

Aus der Klinik und Poliklinik für Augenheilkunde
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Stefan Clemens
der Universitätsmedizin
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

Zur Ambulanten Schlafdiagnostik bei Patienten mit Offenwinkelglaukom

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
(Dr. med.)

der Universitätsmedizin
der Ernst-Moritz-Arndt-Universität
Greifswald

vorgelegt von
Michaela Fridoline Gaul
geboren am 26.09.1967
in Berlin

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. Max P. Baur

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Tost

2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Thomas Hammer

Ort, Raum: Greifswald, Augenklinik, E 0.45

Tag der Disputation: 01.02.2016

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen	
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	5
3. Material und Methodik	12
3.1. Patienten	12
3.2. Untersuchungen	13
3.2.1. Ophthalmologische Untersuchungen	13
3.2.1.1. Fragebogen	14
3.2.1.2. Visusbestimmung	14
3.2.1.3. Pachymetrie	14
3.2.1.4. Augeninnendruckmessung	15
3.2.1.5. Gesichtsfelduntersuchung	15
3.2.1.6. Optische Kohärenztomographie (OCT)	17
3.2.2. Allgemeine Untersuchungen	19
3.2.2.1. Body Mass Index (BMI)	19
3.2.2.2. 24-Stunden-Blutdruck-Messung	19
3.2.2.3. Polysomnographische Untersuchung	20
4. Ergebnisse	23
4.1. Demographische Daten, Ko-Morbiditäten und Begleitmedikation	23
4.2. Deskriptive Statistik der Full Analysis Sets	25
4.3. Erfüllung von diagnostischen Kriterien zur Bestätigung eines SAS	33
4.4. Veränderungen von ophthalmologischen Parametern bei SAS	34
4.5. Überlagerung von Faktoren auf die durch SAS veränderten glaukomrelevanten Parameter	35
4.5.1. Einfluss des Patientenalters	35
4.5.2. Einfluss der Dauer der Erkrankung	37
4.5.3. Einfluss des Geschlechts der Patienten	39
4.5.4. Einfluss des Body Mass Index	40
4.5.5. Einfluss des arteriellen Blutdrucks	42
5. Diskussion	45
6. Zusammenfassung	52
7. Literaturverzeichnis	53

Dank

Eidesstattliche Erklärung

Liste der Abkürzungen in alphabetischer Reihenfolge

Abb.	Abbildung
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
asb	Apostilb (Einheit der Leuchtdichte)
BMI	Body Mass Index
C/D-ratio	Cup-to-Disc-ratio
CLV	Corrected Loss of Variance = korrigierte Verlustvarianz
CPAP	Continuous Positive Air Pressure
dB	Dezibel
dpt	Dioptrie
DOG	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
FAS	Full Analysis Set
FES	Functional Equivalence Score
HH	Hornhaut
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IOD	intraokulärer Druck
IODkorr	korrigierter intraokulärer Druck
LV	Loss of Variance = Verlustvarianz
MD	Mean Defect = mittlerer Defekt
MS	Mean Sensitivity = mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit
NDG	Normaldruckglaukom
OCT	optische Kohärenztomographie
ODI	Oxygen Desaturation Index
OPD	okulärer Perfusionsdruck
POWG	primäres Offenwinkelglaukom
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movements
RF	Reliability Factor (Zuverlässigkeitsfaktor)
RNFL	Retinal Nerve Fibre Layer = retinal Nervenfaserschicht
RR	arterieller Blutdruck
SAS	Schlafapnoesyndrom
SF	Short-Term Fluctuation = Kurzzeitfluktuation
VEP	visuelle evozierte Potenziale

1. Einleitung

Bei den Glaukomen handelt es sich um eine heterogene Gruppe von Erkrankungen, die zu einer progredienten Schädigung von Sehnerv und Netzhaut mit nachfolgendem Gesichtsfeldausfall bis hin zum Visusverlust führen können. Sie sind eine der häufigsten Erblindungsursachen weltweit. (Leske, 1983; Krieglstein, 1993; Quigley, 1996; Klingman, 2004). In Deutschland waren die Glaukome 2010 die dritthäufigste Ursache für Neuerblindungen (Wolfram und Pfeiffer, 2012).

Mit Zunahme weiterer Grundlagenkenntnisse hat die Definition des Begriffes Glaukom im Laufe der Zeit erhebliche Veränderungen erfahren. Noch bis 1998 war der erhöhte Augeninnendruck unabdingbarer Bestandteil der Glaukomdefinition der europäischen Glaukom-Gesellschaft für das primär chronische Offenwinkelglaukom (POWG). Seit 2003 wird das POWG als progrediente bilaterale Neuropathie des Nervus opticus bezeichnet. Dabei ist entscheidend, dass im Vergleich zu früher der Begriff des Augeninnendrucks in der Definition fehlt, so dass jetzt auch die Normaldruckglaukome (NDG) mit einbezogen sind (Hornykewycz und Pillunat, 2009).

Heute weiß man, dass eine Kombination von vaskulären, neuronalen, immunologischen und individuellen Faktoren bei der Pathogenese eine Rolle spielt, die letztendlich den individuell optimalen intraokulären Druck maßgeblich bedingen.

In der Literatur finden sich vielfältige Einteilungen der Glaukome. Am Häufigsten ist die Klassifikation in primäre und sekundäre Glaukome entsprechend der European Glaucoma Society, die auf dem jeweils führenden Mechanismus der Pathogenese basiert:

Glaukomklassifikation nach der European Glaucoma Society (4. Auflage, 2014)	
1. Primäre kongenitale Glaukomformen	Primäres kongenitales Glaukom Glaukom mit kongenitalen Anomalien
2. Primäre Offenwinkelglaukome	Primäres juveniles Glaukom
	Primäres Offenwinkel-/Hochdruck-Glaukom
	Primäres Offenwinkel-/Normaldruck-Glaukom
3. Sekundäre Offenwinkelglaukome	
• bei okulären Erkrankungen	Exfoliationsglaukom
	Pigmentglaukom
	linseninduziertes sekundäres Offenwinkelglaukom
	Glaukom bei intraokulärer Blutung
	Glaukom bei Uveitis
	Glaukom bei intraokulären Tumoren
	Glaukom bei Netzhautablösung
	Offenwinkelglaukom nach okulärem Trauma
• iatrogene Offenwinkelglaukome	bei Steroidtherapie
	nach Augenchirurgie und Lasertherapie
• bei extrabulbären Erkrankungen	erhöhter episklärer Venendruck
4. Primärer Winkelblock	akuter Winkelblock
	intermittierender Winkelblock
	chronischer Winkelblock
5. Sekundärer Winkelblock	mit Pupillarblock

Klassifikation der Glaukome aufgrund ihrer Ätiologie
nach M. B. Shields & G. K. Krieglstein
Glaukom: Grundlagen, Differentialdiagnose, Therapie (1993)

A. Primäre Glaukome	1. Primäres Offenwinkelglaukom
	2. Primäres Winkelblockglaukom
B. Entwicklungsbedingte Glaukome	1. Primär kongenitales Glaukom
	2. Entwicklungsbedingte Glaukome mit weiteren Anomalien
C. Sekundärglaukome	1. Glaukom bei primären Veränderungen des Hornhautendothels
	2. Glaukom bei Veränderungen der Iris
	3. Glaukom bei Veränderungen der Linse
	4. Glaukom bei Veränderungen von Netzhaut, Glaskörper und Aderhaut
	5. Glaukom bei erhöhtem episcleralen Venendruck
	6. Glaukom bei intraokularen Tumoren
	7. Glaukom bei intraokularen Entzündungen
	8. Steroidglaukom
	9. Glaukom bei intraokularen Blutungen
	10. Glaukom nach Augenverletzungen
	11. Glaukom nach operativen Eingriffen

Klassifikation der Glaukome nach den Mechanismen der Augendrucksteigerung nach M. B. Shields & G. K. Kriegelstein Glaukom: Grundlagen, Differentialdiagnose, Therapie (1993)	
I. Offenwinkelglaukome	
A. Primäre Offenwinkelglaukome	
B. Sekundäre Offenwinkelglaukome	1. Prätrabekuläre Formen (Membranen)
	2. Trabekuläre Formen a) Akkumulation von extrazellulärem Material b) Strukturelle Veränderungen
C. Entwicklungsbedingte Offenwinkelglaukome	1. Primär kongenitales Glaukom
	2. Entwicklungsbedingte Glaukome mit weiteren Anomalien
II. Winkelblockglaukome	
A. Primäres Winkelblockglaukom	
B. Sekundäre Winkelblockglaukome	1. Anteriore Formen („Zugwirkung“)
	2. Posteriore Formen („Schubwirkung“) a) Mit Pupillarblock b) Ohne Pupillarblock c) Entwicklungsbedingte Winkelblockglaukome

Zu den primären Glaukomen gehören u.a. das POWG und das NDG bzw. Glaukom ohne Hochdruck. Der Anteil der primären Glaukome ist am höchsten in Europa mit 60 - 90%. Daher ist die Früherkennung dieser Glaukome von allgemeiner Bedeutung, um möglichst frühzeitig eine individuelle gezielte Therapie beginnen zu können.

Seit Jahren wird in der Fachliteratur über einen möglichen Zusammenhang von Schlafapnoesyndrom (SAS) und Glaukom bzw. über eine direkte pathogenetische Wechselwirkung beider Erkrankungen diskutiert, da es trotz optimaler Therapie und Tension zum Fortschreiten des pathologischen Prozesses kommen kann. Dieser Zusammenhang ist erstmals 1982 im Rahmen der Untersuchung einer Familie, deren Mitglieder alle sowohl an SAS als auch an einem Glaukom erkrankt waren, vermutet worden (Walsh und Montplaisir, 1982). Das SAS zeigt sich bei ungefähr 50% der Patienten mit NDG und weniger häufig bei Patienten mit Offenwinkelglaukom (Goldblum et al., 2000).

Das obstruktive SAS entsteht durch Phasen einer starken Einengung oder Verlegung der oberen Luftwege infolge eines abrupten Muskeltonusabfalls während der Slow-wave-Schlafphase (Walther und Bardenheuer, 2001). Dies führt zu einer verstärkten Atemanstrengung und

schließlich zur Weckreaktion bzw. Fragmentierung des Schlafes in Form von Aufwachepisodes (Arousals). Leitsymptom des SAS ist die vermehrte bzw. verstärkte Tagesmüdigkeit. Darüber hinaus treten weitere unspezifische Beschwerden wie z.B. erhöhte Reizbarkeit sowie Störungen der Konzentration und der Gedächtnisleistung auf. Fremdanamnestisch wird über eine Unterbrechung der Atmung und intermittierendes Schnarchen berichtet.

Für die quantitative Bewertung der Atmungsstörung wird die durchschnittliche Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Schlafstunde, der sogenannte Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), gewertet. Als pathologisch gelten 5 oder mehr obstruktive Ereignisse pro Stunde Schlafzeit mit einer Dauer von mehr als 10 Sekunden bei Patienten mit klinischer Symptomatik. Bei subjektiv symptomfreien Patienten gelten 15 und mehr obstruktive Ereignisse pro Stunde Schlafzeit und mehr als 10 Sekunden Dauer als pathologisch. Denkbar wäre als Folge der chronischen nächtlichen Hypoxien ein Fortschreiten des glaukomatösen Nervenfaserschadens. Die genauen pathophysiologischen Mechanismen sind bislang nicht geklärt. Additiv werden bei Patienten mit NDG häufig kardiovaskuläre Begleiterkrankungen wie koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen und stumme Myokardinfarkte diagnostiziert (Kaiser et al., 1993). Diese Erkrankungen findet man auch gehäuft bei Patienten mit SAS (Koehler et al., 2002; Schulz et al., 2006). Zudem wurden bei obstruktiver Schlafapnoe pathologische Veränderungen bei hämatologischen Parametern, wie erhöhte Expression von Adhäsionsmolekülen und reaktiven Sauerstoffspezies in den Leukozyten (Dyugovskaya et al., 2002) sowie erhöhte Thrombozytenaggregation (Bokinsky et al., 1995; Arzt und Pfeifer, 2007) festgestellt. Der letztere Befund wurde im Zusammenhang mit der Pathogenese der SAS-assoziierten Optikusneuropathie diskutiert (Mojon et al., 1998; Kremmer et al., 2003).

Auf Grund der Heterogenität der Pathogenese des Glaukoms ist die genaue Untersuchung von Assoziationen mit kopräsenten pathologischen Prozessen wichtig und notwendig, um möglichst schnell und gezielt eine Therapie einleiten zu können. Insbesondere bei Verdacht auf das Vorliegen eines SAS sind daher zusätzliche Untersuchungen notwendig.

Die Diagnostik eines SAS erfordert manchmal sogar mehrere polysomnographische Untersuchungen. Die Durchführungen solcher Polysomnographien mit Elektro-enzephalographie (EEG), Elektrookulographie (EOG) und Elektromyographie (EMG) sind sehr aufwendig und kostenintensiv. Ihre Anwendung außerhalb spezialisierter Einrichtungen, die zu zusätzlicher

Sicherung des Behandlungserfolges, insbesondere bei unklarem Fortschreiten von glaukomatösen Gesichtsfeldausfällen dienen soll, erfolgt deshalb bislang nur in einem sehr begrenzten Umfang. Eine alternative Innovation könnte aufgrund der erheblichen medizinischen Fortschritte in der Gerätetechnik die Durchführung ambulanter Untersuchungen unter Einsatz eines mobilen, leicht zu handhabenden Schlafdiagnostikgerätes sein (Jürgens et al., 2011).

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, eine ambulante polysomnographische Untersuchung zur Diagnostik eines SAS als zusätzlichen Parameter zur Evaluierung der Verlaufsprognose von Glaukompatienten einzuschätzen. Dabei sollte in erster Linie untersucht werden, welche ophthalmologischen Parameter durch ein bestehendes SAS besonders stark beeinflusst werden. Ein weiteres Ziel der Arbeit ist, eine mögliche Auswirkung von demographischen Faktoren (Alter und Geschlecht der Patienten, Dauer der Glaukomerkrankung) und Begleiterkrankungen, die üblicherweise mit dem SAS assoziiert sind (Übergewicht/Fettsucht, arterielle Hypertonie), auf die für das Glaukom charakteristischen ophthalmologischen Symptome aufzudecken.

2. Literaturübersicht

Auch heute noch stellt das Glaukom eine der häufigsten Erblindungsursachen weltweit dar. Nach Angaben von Coleman (1999) wurde für das Jahr 2000 die Zahl der Erkrankungen auf ca. 66,8 Millionen geschätzt. Dabei wurde angenommen, dass ca. 6,8 Millionen Patienten beidseitig erblinden.

Auf Grund der multifaktoriellen Genese der Glaukome wird in der Literatur zunehmend die Frage nach weiteren Faktoren, die zur Entstehung bzw. zum Fortschreiten der Glaukome beitragen, diskutiert. Damit wird die Diagnostik und Therapie der primären Glaukome zunehmend komplexer und auch fachübergreifend.

Die Prävalenz der primären Glaukome wird (in Europa) jenseits des 40. Lebensjahres auf 0,5 - 2% geschätzt. Die Häufigkeit steigt mit zunehmendem Alter exponentiell und beträgt bei den über 60 Jährigen ca. 6%. Dies belegen Daten aus den Studien The Beaver Dam Eye Study (Klein et al., 1992), The Rotterdam Study (Dielemans et al., 1994), The Blue Mountains Eye Study (Mitchell et al., 1996), The Baltimore Eye Survey (Rahmani et al., 1996) und The Melbourne Visual Impairment Project (Wensor et al., 1998).

Epidemiologische Untersuchungen in Europa dokumentieren eine überproportional hohe Prävalenz und Inzidenz in Deutschland und dem europäischen Norden Russlands, während die niedrigsten Werte in Großbritannien und Frankreich ermittelt wurden (Prokofyeva und Zrenner 2012). Daten, die für die USA erhoben wurden, zeigten bei 40-jährigen Personen eine Prävalenz von etwa 1% unter Weißen und 2% unter Afroamerikanern. Diese Zahlen stiegen auf 4 bzw. 14 % bei 80-jährigen Probanden (Quigley und Vitale, 1997). Trotz der Fortschritte in der Behandlung der Glaukome kommt es immer noch zu Erblindungen.

Kardiovaskuläre Faktoren gelten neben dem erhöhten Augeninnendruck als pathogene Komponenten, die das Fortschreiten eines Glaukoms begünstigen (Flammer et al., 2002; Michelson und Bendschneider, 2011). Dabei werden Störungen der Perfusion und daraus resultierende Hypoxie als führende Mechanismen bei der Progression retinaler Schäden betrachtet (Goldblum et al., 2000).

In den letzten Jahren wird häufiger über eine erhöhte Glaukomprävalenz bei Patienten mit SAS berichtet. Walsh et al. beschrieben 1982 erstmals einen möglichen Zusammenhang von SAS und Glaukom. Sie untersuchten Mitglieder von zwei Generationen einer Familie. Die Mutter wies ein Glaukom auf, das bereits dreimal operiert wurde, weiterhin bestanden ein schweres Schnarchen und eine systemische Hypertonie. Sie erblindete und verstarb mit 78 Jahren. Bei vier von neun Kindern zeigte sich sowohl ein Glaukom als auch ein SAS. Bei zwei Kindern lag nur ein SAS vor. In der dritten Generation konnte bis zum Alter von 33 Jahren weder ein Glaukom noch ein Schnarchen nachgewiesen werden. Daraus schlossen die Autoren auf einen Zusammenhang beider Erkrankungen, konnten aber die pathophysiologischen Relationen nicht sicher darstellen. Logische Konsequenz waren deshalb klinische Beobachtungsstudien, die das Vorhandensein von Assoziationen zwischen beiden Krankheitszuständen untersuchten und die Existenz von mutmaßlichen kausalen Zusammenhängen überprüften.

Die Ereignisse, die mit Schlafapnoe-Episoden verbunden sind, wie Hypoxie, Hyperkapnie, reflektorische Sympathikusaktivierung, akuter Anstieg des arteriellen Blutdrucks und Störungen der intrakraniellen Perfusion sind ausführlich beschrieben worden (Guilleminault et al., 1983; Jennum und Børgesen, 1989; Bålfors und Franklin, 1994; Koehler et al., 2002; Shamsuzzaman et al., 2003; Schulz et al., 2006). Diese Prozesse stimmen mit pathogenetischen Mechanismen überein, die bei der Glaukomentstehung eine Rolle spielen. Weiterhin sind beide pathologischen Zustände durch eine altersbedingt zunehmende Inzidenz sowie durch Ko-Morbiditäten wie Diabetes mellitus, Arteriosklerose, Hypertonie, gekennzeichnet.

Sergi et al. (2007) verglichen die Prävalenz des NDG von 51 Patienten mit SAS und 40 gesunden Probanden. Bei 5,9% der Patienten mit SAS zeigt sich ein NDG und damit eine signifikant höhere Prävalenz als in der Allgemeinpopulation. Außerdem fanden sie signifikante Erhöhungen von AHI und Augeninnendruck an SAS-Patienten mit abnormen Visuellen Evozierten Potenzialen (VEP) und Elektroretinographie - Befunden. Damit wird SAS als wichtiger Risikofaktor für das NDG interpretiert. Die im Vergleich zur Allgemeinpopulation erhöhte Prävalenz von NDG bei Patienten mit Schlafapnoe konnten auch Lin et al. (2011) bestätigen.

Batiste et al. (2004) untersuchten 35 Patienten mit SAS hinsichtlich früher Anzeichen der Entstehung eines POWG. In der Blau-Gelb-Perimetrie fanden sich gehäuft Defekte, die

allerdings in der Standard-Perimetrie nicht nachweisbar waren. Außerdem waren die Defekte bei niedrigerem AHI ausgeprägter.

Tsang et al. (2006) verglichen Gesichtsfeld- und Papillenbefunde bei 41 chinesischen normotensiven Schlafapnoe-Patienten mit 35 gesunden Probanden ohne SAS. Bei den Patienten mit SAS mit geringem und schwerem Ausprägungsgrad zeigte sich eine höhere Inzidenz von Gesichtsfelddefekten und glaukomatösen Papillenveränderungen.

