

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, Kopf- und Hals-Chirurgie  
(Direktor: Univ.- Prof. Dr. med. Werner Hosemann)  
der Universitätsmedizin der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald

**Ermittlung der Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei  
Patienten mit kardiologischen Erkrankungen durch das einkanalige  
Screeninggerät SOMNOcheck micro**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin  
(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Ernst-Moritz-Arndt-Universität

Greifswald

2017

vorgelegt von: Frieder Graulich  
geb. am: 05.10.1985  
in: Karlsruhe

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

1. Gutachter: PD Dr. M. Herzog

2. Gutachter: Prof. Dr. Th. Kühnel

Ort, Raum: Greifswald, HNO Klinik Universitätsmedizin Greifswald, Raum 0.64

Tag der Disputation: 11.09.2017



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
1.1 Obstruktive Schlafapnoe .....	1
1.1.1 Definition .....	1
1.1.2 Epidemiologie .....	1
1.1.3 Symptomatik .....	1
1.1.4 Pathophysiologie.....	2
1.1.5 Risikofaktoren .....	3
1.1.6 Diagnostik .....	4
1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen Schlafapnoe und dem kardiovaskulärem System .....	6
1.2.1 Endotheliale Dysfunktion .....	6
1.2.2 Autonome Dysregulation.....	6
1.2.3 Oxidativer Stress.....	7
1.2.4 Entzündung .....	8
1.2.5 Veränderung des intrathorakalen Drucks .....	8
1.2.6 Vasoaktive Hormone.....	9
1.2.7 Veränderungen in der Blutgerinnung .....	9
1.3 Zusammenhänge untersuchter kardiovaskulärer Erkrankungen und der Schlafapnoe .....	10
1.3.1 Arterieller Hypertonus .....	10
1.3.2 Koronare Herzerkrankung.....	10
1.3.3 Vorhofflimmern.....	11
1.4 Fazit .....	12
<b>2. Methoden und Technik</b> .....	<b>13</b>
2.1 Studiendesign .....	13
2.2 Studienzeitraum .....	13
2.3 Durchführung .....	13
2.3.1 Studienphase 1 .....	13
2.3.2 Studienphase 2 .....	14
2.4 Patientenkollektiv .....	14
2.5 Technik.....	15
2.5.1 Polysomnographie .....	15
2.5.2 „SOMNOcheck micro“ .....	17
2.6 Datenanalyse „SOMNOcheck micro“ .....	17

2.7 Datenanalyse Polysomnographie .....	18
2.8 Statistik.....	19
2.9 Ethikvotum .....	19
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>20</b>
3.1 Studienphase 1 .....	20
3.1.1 Demographische und klinische Daten der Patientengruppe.....	20
3.1.2 Vergleich Messergebnisse Polysomnographie und „SOMNOcheck micro“ .....	22
3.1.3 Diagnostikgenauigkeit „SOMNOcheck micro“ .....	23
3.2 Studienphase 2 .....	26
3.2.1 Demographische und klinische Daten der Patientengruppe.....	26
3.2.2 Zusammenhang zwischen BMI und der Schwere der Schlafapnoe .....	28
3.2.3 Zusammenhang zwischen Alter und der Schwere der Schlafapnoe .....	30
3.2.4 Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Schwere der Schlafapnoe	32
3.2.5 Kardiologische Erkrankungen .....	33
3.2.6 Subgruppen koronare Herzerkrankung.....	34
3.2.7 Demographische und schlafmedizinische Charakteristika der Untergruppen kardiologischer Erkrankungen .....	35
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>41</b>
4.1 Ergebniszusammenfassung .....	41
4.2 Ist „SOMNOcheck micro" zur Erkennung von SBAS geeignet?.....	41
4.3 Wie hoch ist die Prävalenz der SBAS bei den untersuchten kardiologischen Krankheiten? .....	43
4.3.1 Arterieller Hypertonus .....	43
4.3.2 Vorhofflimmern.....	45
4.3.3 Koronare Herzerkrankung.....	46
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>48</b>
<b>6. Anhang.....</b>	<b>49</b>
6.1 Abkürzungsverzeichnis .....	49
6.2 Literaturverzeichnis .....	51
6.3 Abbildungsverzeichnis .....	57
6.4 Tabellenverzeichnis .....	58

# **1. Hintergrund**

## **1.1 Obstruktive Schlafapnoe**

### **1.1.1 Definition**

Die obstruktive Schlafapnoe ist gekennzeichnet durch rezidivierende Obstruktionen der oberen Atemwege. Es wird zwischen kompletten Obstruktionen, der Apnoe, und inkompletten Obstruktionen, der Hypopnoe, unterschieden. Definitionsgemäß muss eine Apnoe oder Hypopnoe mindestens zehn Sekunden andauern. Diese Ereignisse führen zu einer Sauerstoffentsättigung des Blutes von mindestens drei oder vier Prozent und werden mit einer Weckreaktion, einem Arousal, beendet. Für die Diagnose eines obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) muss ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)  $>5/h$  in Kombination mit klinischen Symptomen wie Tagesmüdigkeit oder Schnarchen vorliegen [1, 2].

### **1.1.2 Epidemiologie**

Young et al. bezifferte die Prävalenz des OSAS in der Allgemeinbevölkerung in Wisconsin bei Personen zwischen 30 und 60 Jahren auf einen Anteil von 4% der Männer und 2% der Frauen, wobei er als Diagnosekriterium die Kombination von einem AHI  $\geq 5/h$  und Tagesschläfrigkeit zugrunde legte. Er schätzte aus einer Kohorte von 602 Personen, dass ungefähr 24% der Männer und 9% der Frauen in der Allgemeinbevölkerung einen AHI  $\geq 5/h$  aufwiesen [3]. Ähnliche Prävalenzen wurden bei Studien in Spanien, China und Brasilien festgestellt [4-6].

Bei der Geschlechterverteilung tritt das OSAS bei Männern doppelt so häufig auf wie bei Frauen [3]. Auch das Lebensalter besitzt Einfluss auf die Häufigkeit der obstruktiven Schlafapnoe (OSA). Bixler et al. fanden bei 741 Patienten einen Anstieg der altersspezifischen Prävalenz für einen AHI  $\geq 5/h$  von 7,9% im Alter von 20-44 Jahren auf 30,5% in der Altersgruppe von 65-100 Jahren [7].

