006 – S. 13

Tab. 4: Anthropometrische Daten der 30 Studienpatienten sowie Apnoe-Hypopnoe-Index vor Therapie – S. 28

Tab. 5: Verhältnismäßige Ähnlichkeit in der Steigerung der Nutzungszeiten in den beiden randomisierten Gruppen – S. 43

Tab. 6: Abschließende Beurteilung über die Präferenz des ersten oder zweiten Therapiemonats und Aufschlüsselung der zugehörigen Therapieform für jeden einzelnen Patienten – S.47

Tab. 7: Mediane der Epworth-Schläfrigkeitsskala und der im Fragebogen erhobenen Merkmale zu Therapiebeurteilung und Nebenwirkungen bzw. Mittelwerte der subjektiv angegebenen Nutzungszeit zu den Zeitpunkten vor und nach den Therapiemonaten – S. 49

7. Literaturverzeichnis

1. Aloia MS, Di Dio L, Ilnicki N, Perlis ML, Greenblatt DW, Giles DE (2001): Improving compliance with nasal CPAP in older adults with OAHs. *Sleep Breath* 2001;5(1):13-21
2. American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999): Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22:667-689
3. Ayas NT, Patel SR, Malhorta A et al. (2004): Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep* 27(2):249-53.
4. Ballester E, Badia JR, Hernandez L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, Rodriguez-Roisin R, Montserrat JM (1999): Evidence of the Effectiveness of CPAP in the Treatment of Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159:495-501
5. Becker H, Faust M, Fett I, Kublik A, Peter JH, Riess M, et al. (1989): Langzeitakzeptanz der nCPAP-Therapie bei 70 Patienten mit Schlafapnoe über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten. *Pneumologie* 43 S 1: 643-646
6. Becker HF, Peter JH, von Wichert P (1989): Videoendoskopische Aufnahmen des Pharynxbereiches vor und unter nCPAP-Therapie bei Patienten mit obstruktiver Schlaf-Apnoe. *Pneumologie* 43 Suppl 1:616-620
7. Becker H, Brandenburg U, Peter JH, von Wichert P (1995): Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 215-8.
8. Becker H, Grote L, Ploch T, Schneider H, Stammnitz A, Peter JH, Podszus T (1995): Intrathoracic pressure changes and cardiovascular effects induced by nCPAP and BIPAP in sleep apnea patients. *J Sleep Res* 4 Suppl 1: 125-129
9. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH (2003): Effect of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 107(1): 68 – 73
10. Berry RB, Kouchi K, Bower J, Prosser G, Light RW (1995): Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 151:450-454
11. Berry R, Parish JM, Hartse KM (2002): The Use of Auto-Titrating Continuous Positive Airway Pressure for Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 25(2):148-159
12. Berthon-Jones M, Lawrence S, Sullivan CE, Grunstein R (1996): Nasal continuous positive airway pressure treatment: current realities and future. *Sleep* 19(9):S131-5
13. Berthon-Jones M (1993): Feasibility of a Self-Setting CPAP Machine. *Sleep* 16:S120-123

14. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A (1998): Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 157(1):144-8.
15. Bonnet MH (1985): Effect of sleep disruption on sleep, performance and mood. *Sleep* 8(1):11-9
16. Bradley PA, Mortimore IL, Douglas NJ (1995): Comparison of polysomnography with ResCare Autoset in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 50(11):1201-3
17. Broderick A, Christl M, Kolbeck A, Spießl H (1995): Compliance bei nCPAP-Therapie: Prädiktion möglich? *Wien Med. Wochenschr.* 145:504-505
18. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A (2005): Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 128(2):624-33
19. Cartwright RD (1984): Effect of Sleep Position on Sleep Apnea Severity. *Sleep* 7(2):110-114
20. Cassel W, Ploch T, Becker C, Dugnus D, Peter JH, von Wichert P (1996): Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J* 9(12):2606-11
21. Chervin RD, Theut S, Bassetti C, Aldrich MS (1997): Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep* 20(4): 284-9
22. Cheshire K, Engleman H, Deary I, Shapiro C, Douglas NJ. (1992): Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Int Med.* 152(3):538-41
23. Collard P, Pieters T, Aubert G, Delguste P, Rodenstein DO (1997): Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med Rev* 1:33-44
24. Condos R, Norman RG, Krishnasamy I, Peduzzi N, Goldring RM, Rapoport DM (1994): Flow limitation as a noninvasive assessment of residual upper-airway resistance during continuous positive pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 150(2):475-80
25. d'Ortho MP, Grillier-Lanoir V, Levy P, Goldenberg F, Corriger E, Harf A, Lofaso F (2000): Constant vs Automatic Continuous positive Airway pressure Therapy. *Chest* 118:1010-1017
26. D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V (1999): Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure--a prospective study. *Chest* 115(1):123-9
27. Dimsdale JE, Loreda JS, Profant J (2000) : Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 35(1 Pt 1):144-7
28. Douglas NJ, Polo O (1994): Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 344(8923):653-5
29. Douglas NJ, Engleman HM (1998): CPAP therapy: outcomes and patient use. *Thorax* 53 (Suppl3):S47-48
30. Drake CL, Day R, Hudgel D, Stefadu Y, Parks M, Syron ML, Roth T (2003): Sleep during titration predicts continuous positive airway pressure compliance. *Sleep* 26(3): 308-11

31. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, et al (1994): Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 343:572-5
32. Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ (1994): Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Thorax* 49:263-266
33. Engleman HM, Asgari-Jirhandeh N, McLeod AL, Ramsay CF, Deary IJ, Douglas NJ (1996): Self-Reported Use of CPAP and Benefits of CPAP Therapy. *Chest* 109:1470-76
34. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ (1998): Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 53(5):341-5
35. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, Keenan SP, Fleetham JA (1996): A randomised crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 109(5):1269-75
36. Fletcher EC, Luckett RA (1991): The Effect of Positive Reinforcement on Hourly Compliance in Nasal CPAP Users with Obstructive Sleep Apnea. *Am Rev Respir Dis* 143:936-941
37. Gay P, Weaver T, Loube D, et al. (2006) : Evaluation of positive-pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 29(3):381-401
38. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ (2006): Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD001106.
39. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH (1999): Sleep-related Breathing Disorder Is an Independent Risk Factor for Systemic Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 160(6): 1875 - 1882.
40. Grote L, Hedner J, Grunstein R, Kraiczi H (2000): Therapy with nCPAP: incomplete elimination of Sleep Related Breathing Disorder. *Eur Respir J* 16(5):921-7
41. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blackwell C, Caterson ID, Sullivan CE (1989): Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 68(2):352-8
42. Gugger M (1997): Comparison of ResMed AutoSet with polysomnography in the diagnosis of the sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Eur Respir J* 10:587-591
43. Haniffa M, Lasserson TJ, Smith I (2004): Interventions to improve compliance with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art.No.:CD003531.pub2
44. Hoffstein V, Viner S, Mateika S, Conway J (1992): Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects. *Am Rev Respir Dis* 145(4Pt1):841-5

45. Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ (1999): Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 159(4Pt1):1096-1110
46. Hudgel DW, Fung C (2000): A long-term randomised, cross-over comparison of auto-titrating and standard nasal continuous airway pressure. *Sleep* 23(5):645-648
47. Hui DS, Chan JK, Choy DK, Ko FW, Li TS, Leung RC, Lai CK (2000): Effects of augmented continuous positive airway pressure education and support on compliance and outcome in a Chinese population. *Chest* 117(5):1410-6
48. Issa FG, Sullivan CE (1984): Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 57(2):520-7
49. Issa FG, Sullivan CE (1986): The immediate effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 63(1):10-7
50. Janson C, Noges E, Svedberg-Randt S, Lindberg E (2000): What characterizes patients who are unable to tolerate continuous positive airway pressure (CPAP) treatment. *Respir Med* 94(2):145-9
51. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR (1999): Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet* 353:2100–2105
52. Johns FR, Strollo PJ, Buckley M, Constantino J (1998): The influence of craniofacial structure on obstructive sleep apnea in young adults. *J Oral Maxillofac Surg* 56:596–602
53. Johns MW (1991): A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 14(6):540-545
54. Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF (1999): Positional treatment vs. continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnoea. *Chest* 115:771-81
55. Kaneko Y, Floras JS, Usui K et al. (2003): Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 348: 1233–41.
56. Kapsimalis F, Kryger MH (2002): Gender and obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep* 25(4):412-9
57. Kiely JL, Delahunty C, Matthews S, McNicholas WT (1996): Comparison of a limited computerized system (ResCare Autoset) with polysomnography in the diagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 9:2360-2364
58. Köhler U, Becker HF, Gross V, Penzel T, Peter JH, Vogelmeier C (2003): Obstruktive Schlafapnoe, autonome Dysfunktion and kardiovaskuläres Risiko. *Dtsch Med Wochenschr* 128(20):1124-8.