Mojon et al. (1999) fanden bei der polysomnographischen Untersuchung von 114 Patienten, dass die Prävalenz von Glaukom bei SAS mit 7,2% signifikant höher lag als bei Patienten ohne SAS. Außerdem konnte gezeigt werden, dass das Risiko myokardialer und cerebraler Ischämien bei Patienten mit SAS deutlich höher war. Die Autoren schlussfolgerten, dass erweiterte Studien geeignet wären, den direkten Einfluss des SAS auf die Schädigung des Nervus opticus nachzuweisen. Sie äußerten die Vermutung, dass möglicherweise eine Continuous Positive Air Pressure (CPAP) Therapie die glaukomatöse Optikusatrophie stabilisieren kann. Desweiteren wurde empfohlen, dass jeder Patient mit SAS auf ein Glaukom untersucht werden sollte.

Bereits 1998 untersuchten Mojon et al. 9 Patienten mit SAS hinsichtlich der Korrelation von AHI und Gesichtsfelddefekten mit dem Octopus G1 Programm (INTERZEAG). Dabei zeigten sich bei allen Patienten mit schwerem und bei einem Patienten mit mittelschwerem SAS nasale bogenförmige Gesichtsfelddefekte. Bei einem Patienten mit schwerem SAS wurden zusätzlich relative parazentrale Skotome gefunden. Es konnte eine positive Korrelation zwischen der Schwere des AHI und dem Ausprägungsgrad der Gesichtsfelddefekte aufgezeigt werden. Bei zwei der Patienten mit schwerem SAS konnte die CPAP eine Stabilisierung des Gesichtsfeldbefundes über 18 Monate bewirken.

Kremmer et al. (2001) zeigten in einem Bericht von einer 60-jährigen Patientin mit SAS und Glaukom, dass sowohl die alleinige medikamentöse als auch die operative Drucksenkung für eine optimale Glaukombehandlung nicht ausreichend sein kann. Erst die Einleitung einer zusätzlichen fachübergreifenden Therapie mit nasaler Überdruckbeatmung führte zu einer Stabilisierung bzw. Verlangsamung der glaukomatösen Optikusschädigung. Die Autoren vermuteten, dass sich über die Verbesserung der Sauerstoffversorgung und Perfusion ein positiver Effekt auf den Verlauf des NDG einstellte.

Kremmer et al. (2002) konnten auch bei der Langzeituntersuchung über 3 Jahre von 2 männlichen Patienten mit NDG und SAS den positiven Einfluss der CPAP Therapie auf die Stabilisierung der Gesichtsfeldbefunde und Parameter der Scanning-Laser-Polarisationsophthalmoskopie nachweisen. Ähnliche Resultate beobachteten auch Mojon et al. (1998) in Einzelfallberichten.

Goldblum et al. (2000) führten bei 3 Patienten mit NDG und SAS polysomnographische Untersuchungen mit nächtlichen intraokulären Druckmessungen durch. Sie nahmen an, dass möglicherweise die nächtlichen Hypoxien den Optikus Schaden bedingen, hielten aber auch Druckanstiege am Ende der Apnoephasen für den möglichen Alternativmechanismus. Bei keinem der Patienten war ein Tensionsanstieg nach langen Apnoephasen nachweisbar. Sie schlussfolgerten daraus, dass in erster Linie nicht die Augeninnendrucksteigerungen für die glaukomatöse Optikusneuropathie verantwortlich sind, sondern eher die sich wiederholenden Hypoxien. Die Involvierung von unbekanntem Faktoren, die sowohl SAS als auch NDG induzieren, wurde auch in Erwägung gezogen. Im Gegensatz dazu fanden Hara et al. (2006) bei einem zirkadianen Monitoring des Intraokulärdrucks erhöhte nächtliche Tensionswerte in Form von Peaks. Dies führte zu der Schlussfolgerung, dass vermutlich apnoische Episoden nachfolgende Tensionsanstiege bedingen.

Bloomfield et al. (1987) stellten in einem Fallbericht einen 31-jährigen Mann vor, bei dem seit einigen Monaten eine leichte Ermüdung und intermittierende Sehstörungen, verbunden mit Kopfschmerzen, auftraten. Bekannt war eine seit 10 Jahren bestehende Hypertonie bei familiärer Disposition. Es wurden intermittierende Blutdruck-Anstiege festgestellt, die mit einer erhöhten Schnarchfrequenz und verstärkter Tagesmüdigkeit verbunden waren. Eine durchgeführte Polysomnographie zeigte einen Abfall der O₂-Sättigung bis 58% mit einer durchschnittlichen Dauer des O₂-Abfalls von 23,3 Sekunden. Die durchschnittliche Anzahl der O₂-Abfälle lag bei 73 pro Stunde. Funduskopisch fand man ein Papillenödem, harte Exsudate sowie eine Engstellung der Arteriolen mit milder Tortuositas vasorum. Nach Gewichtsreduktion und Einstellung des Blutdrucks konnte eine deutliche Reduktion des Schnarchens und eine Verminderung der Tagesmüdigkeit erreicht werden. Das Papillenödem war nahezu verschwunden. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass auch bei fehlenden charakteristischen Symptomen, wie Schnarchen und ausgeprägter Tagesmüdigkeit, ein SAS vorliegen kann. Auch

eine bisher selten beobachtete Papillenschwellung sollte an die Möglichkeit eines SAS denken lassen. Weiterhin leiteten sie daraus ab, dass ein SAS einen schwer einstellbaren Hypertonus bedingt und dass eine konsequente Blutdruckeinstellung notwendig ist.

Seit Mai 2003 hat das National Institutes of Health (USA) das obstruktive SAS als unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie anerkannt. Arzt und Pfeifer (2007) befassten sich mit den Auswirkungen der Schlafapnoe auf andere Organsysteme. Dabei stellten sie fest, dass die Schwere des SAS mit der Schwere von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen, wie z. B. interventionspflichtige koronare Herzkrankheit, Myokardinfarkt, Apoplexie und transiente ischämische Attacken korreliert. Außerdem postulierten sie das SAS als Manifestation des metabolischen Syndroms. Onen et al. (2000) untersuchten 212 Patienten mit POWG und eine Kontrollgruppe von 218 Patienten ohne POWG. Das Verhältnis von Männern und Frauen war in beiden Gruppen ausgewogen. Das mittlere Alter lag in beiden Gruppen bei 65 Jahren. Bei der Untersuchung der Gesamtheit beider Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich Tagesmüdigkeit und Schlaflosigkeit. Nach altersabhängiger Aufteilung beider Gruppen konnte jedoch eine Prävalenz von SAS bei Glaukompatienten gegenüber der Kontrollgruppe ermittelt werden. Für die Zukunft empfehlen die Autoren die Entwicklung eines Modells, das das Risiko der Entwicklung eines POWG im Verhältnis zum SAS abschätzen kann.

Blumen-Ohana et al. (2010) untersuchten polysomnographisch Glaukompatienten, die anamnestisch über Schnarchen berichteten. Bei 49% der Patienten wurde eine Schlafapnoe diagnostiziert. Diese Ergebnisse führten zu der Empfehlung, Glaukompatienten bei der Erstuntersuchung gezielt nach Schlafstörungen zu befragen.

In einer Studie von Bendel et al. (2008) wurde bei bekannter Schlafapnoe gezielt nach dem Vorliegen eines Glaukoms gesucht. Bei 27% der Patienten mit bekannter Schlafapnoe konnte primär ein solches diagnostiziert werden. Einerseits wurde keine Korrelation zwischen Geschlecht, Body Mass Index (BMI) und Schweregrad der Atmungsstörung und andererseits der Häufigkeit der Diagnostizierung eines Glaukoms gefunden.

Neben den zahlreichen Berichten, die einen Zusammenhang zwischen SAS und Glaukom implizieren, gibt es auch mehrere Studien, die keine Prävalenz von Glaukom bei Patienten mit

SAS nachzuweisen vermochten. Girkin et al. (2006) führten eine große Studie von 1997 bis 2001 mit den Daten der ICD-Codes von 667 Patienten eines Veterans Affairs Medical Center durch und gingen der Frage nach, ob eine Assoziation zwischen einem bestehenden SAS und der Entwicklung eines Glaukoms besteht. Sie verglichen diese Patienten mit einer Kontrollgruppe von 6667 Normalprobanden hinsichtlich des Auftretens von Diabetes, Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen u.a. Sie fanden keine signifikante Korrelation zwischen SAS und Glaukom im Vergleich zu anderen vermeintlichen Risikofaktoren.

Marcus et al. (2001) untersuchten 23 Patienten mit NDG, 14 Patienten mit Verdacht auf NDG und zum Vergleich 30 gesunde Probanden. Bei 13 der NDG-Patienten (57 %), 6 Patienten mit Verdacht auf NDG (43 %) und einem Probanden aus der gesunden Vergleichsgruppe wurde eine positive Schlafapnoe-Anamnese erhoben. Bei der polysomnographischen Untersuchung zeigten die Patienten mit nachgewiesenem NDG die höchste Inzidenz von Schlafapnoe, während dieser Index bei Patienten mit Verdacht auf NDG bzw. bei gesunden Probanden deutlich schwächer ausgeprägt war. Aus diesen Ergebnissen schlossen die Autoren, dass SAS ein möglicher Risikofaktor, aber nicht die Ursache für die Entstehung eines NDG sein könnte. Vielmehr spielen abweichende physiologische Faktoren, die eine gestörte Atmung bewirken, bei der Pathogenese der ophthalmologischen Symptome eine entscheidende Rolle.

In der Studie von Geyer et al. (2003) wurden 228 Patienten mit bekannter Schlafapnoe hinsichtlich der Prävalenz eines Glaukoms über ein Jahr untersucht. Die Schwere des SAS wurde in leicht (AHI 10-19), mittelschwer (AHI 20-39) und schwer (AHI >40) unterteilt. Die ophthalmologische Untersuchung schloss den intraokulären Druck (IOD), die Beurteilung des *Nervus opticus* und des Gesichtsfeldes ein. Bei 5 Patienten (2 %) wurde ein POWG gefunden. Dabei konnte keine Korrelation zwischen der Schwere des SAS und dem Auftreten eines Glaukoms festgestellt werden. Zusammenfassend war die Prävalenz des Glaukoms bei SAS mit der Prävalenz der Gesamtpopulation vergleichbar. In ihrem Kommentar kritisierten diese Autoren die geringe Patientenzahl bei anderen Untersuchungen, die einen Zusammenhang von SAS und Glaukom möglicherweise vortäuschen. In dieser Studie konnte, ähnlich wie bei Goldblum et al. (2000), keine Korrelation zwischen Apnoe-Indikatoren bzw. Dauer der Apnoephase und IOD festgestellt werden.

Eine kürzlich veröffentlichte Beobachtungsstudie (Moghimi et al., 2013) stellte bei SAS-Patienten eine höhere Prävalenz von Glaukom und okulärer Hypertension fest. Dabei wurden auffällige Differenzen im IOD, in der Größe der Gesichtsfeldausfälle sowie in der Papillenexkavation und der Dicke der retinalen Nervenfaserschicht (RNFL) gemessen.

Die zahlreichen Publikationen zum Thema „Schlafapnoe-Syndrom und Glaukom“ unterstreichen die Bedeutung dieses medizinischen Problems und das nicht nachlassende Forschungsinteresse daran. Zugleich wird jedoch ersichtlich, dass das Vorliegen einer Assoziation zwischen den beiden Krankheitsbildern immer noch kontrovers diskutiert wird. Die Ansichten sind polarisiert, von unbestrittener Akzeptanz der pathogenen Rolle von SAS auf mehrere Glaukomformen und andere Pathologien (Mojon et al., 1999, 2000 und 2002) bis zu begründeten Zweifeln an einem Zusammenhang (Geyer et al., 2003; Stein et al., 2011). Kontroverse Meinungen gibt es auch bezüglich der kausalen Rolle von SAS bei der Entstehung des Glaukoms: während mehrere Autoren (Faridi et al., 2012; Coleman and Kodjebacheva, 2009) SAS als anerkannten Risikofaktor betrachten, gibt es auch die Ansicht, dass SAS die für das Glaukomleiden typische Pathologie nur potenziert (Gutiérrez-Díaz et al., 2013). Die vielseitigen Auswirkungen des SAS auf mehrere Organsysteme, die multifaktorielle Pathogenese des Glaukoms, die Suche nach zuverlässigen und erschwinglichen Verfahren zur Erfassung der Wechselwirkungen zwischen den Krankheitsbildern bei großen Patientenkohorten sowie die bisher kaum erörterte Frage der geeigneten Methode zur Bereinigung von störenden Einflüssen bei den Untersuchungen illustrieren ferner die Unklarheiten, die die Ergebnisse bisheriger Studien belasten.

3. Material und Methodik

Im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie wurde eine Probandengruppe mit bekanntem POWG oder NDG hinsichtlich eines bestehenden, bisher unbekanntes SAS untersucht.

Zu erwarten war, dass bei schlecht eingestelltem Glaukom bzw. bei fortgeschrittenem Glaukom mit Gesichtsfeldausfällen oder großer Papillenexkavation eine höhere Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines SAS besteht. Diese Erkenntnis sollte aus dem Vergleich zwischen den Ergebnissen einer ambulanten somnographischen Untersuchung und einer Reihe von ophthalmologischen Messwerten, die routinemäßig zur Charakterisierung des Verlaufs einer Glaukomerkrankung gehören, generiert werden.

3.1. Patienten

Aus der Glaukomsprechstunde der Augenklinik Dr. Jürgen Schönewolf/Gemeinschaftspraxis Schönewolf, Reinhardt, Gaul in Königs Wusterhausen wurden Patienten mit bekanntem POWG oder NDG hinsichtlich der Teilnahme an der Untersuchung auf das Vorliegen eines SAS angesprochen. Bei Zustimmung durch den Patienten wurde diesem ein Fragebogen mit der Bitte, diesen auszufüllen, ausgehändigt (*Abb.17*). Die Patienten wurden über das Ziel der Untersuchung sowie über die Möglichkeit, die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne potenzielle Nachteile abubrechen, durch den behandelnden Arzt aufgeklärt. Ferner wurden die Patienten informiert, dass ihre persönlichen Daten und Untersuchungsergebnisse nur in pseudonymisierter Form ausgewertet und veröffentlicht werden. Durch die Bereitschaft, den Fragebogen auszufüllen und zu unterzeichnen, erklärten die Patienten ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und ihre Einwilligung zur Weiterverwendung der erzielten Daten.

Es wurden 58 Teilnehmer (19 Männer und 39 Frauen) rekrutiert. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von April 2011 bis Oktober 2011.

Die Einschlusskriterien waren ein mit Sicherheit diagnostiziertes POWG/NDG, ohne vorherige augendrucksenkende operative Eingriffe, Katarakt- oder vitreoretinale Operationen; die Papillenexkavation sollte größer als 0,2 (c/d-ratio) sein.

Von einer Untersuchung ausgeschlossen waren Patienten mit Engwinkelglaukom, ausgeprägter Makuladegeneration, Refraktionsabweichungen höher als +/- 6,0 Dioptrien (dpt) und einer laufenden Therapie für ein bereits diagnostiziertes SAS. Wie bereits erklärt, wurden Patienten

mit anamnestischen Angaben operativer Eingriffe an den Augen nicht zur Teilnahme herangezogen.

3.2. Untersuchungen

3.2.1. Ophthalmologische Untersuchungen

Nach der Ausfüllung des Fragebogens wurden bei den Teilnehmern die folgenden ophthalmologischen Daten erhoben:

- Prüfung der objektiven Refraktion (Refraktometer NIDEK NT 530 P);
- Prüfung der subjektiven Refraktion nach DIN 58220;
- Biomikroskopische Untersuchung (Spaltlampe SL 30, Zeiss);
- Beurteilung des Kammerwinkels mit dem Dreispiegelkontaktglas nach Goldmann;
- Binokularophthalmologische Untersuchung nach medikamentöser Pupillenerweiterung mit dem stationären Binokularophthalmoskop (Zeiss) im aufrechten Bild;
- Gesichtsfelduntersuchung (Octopus 500 EZ, Interzeag, Programm G1);
- optische Kohärenztomographie (OCT) der Papille nach medikamentöser Pupillenerweiterung (Cirrus HD, Zeiss);
- Papillenfotographie nach medikamentöser Pupillenerweiterung (Retinakamera FF 450, Zeiss);
- mehrmalige ambulante Messung des intraokulären Drucks zur Erstellung einer Tagesdruckkurve in der Zeit von 8 bis 18 Uhr in Intervallen von zwei Stunden (Applanationstonometer nach Goldmann);
- Pachymetrie (NIDEK NT 530 P)

Fragebogen

Der Fragebogen wurde jedem Patienten, der an der Untersuchung teilnahm, ausgehändigt. Bei den Angaben, seit wann ein Glaukom besteht bzw. welche Medikation angewendet wird, gab es bei den Patienten keine Schwierigkeiten. Bei der Benennung aller bestehenden Begleiterkrankungen waren die Angaben zum Teil unvollständig, so dass häufig eine zusätzliche Abklärung während des Arztgesprächs notwendig war. Die Angaben hinsichtlich des Alkoholabusus waren möglicherweise unpräzise bzw. durch Dissimulation belastet.

Visusbestimmung

Der Visus naturalis (Rohvisus) beider Augen wurde in einem Abstand von 5 Metern mit Buchstaben-Optotypen nach DIN 58220 bestimmt. Lag der ermittelte Visus unter 1,0 (100%), erfolgte eine Ermittlung der bestmöglichen Korrektur durch Bestimmung des optimalen sphärischen und zylindrischen Glases.

Pachymetrie

Die Hornhautdickenmessung erfolgte nach dem Scheimpflug-Prinzip. Auf das zu messende Auge wurde ein Lichtspalt vom optischen System projiziert. Dann wurde das Schnittbild der Hornhaut aus dem Winkel Objektebene und Bildebene erfasst. Eine scharfe Abbildung entstand dann, wenn sich die Linien orthogonal zur Objektebene, Objektivenebene und Bildebene an einem Punkt trafen. Um Messfehler zu vermeiden, wurde darauf geachtet, dass der Patient das grüne Fixationslicht anblickte. Desweiteren sollten sich die Wimpern nicht im Applanationsbereich befinden und die Lidspalte sollte weit geöffnet sein. Um Messungenauigkeiten durch starke Tränenbildung weitgehend zu minimieren, wurden die Patienten aufgefordert, das Auge weit zu öffnen bzw. bei erhöhtem Tränensee noch einmal zu blinzeln. In manchen Fällen wurden wiederholte Messungen bis zum Erreichen einer zufriedenstellenden Datenqualität durchgeführt.

Augeninnendruckmessung

Die Augeninnendruckmessung erfolgte mit dem Applanationstonometer nach Goldmann, einer etablierten Referenzmethode der Tonometrie.

Das Verfahren beruht auf dem Imbert-Fick-Gesetz. Dieses besagt, dass im Inneren einer mit Flüssigkeit gefüllten Kugel, die von einer dünnen, perfekt sphärischen Membran umgeben ist, der selbe Druck herrscht, wie der, der aufgewendet werden muss, um diese Membran über eine definierte Fläche zu einer Ebene abzuplatten. Es handelt sich um ein weitgehend nicht-invasives Verfahren.

Nach Anästhesie der Hornhautoberfläche beider Augen wurde Fluoreszein getropft und der Patient entsprechend vor der Spaltlampe positioniert. Dann wurde der Patient aufgefordert zu blinzeln, um eine gleichmäßige Verteilung des Fluoreszeins auf der Hornhautoberfläche zu erreichen. Anschließend wurde der Blaufilter in den Strahlengang der Beleuchtung der Spaltlampe gebracht. Bei einem seitlichen Lichteinfall von $\sim 45^\circ$ und voll geöffneter Spaltblende wurde das Druckmeßköpfchen mit der Hornhaut in Kontakt gebracht. Wenn die Vorderfläche des Tonometerköpfchens die Hornhaut berührte, wurde durch ein Doppelprisma der Tränenmeniskus optisch in zwei Halbkreise geteilt. Nun konnte mithilfe der Stellschraube der Druck ermittelt werden. Dieser konnte am Gerät abgelesen werden, wenn sich die Innenränder der Halbkreise gerade berührten.

In Abständen von zwei Stunden wurden 5 Messungen durchgeführt, die für jeden Teilnehmer die Erstellung einer Tagesdruckkurve in der Zeitspanne zwischen 8:00 und 18:00 Uhr ermöglichten.