### **1.1.3 Symptomatik**

Das Hauptsymptom der obstruktiven Schlafapnoe ist die Tagesmüdigkeit. In einer Studie von Rühle wurden 328 Patienten mit polysomnographisch gesicherter OSA mit der Epworth Sleepiness Scale (ESS) auf das Symptom Tagesschläfrigkeit getestet. Ein positives Testresultat auf Tagesschläfrigkeit konnte bei 48% der

Patienten festgestellt werden [8]. Ein weiteres Symptom, das meist von den Partnern und nicht vom Patienten selbst bemerkt wird, ist das Schnarchen. Die Prävalenz des Schnarchens wurde von Whyte und Hoffstein bei Patienten mit OSA mit 70-95% angegeben [9, 10]. Maimon fand in einer Untersuchung von 1435 Patienten mit OSA heraus, dass die Intensität des Schnarchens mit der Schwere der OSA korreliert. Aufgrund des hohen Vorkommens in der Gesamtbevölkerung ohne SBAS ist das Schnarchen aber als ein relativ unspezifisches Symptom der OSA zu werten [11]. Die Nykturie zeigt sich ebenfalls als ein unspezifisches Symptom der OSA. Umlauf et al. fanden bei Patienten mit einem AHI >15/h eine erhöhte nächtliche Urinproduktion und eine Erhöhung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) [12]. Als weiteres Symptom tritt bei Patienten mit OSAS morgendlicher Kopfschmerz auf. Greenough untersuchte 116 Patienten mit Schlafapnoe. 38% der Frauen und 19% der Männer mit SBAS gaben Kopfschmerzen an [13].

#### **1.1.4 Pathophysiologie**

Pathophysiologisch ist die OSA durch einen Kollaps der oberen Atemwege und einer darauf folgenden Lumenreduktion gekennzeichnet [14]. Der negative intraluminalen Druck in den oberen Atemwegen während der Inspiration führt im Zusammenspiel mit dem Druck der umliegenden Weichteile und der Relaxation der Pharynxmuskulatur zu einer Verengung des pharyngealen Lumens [15]. Bei Patienten mit OSA wurden von Schwab et al. Weichteilabnormalitäten wie ein verändertes Volumen der Zunge, des weichen Gaumens und der lateralen den Pharynx umgebenden Weichteilwand gefunden. Diese üben während der Inspiration Druck auf die Dilatatormuskeln des oberen Atemwegs aus und begünstigen dessen Verlegung [16]. Eckert et al. fanden eine Erniedrigung der Aktivität des M. genioglossus, dem wichtigsten Dilatator des oberen Atemwegs, während der Rapid-Eye-Movement-Phase (REM-Phase) im Vergleich zur non-REM Schlafphase [17].

Durch die schlafstadienabhängige Relaxation des Pharynx steigt die Schwere der Schlafapnoe und die Länge der einzelnen Ereignisse in der REM Schlafphase im Vergleich zur non-REM Schlafphase an [18, 19].

Durch den Kollaps des Atemwegs und der fehlenden Ventilation entstehen Veränderungen der arteriellen Blutgase. Es kommt zu einer apnoeassoziierten Erhöhung des CO<sub>2</sub>-Partialdruckes und einer Erniedrigung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes im Blut [20-22].

Bei kontinuierlichem Atemversuch gegen den geschlossenen Atemweg entstehen neben Veränderungen in den Blutgasen ebenfalls Veränderungen im kardiovaskulären System.

Zwillich et al. konnten eine hypoxieassoziierte Bradykardie während der Apnoephase beobachten [23]. Ebenso löst die Hypoxie während der Apnoephase eine Erhöhung des pulmonalarteriellen Druckes aus [24]. Tilkian et al. beschrieben einen apnoeassoziierten Anstieg des arteriellen Blutdruckes bei 75% der untersuchten Patienten, wobei bei 25% der Patienten ein Anstieg auf systolische Werte von über 200 mmHg gemessen wurde [25]. Garpestad et al. konnten zeigen, dass während des Beginns einer Apnoe das systolische Schlagvolumen abnahm und bei Wiederaufnahme der Atmung die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck anstiegen [26].

Die Apnoephase wird durch eine Weckreaktion (Arousal) beendet, wobei diese durch mehrere Stimuli, wie der durch die Apnoe verursachte Hypoxie, Hyperkapnie und dem negativen intrathorakalen Druck, der durch die Inspiration gegen einen geschlossenen Atemweg entsteht, ausgelöst werden kann [27]. Das Arousal geht mit einer Erhöhung des Muskeltonus des oberen Atemweges und einer Wiederaufnahme der Atmung einher, bis ein erneuter Wechsel der Schlafstadien erfolgt und der Zyklus von neuem beginnt [15, 28].

### **1.1.5 Risikofaktoren**

Einer der Hauptrisikofaktoren für die OSA ist das Übergewicht. Resta fand in einer Studie bei 161 Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) von  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  eine Prävalenz von 51,5% der OSA, wobei der Grenzwert bei einem Respiratory Disturbance Index (RDI) von  $\geq 10/\text{h}$  lag [29]. Peppard et al. konnten zeigen, dass eine Gewichtsänderung des Ausgangsgewichtes um ein Prozent eine Veränderung des AHI um drei Prozent bewirkte [30]. Kawaguchi ermittelte eine Korrelation der Größe des Nackenumfanges, dieser ist ein Indikator für Übergewicht, mit der Schwere der Schlafapnoe [31]. Rubinstein et al. fanden bei einem Gewichtsverlust von  $26 \pm 18 \text{ kg}$  in einer übergewichtigen Patientenpopulation einen Anstieg in der minimalen nächtlichen Sauerstoffsättigung und eine Reduktion des AHI um ein Drittel des Ausgangswertes [32].

Auch das Geschlecht spielt eine Rolle als Risikofaktor. Bei Männern besteht, abhängig vom Lebensalter, ein 2-3,7fach höheres Risiko an Schlafapnoe zu



erkranken als bei Frauen [3]. Bei Männern wurde während des Liegens eine größere Abnahme des pharyngealen Lumens als bei Frauen entdeckt, was für einen Verschluss der Atemwege begünstigend wirkt [33]. Mögliche Erklärungen dafür sind eine erhöhte Stabilität der oberen Atemwege bei Frauen durch eine erhöhte Aktivität des M. genioglossus, da auf dessen Spannung weibliche Hormone wie Progesteron Einfluss nehmen [34, 35]. Diese Theorie wurde durch Young et al. unterstützt, der bei postmenopausalen Frauen im Vergleich mit prämenopausalen Frauen ein um das 2-3fach höhere Risiko fand, an einer OSA zu erkranken [36]. Schneider et al. untermauerten die Hypothese der hormonellen Beeinflussung des OSAS, da sie bei 11 Männern mit Hypogonadismus unter Testosteronsubstitution einen signifikanten Anstieg des AHI beobachten konnten [37].