59. Konermann M, Sanner BM, Vyleta M, Laschewski F, Groetz J, Sturm A, Zidek W (1998): Use of Conventional and Self-Adjusting Nasal CPAP for Treatment of Severe Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 113:714-18
60. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. (1993): Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147:887-895
61. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Getsy JE, Schuett JS, Henry JN, Maislin G, Dinges DF (1993): Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 147(5):1162-8
62. Krieger J (1992): Long-term compliance with nasal continuous airway-pressure (CPAP) in obstructive sleep apnea patients and nonapneic snorers. *Sleep* 15:S42-6
63. Krieger J, Kurtz D, Petiau C, Sforza E, Trautmann D (1996): Long-term compliance with CPAP therapy in Obstructive Sleep Apnea Patients and Snorers. *Sleep* 19(9):S136-S143
64. Lavie P, Herer P, Hoffstein V (2000): Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 320(7233):479-82
65. Levy P, Pepin JL (2001): Autoadjusting CPAP - what can we expect? *Am J Respir Crit Care Med* 163:1295-6
66. Likar LL, Panciera TM, Erickson AD, Rounds S (1997): Group education sessions and compliance with nasal CPAP therapy. *Chest* 111(5):1273-7
67. Mar J, Rueda JR, Duran-Cantolla J, Schechter C, Chilcott J. (2003): The cost-effectiveness of nCPAP treatment in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 21(3):515-22
68. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG (2005): Longterm cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with and without treatment with continuous positive airway pressure : an observational study. *Lancet* 365: 1046–53.
69. Marrone O, Stallone A, Salvaggio A, Milone F, Bellia V, Bonsignore G (1991): Occurrence of breathing disorders during CPAP administration in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 4:660-666
70. Marrone O, Resta O, Salvaggio A, Giliberti T, Stefanob A, Insalaco G (2004): Preference for fixed or automatic CPAP in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine* 5; 247–251
71. Marti S, Sampol G, Munoz X, et al. (2002): Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 20(6):1511-8.
72. Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ, Cabro-Salt L, Salcedo-Maiques E (2005): Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 128: 2123–9.

73. Massie CA, Hart RW, Peralez K, Richards GN (1999): Effects of humidification on nasal symptoms and compliance in sleep apnea patients using continuous positive airway pressure. *Chest* 116(2): 403-8
74. Massie CA, McArdle N, Hart RW et al. (2003): Comparison between automatic and fixed positive airway pressure therapy in the home. *Am J Respir Crit Care Med* 167(1):20-3.
75. Mayer P, Meurice JC, Philip-Joet F, Cornette A, Rakotonanahary D, Meslier N, Pepin JL, Levy P, Veale D (1998): Simultaneous laboratory-based comparison of ResMed Autoset with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Eur Respir J* 12:770-775
76. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ (1999): Long-term Use of CPAP Therapy for Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1108-1114
77. McFadyen TA, Espie CA, McArdle N, Douglas NJ, Engleman HM (2001): Controlled, prospective trial of psychosocial function before and after continuous positive airway pressure therapy. *Eur Respir J* 18(6): 996-1002
78. Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V et al. (1998): A French survey of 3225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea : benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J* 12:185-192
79. Meurice JC, Dore P, Paquereau J, Neau JP, Ingrand P, Chavagnat JJ, Patte F (1994): Predictive factors of long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea syndrome. *Chest* 105(2): 429-33
80. Meurice JC, Marc I, Series F (1996): Efficacy of Auto-CPAP in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 153:794-8
81. Millman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf AR, Levinson PD (1991): Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest* 99:861-866
82. Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ (1998): Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax* 53:290-292
83. Newman A, Nieto FJ, Guidry U, et al. (2001): Relation of Sleep-disordered Breathing to Cardiovascular Disease Risk Factors: The Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol* 154:50-9
84. Nino-Murcia G, McCann CC, Bliwise DL, Guilleminault C, Dement WC (1989): Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *West J Med* 150(2):165-9
85. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H (1999): The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure: relationship with rapid eye movements and non-rapid eye movements sleep, body mass index, respiratory disturbance index, and age. *Chest* 116(4):1000-6.

86. Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P (1999): Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive airway pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 34: 1744-9.
87. Penzel T, Hajak G, Hoffmann RM, Lund R, Podszus T, Pollmächer T, Schäfer T, Schulz H, Sonnenschein W, Spieweg I (1993): Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. *Z. EEG – EMG* 24:65-70
88. Penzel T, Hein H, Rasche K, Weeß HG, Fischer J, Hajak G, Mayer G, Wiater A, Zulley J (2000): Leitfaden für die Akkreditierung von Schlafmedizinischen Zentren der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie* 4:181-187
89. Pepin JL, Leger P, Veale D, Langevin b, Robert D, Levy P (1995): Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest* 107(2): 375-81
90. Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, Deschaux C, Grillier V, Levy P (1999): Effective Compliance during the first 3 Months of Continuous Positive Airway Pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 160:1124-1129
91. Phillipson EA (1993): Sleep apnoea: a major public health problem. *N Engl J Med* 328:1271-1273
92. Podszus T, Köhler U, Mayer J, Penzel T, Peter JH, Raschke F, et al (1986): Veränderungen des pulmonal-kapillären Verschlussdruckes im Schlaf bei obstruktiver Schlafapnoe. *Klin Wschr.* 64 (S V): 246-247
93. Polo O, Berthon-Jones M, Douglas NJ, Sullivan CE (1994): Management of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 344:656-660
94. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee (1997): Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 20:406-22
95. Popescu G, Lathan M, Allgar V, Elliott MW (2001): Continuous positive airway pressure for sleep apnoea/hypopnea syndrome: usefulness of a 2 week trial to identify factors associated with long term use. *Thorax* 56:727-733
96. Randerath WJ, Schraeder O, Galetke W, Feldmeyer F, Rühle KH (2001): Autoadjusting CPAP Therapy Based on Impedance: Efficacy, Compliance and Acceptance. *Am J Respir Crit Care Med* 163:652-657
97. Randerath WJ, Heise M, Hinz R, Rühle KH (2002): An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 122(2):569-75
98. Rapoport DM, Garay SM, Goldring RM (1983): Nasal CPAP in obstructive sleep apnea: mechanisms of action. *Bull.Eur.Physiopathol.Respir* 19:616-620

99. Rauscher H, Popp W, Wanke T, Zwick H (1991): Acceptance of CPAP therapy for sleep apnea. *Chest* 100:1019-23
100. Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H (1993): Self-reported vs measured compliance with nasal CPAP for obstructive sleep apnea. *Chest* 103(6):1675-80
101. Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW (1994): Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 149:149-154
102. Reeves-Hoche MK, Hudgel DW, Meck R, Wittman R, Ross A, Zwillich CW (1995): Continuous Versus Bilevel Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 151:443-9
103. Rodenstein DO (2000): Automatically controlled continuous positive airway pressure. A bright past, a dubious future. *Eur Respir J* 15:985-7
104. Rolfe I, Olson LG, Saunders NA (1991): Long-term acceptance of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 144(5):1130-3
105. Rolfe I, Olson LG, Saunders NA (1991): Long-term nasal CPAP does not ameliorate obstructive sleep apnoea. *Aust N Z J Med* 21(2):235-8
106. Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, McEvoy RD (2002): Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 152–8.
107. Sanders MH, Gruendl CA, Rogers RM (1986): Patient compliance with nasal CPAP therapy for sleep apnea. *Chest* 90:330-333
108. Sanders MH, Kern N (1990): Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest* 98(2):317-24
109. Scanlan MF, Roebuck T, Little PJ, Redman JR, Naughton MT (2000): Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 16(5):909-13
110. Series F, Marc I, Cormier Y, La Forge J (1994): Required levels of nasal continuous positive airway pressure during treatment of obstructive sleep apnea. *Eur Respir J* 7:1776–1781
111. Series F (2000): Is treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome with Auto-CPAP useful? *Sleep* 23 Suppl4:S161-165
112. Series F, Marc I (2001): Importance of sleep stage- and body position-dependence of sleep apnoea in determining benefits to auto-CPAP therapy. *Eur Respir J* 18:170-175
113. Sin DD, Mayers I, Ghahary A, Pawluk L (2002): Can continuous positive airway pressure therapy improve the general health status of patients with obstructive sleep apnea?: a clinical effectiveness study. *Chest* 122(5):1679-85
114. Sin DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L (2002): Long-term Compliance Rates to Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 12:430-435