Gesichtsfelduntersuchung

Die Gesichtsfelduntersuchung wurde mit dem Octopus 500 EZ von Interzeag durchgeführt. Es wurde das Globalanalyseprogramm G1 verwendet, welches als Glaukomprogramm konzipiert wurde. Die für dieses Programm festgelegten Parameter (Reizmarkengröße: Goldmann III, Reizmarkendarbietungszeit: 0,1 Sekunden, Hintergrundleuchtdichte: 4 asb) wurden entsprechend dem Untersuchungsablauf dem Patienten in drei Phasen angeboten. Die Prüfpunkte waren nichtlinear verteilt, mit einer maximalen Auflösung von $2,8^\circ$. In der Phase 1 wurden 59 Prüfpunkte im zentralen 26° -Bereich präsentiert. Die Untersuchungsdauer betrug 8 bis 12 Minuten. Danach erfolgte eine erste Auswertung, die die Parameter mittlerer Defekt (MD), aktueller Wert und Normalbereich, Verlustvarianz (LV), aktueller Wert und Normalbereich und Zuverlässigkeitsfaktor (RF), aktueller Wert, beinhaltete. Auf Grund dieser Werte konnte vom

Untersucher entschieden werden, ob ein eindeutig normales oder eindeutig gestörtes Gesichtsfeld vorlag. Im letzteren Fall wurde die Untersuchung gleich mit Phase 3 fortgeführt. Bei einem grenzwertigen Befund wurde die Phase 2 eingeschaltet. In dieser Phase wurden alle 59 Prüfpunkte noch einmal -allerdings in einem verkürzten Ablauf- abgefragt, wobei die in der Phase 1 ermittelten Schwellenwerte als Grundlage dienten. So ließ sich feststellen, ob die in Phase 1 aufgetretene LV nur Folge einer kurzzeitigen Fluktuation war oder aber effektiv unabhängig vorlag. Diese wurde dann als korrigierte LV bezeichnet. Die Dauer der Phase 2-Untersuchung lag bei 4 bis 6 Minuten. In der Phase 3 wurden noch einmal 14 Prüfpunkte in der Peripherie zwischen 26° und 50° dargeboten, um ggf. einen nasalen Sprung bzw. die Ausdehnung zentraler Defekte bis in die Peripherie aufzudecken. Die Phase 3 dauerte 1 Minute. Die folgenden Parameter wurden ausgewertet:

Die mittlere Lichtunterschiedsempfindlichkeit (MS) entspricht dem arithmetischen Mittelwert der gemessenen Lichtunterschiedsempfindlichkeiten aller Prüfpunkte des Gesichtsfeldes. Die MS reagiert hauptsächlich auf Langzeitveränderungen wie diffuse Absenkungen, weniger auf die Zunahme kleinerer fokaler Defekte. Es handelt sich um einen Absolutwert, der unabhängig von alterskorrigierten Normalwerten ist.

Der MD entspricht dem arithmetischen Mittelwert der Differenzen aller Prüfpunkte von alterskorrigiertem Normalwert minus aktuellem Wert der MS. Der MD entsteht somit aus dem Vergleich der aktuell ermittelten mit den alterskorrigierten Werten und ist normal bei einer Größe von 0. Die Norm liegt zwischen -2 und +2 Dezibel (dB).

Die LV ist das Quadrat des geometrischen Mittelwertes der lokalen Streuung der MS in Bezug auf das Mittel der Differenz aller Prüfpunkte. Zur Berechnung der LV werden nur die Schwellenwerte der Phase 1 benötigt. Die normale Bandbreite von LV beträgt 0 bis 6 dB². Die LV ist sehr sensitiv und reagiert auf kleinste lokale Veränderungen.

Die Kurzzeitfluktuation (SF) beschreibt die lokale Streuung der Schwellenwerte innerhalb der Untersuchung. Zur Berechnung der lokalen Streuung sind mindestens zwei Schwellen notwendig. Das heißt, in der Phase 2 werden sämtliche Schwellenwerte noch einmal überprüft. Bei Octopus-Geräten wird der Schwellenwert mit einer Wiederholbarkeit von +/-1,5 dB bestimmt. Die Qualität des Verhaltens des Probanden wird über Fangfragen ermittelt. Dabei gibt der RF den Anteil der falsch beantworteten Fangfragen in % an. Beträgt der RF 10% oder mehr, so wird die Beurteilung der SF schwierig.

Die korrigierte LV beschreibt den Vergleich der in Phase 1 und Phase 2 ermittelten Schwellenwerte. Dadurch kann die durchschnittliche SF bestimmt werden. Die normale

Bandbreite der Corrected Loss of Variance (CLV) beträgt 0 bis 4 dB². Liegt also in Phase 1 ein grenzwertiger Befund vor, so kann mit Hilfe der CLV leichter entschieden werden, ob eine Gesichtsfeldstörung vorliegt.

Der Functional Equivalence Score (FES) ist ein Index, der aus einer Umrechnung der Helligkeitswerte in Funktionsprozent abgeleitet wird. Die Aussagekraft dieses Parameters ist der von MD ähnlich. Es wird angenommen, dass sie bei Glaukompatienten eine bessere Charakterisierung der Netzhautfunktion als die Messung der Abnahme der Nervenfaserschichtdicke ermöglicht.

Optische Kohärenztomographie (OCT)

Bei der optischen Kohärenztomographie handelt es sich um ein nichtinvasives Verfahren, das mit Hilfe einer niedrigkohärenten Interferometrie hochauflösende optische Schnittbilder (Tomogramme) produziert.

Bei der niedrigkohärenten Interferometrie wird Licht entlang von zwei optischen Wegen geleitet. Ein Weg, der in das Auge führt, ist der Abtastweg. Der andere Weg ist der Bezugsweg des Interferometers. Als Lichtquelle wird eine Superlumineszenz-Diode mit einer Wellenlänge von 840 nm verwendet. An einem Detektor wird das über den Abtast- und den Bezugsweg eintreffende Licht überlagert. Bei dem Detektor handelt es sich um ein Spektrometer, welches mit Hilfe der Fouriertransformation die Interferenzsignale auflöst. Das erfolgt über die gesamte Tiefe der einzelnen A-Scans. So können schnell auch dreidimensionale Datensätze erfasst werden. Für die Untersuchung der Papille wird die Untersuchungsmöglichkeit Optic disc cube 200x200 genutzt und erst das rechte, danach das linke Auge untersucht. Der Patient wird aufgefordert, während der Untersuchung eine Fixationshilfe (grünes Kreuz) anzusehen. Um möglichst genaue Aufnahmen zu erhalten, sollte die Fixation stabil sein und kein Lidschluss erfolgen. Durch den Untersucher wird dann der vorgegebene Kreis-Scan über die Papille gelegt und zentrisch ausgerichtet. Die Qualität der Untersuchung wird durch eine Scala von 0-10 angezeigt. Bei einem Wert ab 6 kann die Aufnahme qualitativ genutzt werden. Danach erfolgt die Analyse der retinalen Nervenfaserschichtdicke (RNFL-Dicke). Durch spezielle Algorithmen wird das Zentrum der Papille erfasst, auch wenn die Aufnahme nicht ganz zentrisch ist. Ausgehend von dort wird automatisch ein roter Berechnungskreis mit einem Durchmesser von 3,46 mm um die Papille platziert. So kann die peripapilläre RNFL-Dicke, temporal beginnend und für das rechte Auge dem Uhrzeigersinn folgend, für das linke Auge entgegengesetzt, berechnet und dargestellt werden. Mit Hilfe normativer Datenbanken können Abweichungen

deutlich gemacht werden. Je nach Größe der Abweichung gibt es verschiedene Farbdarstellungen. Für den Symmetrievergleich zwischen dem rechten und dem linken Auge legt man Dickendiagramme übereinander.

Die mit dem OCT gewonnenen Messdaten wurden auch zur Berechnung der Parameter Fläche des neuroretinalen Randsaums (Rim area) und Papillenfläche (Disc area) sowie der durchschnittlichen und vertikalen Papillenexkavation (C/D ratio average/vertical) und Exkavationsvolumen (Cup volume) verwendet. Zur Absicherung der Exkavationsmessungen wurden die Papillenphotographien durch einen unabhängigen Beobachter, der über die Krankengeschichte der Patienten nicht informiert war, separat ausgewertet.

3.2.2. Allgemeine Untersuchungen

Zur Ermittlung von relevanten Begleiterkrankungen wurden die folgenden allgemeinen Vitalparameter herangezogen:

Body Mass Index (BMI)

Der BMI ist ein zuverlässiger Indikator von Übergewicht und Fettsucht. Zu seiner Ermittlung wurden die Körpergröße und das Körpergewicht (Körpermasse) aus der Anamnese erhoben. Der BMI wurde nach der Formel $BMI = \text{Gewicht in kg} : (\text{Größe in m})^2$ (American Heart Association, www.heart.gov) berechnet.

24-Stunden-Blutdruck-Messung

Die Messungen erfolgten mit dem Gerät TM-2430 PC 2 (Boso). Dieses arbeitet nach dem oszillatorischen Messprinzip. Dabei werden die durch die Pulswellen verursachten Druckschwankungen auf die Manschette übertragen, abgespeichert und dann von einem Mikroprozessor ausgewertet. Das Messgerät wurde um 7.45 Uhr angelegt und eine Probemessung gestartet. War diese erfolgreich, wurde mit dem Betätigen der Starttaste die Intervallautomatik aktiviert. Am Tage erfolgte von 7 bis 22 Uhr eine ¼ stündliche Messung, ab 22 Uhr wurde ½ stündlich gemessen. Bei zu starker Bewegung oder Abklemmen der Manschette erfolgte eine Fehleranzeige und die Messung wurde wiederholt.



Bild 1 Patient mit angelegtem Blutdruckmessgerät TM-2430 PC 2 (Boso)

Die Einteilung der Patienten in die Untergruppen „Normotonie“ oder „Arterielle Hypertonie“ erfolgte nach den Kriterien der European Society of Hypertension und der European Society of Cardiology (Mancia et. al., 2013). Bei der Auswertung der 24-h-Aufzeichnungen wurden die Patienten als hyperten definiert, bei denen der durchschnittliche systolische Blutdruck im Tagesverlauf höher als 135 mmHg und in der Nacht höher als 120 mmHg war.

Die durch die Blutdruck- und Augeninnendruckmessung gewonnenen Daten wurden zur Berechnung des mittleren okulären Perfusionsdrucks verwendet.

Polysomnographische Untersuchung

Die polysomnographische Untersuchung wurde mit dem Gerät WatchPAT200 (Fa. Neuwirth) durchgeführt. Dieses Gerät ist neben der Anwendungsmöglichkeit im stationären Bereich auch für den ambulanten Einsatz konzipiert. Die Patienten wurden entsprechend der Anleitung über die Nutzung des Gerätes unterrichtet. Sie aktivierten es unter häuslichen Bedingungen vor dem zu Bett gehen. Um Fehlanlegen und damit Fehlmessungen zu vermeiden, wurden die Patienten zwischen 19 Uhr und 20 Uhr in die Praxis einbestellt und das Gerät durch den Arzt angelegt. Es wurde immer ein Gerätetest im Beisein des Patienten durchgeführt. Dem Patienten wurde auch mitgeteilt, dass das Gerät ordnungsgemäß arbeitet. Dabei erfolgte immer die gleiche Vorgehensweise bei der Einrichtung und Aktivierung des WatchPAT. Folgende Schritte waren erforderlich: a) zunächst wurde das Schnarchmikrofon angelegt; b) danach wurde das Gerät am linken Handgelenk angebracht; c) anschließend wurden der PAT-Sensor und das Oximeter an den linken Zeige- bzw. Ringfinger angelegt. Alle Kabel wurden noch einmal kontrolliert und gegebenenfalls fixiert. Danach wurde mit dem Patienten besprochen, wie das Gerät vor dem Schlafengehen aktiviert wird. Anfänglich hatten viele Patienten Angst, die Kabel während des Schlafens abzureißen. Deshalb wurde dann ein Strumpf über die Hand und den Unterarm gezogen. Am nächsten Morgen wurde das Gerät gegen 7 Uhr in der Klinik abgenommen und die Daten in den Computer eingelesen.

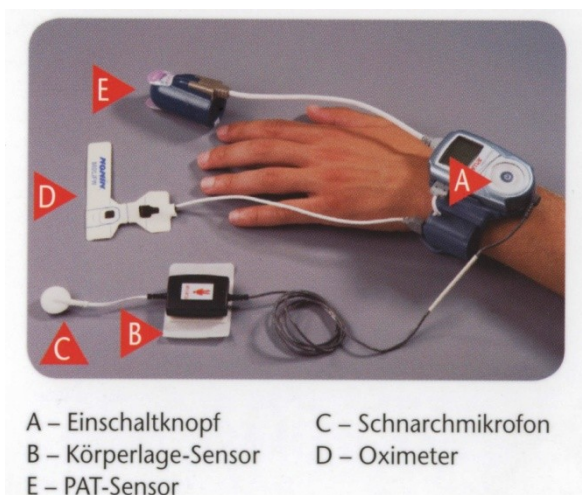


Bild 2 Anlage des WatchPat200 an das linke Handgelenk



Bild 3 Anlage von Körpersensor und Schnarchmikrofon auf Sternum und Jugulum

Die integrierte gerätespezifische Software erstellte die Analyse der Messdaten auf der Basis der Registrierung von Schnarchepisoden und des Auftretens einer erniedrigten Sauerstoffsättigung.

Es wurden nur respiratorische Ereignisse berücksichtigt, die länger als 10 Sekunden dauerten und durch eine gleichzeitige Senkung der Sauerstoffkonzentration um mehr als 8% gekennzeichnet waren, wobei Episoden, die während einer Körperbewegung auftraten, von der Analyse ausgeschlossen wurden.

Die folgenden Parameter wurden in die Analyse einbezogen:

- Der AHI gibt die durchschnittliche Häufigkeit von Episoden totaler Apnoe (Dauer von mehr als 10 Sekunden) oder Hypopnoe pro Schlafstunde an. Bei Personen ohne SAS ist der Normwert kleiner als 5.
- Der Respiratory Disturbance Index (RDI) wird aus der Inzidenz kurzer Aufwachepisoden infolge respiratorischer Anstrengung abgeleitet. Die Häufigkeit solcher Ereignisse ist bei gesunden Personen kleiner als 5 pro Schlafstunde.
- Der ODI entspricht der Häufigkeit von Schlafepisoden, bei denen die Sauerstoffsättigungswerte im Blut sich um mehr als 4% des Ausgangsniveaus verringern. Normalerweise entstehen solche Zustände seltener als 5 Mal pro Schlafstunde.
- Die totale Schlafzeit (in Stunden/Minuten) und relative Präsenz von oberflächlichem und tiefem Schlaf (in Prozent von der Gesamtzeit)
- Die relative Dauer von REM- und non-REM-Schlafepisoden während der gesamten Schlafzeit (in Prozent)

In dem von uns verwendeten polysomnographischen Untersuchungsverfahren galt das Vorliegen von pathologischen Werten der drei respiratorischen Parameter AHI, RDI und ODI als zuverlässiges Kriterium für die Diagnostik eines SAS.

Ergebnisse

Demographische Daten, Ko-Morbiditäten und Begleitmedikationen

Zur Teilnahme an der Studie wurden insgesamt 58 Patienten rekrutiert, davon 39 Frauen und 19 Männer. Das Durchschnittsalter lag bei 66,6 Jahren (Männer 67,3 Jahre; Frauen 66,3 Jahre). Der älteste Teilnehmer war 87, die jüngste Teilnehmerin 42 Jahre alt.

Die durchschnittliche Dauer der Glaukomerkrankung lag bei Studienbeginn bei 9,3 Jahren (Medianwerte: Männer 7 Jahre, Frauen 10 Jahre). Es zeigt sich hier eine große Schwankungsbreite von 1 bis zu 40 Jahren.

Der BMI betrug im Durchschnitt 26,8. Da der offiziell angenommene obere Normwert bei 25,0 liegt, ist in der Stichprobe eine Tendenz zum Übergewicht zu erkennen.

Bei der lokalen Medikation des Glaukoms zeigte sich, dass 43 Patienten mit einer Monotherapie und 15 mit einer Kombinationstherapie behandelt wurden. Am häufigsten wurden Carboanhydrasehemmer und Prostaglandinanaloga verwendet.

Die Erhebung der Anamnese ergab bei 37 Patienten (11 Männer und 26 Frauen) einen arteriellen Hypertonus. 34 Patienten wurden (auch im Verlauf der Studie) systemisch medikamentös mit Monotherapie (10 Teilnehmer) oder mit Kombinationstherapie (24 Teilnehmer) aus mindestens zwei Wirkstoffklassen behandelt. Die eingesetzten Medikamente gehörten zu den folgenden Wirkstoffklassen: α_1 -Adrenorezeptorantagonisten (in 2 Fällen), β -Adrenorezeptorantagonisten (22), Diuretika (12), Calciumkanalblocker (10), ACE-Hemmer (15) und Angiotensin-Rezeptorantagonisten (11). Drei Patienten mit Hypertonie-Anamnese erhielten keine Behandlung.

Die Auswertung der Ergebnisse der 24-Stunden-Messung des arteriellen Blutdrucks ergab, dass 26 Patienten die Kriterien für eine bestehende arterielle Hypertonie erfüllten. Dazu gehörten 15 Patienten mit einer Hypertonie-Anamnese, bei denen - obwohl eine begleitende Therapie erfolgte - weiterhin ein erhöhter arterieller Blutdruck bestand. Bei 11 Teilnehmern ohne entsprechende anamnestische Daten wurde der erhöhte Blutdruck erst bei der 24-Stunden-Messung diagnostiziert. Die Gruppe der normotonen Teilnehmer setzte sich zusammen aus 19 Patienten mit medikamentös gut eingestelltem Blutdruck und 13 Patienten, die weder in der Vergangenheit noch zum Zeitpunkt der Studie Zeichen eines erhöhten arteriellen Blutdrucks aufwiesen.

Bei der anamnestischen Erhebung weiterer Ko-Morbiditäten wurde bei 4 Patienten ein Diabetes mellitus Typ II (2 Männer; 2 Frauen), bei 3 Patienten ein Bronchialasthma (1 Mann; 2 Frauen) sowie Epilepsie und Depressionen bei jeweils 2 Frauen registriert. Jeweils ein Teilnehmer berichtete, an M. Parkinson, Restless Legs Syndrom, chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung und Gicht zu leiden.

Anamnestische Angaben über Migräne wurden bei 10 Patienten registriert. Daten über Beschwerden, die auf das Bestehen eines Raynaud-Syndroms schließen lassen, wurden bei keinem Patienten erhoben.

Die Begleitmedikationen wurden den folgenden Wirkstoffgruppen zugeordnet: Antiasthmatica (5 Fälle), Antiepileptika (4), Analgetika (1), Antibiotika (1), orale Antidiabetika (4), Herzmittel (1), Lipidsenker (6), nichtsteroidale Entzündungshemmer (9), Psychopharmaka (5), Schilddrüsenhormonpräparate (5) und Urologika (7).

Die Messdaten von den ursprünglich rekrutierten 58 Patienten wurden in die Full Analysis Sets (FAS) 1, 2 und 3 aufgenommen.

Deskriptive Statistik der FAS

Die **Tabelle 1** stellt die Ergebnisse der deskriptiven statistischen Auswertung der Messdaten im FAS 1 dar.

Tabelle 1 *Deskriptive Statistik des FAS 1*

Abkürzungen: Standardabweichung = St.-Abw;

Kolmogorov-Smirnov-Test = K/S

Parameter	n	Mittelwert	St.-Abw.	Max. Wert	Min. Wert	K/S-Abstand	K/S-p-Wert
Alter (Jahre)	58	66,6	10,1	87,0	42,0	0,158	0,001
Dauer der Glaukomerkrankung	58	9,3	6,8	40,0	1,0	0,156	0,001
BMI	58	26,8	4,3	40,1	19,1	0,062	0,759
MD (dB)	58	8,7	4,6	21,9	1,6	0,143	0,050
RNFL-Dicke (μm)	58	77,0	16,9	101,0	45,0	0,106	0,101
Disc Area (mm^2)	58	2,1	0,4	3,5	1,4	0,125	0,024
pRDI	54	15,1	10,8	47,0	1,6	0,131	0,021
pAHI	54	11,8	11,2	45,5	0,0	0,147	0,005
ODI	54	7,0	8,4	35,1	0,0	0,202	0,001
Mittl. Saturation (%)	54	93,6	1,9	9,07	87,0		
Max. Saturation (%)	54	98,5	1,0	100,0	94,0		
Min. Saturation (%)	54	85,9	6,0	95,0	68,0		

Da bei allen 58 Patienten beide Augen untersucht wurden, ergab sich aus einer Reihe von ophthalmologischen Messungen die Basis für das 2. FAS (**Tabelle 2**). Diesen Daten wurde zunächst eine Seitenabhängigkeit unterstellt, d.h., es wurde die Hypothese aufgestellt, dass die Veränderungen eine Rechts- oder Links-Prävalenz zeigen werden.