Ein weiterer Risikofaktor ist das Lebensalter. Gabbay et al. beobachteten an einem Kollektiv aus 23806 Patienten einen linearen Anstieg des AHI bis zum 75ten Lebensjahr, wobei es nach dem 75ten Lebensjahr zu einem leichten Abfall des AHI kam [38]. Mit steigendem Alter konnte von Martin et al. durch akustische Reflexion für beide Geschlechter eine progrediente Abnahme des pharyngealen Lumens beschrieben werden, die einen Faktor für die erhöhte Prävalenz des OSAS im Alter darstellt [33].

Verschiedene in der Gesellschaft häufig konsumierte Genussmittel begünstigen die Entstehung und die Schwere des OSAS. So fanden Wetter et al. heraus, dass Raucher ein signifikant höheres Risiko besitzen, eine OSA zu entwickeln als Nichtraucher [39]. Alkohol erhöhte sowohl bei gesunden Probanden als auch bei Patienten mit OSA die Zahl und die Schwere der nächtlichen hypoxischen Ereignisse [40].

Endokrinologische Risikofaktoren wie Hypothyreodismus und Akromegalie, die beide mit Makroglossie und erhöhtem Weichteilanteil in der Pharyngealregion assoziiert sind, sind ebenfalls als OSA begünstigende Faktoren zu nennen [41, 42].

### **1.1.6 Diagnostik**

Im Rahmen der Diagnostik bei einem Verdacht auf SBAS wird von schlafmedizinischen Fachgesellschaften ein stufenweises Vorgehen empfohlen. Neben der freien Anamnese kommen auch validierte Fragebögen, wie zum Beispiel die Epworth Sleepiness Scale oder der Berliner Fragebogen, zum Einsatz [43-45].

Weiterhin wird eine klinische Untersuchung mit Schwerpunkt auf den oberen Atemwegen empfohlen [46].

Der Goldstandard der apparativen Diagnostik auf SBAS stellt die kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) dar [47, 48]. Bei Patienten mit einer hohen Prättestwahrscheinlichkeit auf das Vorhandensein von moderaten bis schweren SBAS können im ambulanten Bereich auch portable Messgeräte für die Diagnostik genutzt werden [49]. Diese werden in vier Kategorien eingeteilt, wobei als Referenz auf die Polysomnographie als Goldstandard (Typ 1 Diagnostikgerät) Bezug genommen wird [50, 51]. Diese beinhaltet ein Elektroenzephalogramm (EEG), ein Elektromyogramm (EMG), ein Elektroofokulogramm (EOG), eine Messung des Atemflusses, eine Pulsoximetrie, eine Messung der Atembewegungen, ein Elektrokardiogramm (EKG) oder eine Herzfrequenzmessung und einen Sensor zur Bestimmung der Körperlage [51].

Ein Typ 2 Diagnosegerät enthält mindestens sieben Kanäle, die aus einem Elektroenzephalogramm, einem Elektromyogramm, einem Elektroofokulogramm, einer Messung des Atemflusses, einer Pulsoximetrie, einer Messung der Atembewegungen und einem Elektrokardiogramm oder einer Herzfrequenzmessung bestehen.

Ein Typ 3 Diagnosegerät muss mindestens vier Kanäle beinhalten, davon mindestens zwei Kanäle für die Atembewegungen oder einen Kanal für die Atembewegungen und eine Atemflussmessung. Zusätzlich muss ein EKG oder eine Herzfrequenzmessung sowie eine Pulsoximetrie aufgezeichnet werden. Für diesen Typ der portablen Diagnosegeräte ist der Begriff Polygraphie gebräuchlich.

Ein Typ 4 Monitor nutzt zur Diagnostik einen oder zwei Kanäle, meist die Pulsoximetrie oder den Atemfluss bzw. beides in Kombination [50].

## **1.2 Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen Schlafapnoe und dem kardiovaskulärem System**

Die obstruktive Schlafapnoe löst eine Reihe von pathophysiologischen Kaskaden aus, welche die Entwicklung kardiovaskulärer Komplikationen begünstigen. Zu diesen zählen die endotheliale Dysfunktion, die Dysregulation des autonomen Nervensystems, der oxidative Stress, Veränderungen des intrathorakalen Druckes, Beeinflussung des blutdruckregulierenden Hormonhaushaltes, eine allgemeine Entzündungsreaktion und Veränderungen in der Blutgerinnung.

### **1.2.1 Endotheliale Dysfunktion**

Die endotheliale Dysfunktion und die dadurch eingeschränkte Relaxation der Gefäßmuskulatur nimmt eine Schlüsselrolle in der Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse ein. Bei Patienten mit endothelialer Dysfunktion konnten Vita et al. im Vergleich mit gesunden Probanden eine erhöhte Sensitivität der Koronargefäße auf Katecholamine nachweisen, da bei intrakoronarer Katecholamingabe eine verstärkte koronare Vasokonstriktion beobachtet werden konnte, die das Risiko für kardiale Ereignisse begünstigt [52].

Einige Studien zeigen die Assoziation der OSA und der endothelialen Dysfunktion [53, 54]. Ebenso wurde der Zusammenhang zwischen der bei der OSA auftretenden Hypoxie, einer sympathischen Aktivierung, einem erhöhtem Blutdruck und der endothelialen Dysfunktion in mehreren Studien festgestellt [55-57]. Ip et al. konnten eine signifikante Erhöhung der endothelialen Dysfunktion bei Patienten mit OSA und deren Verminderung unter einer Therapie mit Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) feststellen [53].

### **1.2.2 Autonome Dysregulation**

Wenn eine obstruktive Apnoe stattfindet, wird diese durch ein Arousal beendet, das mit einem Übergang in ein anderes Schlafstadium oder dem Erwachen einhergeht. Vor diesem Arousal kann ein Ansteigen der sympathischen Aktivität des autonomen Nervensystems festgestellt werden [58]. Ursachen der dauerhaften Steigerung des Sympathikotonus, sowohl tagsüber als auch nachts, bei Patienten mit OSA sind die Hypoxie und die Hyperkapnie, die während der Apnoephasen auftreten [58-60]. Eine Erhöhung des Sympathikotonus bei Patienten mit OSA, nicht nur während der Schlafphase sondern auch über den Tagesverlauf, konnte von mehreren Studien durch eine Microneurographie oder eine Katecholaminmessung nachgewiesen

werden [58, 61, 62]. Solin et al. stellten bei Patienten mit OSA einen um 47% höheren Prozentsatz an Katecholaminen im Urin als bei gesunden Probanden fest [61]. Die Überaktivität des Sympathikus und somit die vermehrte Katecholaminausschüttung kann durch eine effiziente CPAP-Behandlung gesenkt werden [58, 63].