115. Stammnitz A, Jerrentrup A, Penzel T, Peter JH, Vogelmeier C, Becker HF (2004): Automatic CPAP titration with different self-setting devices in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*; 24(2):273-278.
116. Stepnowsky CJ Jr, Moore P (2003): Nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnea. Developing a new perspective on dosing strategies and compliance. *Journal of Psychosomatic Research* 54:599-605
117. Stradling JR, Davies RJ (2000): Is more NCPAP better? *Sleep* 23:S150–S153
118. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L (1981): Reversal of obstructive Sleep Apnoea by Continuous Positive Airway Pressure Applied through the Nares. *Lancet* Apr 18:862-865
119. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW (1981): Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 71:240-45
120. Teschler H, Berton-Jones M, Thompson AB, Henkel A, Henry J, Konietzko N (1996): Automated Continuous Positive Airway Pressure Titration for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 154:734-40
121. Teschler H, Farhat AA, Exner V, Konietzko N, Berthon-Jones M (1997): AutoSet nasal CPAP titration: constancy of pressure, compliance and effectiveness at 8 months of follow-up. *Eur Respir J* 10:2073-2078
122. Teschler H, Berthon-Jones M (1998): Intelligent CPAP systems: clinical experience. *Thorax* 53:S49–S54
123. Teschler H, Wessendorf TE, Farhat AA, Konietzko N, Berthon-Jones M (2000): Two month auto-adjusting versus conventional nCPAP for obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Respir J* 15:990-995
124. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC (1977): Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheotomy. *Am J Med* 63:348-358
125. Ulfberg J, Carter N, Talback M, Edling C (1996): Excessive daytime sleepiness at work and subjective work performance in the general population and among heavy snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 110(3):659-63
126. Waldhorn RE, Herrick TW, Nguyen MC, O'Donnell AE, Sodero J, Potolicchio SJ (1990): Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* 97(1):33-38
127. Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA (1996): Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1333-8
128. Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Gillen KA, Dinges DF (1997): Night-To-Night Variability in CPAP Use Over the First Three Months Treatment. *Sleep* 20(4):278-283
129. Wright J, Sheldon T (1998): Sleep apnoea and its impact on public health. *Thorax* 53:410-413

-
130. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V (2005): Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 353(19):2034-41.
 131. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ (2002): Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea - A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1217–1239,
 132. Zozula R, Rosen R (2001): Compliance with continuous positive airway pressure therapy: assessing and improving treatment outcomes. *Cur Opin in Pul Med* 7:391-398

8. Anhang

a. Fragebogen zur Beurteilung der Therapie

PATIENTENAUFKLEBER

DATUM:

Bitte Zutreffendes ankreuzen bzw. ausfüllen

1. Wieviele Stunden pro Nacht führen Sie durchschnittlich die nCPAP-Therapie durch?

_____ Stunden

2. Welchen Einfluß hat die Durchführung der nCPAP-Therapie auf Ihr Befinden?

stark verbessert	verbessert	unverändert	verschlechtert	stark verschlechtert
------------------	------------	-------------	----------------	----------------------