Table 2 *Deskriptive Statistik des FAS 2 (rechtes Auge)*

Parameter	n	Mittelwert	St.-Abw.	Max. Wert	Min. Wert
RNFL-Dicke (μm)	58	79,6	15,4	110,0	45,0
Rim Area (mm^2)	58	1,0	0,3	1,8	0,2
Disc Area (mm^2)	58	2,0	0,4	3,5	1,4
C/D ratio average	58	0,6	0,2	0,9	0,1
C/D ratio vertical	58	0,6	0,2	0,9	0,1
Cup Volume (mm^3)	58	0,4	0,3	1,2	0,1
HH-Dicke (μm)	58	555,2	34,4	615,0	471,0
MD (dB)	58	7,3	4,5	21,9	-7,5

Deskriptive Statistik des FAS 2 (linkes Auge)

Parameter	n	Mittelwert	St.-Abw.	Max. Wert	Min. Wert
RNFL-Dicke (μm)	58	79,4	15,4	102,0	46,0
Rim Area (mm^2)	58	1,0	0,3	1,8	0,3
Disc Area (mm^2)	58	2,0	0,4	3,4	1,4
C/D ratio average	58	0,7	0,2	0,9	0,1
C/D ratio vertical	58	0,6	0,2	0,9	0,1
Cup Volume (mm^3)	58	0,4	0,2	1,0	0,1
HH-Dicke (μm)	58	553,5	34,4	619,0	464,0
MD (dB)	58	7,6	4,3	19,4	-6,9

Die berechneten Mittelwerte der Parameter liegen dicht beieinander, die Spannweiten sind eng und die Standardabweichungen klein. Nachfolgend soll getestet werden, ob linke und rechte Seite zur Verbesserung der Aussagekraft zusammengefasst werden können. Dazu sind zunächst die Daten auf das Vorhandensein einer Normalverteilung zu prüfen, um die geeignete Methode für den darauffolgenden Vergleich „rechts-links“ zu ermitteln. Die Fragestellung lautet: „Ist der Parameter P mit einem Mittelwert von \bar{x} und Standardabweichung von SD normal verteilt?“ Die **Table 3** stellt das Ergebnis der Prüfung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test bei einer Stichprobe dar.

Table 3 Prüfung der Normalverteilung von Messdaten (rechtes Auge)

Parameter	Signifikanzwert	Interpretation
RNFL-Dicke (μm)	0,343	Normalverteilung liegt vor
Rim Area (mm^2)	0,871	Normalverteilung liegt vor
Disc Area (mm^2)	0,202	Normalverteilung liegt vor
C/D ratio average	0,624	Normalverteilung liegt vor
C/D ratio vertical	0,469	Normalverteilung liegt vor
Cup Volume (mm^3)	0,212	Normalverteilung liegt vor
HH-Dicke (μm)	0,889	Normalverteilung liegt vor
MD (dB)	0,890	Normalverteilung liegt vor

Prüfung der Normalverteilung von Messdaten (linkes Auge)

Parameter	Signifikanzwert	Interpretation
RNFL-Dicke (μm)	0,773	Normalverteilung liegt vor
Rim Area (mm^2)	0,984	Normalverteilung liegt vor
Disc Area (mm^2)	0,578	Normalverteilung liegt vor
C/D ratio average	0,492	Normalverteilung liegt vor
C/D ratio vertical	0,565	Normalverteilung liegt vor
Cup Volume (mm^3)	0,659	Normalverteilung liegt vor
HH-Dicke (μm)	0,680	Normalverteilung liegt vor
MD (dB)	0,343	Normalverteilung liegt vor

Da die ausgewählten Messdaten eine Normalverteilung zeigen ($p > 0,05$), war die Anwendung von parametrischen Vergleichsverfahren bei der weiteren Auswertung zulässig.

Die **Tabelle 4** stellt die deskriptiven statistischen Ergebnisse dar, die bei dem darauffolgenden Gruppenvergleich eingesetzt wurden.

Tabelle 4 *Deskriptive Statistik der bilateral ermittelten Parameter*

Parameter	Auge	n	Mittelwert	Standard-abweichung	Standardfehler
RNFL-Dicke (μm)	R	58	79,57	15,43	2,03
	L	58	79,41	15,41	2,02
Rim Area (mm^2)	R	58	1,04	0,34	0,04
	L	58	1,00	0,34	0,04
Disc Area (mm^2)	R	58	2,05	0,42	0,05
	L	58	2,02	0,38	0,05
C/D ratio average	R	58	0,65	0,16	0,02
	L	58	0,67	0,16	0,02
C/D ratio vertical	R	58	0,63	0,16	0,02
	L	58	0,65	0,15	0,02
Cup Volume (mm^3)	R	58	0,39	0,30	0,04
	L	58	0,39	0,24	0,03
HH-Dicke (μm)	R	58	555,24	34,44	4,52
	L	58	553,47	34,62	4,55
MD (dB)	R	58	-7,34	4,54	0,61
	L	58	-7,58	4,36	0,59

Der *post-hoc* durchgeführte T-Test (mit zweiseitiger Signifikanz-Fragestellung) zeigt im Ergebnis, dass hinsichtlich der untersuchten OCT und Perimetriedaten keine signifikante Seitenabhängigkeit besteht (**Tabelle 5**).

Tabelle 5 Varianzprüfung und T-Test-Ergebnisse beim Vergleich „rechts-links“

Parameter	Varianz (Levene-Test)			T-Test für die Mittelwertgleichheit						
	Varianz	F	Sign.	T	DF	Sign.	Mittl. Differenz	SD der Differenz	95 % Konfidenzintervall	
									untere	obere
RNFL	gleich	0,006	0,941	0,054	114	0,957	0,155	2,863	-5,516	5,827
Rim Area	gleich	0,014	0,905	0,545	114	0,587	0,034	0,062	-0,090	0,159
Disc Area	gleich	0,037	0,848	0,278	114	0,782	0,206	0,074	-0,127	0,168
C/D average	gleich	0,073	0,788	0,510	114	0,611	-0,015	0,029	-0,073	0,043
C/D vertical	gleich	0,116	0,734	0,545	114	0,587	-0,016	0,029	-0,074	0,042
Cup Volume	gleich	2,264	0,135	0,091	114	0,928	0,004	0,049	0,094	0,103
HH-Dicke	gleich	0,023	0,880	0,277	114	0,782	1,776	6,413	-10,928	14,480
MD	gleich	0,130	0,719	0,293	108	0,770	0,249	0,849	-1,433	1,932

Da die Art der Verteilung gleich war, wurden die Daten zu FAS 2 zusammengefasst (***Tabelle 6***).

Tabelle 6 Zusammenfassende deskriptive Statistik von FAS 2

Parameter	n	Spannweite	Min	Max	Mittelwert	St.-Fehler	St.-Abw.	Varianz
RNFL	116	65,00	45,00	110,00	79,49	1,42	15,35	235,64
Rim Area	116	1,65	0,20	1,85	1,02	0,03	0,34	0,11
Disc Area	116	2,19	1,35	3,54	2,04	0,04	0,40	0,16
C/D average	116	0,85	0,07	0,92	0,67	0,01	0,16	0,02
C/D vertical	116	0,87	0,05	0,92	0,65	0,01	0,16	0,02
Cup Volume	116	1,17	0,01	1,17	0,39	0,02	0,27	0,07
HH-Dicke	116	155,00	464,00	619,00	554,35	3,19	34,39	1183,01
MD	116	29,50	-21,90	7,60	-7,46	0,42	4,43	19,64

Das dritte FAS wurde aus Daten gebildet, die durch zirkadiane oder mehrmalige Messungen der entsprechenden Parameter resultierten, wobei einige (IOD, OPD) seitenabhängig betrachtet wurden. Die Ergebnisse sind in der ***Tabelle 7*** beschrieben.

Tabelle 7 *Deskriptive Statistik der zirkadian und bilateral ermittelten Parameter RR, IOD und OPD*

Parameter	n	Spannweite	Min	Max	Mittelwert	St.-Fehler	St.-Abw.	Varianz
IOD rechts	348	14,0	10,0	24,0	16,0	0,15	2,79	7,76
IODkorr rechts	348	16,0	8,0	24,0	15,8	0,15	2,72	7,44
IOD links	348	15,0	10,0	25,0	16,2	0,15	2,82	7,93
IODkorr links	348	17,0	8,5	25,5	16,1	0,15	2,75	7,57
RR systolisch	348	148,0	83,0	231,0	136,9	1,33	24,67	608,80
RR diastolisch	348	161,0	40,0	201,0	82,6	1,16	21,44	459,54
mOPD rechts	348	98,1	23,6	121,7	50,4	0,74	13,74	188,79
mOPD links	348	96,8	25,9	122,7	51,9	0,74	13,61	185,25

Die Messwerte des Parameters zeigen mit Werten um 16 mmHg im Verlauf der Tagesmessungen eine sehr gut eingestellte Glaukomtherapie bei allen Patienten. Beide Augen zeigten fast identische Werte. Als Schwellenwert für die Gruppierung von IODkorr wurden die von den Richtlinien der European Glaucoma Society vorgeschriebenen und in der Praxis verwendeten 21 mmHg genutzt. Die im Verlauf der Tagesdruckkurven ermittelten durchschnittlichen Werte des Parameters IODkorr und ihre geringfügige Fluktuation zeigten, dass der IOD der Patienten fast immer den empfohlenen Zieldruckwerten entsprach (*Abb. 4*).

Die Prüfung der Art der Verteilung durch den Kolmogorov-Smirnov-Test zeigte, dass - bis auf den systolischen Blutdruck - die zirkadianen Parameter keiner Normalverteilung unterliegen. Die Ergebnisse dieser Prüfung sind in *Tabelle 8* zusammengefasst.

Tabelle 8 ***Prüfung der Normalverteilung von zirkadianen und bilateralen Messdaten***

Parameter	Signifikanzwert	Interpretation
IOD rechts	0,003	keine Normalverteilung
IODkorr rechts	0,039	keine Normalverteilung
IOD links	0,006	keine Normalverteilung
IODkorr links	0,022	keine Normalverteilung
RR systolisch	0,581	Normalverteilung liegt vor
RR diastolisch	0,000	keine Normalverteilung
mittlerer OPD rechts	0,021	keine Normalverteilung
mittlerer OPD links	0,025	keine Normalverteilung

Um eine Seitenabhängigkeit der zirkadian erfassten Messdaten zu untersuchen, wurde im weiteren Vergleich der Mittelwerte der nichtparametrische Mann-Whitney U-Test angewandt. Dieser zeigt in der ***Tabelle 9***, dass keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich rechter und linker Augen bestehen.

Tabelle 9 ***Ergebnisse des Seitenvergleichs durch den Mann-Whitney U-Test***

Parameter	Signifikanz	Interpretation
IOD	0,304	Verteilung ist über die Kategorien „rechts-links“ gleich
IODkorr	0,188	Verteilung ist über die Kategorien „rechts-links“ gleich
RR systolisch	1,000	Verteilung ist über die Kategorien „rechts-links“ gleich
RR diastolisch	1,000	Verteilung ist über die Kategorien „rechts-links“ gleich
mittlerer OPD	0,072	Verteilung ist über die Kategorien „rechts-links“ gleich

Da kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Lateralisierung festgestellt werden konnte, wurden die Ergebnisse von rechten und linken Augen zusammengefasst (*Tabelle 10*).

Tabelle 10 Zusammenfassende deskriptive Statistik von FAS 3

Parameter	n	Spannweite	Min	Max	Mittelwert	St.-Fehler	St.-Abw.	Varianz
IOD	696	15,0	10,0	25,0	16,16	0,11	2,80	7,85
IODkorr	696	17,5	8,0	25,5	15,98	0,10	2,74	7,51
RR systolisch	696	148,0	83,0	231,0	136,89	0,94	24,65	607,91
RR diastolisch	696	161,0	40,0	201,0	82,56	0,81	21,42	458,86
mittl. OPD	696	99,1	23,6	122,7	51,16	0,52	13,69	187,38

Erfüllung von diagnostischen Kriterien zur Bestätigung eines SAS

Von den ursprünglich rekrutierten 58 Studienteilnehmern konnten von 4 Patienten auf Grund eines vorzeitigen Abbruchs der polysomnographischen Untersuchung keine vollständigen Datensätze erhoben werden, die das Vorhandensein eines SAS mit Sicherheit bestätigen bzw. ausschließen konnten. In der folgenden Dichotomisierung und Auswertung wurden daher 54 Probanden einbezogen.

Die Einteilung von Patienten zu den Gruppen "ohne SAS" und "mit SAS" erfolgte unter Berücksichtigung von kritischen Grenzen der Parameter RDI, AHI und ODI. Dadurch entstanden zwei Gruppen von entsprechend 26 und 28 Patienten. Der darauffolgende Vergleich der Mittelwerte dieser Parameter zwischen den Patientengruppen ergab signifikante Differenzen in allen drei Messwerten (*Abb. 5*). Der RDI, AHI und ODI waren bei den Patienten mit SAS signifikant höher als bei denjenigen, die kein SAS aufwiesen.

Diese signifikant unterschiedliche Ausprägung der drei Schlüsselparameter wurde auch bei den Aufnahmen festgestellt, die während der REM- bzw. non-REM-Schlafphase aufgezeichnet wurden (*Abb. 6* bzw. *Abb. 7*). Ferner ergab der Vergleich signifikante Unterschiede zwischen den mittleren und minimalen Werten der Sauerstoffsättigung während der ganzen Schlafdauer (*Abb. 8*).

Ein Vergleich der Dauer einzelner Schlafphasen zwischen den zwei Patientengruppen zeigte, dass die Patienten mit SAS eine deutlich kürzere Tiefschlafphase aufweisen (*Abb. 9*), während beim oberflächlichen und REM-Schlaf keine Differenzen festgestellt wurden.

Veränderungen von ophthalmologischen Parametern bei SAS

Der Vergleich zwischen den zwei Patientengruppen bezüglich des Durchschnittsalters und der Dauer der Glaukomerkrankung ergab keine auffälligen Differenzen. Lediglich beim BMI fiel auf, dass die Patienten mit SAS einen signifikant höheren Wert aufwiesen (*Abb. 10*).

Der IODkorr und der mittlere okuläre Perfusionsdruck (mOPD) ließen keine Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne SAS erkennen (*Abb. 11, linkes Diagramm*). Es wurden auch keine Differenzen zwischen dem MD bzw. dem FES der Perimetrieleistung festgestellt (*Abb. 11, rechtes Diagramm*).

Der Vergleich mehrerer Parameter, die den klinischen Verlauf des Glaukoms charakterisieren, zeigte, dass die Patienten mit koexistierendem SAS eine signifikante Verringerung der Dicke der RNFL und eine Reduzierung der Papillenfläche (Disc area) aufweisen (*Abb. 12*). Unverändert dagegen waren die Rim area, die C/D ratio und das Volumen der Papillenexkavation (Cup volume).

Überlagerung von zusätzlichen Faktoren auf die durch SAS veränderten glaukomrelevanten Parameter

Einfluss des Patientenalters

Durch die Altersgrenze von 65 Jahren entstanden Untergruppen von jüngeren und älteren Patienten, die jeweils SAS Merkmale bzw. keine Symptome dieser Erkrankung aufwiesen. Der Vergleich zwischen diesen Untergruppen, weiter bezeichnet als "jung, ohne SAS" (n=12), "jung, mit SAS" (n=7), "alt, ohne SAS" (n=14) und "alt, mit SAS" (n=21), ergab die folgenden Resultate:

Die nach dem o.g. Prinzip gebildeten Altersgruppen zeichneten sich durch ein signifikant unterschiedliches Durchschnittsalter aus. Es wurden keine auffälligen Differenzen bezüglich der Dauer der Erkrankung festgestellt. Der Vergleich des BMI ergab, dass die jüngeren Patienten mit SAS einen signifikant höheren BMI Wert aufwiesen als die gleichaltrigen ohne SAS (***Tabelle 11***).

Tabelle 11 Messwerte einzelner Untersuchungsparameter bei Patienten mit bzw. ohne SAS in den Altersgruppen unter und über 65 Jahre. Die n-Zahlen bei den ophthalmologischen Parametern entsprechen der Zahl der untersuchten Patienten. Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen im jeweiligen Parameter zwischen den gekennzeichneten Untergruppen im Mann-Whitney U-Test (siehe auch graphische Darstellung *Abb. 10*).

Parameter		n	Mittelwert	Maximum	Minimum	p-Wert im KS Test
Alter	unter 65/ohne SAS	12	*52,8	64	43	0,602
	über 65/ohne SAS	14	*71,6	82	65	0,771
	unter 65/mit SAS	7	*58,1	64	42	0,063
	über 65/mit SAS	21	*72,4	87	68	0,153
Dauer	unter 65/ohne SAS	12	6,9	13	1	0,023
	über 65/ohne SAS	14	10,2	23	4	0,525
	unter 65/mit SAS	7	8,0	21	2	0,244
	über 65/mit SAS	21	10,6	40	1	0,024
BMI	unter 65/ohne SAS	12	*23,3	28,1	19,1	0,732
	über 65/ohne SAS	14	25,7	33,2	20,4	0,028
	unter 65/mit SAS	7	*29,8	34,5	23,5	0,124
	über 65/mit SAS	21	27,5	35,5	21,9	0,724
RNFL	unter 65/ohne SAS	24	84,1	110,0	46,0	0,175
	über 65/ohne SAS	28	83,7	98,0	64,0	0,194
	unter 65/mit SAS	14	*81,6	100,0	55,0	0,058
	über 65/mit SAS	42	*73,1	102,0	45,0	0,039
Rim area	unter 65/ohne SAS	24	1,09	1,38	0,43	0,008
	über 65/ohne SAS	28	1,09	1,82	0,47	0,001
	unter 65/mit SAS	14	1,07	1,49	0,66	0,126
	über 65/mit SAS	42	0,92	1,85	0,20	0,224
Disc area	unter 65/ohne SAS	24	2,20	3,54	1,70	0,091
	über 65/ohne SAS	28	2,09	3,03	1,60	0,516
	unter 65/mit SAS	14	2,02	2,56	1,51	0,446
	über 65/mit SAS	42	1,91	2,78	1,35	0,613
MD	unter 65/ohne SAS	24	-5,25	-1,0	-12,2	0,026
	über 65/ohne SAS	28	-7,50	-1,3	-17,6	0,021
	unter 65/mit SAS	14	-5,21	-3,0	-7,10	0,255
	über 65/mit SAS	42	-9,55	-3,9	-21,9	0,001

Die Dicke der RNFL bei älteren Patienten mit SAS war signifikant geringer als bei den Patienten dieser Altersgruppe, die kein SAS hatten (*Abb. 13, linkes Diagramm*). Ein weiteres signifikantes Ergebnis war der Befund, dass bei Patienten mit SAS der durchschnittliche Gesichtsfelddefekt in der älteren Gruppe höher war als bei SAS Patienten, die jünger als 65 Jahre waren (*Abb. 13, rechtes Diagramm*).

Einfluss der Dauer der Erkrankung

Je nach der Zeitspanne seit der ersten Diagnosestellung (weniger oder mehr als 5 Jahre) wurden die Studienteilnehmer in Untergruppen eingeteilt, um den Einfluss der Erkrankungsdauer bei Patienten mit und ohne Symptomen von SAS zu untersuchen. Dabei gab es 11 Patienten, die eine Erkrankungsdauer von weniger als 5 Jahren und kein SAS aufwiesen, 15 Patienten ohne SAS mit einer Glaukomdauer von mehr als 5 Jahren, 10 Patienten mit SAS und Glaukomdauer von weniger als 5 Jahren und 18 Patienten, die länger als 5 Jahre an Glaukom litten und dabei SAS Symptome aufwiesen.

Es wurden keine signifikanten Altersdifferenzen zwischen den vier Gruppen festgestellt. Die Teilnehmer mit einer Glaukomdauer unter 5 Jahren unterschieden sich signifikant in Bezug auf ihren BMI im Zusammenhang mit der Präsenz von SAS: bei Patienten mit SAS war der BMI signifikant höher als bei denen, die keine SAS Symptome zeigten (*Tabelle 12*).