### **1.2.3 Oxidativer Stress**

Die Hypoxie verursacht Veränderungen im Energiemetabolismus, Veränderungen in der Genexpression und eine Induktion von Oberflächenmolekülen in verschiedenen Zellen der Gefäße und des Immunsystems. Mit jeder Apnoe ist ein Absinken der Sauerstoffsättigung des Blutes zu beobachten, gefolgt von einer Reoxigenierung bei Wiedereinsetzen der Atmung. In der Phase der normalen Sauerstoffsättigung nach der Hypoxie der Zelle findet eine Bildung freier Radikale statt [64]. Schulz et al. fanden eine erhöhte Anzahl an von neutrophilen Granulozyten produzierten Superoxiden bei Patienten mit OSA im Vergleich zu Patienten ohne OSA mit den gleichen Komorbiditäten [65]. Die Hypoxie und die entstehenden freien Radikale induzieren auf Zellebene eine Aktivierung des Nuklearfaktor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), dieser reguliert eine große Anzahl an Zytokinen wie dem Tumornekrosefaktor (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 (IL-1) [64]. Diese sind Mediatoren der entzündlichen Antwort und Faktoren bei der Entstehung der Atherosklerose [66]. In der Reperfusion- und Reoxigenierungsphase nach der Hypoxie werden Endothelzellen, Leukozyten und Lymphozyten aktiviert, die einen Entzündungsprozess in Gang setzen [67]. Dadurch wird die Expression von Oberflächenmolekülen dieser Zellen gesteigert, die eine Interaktion von Leukozyten und Endothelzellen vermitteln und dadurch einen atherogenen Prozess initiieren [64].

Ein weiterer Marker für den Stress und die gestörte Homöostase der Zelle ist eine erhöhte Anzahl an Stoffwechselendprodukten von Substraten, welche die Zelle unter Hypoxie vermehrt benötigt. Erhöhte Spiegel von Stoffwechselendprodukten des Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP), wie zum Beispiel Harnsäure, sind ein Marker für eine Energiekrise der Zelle durch Hypoxie [68]. Sahebajani et al. konnten eine Korrelation zwischen der Menge der ausgeschiedenen Harnsäure und der Höhe des AHI ermitteln ( $r=0,42$ ;  $p<0,0003$ ). Es zeigte sich auch eine signifikante Verminderung der Harnsäureausscheidung unter nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapie (nCPAP) [69].

#### **1.2.4 Entzündung**

Von einigen Studien konnte der Zusammenhang zwischen der OSA und sowohl Entzündungsmarkern als auch Zytokinen wie dem C-reaktiven Protein (CRP), Interleukin-8 (IL-8) und dem Intercellular Adhesion Molecule-1 (ICAM-1) gezeigt werden, die bei Entstehung der Atherosklerose beteiligt sind und Hinweise auf die Entstehung einer koronaren Herzerkrankung (KHK) geben [66, 70].

Shamsuzzaman stellte in einer Studie signifikant höhere CRP-Werte bei Patienten mit OSA als in einer gesunden Kontrollgruppe fest. Die CRP-Werte zeigten sich proportional zur Schwere der Schlafapnoe [71]. Ohga et al. fanden signifikant höhere Plasmaspiegel nach dem Erwachen an ICAM-1 und L-Selektin bei Patienten mit OSA im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe [72].

Ebenfalls von Ohga et al. wurde ein signifikantes Absinken der Plasmaspiegel an ICAM-1 und IL-8 durch eine nCPAP-Therapie im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe beobachtet [73].

#### **1.2.5 Veränderung des intrathorakalen Drucks**

Bei der OSA kommt es zu regelmäßigen Inspirationsversuchen gegen einen geschlossenen oberen Atemweg. Der darauf entstehende negative intrathorakale Druck verursacht eine Erhöhung des Druckgradienten über der Wand des linken Ventrikel und vermindert dadurch die Ejektionsfraktion (EF) und den arteriellen Blutdruck [74].

Durch die Veränderung der diastolischen Füllungsdrücke und durch die Erniedrigung der EF kommt es zum Anstieg des Füllungsvolumens und zu strukturellen Veränderungen des linken Herzens. Otto et al. fanden in 23 übergewichtigen Patienten mit OSA im Vergleich zu übergewichtigen Patienten ohne OSA einen erhöhten linksatrialen Volumenindex ( $16,3 \pm 1,2 \text{ ml/m}^2$  vs.  $20,2 \pm 1,0 \text{ ml/m}^2$ ;  $p=0,02$ ) und eine eingeschränkte linksventrikuläre diastolische Pumpfunktion [75].

Romero-Corral et al. fanden in einer Studie mit 85 Patienten eine Verschlechterung des myokardialen Performanceindex in Abhängigkeit von der Schwere der Schlafapnoe und eine Erhöhung des linksatrialen Volumenindex bei milder und schwerer OSA [76].

### **1.2.6 Vasoaktive Hormone**

Mehrere Studien konnten eine Assoziation zwischen der OSA und dem blutdruckregulierenden Renin-Angiotensin-System und Aldosteron herstellen.

Moller et al. konnten an Patienten mit OSA signifikant höhere Plasmaspiegel an Angiotensin II und Aldosteron im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisen und ein Absinken der Plasmaspiegel dieser Hormone konnte unter CPAP-Therapie beobachtet werden [77]. Calhoun et al. fanden nach Einteilung der Patienten durch den Berliner Fragebogen in eine Gruppe mit OSA und therapieresistentem Bluthochdruck und eine Kontrollgruppe mit therapieresistentem Bluthochdruck bei der Patientengruppe mit OSA fast doppelt so viele Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus als in der Kontrollgruppe mit therapieresistentem Bluthochdruck ohne OSA [78].

### **1.2.7 Veränderungen in der Blutgerinnung**

Erhöhte Koagulabilität des Blutes spielt in Kombination mit der endothelialen Dysfunktion eine große Rolle bei der Entwicklung der Atherosklerose und der klinischen Manifestation der koronaren Herzerkrankung [79]. Ein erhöhter Plasmaspiegel der prothrombotischen Faktoren Von-Willebrand-Faktor (vWF) und des löslichen Tissue Faktor (Tf) sind Marker für eine Endothelschädigung [80]. Von Känel et al. zeigten bei Patienten mit OSA im Vergleich mit kardiovaskulär und schlafmedizinisch gesunden Probanden eine Erhöhung des vWF und des Tf durch die von der OSA hervorgerufene verminderte Effektivität des Schlafes, dessen Fragmentierung und der daraus resultierenden Störung der Schlafarchitektur [81].