3. Wie dichtet Ihre Nasenmaske ab?

sehr gut	gut	mittel	schlecht	sehr schlecht
----------	-----	--------	----------	---------------

4. Bestehen Druckstellen durch die Nasenmaske?

nicht	wenig	etwas	stark	sehr stark
-------	-------	-------	-------	------------

5. Fühlt sich Ihr Partner durch die nCPAP-Behandlung gestört?

sehr stark	stark	mäßig	wenig	nicht
------------	-------	-------	-------	-------

6. Wie ist Ihre Schlafqualität?

sehr gut	gut	mittel	schlecht	sehr schlecht
----------	-----	--------	----------	---------------

8. Haben Sie nachts oder morgens beim Aufwachen einen trockenen Rachen?

immer	oft	manchmal	selten	nie
-------	-----	----------	--------	-----

9. Haben Sie nachts oder morgens beim Aufwachen eine verstopfte Nase?

immer	oft	manchmal	selten	nie
-------	-----	----------	--------	-----

10. Leiden Sie unter Kopfschmerzen?

immer	oft	manchmal	selten	nie
-------	-----	----------	--------	-----

11. Leiden Sie unter Husten?

immer	oft	manchmal	selten	nie
-------	-----	----------	--------	-----

12. Leiden Sie unter vermehrt unter Erkältungen?

immer	oft	manchmal	selten	nie
-------	-----	----------	--------	-----

13. Haben Sie Druckgefühle auf den Ohren?

immer	oft	manchmal	selten	nie
-------	-----	----------	--------	-----

14. Leiden Sie unter Bindehautentzündung?

immer	oft	manchmal	selten	nie
-------	-----	----------	--------	-----

15. Fühlen Sie sich durch die Druckluft, die das Gerät erzeugt, beeinträchtigt?

nicht	wenig	etwas	stark	sehr stark
-------	-------	-------	-------	------------

16. Wie empfinden Sie das Geräusch des nCPAP-Gerätes?

sehr angenehm	angenehm	neutral	unangenehm	sehr unangenehm
---------------	----------	---------	------------	-----------------

17. Wie beurteilen Sie das nCPAP-Gerät?

sehr gut	gut	mittel	schlecht	sehr schlecht
----------	-----	--------	----------	---------------

b. Verzeichnis der Abkürzungen

AHI – Apnoe-Hypopnoe-Index

AutoCPAP – automatically-adjusted continuous positive airway pressure

AV – atrio-ventrikular

BiPAP, S-Modus – bilevel positive airway pressure (spontan-getriggert)