Tabelle 12 Messwerte einzelner Untersuchungsparameter bei Patienten mit bzw. ohne SAS und Glaukomdauer unter und über 5 Jahren. Die n-Zahlen bei den ophthalmologischen Parametern entsprechen der Zahl der untersuchten Patienten. Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen im jeweiligen Parameter zwischen den gekennzeichneten Untergruppen im Mann-Whitney U-Test (siehe auch graphische Darstellung *Abb. 14*).

Parameter		n	Mittelwert	Maximum	Minimum	p-Wert im KS Test
Dauer	unter 5/ohne SAS	11	4,0	5	1	0,003
	über 5/ohne SAS	15	12,1	23	6	0,059
	unter 5/mit SAS	10	3,4	5	1	0,417
	über 5/mit SAS	18	13,6	40	6	0,005
Alter	unter 5/ohne SAS	11	58,8	82	44	0,305
	über 5/ohne SAS	15	65,9	78	43	0,487
	unter 5/mit SAS	10	65,9	77	42	0,456
	über 5/mit SAS	18	70,4	87	59	0,168
BMI	unter 5/ohne SAS	11	*23,4	28,1	19,8	0,269
	über 5/ohne SAS	15	25,4	33,2	19,1	0,260
	unter 5/mit SAS	10	*29,9	35,5	23,5	0,601
	über 5/mit SAS	18	27,1	34,5	21,9	0,386
RNFL	unter 5/ohne SAS	22	76,4	99,0	46,0	0,734
	über 5/ohne SAS	30	*89,4	110,0	66,0	0,139
	unter 5/mit SAS	20	82,9	102,0	56,0	0,348
	über 5/mit SAS	36	*70,9	96,0	45,0	0,064
Rim area	unter 5/ohne SAS	22	*0,90	1,35	0,43	0,703
	über 5/ohne SAS	30	*1,22	1,82	0,77	0,064
	unter 5/mit SAS	20	*1,12	1,85	0,57	0,753
	über 5/mit SAS	36	*0,87	1,24	0,20	0,072
Disc area	unter 5/ohne SAS	22	2,27	3,54	1,64	0,009
	über 5/ohne SAS	30	2,04	2,63	1,60	0,053
	unter 5/mit SAS	20	2,09	2,78	1,51	0,612
	über 5/mit SAS	36	1,84	2,56	1,35	0,470
MD	unter 5/ohne SAS	22	-6,48	-1,0	-17,6	0,019
	über 5/ohne SAS	30	-6,53	-1,1	-14,6	0,001
	unter 5/mit SAS	20	-6,21	-3,0	-9,8	0,343
	über 5/mit SAS	36	-9,72	-3,9	-21,9	0,004

Die folgenden signifikanten Veränderungen in glaukom-relevanten Parametern wurden im Zusammenhang mit der Erkrankungsdauer festgestellt:

Die Dicke der RNFL bei Patienten mit einer Dauer der Erkrankung von mehr als 5 Jahren war signifikant geringer bei denen, die SAS Merkmale aufwiesen. Ferner wurde bei diesem Parameter überraschenderweise festgestellt, dass Patienten ohne ein begleitendes SAS bei einer Glaukomdauer von weniger als 5 Jahren eine signifikant geringere Dicke der RNFL zeigten als die, bei denen die Glaukomerkrankung länger als 5 Jahre bestand (*Abb. 14, linkes Diagramm*). Weiterhin war der durchschnittliche MD bei Patienten mit länger als 5 Jahre dauerndem Glaukom und ko-präsentem SAS signifikant stärker ausgeprägt als bei denen, die bei längerer Erkrankungsdauer keine SAS Zeichen aufwiesen (*Abb. 14, mittleres Diagramm*). Schließlich stellten wir fest, dass bei Patienten mit SAS und einer Erkrankungsdauer von mehr als 5 Jahren eine signifikant geringere Rim area bestand, als bei denen, die keine SAS Symptome hatten. Bei diesem Parameter wurde ein weiterer signifikanter Effekt der Erkrankungsdauer bei Patienten ohne SAS festgestellt: die Rim area war größer bei denjenigen, die länger als 5 Jahre an Glaukom litten (*Abb. 14, rechtes Diagramm*).

Einfluss des Geschlechts der Patienten

Von den Studienteilnehmern hatten 3 Männer und 23 Frauen keine SAS Symptome, während bei 13 Männern und 15 Frauen ein SAS eindeutig diagnostiziert wurde. Der Vergleich zwischen diesen Untergruppen in Bezug auf Alter, Dauer der Erkrankung und den Werten glaukom-relevanter ophthalmologischer Parameter (RNFL-Dicke, Rim area, C/D-ratio, Disc area, IOD, OPD und MD) ergab keine signifikanten Unterschiede, die auf eine Beeinflussung durch das Geschlecht des Patienten hindeuteten. Lediglich Frauen mit SAS hatten einen signifikant höheren BMI als jene, die keine SAS Symptome zeigten (28,4 vs. 24,3; $p < 0,05$).

Einfluss des Body Mass Index

Die Unterteilung der Patienten nach dem BMI (ein zuverlässiges Kriterium für die Erkennung eines Übergewichts bzw. Fettsucht) erfolgte in 4 Gruppen: Patienten mit BMI unter 25,0 und kein SAS (n=16) bzw. diagnostiziertem SAS (n=7), bzw. Teilnehmer mit hohem BMI und fehlendem SAS (n=11) oder vorhandenem SAS (n=20). Die Unterschiede zwischen den Gruppenmittelwerten des BMI waren signifikant und erlaubten eine eindeutige Trennung zwischen Patienten mit normalem Körpergewicht und Übergewicht. Zwischen diesen Patientengruppen wurden keine auffälligen Differenzen bezüglich des Durchschnittsalters, der Dauer der Erkrankung sowie den ophthalmologischen Parametern IOD, OPD, Disc area und der Perimetrie-Messwerte (MD, FES) festgestellt (***Tabelle 13***).

Tabelle 13 Messwerte einzelner Untersuchungsparameter bei Patienten mit bzw. ohne SAS und BMI unter und über 25,0. Die n-Zahlen bei den ophthalmologischen Parametern entsprechen der Zahl der untersuchten Patienten. Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen im jeweiligen Parameter zwischen den gekennzeichneten Untergruppen im Mann-Whitney U-Test (siehe auch graphische Darstellung *Abb. 15*).

Parameter		n	Mittelwert	Maximum	Minimum	p-Wert im KS Test
BMI	unter 25/ohne SAS	16	*21,9	24,3	19,1	0,262
	über 25/ohne SAS	11	*28,2	33,2	25,7	0,187
	unter 25/mit SAS	7	*23,6	25,0	21,9	0,611
	über 25/mit SAS	20	*29,6	35,5	25,4	0,475
Alter	unter 25/ohne SAS	16	62,4	78	44	0,825
	über 25/ohne SAS	11	63,6	82	43	0,365
	unter 25/mit SAS	7	70,6	77	62	0,700
	über 25/mit SAS	20	67,3	77	42	0,005
Dauer	unter 25/ohne SAS	16	8,4	23	3	0,099
	über 25/ohne SAS	11	9,1	16	1	0,519
	unter 25/mit SAS	7	12,7	25	4	0,049
	über 25/mit SAS	20	8,5	40	1	0,010
RNFL	unter 25/ohne SAS	32	83,8	102,0	47,0	0,029
	über 25/ohne SAS	22	84,0	110,0	46,0	0,140
	unter 25/mit SAS	14	*61,7	90,0	45,0	0,032
	über 25/mit SAS	40	*81,1	102,0	51,0	0,105
Rim area	unter 25/ohne SAS	32	1,16	1,82	0,47	0,275
	über 25/ohne SAS	22	0,99	1,65	0,43	0,681
	unter 25/mit SAS	14	*0,68	1,08	0,29	0,738
	über 25/mit SAS	40	*1,09	1,85	0,46	0,059
Disc area	unter 25/ohne SAS	32	2,17	3,54	1,64	0,001
	über 25/ohne SAS	22	2,09	2,63	1,60	0,867
	unter 25/mit SAS	14	1,84	2,07	1,58	0,704
	über 25/mit SAS	40	1,98	2,78	1,35	0,618
MD	unter 25/ohne SAS	32	-7,02	-1,00	-17,60	0,006
	über 25/ohne SAS	22	-5,86	-1,10	-11,80	0,025
	unter 25/mit SAS	14	-10,49	-4,30	-21,90	0,082
	über 25/mit SAS	40	-7,24	-3,00	-17,40	0,004

Signifikante Differenzen, die mit hohem BMI zusammenhängen, wurden bei zwei ophthalmologischen Parametern festgestellt:

Bei den Patienten mit normalem BMI und kopräsentem SAS war die RNFL-Dicke signifikant geringer als bei denjenigen, die kein SAS zeigten. Andererseits hatten die übergewichtigen Patienten mit SAS eine signifikant höhere RNFL-Dicke als die SAS-Patienten mit einem normalen BMI (*Abb. 15, linkes Diagramm*). Ähnliche Verhältnisse wurden auch beim Parameter Papillenrandfläche festgestellt: bei Patienten mit normalem BMI war diese bei denen signifikant kleiner, die SAS hatten, während die übergewichtigen Patienten mit SAS einen höheren Wert aufwiesen als diejenigen mit SAS und Normalgewicht (*Abb. 15, rechtes Diagramm*).

Einfluss des arteriellen Blutdrucks

In der untersuchten Kohorte gab es 16 Patienten, die die Kriterien für einen arteriellen Blutdruck im Normbereich erfüllten und kein SAS aufwiesen; 10 Patienten hatten arterielle Hypertonie ohne SAS Ko-Morbidität. Von den Patienten, die mit SAS diagnostiziert wurden, hatten 12 normalen Blutdruck und 16 eine arterielle Hypertonie.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Alters, der Dauer der Erkrankung, IOD, OPD und der Perimetrie-Leistung festgestellt. Lediglich der durchschnittliche BMI von Patienten mit arterieller Hypertonie war signifikant höher bei denjenigen, bei denen auch SAS diagnostiziert wurde (*Tabelle 14*).

Tabelle 14 Messwerte einzelner Untersuchungsparameter bei Patienten mit bzw. ohne SAS und normalem bzw. erhöhtem arteriellem Blutdruck. Die n-Zahlen bei den ophthalmologischen Parametern entsprechen der Zahl der untersuchten Patienten. Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen im jeweiligen Parameter zwischen den gekennzeichneten Untergruppen im Mann-Whitney U-Test (s. auch graphische Darstellung *Abb. 16*).

Parameter		n	Mittelwert	Maximum	Minimum	p-Wert im KS Test
Alter	norm/ohne SAS	16	61,2	78	43	0,838
	hyperton/ohne SAS	10	65,6	82	48	0,446
	norm/mit SAS	12	70,2	75	62	0,033
	hyperton/mit SAS	16	67,8	87	42	0,104
Dauer	norm/ohne SAS	16	7,8	13	1	0,091
	hyperton/ohne SAS	10	10,1	23	4	0,107
	norm/mit SAS	12	12,5	40	1	0,002
	hyperton/mit SAS	16	8,0	25	2	0,009
BMI	norm/ohne SAS	16	24,9	33,2	19,8	0,265
	hyperton/ohne SAS	10	*24,0	29,7	19,1	0,182
	norm/mit SAS	12	27,6	35,5	21,9	0,412
	hyperton/mit SAS	16	*28,4	34,5	23,2	0,533
RNFL	norm/ohne SAS	32	*84,9	110,0	47,0	0,316
	hyperton/ohne SAS	20	82,4	98,0	46,0	0,053
	norm/mit SAS	24	*73,0	93,0	51,0	0,052
	hyperton/mit SAS	32	76,9	102,0	45,0	0,547
Rim area	norm/ohne SAS	32	1,07	1,45	0,47	0,132
	hyperton/ohne SAS	20	1,11	1,82	0,43	0,001
	norm/mit SAS	24	1,01	1,85	0,44	0,129
	hyperton/mit SAS	32	0,92	1,49	0,20	0,112
Disc area	norm/ohne SAS	32	*2,20	3,54	1,64	0,048
	hyperton/ohne SAS	20	2,04	2,48	1,60	0,350
	norm/mit SAS	24	*1,89	2,52	1,38	0,689
	hyperton/mit SAS	32	1,96	2,78	1,35	0,287
MD	norm/ohne SAS	32	-5,70	-1,00	-17,60	0,101
	hyperton/ohne SAS	20	-7,68	-2,50	-14,60	0,180
	norm/mit SAS	24	-8,38	-3,90	-19,40	0,019
	hyperton/mit SAS	32	-8,46	-3,00	-21,90	0,001

Beim Vergleich relevanter ophthalmologischer Parameter zwischen den vier Untergruppen wurden die folgenden Differenzen festgestellt:

Die RNFL-Dicke (*Abb. 16, linkes Diagramm*) war bei normotonen Patienten mit SAS signifikant dünner als bei denen, die kein SAS aufwiesen; Patienten mit normalem Blutdruck und SAS hatten signifikant kleinere Papillenflächen als die mit normalem Blutdruck ohne SAS Symptome (*Abb. 16, rechtes Diagramm*). Es wurden keine signifikanten Differenzen in ophthalmologischen Parametern bei Patienten mit arterieller Hypertonie, ungeachtet einer SAS Ko-Morbidität, festgestellt.

Diskussion

War die von uns verwendete polysomnographische Untersuchungsmethode imstande, SAS zuverlässig zu diagnostizieren? Die Beantwortung dieser Frage war von grundsätzlicher Bedeutung für das Hauptziel der Studie – die Feststellung eines eindeutigen Einflusses von SAS auf ophthalmologische Messwerte, die zur Charakterisierung des klinischen Verlaufs des Glaukoms bei der ambulanten Patientenbetreuung verwendet werden. Unsere Ergebnisse belegen eindeutig, dass eine einmalige Aufzeichnung mit dem Gerät WatchPAT 200 klinisch aussagefähige Daten erfasst, die eine verlässliche Identifizierung von Patienten mit Schlafapnoe-Syndrom ermöglichen. Die hier beschriebenen Befunde zeigen, dass das signifikant häufigere Auftreten von Apnoe/Hypopnoe, respiratorischer Anstrengung und Phasen reduzierter Sauerstoffsättigung (entsprechend dokumentiert durch die Parameter AHI, RDI und ODI) eine ausreichende Grundlage für die Diagnostik eines SAS darstellen. Es sollte dabei unterstrichen werden, dass diese pathognomonischen Veränderungen in allen Schlafphasen auftraten (**Abb. 6 und 7**) und durch eine signifikant verminderte Präsenz von Tiefschlaf begleitet wurden (**Abb. 9**). Das letztere Merkmal, das unabhängig von den abnormen respiratorischen Indexwerten registriert wurde und als relevantes Begleitsymptom von SAS gilt (Charuzi et al., 1985), untermauert die diagnostische Zuverlässigkeit der von uns verwendeten Methode zur Identifizierung von SAS-Patienten. Auch wenn unsere Stichprobe vorwiegend aus Patienten bestand, die älter als 60 Jahre waren und eine altersgemäß reduzierte Tiefschlafpräsenz aufwiesen (Benca et al., 1992), war der Tiefschlafanteil bei Patienten mit SAS signifikant niedriger als bei den gleichaltrigen respiratorisch gesunden Personen. Ein weiterer Beweis für die Verlässlichkeit des Verfahrens ist der Umstand, dass die mit SAS diagnostizierten Teilnehmer einen signifikant höheren durchschnittlichen BMI aufwiesen und somit die bekannte Assoziation von Übergewicht und Schlafapnoe bestätigten (de Sousa et al., 2008).

Eine weitere wichtige Aufgabe der Studie war, diejenigen ophthalmologischen Parameter zur klinischen Bewertung der Glaukomsymptomatik zu identifizieren, die durch ein ko-präses SAS deutlich beeinflusst werden. Obwohl unsere Aufmerksamkeit in erster Linie den Messwerten galt, die in der ambulanten Betreuung routinemäßig zum Einsatz kommen (z.B. IOD, Gesichtsfeld), wurde durch die Anwendung zusätzlicher Untersuchungsmethoden (24-h-Blutdruckmessung, OCT) und die Auswertung mehrerer Perimetrie-Messwerte die potenzielle

Relevanz solcher Daten für die Charakterisierung von SAS-assoziierten pathologischen Veränderungen überprüft.

Es stellte sich jedoch heraus, dass mehrere der als kausal relevant angesehenen Parameter aus verschiedenen Gründen über einen eher geringen Einfluss verfügten. So war zum Beispiel der IOD bei allen Teilnehmern durch die kontinuierliche Therapie so stabil eingestellt, dass weder innerhalb der ganzen Stichprobe noch zwischen den nach der Präsenz von SAS gebildeten Untergruppen Schwankungen außerhalb des Normbereiches festgestellt werden konnten (**Abb. 4**). Ähnliche Ergebnisse erbrachte der vom IOD und dem durchschnittlichen arteriellen Blutdruck abgeleitete Messwert mittlerer okulärer Perfusionsdruck (mOPD). Seine geringen Schwankungen schlossen den Nachweis von individuellen oder Gruppen-Differenzen praktisch aus. Diese durch die begleitende Glaukom- und Blutdruck-Therapie (insbesondere mit β -Adrenorezeptorantagonisten) bedingte Ausgeglichenheit sowie die fehlende Möglichkeit, Augendruckmessungen ambulant während der Nacht durchzuführen, schränkte die Anwendbarkeit dieser Parameter ein. Andererseits waren mehrere Gesichtsfeldmarker entweder durch sehr starke interindividuelle (LV) oder minimale Schwankungen (SF) gekennzeichnet. Aus diesen Gründen wurde auf ihren Einsatz bei der Datenverarbeitung verzichtet. Schließlich wurde auch von der ausführlichen Analyse von Schlafparametern abgesehen. Obwohl Parameter wie Schlafdauer und Aufwachfrequenz ohne Zweifel zur ausführlichen Charakterisierung des SAS beitragen können, stand ihre Bewertung in keinem unmittelbaren Zusammenhang mit der ophthalmologischen Fragestellung dieser Arbeit. Die Interpretation von Schlafparametern, die aus einer Einzelaufzeichnung unter häuslichen Bedingungen ohne simultane EEG-, EMG- und EOG-Aufnahmen stammen, könnte außerdem durch zu viele Ungenauigkeiten belastet sein.

Das Spektrum der zur Darstellung ophthalmologischer Veränderungen geeigneten Werte wurde auf Daten, die durch OCT erhoben wurden (RNFL-Dicke, C/D-ratio, Rim area) sowie zwei Gesichtsfeld-Parameter (MD und FES) begrenzt. Hierzu sollte erwähnt werden, dass die Messwerte der Papillenexkavation zwar in jede Auswertung einbezogen wurden, jedoch das Aufzeigen von Gruppendifferenzen selten ermöglichten. Ihre starke individuelle Variabilität könnte auf die sehr unterschiedliche Erkrankungsdauer oder auf die ungleiche Beeinträchtigung beider Augen zurückgeführt werden. Die Aussagen könnten durch Verlaufsbeobachtungen möglicherweise erheblich erweitert werden.

Die Einordnung aller Teilnehmer nach dem Kriterium „SAS“ ergab, dass unter den ermittelten ophthalmologischen Parametern nur die RNFL-Dicke und die Rim area signifikante

Veränderungen zeigten. Die durchschnittlichen Messwerte waren bei Patienten mit SAS signifikant niedriger als bei denjenigen, die keine respiratorische Störung aufwiesen. Funktionelle Konsequenzen im Sinne von eindeutigen Veränderungen des Gesichtsfeldes (erfasst durch die Parameter MD und FES) konnten nicht festgestellt werden. Während die letzteren Befunde durch größere Schwankungen in den individuellen Messwerten interpretiert werden können, deuteten die signifikanten Unterschiede in der RNFL-Dicke und der Rim area darauf hin, dass eine SAS Ko-Morbidität bei chronischem, wenn auch adäquat therapiertem Glaukom, mit einer messbaren Beeinträchtigung der neuronalen Netzhautstrukturen einhergehen kann. Dieses Ergebnis bestätigt die Beobachtung von Kargi et al. (2005), dass SAS durch eine Ausdünnung der RNFL begleitet wird, die als eine Konsequenz von Hypoxie angesehen werden kann. Zu einem ähnlichen Schluss kamen auch Lin et al. (2011), Fabiani et al. (2011) und Moghimi et al. (2013): sie haben bei SAS-Patienten ähnliche Veränderungen in verschiedenen neurosensorischen Systemen (einschließlich RNFL) festgestellt und deuten diese Befunde als generelles Zeichen einer früh einsetzenden neuronalen Schädigung. In Anbetracht der Tatsache, dass die o.g. SAS-Studien Patienten mit Glaukom gezielt ausgeschlossen haben, glauben wir, zum ersten Mal hier berichten zu können, dass die Koinzidenz von (normotensivem) Glaukom und SAS zu einer erfassbaren Vertiefung der glaukom-spezifischen Beeinträchtigung neuronaler Netzhautelemente führt. Man könnte annehmen, dass eine Erfassung des ophthalmologischen Parameters „RNFL-Dicke“ zu einer Früherkennung potenzieller negativer Auswirkungen von SAS bei chronischem Glaukom beiträgt. Eine Empfehlung zu Studien in diesem Sinne wurde kürzlich von Calvo et al. (2012) veröffentlicht.