Thrombozyten sind maßgeblich an der Entstehung des akuten Koronarsyndroms und an der Entstehung atherosklerotischer Plaques beteiligt [82]. Bei Patienten mit einer OSA konnten Bokinsky et al. eine erhöhte spontane Thrombozytenaggregation und Thrombozytenaktivierung feststellen [83]. Hui et al. konnten an 42 Patienten mit OSA, die sich einer nCPAP-Therapie unterzogen, eine signifikante Verminderung der Thrombozytenaktivierung nach der Therapie nachweisen [84].

## **1.3 Zusammenhänge untersuchter kardiovaskulärer Erkrankungen und der Schlafapnoe**

### **1.3.1 Arterieller Hypertonus**

Einige epidemiologische und experimentelle Studien haben den Zusammenhang zwischen dem arteriellen Hypertonus und der Schlafapnoe aufgezeigt und eine hohe Prävalenz an OSA bei Patienten mit einem arteriellen Hypertonus festgestellt.

Sjöström et al. fanden für einen Schwellenwert von einem AHI >10/h in 102 Patienten mit arteriellem Hypertonus eine Prävalenz der Schlafapnoe von 37% [85]. Davies et al. konnten an 45 Patienten mit OSA in einer Fall-Kontroll Studie einen signifikant höheren diastolischen Blutdruck während der Nacht und während des Tages im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit den gleichen Confoundern wie Alter, BMI und kardiovaskulären Vorerkrankungen feststellen. Ebenso konnte eine verminderte Absenkung des Blutdruckes in der Nacht („dipping“) bei Patienten mit OSA festgestellt werden [86]. Im Tierexperiment lies sich zeigen, dass Hunde, an denen ein intermittierender nächtlicher Atemwegsverschluss vorgenommen wurde, eine Blutdruckerhöhung von tagsüber  $15,7 \pm 3,3$  mmHg und nachts von  $13,0 \pm 2,0$  mmHg aufwiesen [87]. Peppard et al. konnten an 709 Teilnehmern der Wisconsin Sleep Cohort Study nach einem vierjährigen Follow-up eine Korrelation zwischen der Schwere der Schlafapnoe und dem Auftreten eines arteriellen Hypertonus ermitteln [88]. Becker et al. konnten durch suffiziente nCPAP-Therapie eine mittlere systolische und diastolische Blutdrucksenkung um  $10,3 \pm 11,4$  mmHg bzw.  $9,5 \pm 15,0$  mmHg, sowohl am Tag als auch in der Nacht, feststellen [89].

### **1.3.2 Koronare Herzerkrankung**

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass die OSA zur Bildung der Atherosklerose beiträgt, eine hohe Prävalenz bei Patienten mit einer KHK besitzt und die Mortalität dieser Patientengruppe beeinflusst.

Sorajja et al. fanden in Patienten ohne klinisch manifeste KHK eine unabhängige Assoziation zwischen der Schwere der OSA und der Kalzifizierung der Koronararterien, einem frühen Hinweis für die Entwicklung einer Atherosklerose der Koronararterien [90]. Moe et al. fanden eine Prävalenz von 39% der OSA in Patienten mit gesicherter KHK und Angina Pectoris Beschwerden [91]. Patienten mit einer KHK in Kombination mit einer OSA weisen im Vergleich mit Patienten mit der

Diagnose KHK ohne schlafbezogene Atmungsstörungen eine höhere Mortalität auf (37,5% vs. 9,3%;  $p=0,018$ ) [92].

In weiteren Studien konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer OSA und einer KHK eine höhere Anzahl an Todesfällen bedingt durch kardiovaskuläre Ereignisse hatten, der Zeitpunkt der Ereignisse sich in die Nacht verschob und im Tierexperiment bei simulierter OSA eine myokardiale Ischämie auslösbar war.

Kuniyoshi et al. fanden bei Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten und an einer OSA erkrankt waren, im Vergleich mit der Allgemeinbevölkerung unterschiedliche Uhrzeiten der Manifestation des Infarkts. Bei Patienten mit OSA traten signifikant mehr Myokardinfarkte (32% vs. 7%;  $p=0,01$ ) zwischen 12 Uhr nachts und 6 Uhr morgens auf als in der Allgemeinbevölkerung [93]. Marin fand in einer Follow-up Studie über eine mittlere Laufzeit von  $10,1 \pm 1,6$  Jahren heraus, dass Patienten mit einer schweren OSA mit einem AHI  $>30/h$  eine erhöhte Anzahl an kardiovaskulären Todesfällen auf 100 Personenjahre hatten (1,06 vs. 0,35;  $p=0,0012$ ) als Patienten mit einer schweren OSA, die eine CPAP-Therapie erhielten [94]. Scharf et al. konnten im Tierversuch bei Hunden zeigen, dass durch periodischen Verschluss eines endotrachealen Tubus bei limitierter koronaren Blutflussreserve eine myokardiale Ischämie entstehen kann [95].

### **1.3.3 Vorhofflimmern**

Porthan et al. fanden in einer Fall-Kontroll Studie an 59 Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) eine Prävalenz von 32% für SBAS [96]. Gami et. al fanden bei Patienten mit Vorhofflimmern im Vergleich zu kardiologischen Patienten ohne VHF eine starke Korrelation zwischen obstruktiver Schlafapnoe und VHF (OR 2,19; 95% KI 1,40-3,42 ; $p=0,0006$ ). Zudem fand sich ein signifikant höherer Prozentsatz (49% vs. 32%;  $p=0,0004$ ) an Patienten mit OSA in der untersuchten Gruppe mit VHF als in der Kontrollgruppe kardiologischer Patienten ohne VHF [97].

Die Pathophysiologie des Zusammenhangs zwischen OSA und VHF ist noch nicht endgültig geklärt. Es wird vermutet, dass der atriale Umbau, bedingt durch die intraatriale Druckerhöhung, und die daraus resultierende Hypertrophie zusammen mit Veränderungen im Sympathikotonus durch die OSA einen großen Einfluss auf die Entstehung des VHF nimmt. Dimitri et al. fanden bei Patienten mit VHF und OSA eine verlängerte Weiterleitungszeit entlang des Koronarsinus und des rechten Vorhofs, eine Verlängerung der P-Welle und eine erniedrigte elektrische Spannung in



den Vorhöfen im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe mit VHF ohne OSA [98]. Der Umbau und die darauffolgenden Konsequenzen wie Reizleitungsstörungen und verminderte Auswurffractionen sind durch Behandlung der OSA teilweise reversibel. Kanagal et al. stellten fest, dass bei Patienten mit VHF nach einer Kardioversion das Wiederauftreten des VHF durch CPAP-Therapie um fast die Hälfte reduziert werden konnte [99]. Oliveira et al. kamen zu dem Ergebnis, dass in einer Gruppe von Patienten mit OSAS unter CPAP-Therapie die passive Auswurffraction des linken Vorhofes und die diastolische Ventrikelfunktion im Vergleich zur Kontrollgruppe sich signifikant besserte [100].