BMI – Body Mass Index

bzw. – beziehungsweise

cm H₂O – Zentimeter Wassersäule

CO₂ – Kohlenstoffdioxid

COPD – Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung

CPAP – continuous positive airway pressure

CRP – C-reaktives Protein

d – Tag

DGSM – Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin

EEG – Elektroenzephalogramm

EKG – Elektrokardiogramm

EMG – Elektromyogramm

EOG – Elektrookulogramm

ESS – Epworth-Schläfrigkeitsskala

et al. – und andere

h – Stunde

HNO – Hals, Nasen, Ohren

HWS-LWS – Halswirbelsäule, Lendenwirbelsäule

ICDS – International Classification of Sleep Disorders

kg/m² – Kilogramm pro Quadratmeter

mg/l – Milligramm pro Liter

MAD – mandibular advancement devices

MRA – mandibular repositioning appliances

MSLT – Multipler Schlaf Latenz Test

MWT – Maintenance of Wakefulness Test

nCPAP – nasal continuous positive airway pressure

ns – nicht signifikant

OSA – Obstruktive Schlaf-Apnoe-Hypopnoe

OSAS – Obstruktives Schlaf-Apnoe-Hypopnoe-Syndrom

p – Wahrscheinlichkeit, Druck

r – Korrelationskoeffizient

RDI – Respiratory-Disturbance-Index

REM – rapid eye movement-Schlaf

SBAS – Schlafbezogene Atmungsstörungen

UPPP – Uvulopalatopharyngoplastie

vs. – gegen, gegenüber

z.B. – zum Beispiel

c. Curriculum vitae

Name:	Christopher Stephan Gerken, geb. Synofzik
Wohnort:	Ketzerbach 61, 35037 Marburg
Geburtsdatum/-ort:	30. August 1977 in Marburg
Staatsangehörigkeit:	deutsch
Familienstand:	verheiratet
Schulbildung:	1984-1985: Lukas-Backmeister-Grundschule, Uelzen 1985-1988: Grundschule Wehrda, Marburg 1988-1990: Martin-Luther-Schule, Marburg 1990-1997: Gymnasium Lilienthal (bei Bremen)
Zivildienst:	1. 7.1997 - 31.7.1998: Rettungsdienst beim DRK Osterholz inkl. Ausbildung zum Rettungssanitäter
Studium:	01.10.1998 – 16.6.2005: Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg 11.9.2000: Ärztliche Vorprüfung 29.8.2001: 1. Staatsexamen 1.4.2004: 2. Staatsexamen 16.6.2005: 3. Staatsexamen
Beruf:	7.7.2005: Erteilung der Approbation als Arzt 1.9.2005-31.3.2006: Assistenzarzt in der Med. Klinik II, Lahn-Dill-Kliniken Wetzlar seit 1.4.2006: Assistenzarzt in der Kinderklinik Marburg

d. Verzeichnis der akademischen Lehrer

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

Arnold, Aumüller, Bach, Barth, Basler, Baum, Becker, Behr, Czubayko, Daut, Engenhardt-Cabillic, Feuser, Geuss, Görg, Gotzen, Griss, Grzeschik, Gudermann, Happle, Hofmann, Hoyer, Kälble, Kern, Klaus, Klenk, Klose, Köhler, König, Koolmann, Kretschmer, Krieg, Kroll, Kuhlmann, Lammel, Lange, Lohoff, Maisch, Maier, Mennel, Moll, Moosdorf, Mutters, Müller, Neubauer, Oertel, Peter, Pfab, Pfeiffer, Printz, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schüffel, Seitz, Seyberth, Steiniger, Vogelmeier, Voigt, Wagner, Werner, Westermann, Weyhe, Wulff.

e. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Jörg Hermann Peter und Herrn Professor Dr. Heinrich F. Becker für die Themenstellung der vorliegenden Arbeit und die erfahrene und souveräne Begleitung mit fortwährender Offenheit.

Ganz besonders danken möchte ich Herrn Dr. Sven Rostig für die intensive Betreuung und Anleitung beim wissenschaftlichen Arbeiten. Die hervorragende Zusammenarbeit mit konstruktiven Ratschlägen und einem immer offenen Ohr halte ich nicht für selbstverständlich und ich bin sehr froh, dass wir allen Widrigkeiten gemeinsam trotzen konnten. Alle Einblicke auch über den klinischen Rahmen hinaus motivierten mich sehr, mit Freude und innerer Überzeugung auf den Zielpunkt „Dr. med.“ hin zu steuern.

Mein besonderer Dank gilt auch dem überaus freundlichen Team des Marburger Schlaf-labors, wo jede und jeder einzelne bei aller angestregten Arbeit eine gewisse lockere Herzlichkeit nicht vergisst.

Für alle Begleitung und alles gemeinsame Durchleben von Studien- und Lebensfragen möchte ich meinen Freunden, besonders denen aus meinen WGs und dem „Mediziner-Hauskreis“ danken. Wie auch durch die Inspirationen aus dem Christus-Treff konnte ich mit euch immer wieder gemeinsam die Perspektive wechseln und die Mitte finden.

Nicht zuletzt möchte ich meinen Eltern für ihre kritische Erziehung und ihre liebevolle Unterstützung über mein ganzes Leben hinweg danken. Und was wäre ich ohne Kati, meine geliebte Ehefrau...?!

f. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Effekt von AutoSet[®] T auf die Compliance bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe“ in der Klinik für Innere Medizin des Universitätsklinikums Giessen und Marburg GmbH, Standort Marburg, Schwerpunkt Pneumologie, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. Jörg Hermann Peter und Prof. Dr. Heinrich F. Becker mit Unterstützung von Herrn Dr. Sven Rostig ohne unerlaubte Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Marburg, den 14. September 2006