Die Prävalenz der Glaukomerkrankung ist durch eine deutliche Altersabhängigkeit gekennzeichnet (Klein et al. 1992; Quigley 1996). Dieses Merkmal gilt auch für das SAS. Mehrere epidemiologische Studien zeigten, dass die Prävalenz im Alter über 60 Jahre bis zu zweimal höher ist als bei jüngeren Erwachsenen (Young et al., 2002). Während eine Assoziation zwischen höherem Alter und pathologischen Veränderungen der Papille und der retinalen Nervenfaserschicht als erwiesen gilt (Khawaja et al., 2013), ist der kombinierte Einfluss von SAS Ko-Morbidität und Alter auf die Ausprägung charakteristischer Glaukom-Symptome bisher nicht untersucht worden. In unserer Studie wurden die Untergruppen mit bzw. ohne SAS nach dem Merkmal „Alter unter bzw. über 65 Jahre“ dichotomisiert und die Veränderungen in relevanten ophthalmologischen Parametern verglichen.

Signifikante Unterschiede zwischen einzelnen Untergruppen wurden bei der RNFL-Dicke und

beim MD festgestellt. Bei Patienten älter als 65 Jahre beobachteten wir eine geringere RNFL-Dicke bei denjenigen, die ein SAS als Begleiterkrankung hatten. Da die Werte bei den jüngeren Probanden keine Veränderungen im Zusammenhang mit einer SAS-Präsenz zeigten und bei Patienten ohne SAS keine Altersunterschiede in der RNFL-Dicke festgestellt wurden, könnte dieser Befund als eine Konsequenz der SAS Ko-Morbidität gedeutet werden, die erst auf der Basis einer altersbedingt höheren Anfälligkeit der Netzhaut in Erscheinung tritt.

Ein Einfluss des Alters (wenn auch wieder mit der Beteiligung von SAS) wurde beim MD ermittelt: es gab einen signifikanten Altersunterschied bei Patienten mit SAS. Dieser Befund unterstreicht die Wahrscheinlichkeit einer „kumulativen“ Wirkung von SAS und Alter auf die Netzhaut, die in einer zunehmenden Funktionsstörung ihren Niederschlag findet.

Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse der Untersuchung des Faktors „Alter“ dafür, dass eine SAS-Präsenz mit zunehmendem Alter das Fortschreiten der glaukom-typischen Pathologie begünstigt. Dabei erwies sich die RNFL-Dicke als ein sensitiver Parameter für das Monitoring solcher Veränderungen.

Eine Untersuchung des Einflusses der Dauer der Erkrankung auf die Progression der Glaukomsymptomatik bei unbehandelten Patienten ist wegen ethischer Bedenken nie möglich gewesen. Nichtsdestoweniger haben Modellstudien gezeigt, dass mit zunehmender Dauer eine Progression der pathologischen Abweichungen, besonders der Gesichtsfeldausfälle, zu erwarten ist (Leske et al., 2003; Benjumed 2006). Obwohl die Aussagefähigkeit unserer Ergebnisse hinsichtlich des Faktors „Dauer“ durch die chronische und offenbar effiziente Therapie stark eingeschränkt war, konnten wir bei Patienten, die länger als 5 Jahre an Glaukom erkrankt waren, mehrere signifikante Differenzen feststellen. Auffallend war, dass diese Unterschiede bei Patienten mit SAS-Ko-Morbidität auftraten. In dieser Untergruppe wurde eine signifikante Abnahme der RNFL-Dicke und des neuroretinalen Randsaums (Rim area) sowie eine Zunahme des MD festgestellt. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass der negative Einfluss der Dauer der Erkrankung auf die Glaukomsymptomatik bei gleichzeitiger SAS-Präsenz besonders deutlich in Erscheinung tritt, ungeachtet der erfolgreichen medikamentösen Kontrolle des IOD. Auch wenn unsere Daten und die fehlende Information über die SAS-Dauer keine Spekulationen bezüglich der Dominanz eines der untersuchten Faktoren (Dauer oder SAS) zulassen, sprechen die Ergebnisse dafür, dass die zu erwartenden Auswirkungen eines länger bestehenden Glaukoms durch SAS verstärkt werden.

Eine schwer zu interpretierende Differenz bezüglich der Dauer der Erkrankung wurde bei

Patienten ohne SAS festgestellt: die RNFL-Dicke und die Rim area waren bei den Probanden signifikant kleiner, die vor weniger als 5 Jahren an Glaukom erkrankten. Diese Befunde widersprachen der bekannten Ansicht, dass mit zunehmender Glaukomdauer eine fortschreitende Zunahme der neuronalen Netzhautläsionen zu erwarten ist. Aufschluss über die möglichen Ursachen für diese Diskrepanz könnte eine retrospektive Analyse der Schwere der Erkrankung in ihrer Anfangsphase bzw. der Effizienz des bisherigen therapeutischen Vorgehens liefern (z.B. Stabilität der IOD-Einstellung, notwendiger Therapiewechsel etc.). Es kann auch nicht ausgeschlossen werden, dass bei den Patienten mit lang andauernder Erkrankung das Glaukom früher diagnostiziert und behandelt wurde.

Die Glaukomprävalenz ist durch moderate Geschlechtsdifferenzen charakterisiert: Männer erkranken etwa 1,5 mal häufiger als Frauen (Rudnicka et al., 2006). Das relative Risiko, an SAS zu erkranken, ist bei Männern 2- bis 3-fach höher (Strohl & Redline 1996). Die Faktoren, die die Geschlechtsprävalenz beider Erkrankungen bedingen, sind trotz umfangreicher Untersuchungen weitgehend unklar (Rudnicka et al., 2006; Young et al., 2002). Die Bedeutung endokriner Faktoren, insbesondere der Sexualhormone, wurde in mehreren Analysen in Betracht gezogen, jedoch ohne eindeutige Ergebnisse.

Wenn man die Geschlechtsdifferenzen ohne Rücksicht auf die SAS Ko-Präsenz untersucht, wurden signifikante Unterschiede bei der RNFL-Dicke und der Rim area festgestellt. Bei Frauen waren die Mittelwerte dieser Parameter signifikant höher als bei Männern (Daten nicht gezeigt). Die hier vorgestellte Analyse, die die Geschlechtsunterschiede zwischen Untergruppen mit und ohne SAS überprüfte, konnte jedoch keine signifikanten Differenzen in ophthalmologischen Parametern feststellen. Somit ließ sich die Frage, ob die höhere neuroprotektive Kapazität des weiblichen Organismus (Liu et al., 2010) bei Glaukopatientinnen in einer relativen Resistenz der neuronalen Netzhautkomponenten zum Ausdruck kommt, nicht eindeutig beantworten. Die Interpretation dieser Daten wurde durch die sehr unterschiedliche Stärke der Patientengruppen ohne SAS erschwert: wir konnten 23 Frauen, aber nur drei Männer identifizieren, die keine SAS Symptome hatten. Zum anderen kann man vermuten, dass der pathologische Einfluss von SAS so dominant ist, dass eventuelle Geschlechtsdifferenzen verschleiert werden. Schließlich kann angemerkt werden, dass die große Mehrheit unserer weiblichen Studienteilnehmer eindeutig postmenopausal waren, wodurch eine potenzielle neuroprotektive Wirkung physiologischer Sexualhormonspiegel mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden darf.

Insofern der erhöhte BMI als ein wesentlicher Bestandteil des SAS betrachtet werden kann (Young et al., 2002), dürfte man erwarten, dass sich sein Einfluss in einem Muster von Veränderungen äußert, das bereits bei Patienten mit SAS beobachtet wurde. Diese Vermutung bestätigte sich jedoch nicht. Im Gegenteil, bei der Dichotomisierung der Stichprobe nach dem Kriterium BMI stellten wir fest, dass die sensitiv reagierenden Parameter RNFL-Dicke und die Rim area bei übergewichtigen Patienten mit SAS signifikant bessere (höhere) Werte zeigten als bei denjenigen mit normalem Gewicht und SAS. Vielmehr waren die für SAS charakteristischen negativen Veränderungen in diesen Messwerten nur bei Patienten mit normalem BMI, aber nicht bei Übergewichtigen sichtbar. Auf der Basis der vorliegenden Daten wäre jede Interpretation dieser Unterschiede hoch spekulativ, zumal die Veränderungen durch keine entsprechenden funktionellen Korrelate (z.B. Gesichtsfeldausfälle) begleitet waren. Diese Resultate deuten darauf hin, dass Glaukom-Patienten mit klinisch manifestem SAS und einem normalen BMI möglicherweise eine stärkere ophthalmologische Gefährdung aufweisen als die typischen übergewichtigen SAS-Patienten. Angesichts der multifaktoriellen Pathogenese des SAS könnte man auch die Vermutung äußern, dass der SAS-Einfluss auf das Glaukom durch Faktoren bestimmt wird, die außerhalb der Zusammenhänge mit dem Übergewicht und/oder metabolischem Syndrom bestehen.

Ähnliche Zusammenhänge wie bei dem BMI wurden beim Vergleich der Untergruppen festgestellt, die nach dem Kriterium arterielle Hypertonie gebildet wurden. Ausgeprägte Veränderungen der RNFL-Dicke und der Papillenrandfläche wurden nur bei Patienten mit normalem, aber nicht erhöhtem Blutdruck dokumentiert. Auch in diesem Vergleich ist es schwierig, plausible Erklärungen für die beobachteten Differenzen zu finden. Allerdings wurden vor kurzem solche Befunde in einem ähnlichen klinischen Setting veröffentlicht: eine positive Korrelation zwischen systolischem arteriellen und IOD wurde nur bei Patienten mit normalem Gewicht festgestellt, während diese Werte bei übergewichtigen Personen sogar ein inverses Verhältnis zeigten (Ngo et al., 2013). Die 24-Stunden-Messung ermöglichte eine zuverlässige Charakterisierung der Blutdruckprofile nach international gültigen Kriterien. Die daraus resultierende Gruppeneinteilung der Patienten lässt die Möglichkeit einer voreingenommenen Auswahl weitgehend ausschließen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass sich unter den Patienten mit normalem Blutdruck etliche befanden, die eine lange Vorgeschichte arterieller Hypertonie hatten. Die zum Zeitpunkt der Studie ermittelten Werte sollten als eine „Momentaufnahme“ betrachtet werden, die zwar eine gute Einstellung der antihypertensiven

Therapie dokumentiert, aber wenig über die früheren Zustände aussagt. Abgesehen von weiteren spekulativen Interpretationen (z.B. Wirkungsprofil der jeweils angewendeten Blutdruckmedikation) sollte beachtet werden, dass ein normaler Blutdruck bei SAS Patienten über die Möglichkeit weitreichender Netzhautschäden nicht hinwegtäuschen sollte. Die Ähnlichkeit der Profile der Veränderungen, die mit den Faktoren BMI und arterielle Hypertonie assoziiert sind, unterstreicht jedoch erneut die Komplexität der Auswirkung systemischer Begleitpathologien auf den klinischen Verlauf des Glaukoms.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Argumente dafür erbracht, dass die Suche nach einer begleitenden Schlafapnoe-Symptomatik ein nützliches zusätzliches Element der Glaukom-Diagnostik und ein unterstützender Faktor bei der Bestimmung der therapeutischen Strategie sein könnte.

Ungeachtet der Einschränkungen, die aus dem Studiendesign resultieren (Querschnittstudie mit relativ kleiner Stichprobe, heterogene Patientenkohorte mit mehreren Ko-Morbiditäten, ambulantes Setting) und zum Teil durch die multifaktorielle Pathogenese der Erkrankung bedingt sind, lassen unsere Ergebnisse die folgenden Schlussfolgerungen zu:

1. Die Ko-Präsenz eines Schlafapnoesyndroms hat einen eindeutigen Einfluss auf die Ausprägung von Symptomen und Veränderungen von Messwerten, die die Glaukomprogression charakterisieren.
2. Unter den Messwerten, die zur klinischen Bewertung des Glaukoms verwendet werden, lassen sich SAS-assoziierte Einflüsse am deutlichsten durch die Veränderungen in den neuronalen Netzhautkomponenten (RNFL-Dicke, Rim area) und zum Teil durch die Erfassung von Gesichtsfelddefekten darstellen.
3. Die in der klinischen Routine verbreitete Erfassung von intraokularem Druck, okulärem Perfusionsdruck und Papillenexkavation hat eine geringere Empfindlichkeit in Bezug auf Veränderungen gezeigt, die mit der Ko-Präsenz eines SAS assoziiert sind.
4. Eine SAS Ko-Morbidität verstärkt die negativen Konsequenzen eines höheren Patientenalters und einer längeren Erkrankungsdauer auf die Glaukomsymptomatik.
5. Obwohl Übergewicht und arterielle Hypertonie mit SAS häufig assoziiert sind, sind die negativen Auswirkungen von SAS auf die Glaukomcharakteristika bei SAS-Patienten mit normalem BMI und Blutdruck viel deutlicher ausgeprägt. Dieser unerwartete Befund deutet darauf hin, dass bei der Suche nach einer SAS Ko-Morbidität ausdrücklich die Glaukopatienten berücksichtigt werden sollten, deren Körperkonstitution oder kardiovaskulärer Status eine SAS Präsenz nicht unbedingt nahe legen.
6. Das von mir verwendete WatchPAT200 zum ambulanten Monitoring der Schlafqualität ist imstande, SAS Symptomatik zuverlässig zu erfassen.

Literaturverzeichnis

Arzt M, Pfeifer M. Auswirkungen der Schlafapnoe auf andere Organsysteme. *Pneumologie* 4: 85-94 (2007).

Bålfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 1587-1591 (1994).

Batische J-L, Vix J, Swalduz B, Chave N, Mage F. Troubles respiratoires nocturnes et glaucome à pression normale ou élevée. *J Fr Ophtalm* 27: 605-612 (2004).

Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 49: 651-668 (1992).

Bendel RE, Kaplan J, Heckman M, Fredrickson PA, Lin SC. Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea – a cross-sectional case-series. *Eye (Lond)* 22: 1105-1109 (2008).

Benjumeda A. Visual field progression in glaucoma. A review. *Universidad de Sevilla* (2006).

Bloomfield RL, Felts JH, Burkart JM, Cashwell FL. Optic disc edema in a pickwickian man mimicking hypertensive crisis. *J Clin Hypertens* 3: 27-30 (1987).

Blumen-Ohana E, Blumen MB, Bluwol E, Derri M, Chabolle F, Nordmann JP. Primary open angle glaucoma and snoring: prevalence of OSAS. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 127: 159-164 (2010).

Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 108: 625-630 (1995).

Calvo P, Ferrández B, Ferreras A, Marin JM. Retinal nerve fiber layer thickness alterations in patients with obstructive sleep apnea. *Arch Soc Esp Oftalmol* 87: 1-2 (2012).

Charuzi I, Ovnat A, Peiser J, Saltz H, Weitzman S, Lavie P. The effect of surgical weight reduction on sleep quality in obesity-related sleep apnea syndrome. *Surgery* 97: 535-538 (1985).

Coleman AL. Glaucoma. *Lancet* 354: 1803-1810 (1999)

Coleman AL, Kodjebacheva G. Risk factors for glaucoma needing more attention. *The Open Ophthalmology Journal* 3: 38-42 (2009).

de Sousa AG, Cercato C, Mancini MC, Halpern A. Obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Obes Rev* 9: 340-354 (2008).

Dielemans I, Vingerling JR, Wolfs RC, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. The Rotterdam Study. *Ophthalmology* 101: 1851-1855 (1994).

Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 934-939 (2002)

Fabiani V, Rea A, Fabiani M. Subclinical neurosensorial damage in patients with OSAS. *ARVO Annual Meeting 2011*, Abstract 3515/A193.

Faridi O, Park SC, Liebmann JM, Ritch R. Glaucoma and sleep apnea syndrome. *Clin Experiment Ophthalmol* 40: 408-419 (2012).

Flammer J, Orgül S, Costa VP, Orzalesi N, Krieglstein GK, Serra LM, Renard JP, Stefansson E. The impact of ocular blood flow in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 21: 359-393 (2002).

Geyer O, Cohen N, Segev E, Rath EZ, Melamud L, Peled R, Lavie P. The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population. *Am J Ophthalmol* 136: 1093-1096 (2003).

Girkin CA, McGwin G jr, McNeal SF, Owsley CF. Is there an association between pre-existing sleep apnoea and the development of glaucoma? *Br J Ophthalmol* 90: 679-681 (2006).

Goldblum D, Mathis J, Böhnke M, Bassetti C, Hess CW, Gugger M, Mojón DS. Nächtliche Messungen des Intraokulärdrucks bei Patienten mit Normaldruckglaukom und Schlaf-Apnoe-Syndrom. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 216: 246-249 (2000).

Guileminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 52: 490-494 (1983).

Gutiérrez-Díaz E, Pérez-Rico C, de Atauri MJ, Mencia-Gutiérrez E, Blanco R. Evaluation of the visual function in obstructive sleep apnea syndrome patients and normal-tension glaucoma by means of the multifocal visual evoked potentials. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 251: 1459-1460 (2013).

Hara T, Hara T, Tsuru T. Increase of peak intraocular pressure during sleep in reproduced diurnal changes by posture. *Arch Ophthalmol* 124: 165-168 (2006).

Hornykewycz K, Pillunat LE. Das Normaldruckglaukom – Rückblick und Ausblick. *Spektrum Augenheilkd* 23: 208-212 (2009).

Jennum P, Børgesen SE. Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. *Chest* 95: 279-283 (1989).

Jürgens C, Großjohann R, Tost F. Zur Schlafdiagnostik bei Glaukompatienten im Rahmen des stationären Augeninnendruck-Tagesprofils.

<http://www.abstracts.dog.org/abstracts/abstract.html?id=287#.U0aiwX-7qCs.email> (2011).

Kaiser HJ, Flammer J, Burckhardt D. Silent myocardial ischemia in glaucoma patients. *Ophthalmologica* 207: 6-8 (1993).

Kargi SH, Altin R, Koksall M, Kart L, Cinar F, Ugurbas SH, Ayoglu F. Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eye (Lond)* 19: 575-579 (2005).

Khawaja AP, Chan MP, Broadway DC, Garway-Heath DF, Luben R, Yip JL, Hayat S, Khaw KT, Foster PJ. Laser scanning tomography in the EPIC-Norfolk Eye Study: principal components and associations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54: 6638-6645 (2013)

Klein BEK, Klein R, Sponsel WE, Franke T, Cantor LB, Martone J, Menage MJ. Prevalence of glaucoma. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 99: 1499-1504 (1992).

Klingman S. Glaucoma ist he second leading cause of blindness globally. *Bull World Health Organ* 82: 887-888 (2004).

Koehler U, Penzel T, Becker HF, Gross V, Vogelmeier CF. Schlafapnoe, autonome Dysfunktion und kardiovaskuläre Morbidität. *Internist* 43: 1091-1098 (2002).

Kremmer S, Niederdräing N, Ayertey HD, Steuhl KP, Selbach JM. Obstructive sleep apnea syndrome, normal tension glaucoma and nCPAP therapy – a short note. *Sleep* 26: 161-162 (2003).

Kriegelstein GK. Blindness caused by glaucoma. *Ophthalmologe* 90: 554-556 (1993).

Leske MC. The epidemiology of open-angle glaucoma: a review. *Am J Epidemiol* 118: 166-191 (1983)

Leske MC, Heijl A, Hussein M, Bengtsson B, Hyman L, Komaroff E. Factors for glaucoma progression and the effect of treatment: the early manifest glaucoma trial. *Arch Ophthalmol* 121: 48-56 (2003).

Lin P-W, Friedman M, Lin H-C, Chang H-W, Pulver T, Chin C-H. Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249: 585-593 (2011).