#### **1.4 Fazit**

Es zeigt sich, dass die OSA über verschiedene pathophysiologische Kaskaden Einfluss auf das kardiovaskuläre System nimmt und somit für alle hier untersuchten Erkrankungen aufgrund dieser Zusammenhänge einen behandelbaren Risikofaktor darstellt. Daraus entsteht die Notwendigkeit einer einfach anzuwendenden Diagnostikmethode auf SBAS mit geringem Kosten- und Personalaufwand, wie der Pulsoximetrie, um ein breites Spektrum an Patienten zu erreichen. Zudem sollte bei in der Bevölkerung häufig vorkommenden kardialen Erkrankungen die Prävalenz der OSA als Risikofaktor bestimmt werden, um ein Patientenkollektiv zu ermitteln, für das eine Diagnostik auf SBAS relevant wäre.

Das Ziel der nachfolgenden Arbeit ist „SOMNOcheck micro“ (Weinmann Geräte für Medizin GmbH + Co. KG, Kronsaaßweg 40, 22525 Hamburg) als einkanalige Diagnostikmethode (Typ 4 Diagnostikgerät) zu validieren, um nachfolgend bei Patienten, die an kardiovaskulären Erkrankungen leiden, die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen zu bestimmen. Hierfür werden Patienten herangezogen, die sich aktuell in Rehabilitation oder aufgrund ihrer kardiovaskulären Erkrankung in fachärztlicher Behandlung befinden, da es aufgrund der Sekundär bzw. Tertiärprävention sinnvoll ist, eine vollständige Abklärung der Risikofaktoren vorzunehmen, um das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung oder eines kardiovaskulären Ereignisses zu minimieren.

## **2. Methoden und Technik**

### **2.1 Studiendesign**

Es handelt sich um eine prospektive klinische Studie an einer schlafmedizinisch und kardiologisch vorselektierten Population.

### **2.2 Studienzeitraum**

Die Studie wurde vom Mai 2010 bis zum Oktober 2011 durchgeführt.

### **2.3 Durchführung**

Die Studie wurde in zwei Abschnitten durchgeführt. Der erste Abschnitt besteht aus der Validierung des einkanalig genutzten Diagnosegerätes „SOMNOcheck micro“, im Folgenden Studienphase 1, der zweite Abschnitt aus der Ermittlung der Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen in einer Patientenpopulation aus kardiologischen Rehabilitationskliniken und Arztpraxen, im Folgenden Studienphase 2.

#### **2.3.1 Studienphase 1**

In der Studienphase 1 unterzogen sich 55 konsekutive Patienten, die mit Verdacht auf SBAS in das Schlaflabor der Paracelsus Klinik in Karlsruhe überwiesen wurden, einer simultanen Messung durch eine Polysomnographie, siehe 2.5.1 und 2.7, sowie einer pulsoximetrischen Messung durch das einkanalig genutzte Diagnosegerät „SOMNOcheck micro“, siehe Kapitel 2.5.2 und 2.6. Die Patienten wurden über den Inhalt, Ziele und Zweck der Studie aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung. Allgemeine Daten wie Messdatum, Alter, BMI und Geschlecht wurden dokumentiert und eine Anamnese auf Vorerkrankungen durchgeführt. Zeitgleich mit dem Polysomnographiegerät wurde „SOMNOcheck micro“ angelegt. Nach einer Biosignaleichung wurde die Messung der PSG und die Messung des „SOMNOcheck micro“ durch schlafmedizinisches Fachpersonal gestartet. „SOMNOcheck micro“ zeichnete die nachfolgenden acht Stunden auf oder wurde mit Beendigung der PSG durch das schlafmedizinische Fachpersonal zeitgleich deaktiviert. Die Aufzeichnung des „SOMNOcheck micro“ wurden mit der Software „SOMNOlab für SOMNOcheck micro Version 2.06“ über ein USB-Kabel ausgelesen und auf einem PC des Schlaflabors der Paracelsus Klinik gespeichert.

Die Aufzeichnung der PSG wurde per Bluetooth oder kabelgebunden über ein Netzwerk an einen PC des Schlaflabors übermittelt. Dort erfolgte mit dem Programm „SOMNOlab Version 2.07“ eine visuelle Auswertung der Schlafstadien und der kardiorespiratorischen Parameter der PSG durch schlafmedizinisch geschultes Fachpersonal und eine Speicherung der Daten. Die Ergebnisse der automatischen Analyse des „SOMNOcheck micro“ wurden zusammen mit den bearbeiteten Ergebnissen der PSG zur Auswertung in eine Excel-Tabelle übertragen.

### **2.3.2 Studienphase 2**

In Studienphase 2 wurden 128 Patienten mit den Diagnosen Vorhofflimmern, koronare Herzerkrankung oder arterielle Hypertonie, die sich in stationärer Behandlung in Rehabilitationskliniken oder in ambulanter Behandlung in kardiologischen Arztpraxen befanden, untersucht. Die Diagnosen wurden aus den Patientenakten entnommen. Die Patienten wurden daraufhin vom Durchführenden der Studie oder dem betreuenden Arzt aufgeklärt und unterschrieben eine Einwilligungserklärung. Die Bedienung des Gerätes wurde den Patienten erläutert und eine Patientengebrauchsanleitung übergeben. Die Patienten schalteten das Gerät selbstständig vor dem Einschlafen ein. Das Gerät wurde von den Patienten nach ihrem Erwachen abgelegt, nach der erfolgten Diagnostik dem behandelnden Arzt oder dem Durchführenden der Studie übergeben und die Ergebnisse auf einem Berichtsbogen dokumentiert. Zur Auswertung wurden alle von „SOMNOcheck micro“ erhobenen Daten und die aus den Patientenakten entnommenen Diagnosen und allgemeinen Patientendaten wie Alter, BMI und Geschlecht zur Auswertung in einer Excel Tabelle zusammengefasst.

## **2.4 Patientenkollektiv**

### **Studienphase 1**

Für den ersten Abschnitt wurden 55 Patienten mit Verdacht auf SBAS im Schlaflabor der Paracelsus Klinik in Karlsruhe untersucht. Zwei Patienten wurden aufgrund von Datenverlust oder nicht zusammenpassenden Datensätzen aus der Studie ausgeschlossen. 19 der untersuchten Patienten litten an einem arteriellen Hypertonus, sechs an einer KHK, zwei an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder Asthma bronchiale, zehn an Diabetes Mellitus Typ I oder II und bei fünf Patienten wurde anamnestisch ein Vorhofflimmern festgestellt. Das

Alter, das Geschlecht und der BMI wurden dokumentiert. Es ergaben sich keine Ausschlusskriterien aufgrund bestehender Vorerkrankungen.

## **Studienphase 2**

Für den zweiten Abschnitt wurden 128 Patienten aus vier Arztpraxen und drei Rehakliniken untersucht. Diese wurden bezogen auf ihre Grunderkrankungen in drei Gruppen eingeteilt: Koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern. Zusätzlich wurde die Gruppe koronare Herzerkrankung in die zwei Untergruppen erhaltene systolische Pumpfunktion (LVEF  $\geq 45\%$ ) und eingeschränkte systolische Pumpfunktion (LVEF  $< 45\%$ ) unterteilt. Das Alter, das Geschlecht und der BMI wurden dokumentiert.

Vor Beginn der Studie wurden für die Studienphase 1 und Studienphase 2 keine Mindest- oder Höchstwerte für die Parameter Alter, Geschlecht oder BMI festgelegt.

## **2.5 Technik**

### **2.5.1 Polysomnographie**

Zur Aufzeichnung der Polysomnographie wurden drei unterschiedliche Diagnose- und Therapiekontrollsysteme der Firma Weinmann (Weinmann Geräte für Medizin GmbH + Co. KG, Kronsaalsweg 40, 22525 Hamburg) genutzt: „SOMNOcheck2 R&K“ (Firmware Version 1.11.1000), „SOMNOlab“ (Firmware Version 1.03.10013) und „SOMNOlab 2“ (Firmwareversion 1.16.0000). Bei der Polysomnographie wurden folgende Kanäle aufgezeichnet und ausgewertet:

#### **EEG**

Das EEG zur Ableitung der Hirnströme wurde nach den Empfehlungen von Rechtschaffen und Kales und der EEG-Standard-Elektrodenposition entsprechend dem internationalen 10:20 System angebracht [101, 102]. Es wurden EEG-Klebelektroden an den Positionen C3 und C4 platziert und die Ableitung erfolgte gegen eine Referenzelektrode am kontralateralen Mastoid, so dass die Ableitungen C3/M2 und C4/M1 aufgezeichnet wurden. Eine zusätzliche Elektrode zur Erdung wurde mittig an der Stirn platziert.

#### **EOG**

Die EOG-Ableitung zur Erfassung der Augenbewegungen erfolgte über zwei Elektroden, ebenfalls nach den Empfehlung von Rechtschaffen und Kales [101]. Die Aufzeichnung erfolgte über eine lateral und etwa 1cm oberhalb des Epikanthus des einen Auges geklebten Elektrode und über eine 1cm unterhalb des Epikanthus des

anderen Auges geklebten Elektrode. Diese wurden gegen eine Referenzohrelektrode abgeleitet.

### **EMG Bein**

Die EMG-Ableitung erfolgte über zwei Elektroden. Die erste Elektrode des bipolar abgeleiteten Bein-EMG wurde vier Finger breit distal der Tuberositas tibiae und ein Finger breit lateral der vorderen Schienbeinkante angelegt. Die zweite Elektrode wurde 5 cm distal davon platziert.

### **EMG Kinn**

Das für die Änderung der Muskelaktivität in den verschiedenen Schlafphasen wichtige EMG am Kinn des Patienten wurde durch zwei Elektroden über dem M. mentalis jeweils zwei Zentimeter von der Mittellinie des Kinns abgeleitet. Das EMG wurde bipolar ohne Referenzelektrode abgeleitet.

### **EKG**

Das EKG wurde bipolar abgeleitet und lehnte sich an der Einthoven-Ableitung an. Die negative Elektrode wurde am Sternalansatz der zweiten Rippe rechts und die positive Elektrode über der Herzspitze platziert. Eine weitere Erdungselektrode wurde als elektrische Referenz angebracht.

### **Atemfluss-Schnarchmessung**

Die Messung des Atemflusses und die Detektion von Schnarchgeräuschen erfolgte über eine Atemfluss-Schnarch-Nasenbrille. Ein Drucksensor registrierte inspiratorische und expiratorische Druckschwankungen. Für die Ermittlung des Schnarchens wurden die höherfrequenten Anteile der Druckschwankungen verwendet.

### **Effort Thorax und Abdomen**

Die thorakalen Atemexkursionen wurden durch zwei in das PSG-Gerät integrierte piezoelektrische Sensoren erfasst und die abdominellen Atembewegungen durch einen in den Abdomengurt integrierten piezoelektrischen Sensor gemessen.

### **Pulsoximetrie**

Der SpO<sub>2</sub>-Messbereich des Pulsoximeters „ChipOX“ betrug 50 bis 100%. Der Messbereich der Pulsfrequenz lag bei 30 bis 250 Schlägen pro Minute.

### **Körperlage**

Die Körperlage wurde von einem in das PSG-Gerät integrierten Lagesensor erfasst. Der Sensor unterschied zwischen den Lagebereichen rechte Seite, linke Seite, Bauchlage, Rückenlage und stehend.

## **Video**

In der Zeit der Messung wurde der Patient zur sicheren Artefaktidentifizierung und Dokumentation des Schlafverhaltens von einer nachtsichtfähigen Kamera überwacht und ein synchronisiertes Video wurde aufgezeichnet.

### **2.5.2 „SOMNOcheck micro“**

Zur Diagnostik einer SBAS im kardiologischen Patientenkollektiv wurde „SOMNOcheck micro“ (Weinmann Geräte für Medizin GmbH + Co. KG, KronsaaSweg 40, 22525 Hamburg) in der Firmware Version 1.1.005 angewandt. „SOMNOcheck micro“ wurde im ersten Abschnitt der Studie validiert. Es wurden an der Fingerbeere des Patienten über die Pulsoximetrie die Parameter Pulswellenamplitude, Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) ermittelt. Nach Aktivierung zeichnete das Gerät die folgenden acht Stunden auf. Die Messung wurde nach acht Stunden oder nach manuellem Ausschalten des Gerätes beendet. Die Abtastrate des Pulsoximetriesensors betrug 50Hz. Der SpO<sub>2</sub>-Messbereich betrug 50-100% und der Pulsfrequenz-Messbereich 30-250 Schläge pro Minute.