Liu M, Kelley MH, Herson PS, Hurn PD. Neuroprotection of sex steroids. *Minerva Endocrinol* 35: 127-143 (2010).

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension* 31 1281-1357 2013

Marcus DM, Costarides A, Gokhale P, Papastergiou G, Miller JJ, Johnson MH, Chaudhary BA. Sleep disorders: a risk factor for normal-tension glaucoma? *J Glaucoma* 10: 177-183 (2001).

M. B. Shields, G. K. Kriegelstein. Klassifikation. Glaukom: Grundlagen, Differentialdiagnose, Therapie. *Springer Verlag* 161-162 (1993)

Michelson G, Bendschneider D. Niederdruckglaukome – neue diagnostische und therapeutische Ansätze. *Augenspiegel* 6: 24-30 (2011).

Mitchell P, Smith W, Attebo K, Healey PR. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 103: 1661-1669 (1996).

Mojon DS, Mathis J, Zulauf M, Koerner F, Hess CW. Optic neuropathy associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 105: 874-877 (1998).

Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, Mathis J. High prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 106: 1009-1012 (1999).

Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, Chiou AGY, Frueh BE, Hess CW, Gugger M, Bassetti C, Boehnke M, Mathis J. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 106: 1182-1185 (1999).

Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Böhnke M, Körner F, Mathis J. Primary open-angle glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 214: 115-118 (2000).

Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Boehnke M, Koerner F, Gugger M, Bassetti C, Mathis J. Normal-tension glaucoma is associated with sleep apnea syndrome. *Ophthalmologica* 216: 180-184 (2002).

Moghimi S, Ahmadraji A, Sotoodeh H, Sadeghniat K, Maghsoudipour M, Fakhraie G, Latifi G, Nassiri N, Giaconi JA. Retinal nerve fiber thickness is reduced in sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 14: 53-57 (2013).

Ngo S, Harris A, Siesky BA, Schroeder A, Eckert G, Holland S. Blood pressure, ocular perfusion pressure, and body mass index in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol* 23: 664-669 (2013).

Onen SH, Mouriaux F, Berramdane L, Dascotte J-C, Kulik J-F, Rouland J-F. High prevalence of sleep-disordered breathing in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand* 78: 638-641 (2000).

Prokofyeva E, Zrenner E. Epidemiology of major eye diseases leading to blindness in Europe; a literature review. *Ophthalmic Res* 47: 171-188 (2012).

Quigley HA. Number of people with glaucoma worldwide. *Br J Ophthalmol* 80: 389-393 (1996).

Quigley HA, Vitale S. Models of open-angle glaucoma prevalence and incidence in the United States. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 83-91 (1997).

Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gotsch J, Quigley H, Javitt J, Sommer A. The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population. The Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 103: 1721-1726 (1996).

Rudnicka AR, Mt-Isa S, Owen CG, Cook DG, Ashby D. Variations in primary open-angle glaucoma by age, gender and race: a Bayesian meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47: 4254-4261 (2006).

Schulz R, Grebe M, Eisele H-J, Mayer K, Weissmann N, Seeger W. Vaskuläre Folgeerkrankungen bei obstruktiver Schlafapnoe. *Med Klein* 101: 321-327 (2006).

Sergi M, Saalerno DE, Rizzi M, Blini M, Andreoli A, Messenio D, Pecis M, Bertoni G. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Glaucoma* 16: 42-46 (2007).

Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 290: 1906-1914 (2003).

Stein JD, Kim DS, Mundy KM, Talwar N, Nan B, Chervin RD, Musch DC. The association between glaucomatous and other causes of optic neuropathy and sleep apnea. *Am J Ophthalmol* 152: 989-998 (2011).

Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 154: 279-289 (1996).

Tsang CS, Chong SL, Ho CK, Li MF. Moderate to severe obstructive sleep apnea is associated with a higher incidence of visual field defect. *Eye (Lond)* 20: 38-42 (2006).

Walther A, Bardenheuer HJ. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom. *Anaesthesist* 50: 295-308 (2001).

Walsh JT, Montplaisir J. Familial glaucoma with sleep apnoea: a new syndrome? *Thorax* 37: 845-849 (1982).

Wolfram C, Pfeiffer N. Weißbuch zur Situation der ophthalmologischen Versorgung in Deutschland. Weißbuch der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft. DOG, München, September 2012.

Wensor MD, McCarty CA, Stanislavski YL, Livingston PM, Taylor HR. The prevalence of glaucoma in the Melbourne Visual Impairment Project. *Ophthalmology* 105: 733-739 (1998).

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1217-1239 (2002).

Anhang
Abbildungen

Abbildung 4

Tagesprofile des IOD bei allen Teilnehmern (n=58, Diagramm A), sowie bei Patienten ohne (n=26, Diagramm B) und mit SAS (n=28, Diagramm C). Im Diagramm A sind die Profilkurven für das rechte und linke Auge separat abgebildet. Die Profile stellen die minimalen, durchschnittlichen und maximalen Werte dar, gemessen in 6 aufeinanderfolgenden Intervallen zu jeweils 2 Stunden zwischen 8:00 und 18:00 Uhr.

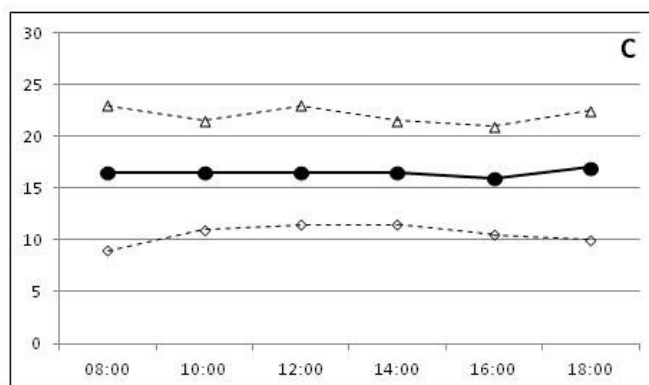
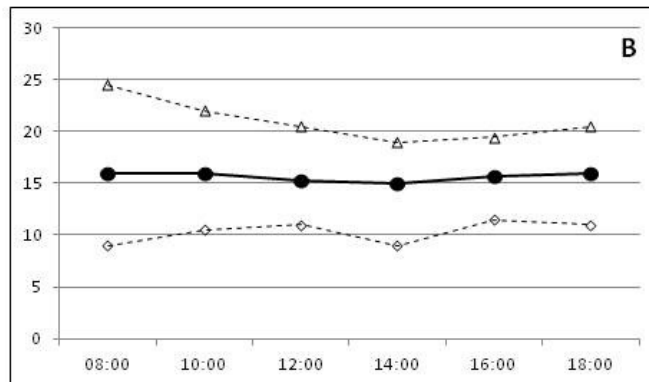
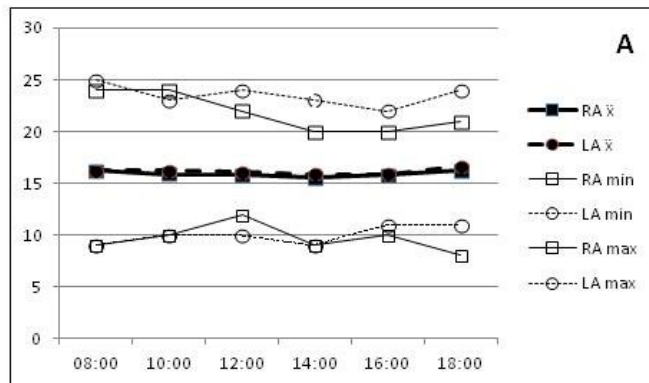


Abbildung 5

Respiratorische Indizes bei Patienten mit (schattierte Säulen; n=28) und ohne SAS (offene Säulen; n=26). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt, Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen den Patientengruppen. Legende: *pRDI*, Respiratory Distress Index; *pAHI*, Apnoe-Hypopnoe-Index; *ODI*, Oxygen Desaturation Index.

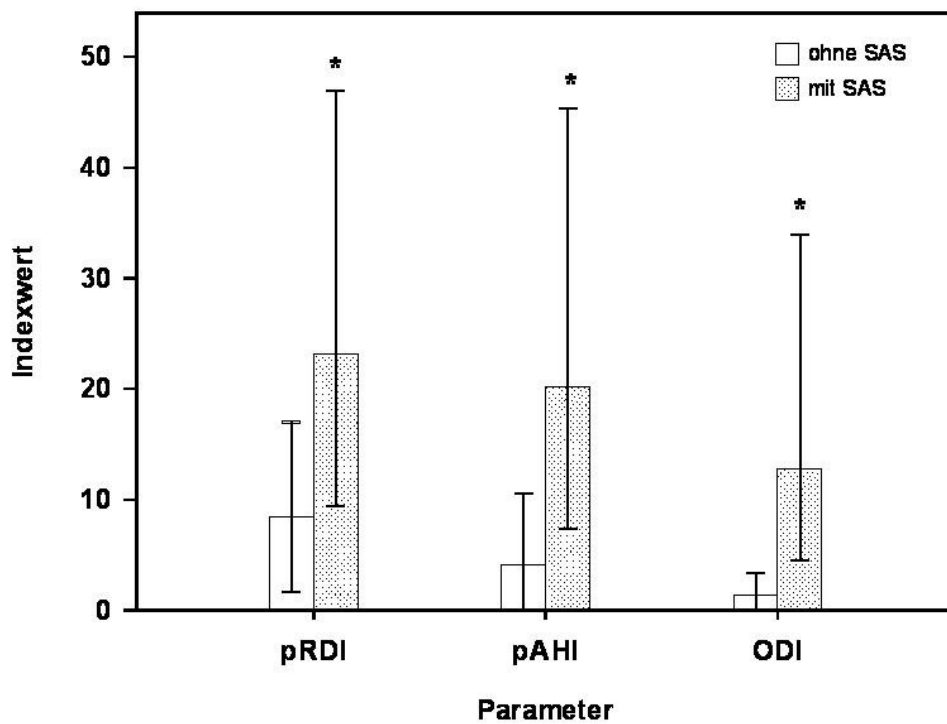


Abbildung 6

Respiratorische Indizes während der REM Schlafphase bei Patienten mit (schattierte Säulen; n=28) und ohne SAS (offene Säulen; n=26). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt, Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen den Patientengruppen; für Abkürzungen s. Abb. 2.

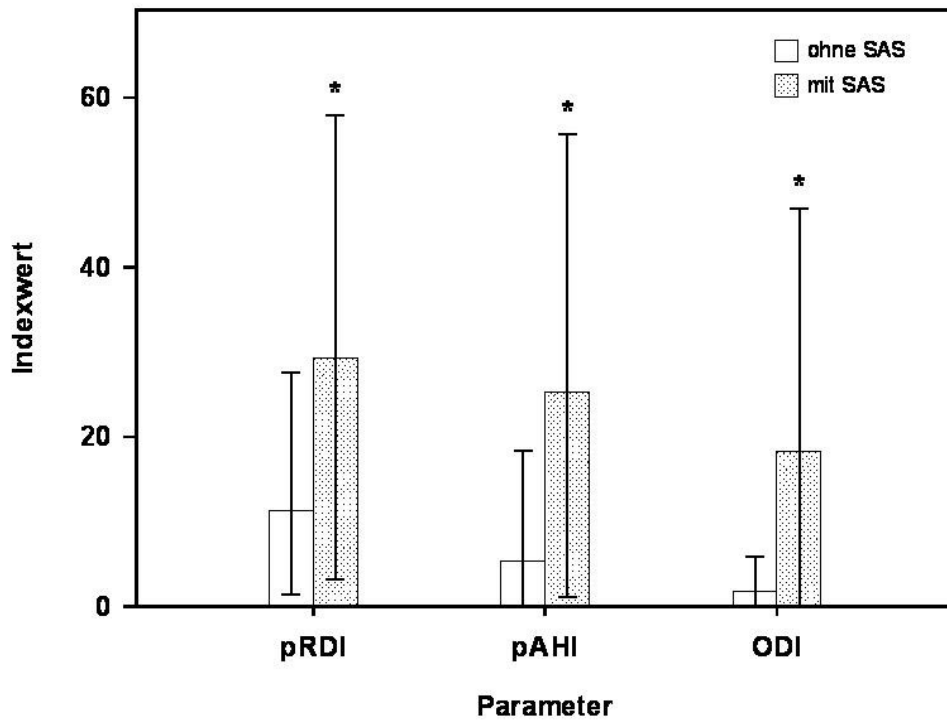


Abbildung 7

Respiratorische Indizes während der non-REM Schlafphase bei Patienten mit (schattierte Säulen; n=28) und ohne SAS (offene Säulen; n=26). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt, Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen den Patientengruppen; für Abkürzungen s. Abb. 2.

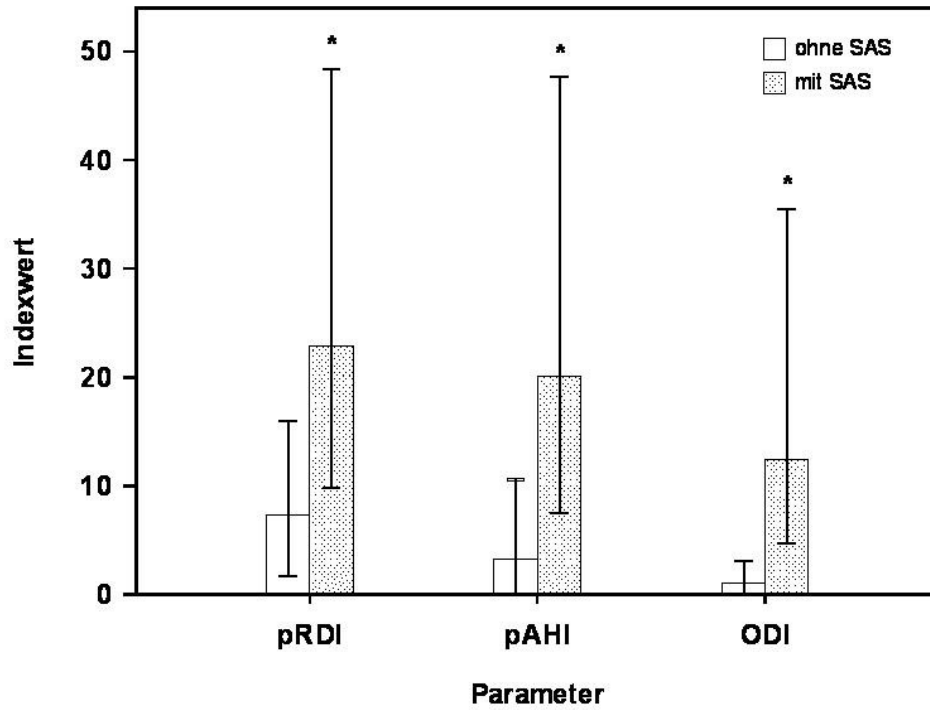


Abbildung 8

Mittlere, minimale und maximale Sauerstoffsättigung des Bluts bei Patienten mit (schattierte Säulen; n=28) und ohne SAS (offene Säulen; n=26). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt, Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen den Patientengruppen.

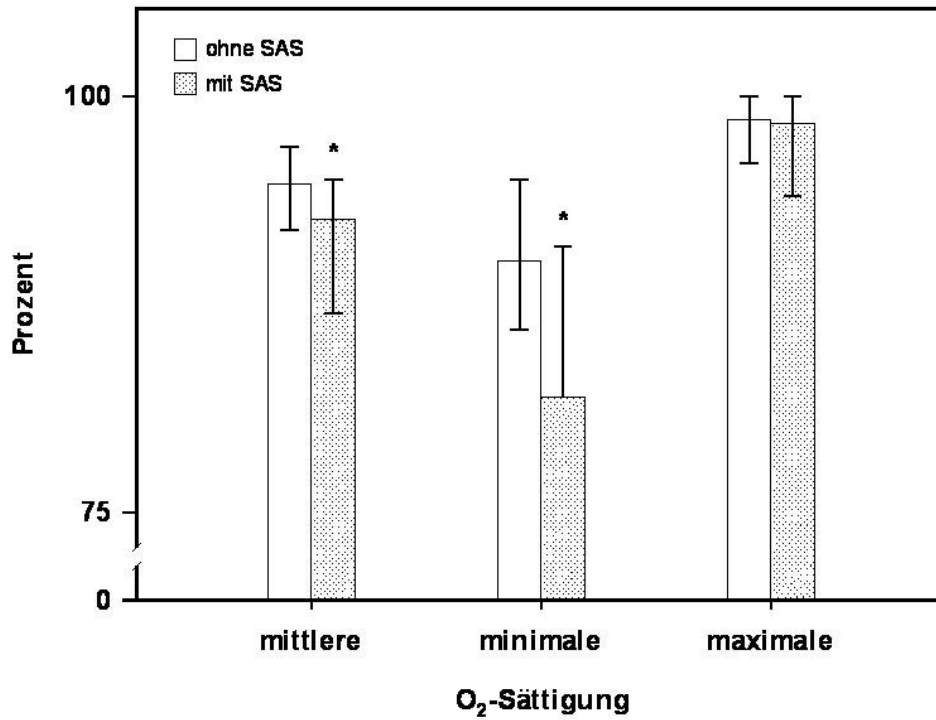


Abbildung 9

Relative Präsenz einzelner Schlafphasen bei Patienten mit (schattierte Säulen; n=28) und ohne SAS (offene Säulen; n=26). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt, Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen den Patientengruppen.

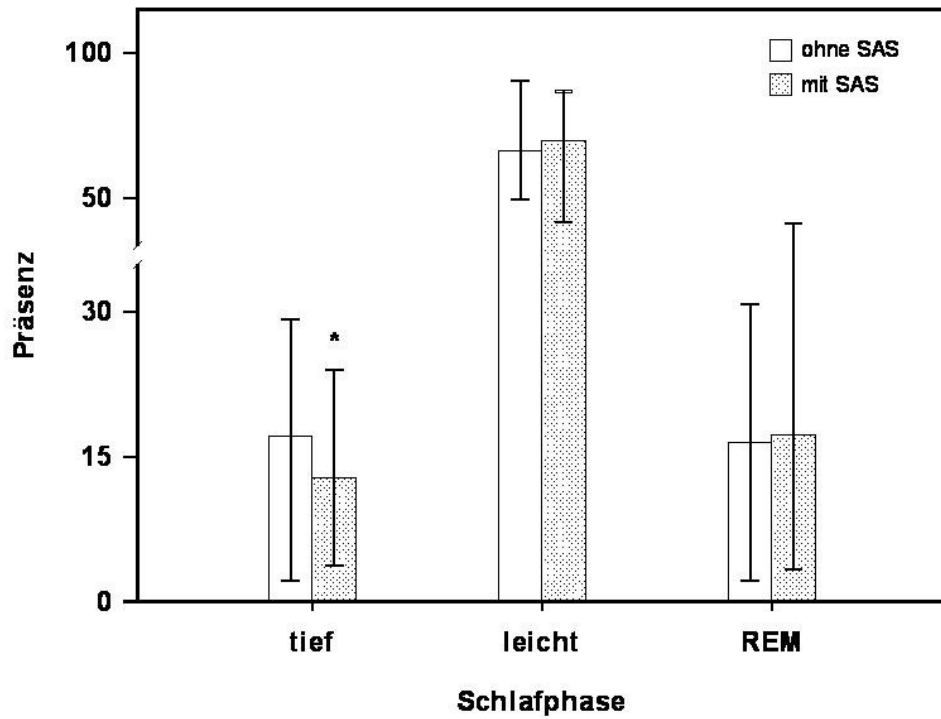


Abbildung 10

Unterschiede bezüglich des Alters, der Dauer der Erkrankung und des BMI bei Patienten mit (schattierte Säulen; n=28) und ohne SAS (offene Säulen; n=26). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt, Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen den Patientengruppen.

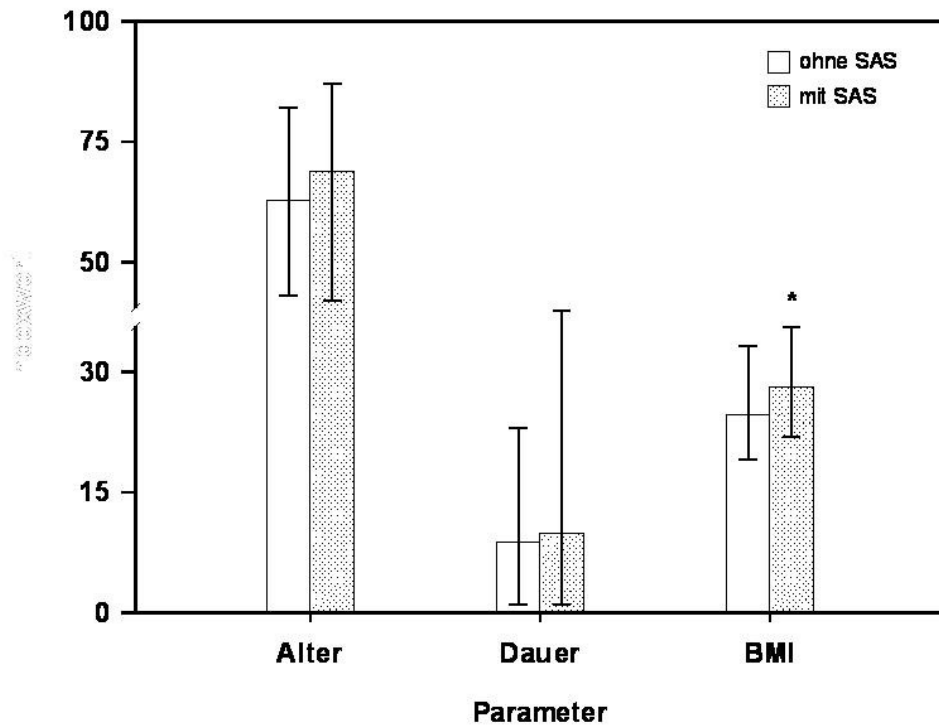


Abbildung 11

Unterschiede zwischen den Werten des *IODkorr* (mmHg), des *mOPD* (mmHg) sowie den Perimetrie-Leistungsausfällen, dargestellt durch den *MD* (dB) und den *FES* (%) bei Patienten mit (schattierte Säulen; n=28) und ohne SAS (offene Säulen; n=26). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt.

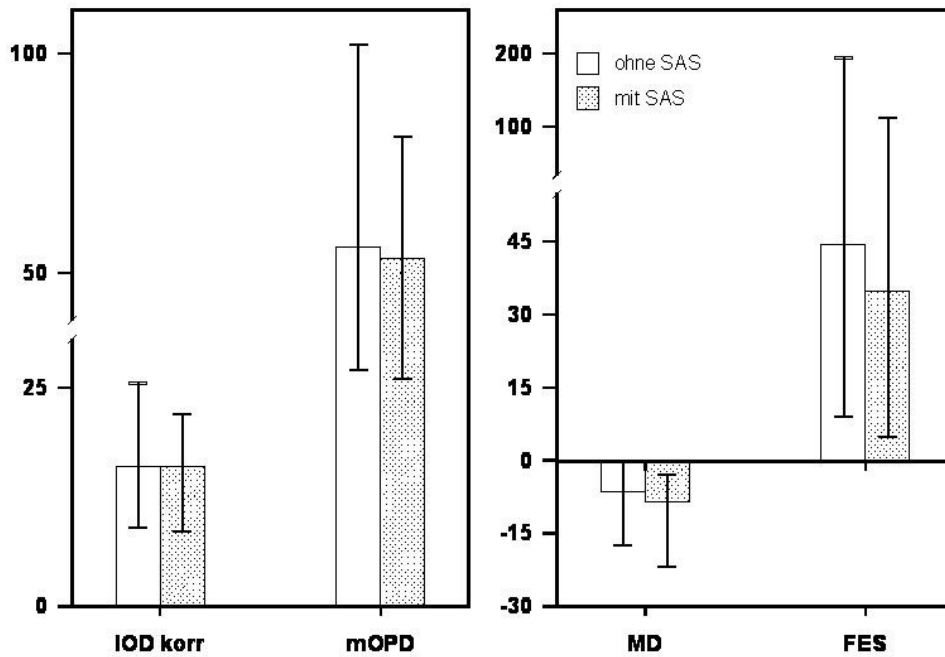


Abbildung 12

Vergleich glaukom-relevanter ophthalmologischer Parameter bei Patienten mit (schattierte Säulen; n=28) und ohne SAS (offene Säulen; n=26). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt, Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen den Patientengruppen. Legende: *RNFL*, retinaler Nervenfaserschichtdicke in μm ; *Rim area*, Fläche des neuroretinalen Randsaums in mm^2 ; *Disc area*, Papillenfläche in mm^2 ; *C/D ratio*, durchschnittliche Papillenexkavation; *Cup volume*, Volumen der Papillenexkavation

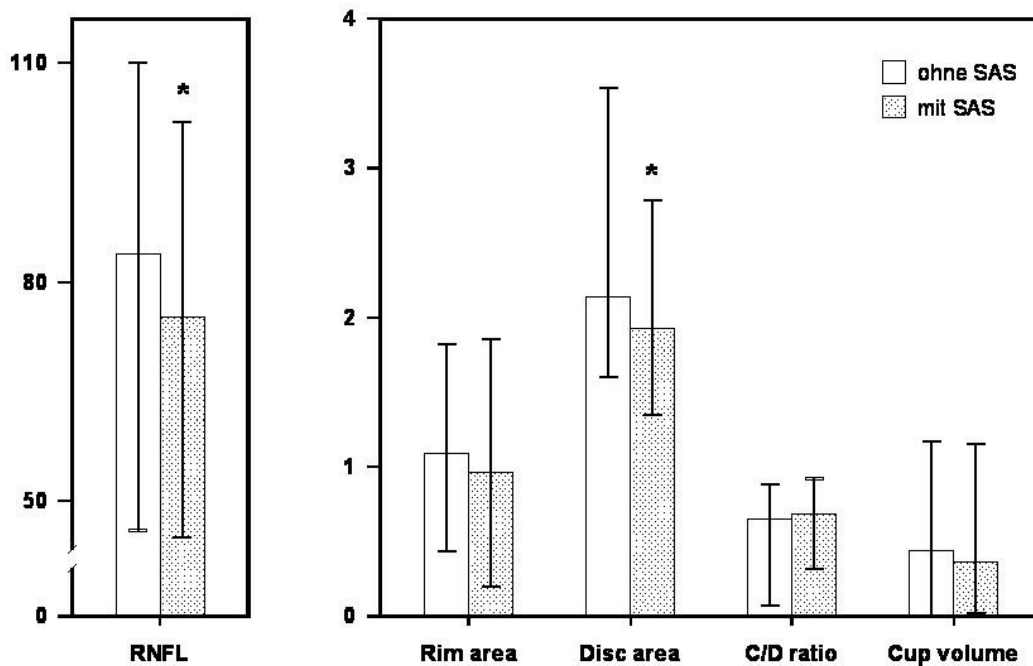


Abbildung 13

RNFL (μm) und *MD* (dB) bei Patienten mit (schattierte Säulen) und ohne SAS (offene Säulen) und Alter von weniger (*jung*) oder mehr als 65 Jahren (*alt*). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt. Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen Patienten mit und ohne SAS; Kreuzsymbole bezeichnen signifikante Altersunterschiede bei Patienten mit der gleichen respiratorischen Pathologie.

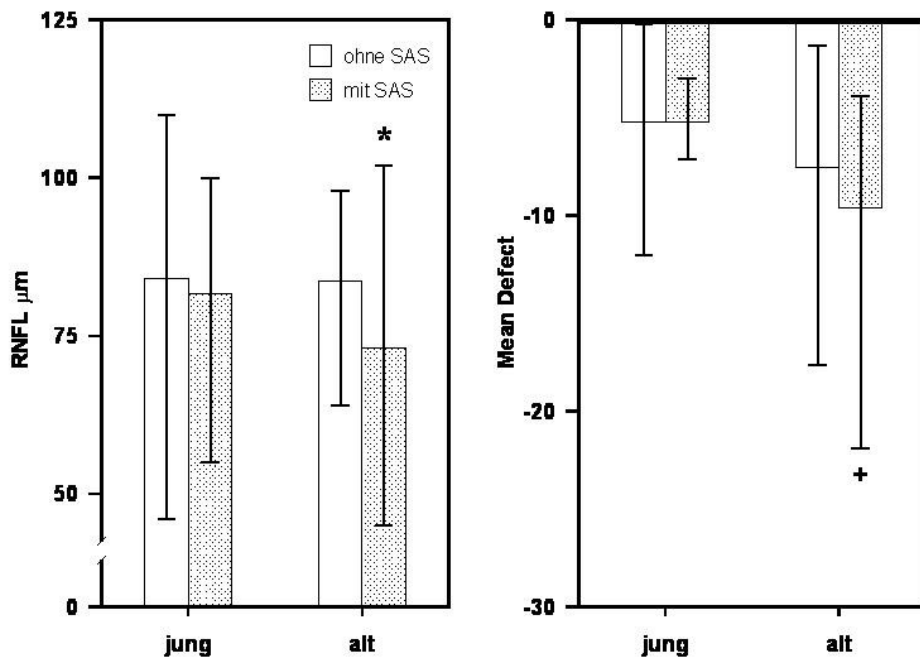


Abbildung 14

Einfluss der Dauer der Erkrankung auf glaukom-relevante ophthalmologische Parameter (*RNFL*, *MD* und Rim area) bei Patienten mit (schattierte Säulen) und ohne SAS (offene Säulen) und Glaukomdauer von weniger oder mehr als 5 Jahren. Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt. Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen Patienten mit und ohne SAS; Kreuzsymbole bezeichnen signifikante, durch die Glaukomdauer bedingte, Unterschiede bei Patienten mit der gleichen respiratorischen Pathologie.

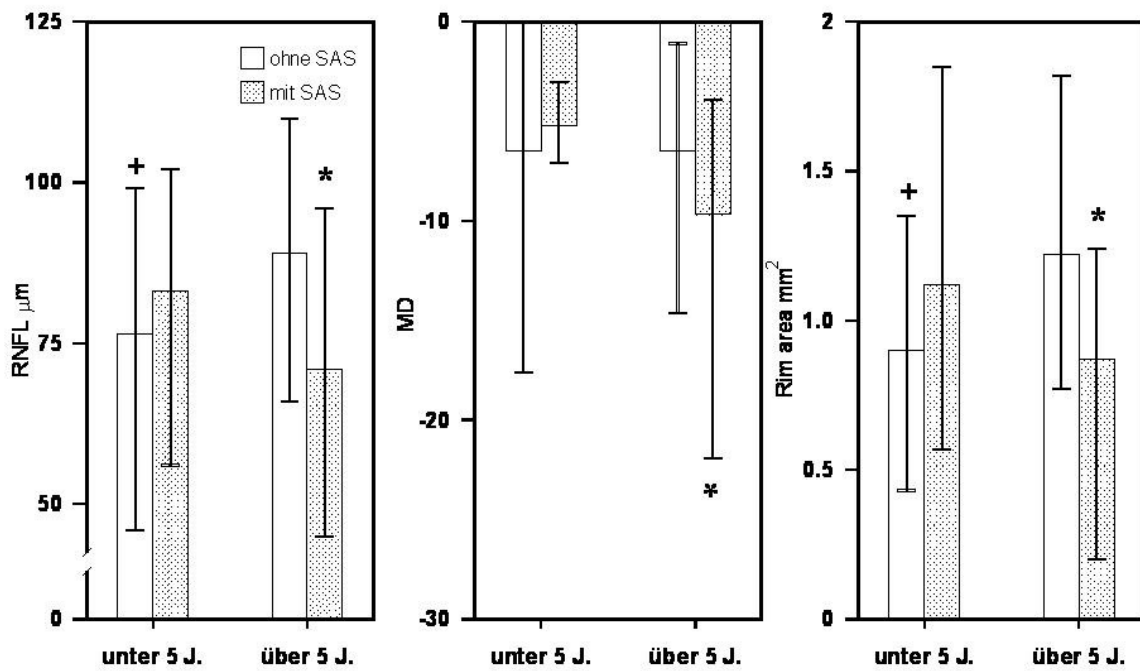


Abbildung 15

Einfluss des BMI auf glaukom-relevante ophthalmologische Parameter (RNFL und Rim area) bei Patienten mit (schattierte Säulen) und ohne SAS (offene Säulen) und einem BMI von weniger (norm) oder mehr als 25 (hoch). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt. Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen Patienten mit und ohne SAS; Kreuzsymbole bezeichnen signifikante durch den BMI bedingte Unterschiede bei Patienten mit der gleichen respiratorischen Pathologie.

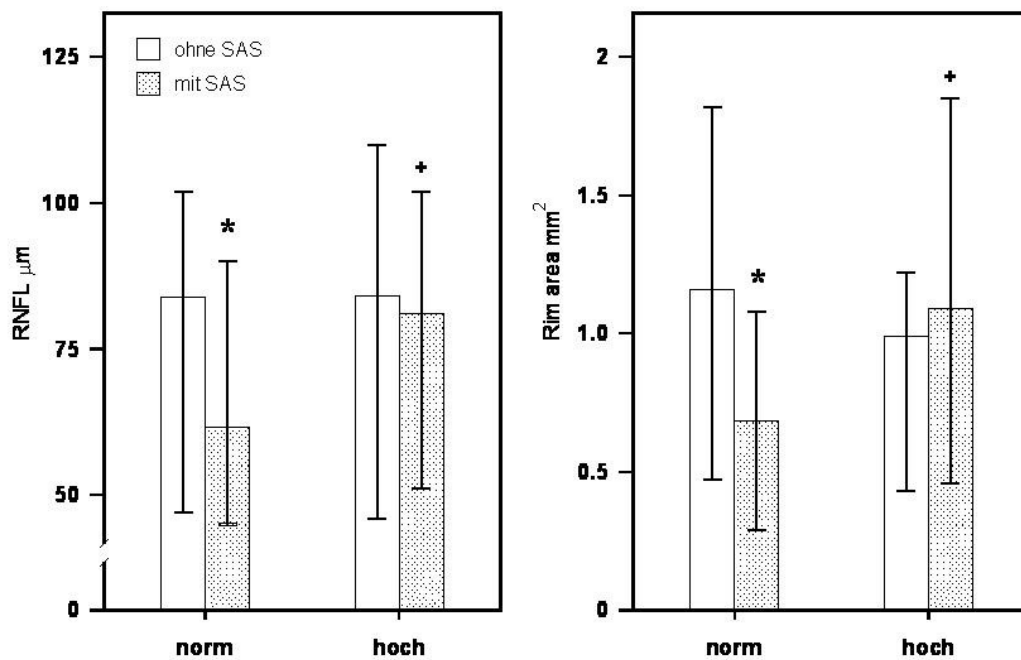


Abbildung 16

Einfluss einer begleitenden arteriellen Hypertonie auf glaukom-relevante ophthalmologische Parameter (*RNFL* und *Papillenfläche*) bei Patienten mit (schattierte Säulen) und ohne SAS (offene Säulen) und normalem (norm) bzw. erhöhtem arteriellen Blutdruck (hyperton). Die Daten sind als Mittelwert, Minimum und Maximum dargestellt. Sternsymbole bezeichnen signifikante Differenzen zwischen Patienten mit und ohne SAS; Kreuzsymbole bezeichnen signifikante durch die ko-präsente arterielle Hypertonie bedingte Unterschiede bei Patienten mit der gleichen respiratorischen Pathologie.

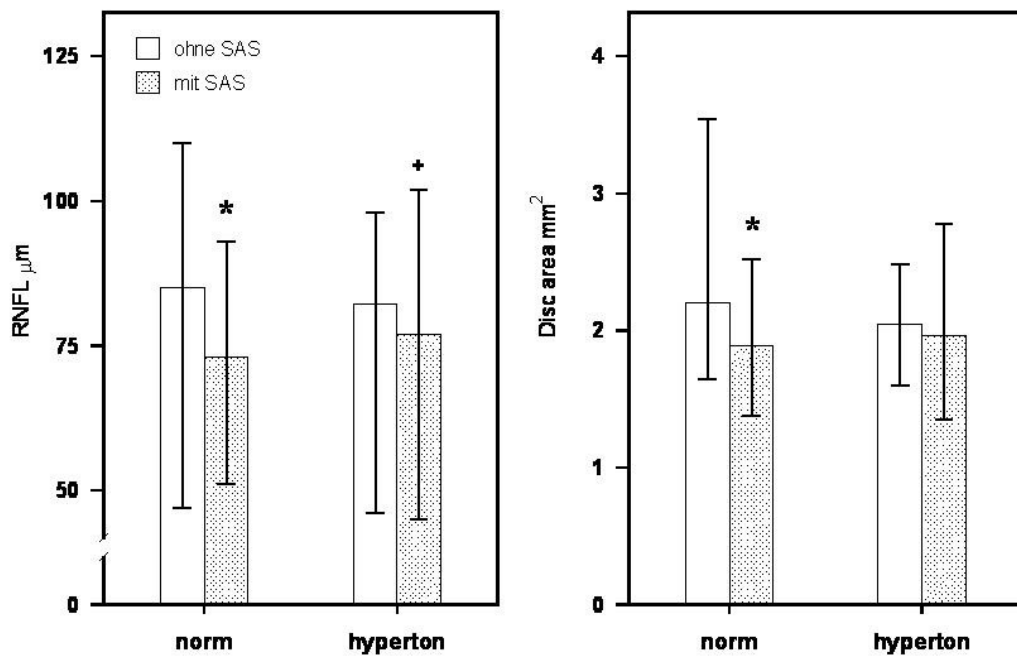


Abb.17

Fragebogen für Patienten

Lieber Patient, liebe Patientin,
 wir möchten unsere Behandlungsmöglichkeiten und unsere Früherkennung von
 Schäden durch hohen Augendruck erweitern.
 Deshalb bitten wir Sie durch genaues Ausfüllen des Fragebogens dazu beizutragen.
 Vielen Dank! Ihr Praxisteam

Name, Vorname	Geb.datum:	m <input type="radio"/> w <input type="radio"/>
---------------	------------	---

hoher Augendruck (Glaukom) seit wann:	Medikamente:

allgemeine Erkrankungen:	Medikamente:
Hoher Blutdruck (Hypertonus)	
Zustand nach Schlaganfall (Z. n. Apoplex)	
Herzrhythmusstörungen	
Diabetes mellitus	
Nervenkrankheit	
Allergien	
Migräne	
Mb Raynaud	
andere Erkrankungen	

Körpergröße:	Gewicht:
--------------	----------

Schlafverhalten: (Zutreffendes ankreuzen)	Einschlafstörungen		
	Durchschlafstörungen		
	Schnarchen		
	Atemnot		
	Tagesmüdigkeit		
	regelmäßige Einnahme von Schlafmedikamenten		
	Alkoholabusus abends		
	Kopfschmerzen		
	nachlassende Gedächtnisleistung		

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass die Dissertation von mir selbstständig angefertigt wurde und alle von mir genutzten Hilfsmittel angegeben wurden.

Ich erkläre, dass die wörtlichen oder dem Sinne nach anderen Veröffentlichungen entnommenen Stellen von mir kenntlich gemacht wurden.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben und die mir durch ihren Zuspruch auch immer wieder Mut gemacht haben, diese Arbeit zu vollenden.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Frank Tost, Arbeitsbereich Experimentelle Ophthalmologie und Telemedizin, zum einen für die Überlassung des Themas, weiterhin für seine stete Bereitschaft mich bei allen Fragen und Problemen zu unterstützen. Dabei waren mir seine hohe fachliche Kompetenz und seine ruhige Art im fachlichen Gespräch sehr angenehm.

Vielen Dank an Herrn Dipl.-Phys. Rico Großjohann für seine jederzeit tatkräftige und hilfreiche Beratung bei der statistischen Auswertung.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Patchev für seine kritischen Diskussionen mit mir.

Für die Hilfe bei der Literaturrecherche und Beschaffung von Literatur möchte ich mich ganz herzlich bei Familie Marianne und Dr. Wolf-Georg Schiller und Frau Micaela Wenzke bedanken. Sie unterstützten mich jederzeit und sehr geduldig.

Meinen Eltern danke ich, dass sie mir den Weg überhaupt ermöglicht haben. Sie standen mir von Beginn des Studiums an immer mit Rat und Tat zur Seite.

Besonderer Dank gilt meiner Familie insbesondere meinen Kindern Maria, Dorothea, Philipp und meinem Lebensgefährten Dr. Jürgen Schönewolf für die liebevolle Unterstützung und den Verzicht auf gemeinsame Freizeit.

Allen Mitarbeitern der Augenklinik Königs Wusterhausen, Ärzten und Schwestern danke ich für ihre stete Bereitschaft mich im Fortkommen meiner Arbeit zu unterstützen, besonders bedanke ich mich bei Schwester Antje und Frau Jünemann, die viel Zeit investierten um die Fertigstellung der Arbeit zu erleichtern.