## **2.6 Datenanalyse „SOMNOcheck micro“**

### **Automatische Auswertung „SOMNOcheck micro“**

Nachfolgende Parameter wurden von „SOMNOcheck micro“ aufgezeichnet und nach folgenden Kriterien ermittelt:

#### **Autonome Arousals**

Ein Pulswellenamplitudeneinbruch  $\geq 40\%$ , ein Pulsfrequenzanstieg  $\geq 20\%$  oder ein Pulswellenamplitudeneinbruch  $\geq 35\%$  in Kombination mit einem Pulsfrequenzanstieg  $\geq 15\%$  des Ausgangswertes wurde, wenn der Pulsfrequenzanstieg nicht länger als 40 Sekunden dauerte, als autonomes Arousal gewertet.

#### **Respiratory Disturbances (RD)**

Für die Ermittlung von „Respiratory Disturbances“ nutzte „SOMNOcheck micro“ Informationen der Signale SpO<sub>2</sub>, Pulswellenamplitude und Pulsfrequenz. Ein SpO<sub>2</sub> Abfall  $\geq 5\%$  wurde als Respiratory Disturbance gewertet, ebenso ein SpO<sub>2</sub>-Abfall von 4% mit einer Dauer  $< 30$  Sekunden. Für einen SpO<sub>2</sub>-Abfall von 3% durfte eine Dauer von 30 Sekunden nicht überschritten werden und das Ereignis musste mit einem „Autonomen Arousal“ beendet werden, um als RD gezählt zu werden.

## **Desaturation**

Jeder SpO<sub>2</sub>-Abfall mit einer Einbruchtiefe von mehr als 5% wurde als Desaturation gewertet. Für SpO<sub>2</sub>-Abfälle von genau 4% galt, dass sie eine Länge zwischen drei und 30 Sekunden haben mussten, um gewertet zu werden.

## **Artefakte**

Sank die Signalqualität unter 75% des Ausgangswertes, wurde der Messzeitraum solange als Artefakt gewertet, bis die Qualität wieder über 75% anstieg. Die als Artefakt gewertete Zeit ging nicht in die automatische Auswertung ein.

## **2.7 Datenanalyse Polysomnographie**

Bei der Aufzeichnung der Polysomnographie wurden die in Kapitel 2.5.1 beschriebenen Kanäle erhoben. Die Rohdaten der PSG wurden im Programm „SOMNOlab Version 2.07“ dargestellt. Durch schlafmedizinisch geschultes Fachpersonal wurde eine visuelle Auswertung der elektrophysiologischen Kanäle nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales durchgeführt [101]. Die Auswertung der Schlafstadien erfolgte in Epochen von 30 Sekunden. Die Parameter wurden über die Auswertezeit angegeben. Die Auswertezeit wurde gewählt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit den Messdaten des „SOMNOcheck micro“ zu gewährleisten, da bei Verwendung der Total Sleep Time (TST) die Indices auf einer anderen Zeitbasis berechnet werden und dies somit eine Vergleichbarkeit beider Messmethoden erschwert. Die kardiorespiratorischen Parameter wurden nach folgenden Kriterien ausgewertet:

### **Apnoe**

Eine Apnoe wurde gewertet, wenn sich die Amplitude des Atemflusses für mindestens zehn Sekunden kleiner als 15% der ermittelten Durchschnittsamplitude zeigte.

### **Zentrale Apnoe**

Eine zentrale Apnoe wurde angenommen, wenn die Kriterien einer Apnoe erfüllt wurden und zusätzlich die Amplitude der thorakalen/abdominalen Atembewegung <15% der Durchschnittsamplitude war. Dies musste für mindestens 85% der Apnoephase der Fall sein und ohne Unterbrechung stattfinden. Eine Unterbrechung der Amplitudenänderung wurde als solche gewertet, wenn sie länger als sieben Sekunden stattfand.

### **Obstruktive Apnoe**

Eine obstruktive Apnoe wurde detektiert, wenn die Kriterien einer Apnoe erfüllt wurden und zusätzlich die Amplitude der thorakalen/abdominalen Atemexkursionen ohne eine Unterbrechung  $>15\%$  der Durchschnittsamplitude war. Eine Unterbrechung der Amplitudenänderung wurde ab einer Dauer von sieben Sekunden gewertet.

### **Gemischte Apnoe**

Eine gemischte Apnoe wurde gewertet, wenn die Kriterien einer Apnoe erfüllt wurden und die Amplitude der thorakalen/abdominalen Atembewegungen für höchstens  $85\%$  der Apnoephase und ohne eine Unterbrechung  $<15\%$  der Durchschnittsamplitude war. Eine Unterbrechung der Amplitudenänderung wurde als solche gewertet, wenn sie länger als sieben Sekunden stattfand.

### **Hypopnoe**

Eine Hypopnoe wurde angenommen, wenn die Amplitude des Atemflusses für mindestens zehn Sekunden  $<50\%$  der Durchschnittsamplitude war.

### **Desaturation**

Eine Entsättigung wurde detektiert, wenn ein Abfall der Sauerstoffsättigung für mindestens vier Sekunden um  $\geq 4\%$  vorlag.

## **2.8 Statistik**

Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS Statistics Version 17.0 für Windows genutzt. Ein Signifikanzniveau von  $5\%$  wurde durchgehend angewandt. Der Kolmogorov-Smirnov-Test wurde angewandt, um die Daten auf Normalverteilung zu überprüfen. Für normalverteilte Daten wurde der Student-t-test und für nicht normalverteilte Daten der Mann-Whitney-U-Test angewandt um Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen zu analysieren.

## **2.9 Ethikvotum**

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Greifswald äußerte in der Sitzung vom 27.04.2010 Reg.-Nr.:53/10 keine ethischen und rechtlichen Bedenken, die gegen die Durchführung der Studie sprechen.



### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Studienphase 1

##### 3.1.1 Demographische und klinische Daten der Patientengruppe

In der untersuchten Patientengruppe befanden sich 13 Frauen und 40 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug  $54,64 \pm 14,31$  Jahre. Der älteste Patient war 84 Jahre und der jüngste 21 Jahre alt. Im Durchschnitt waren die untersuchten Frauen mit  $61,31 \pm 11,64$  Jahren im Vergleich zu den Männern mit  $52,48 \pm 14,55$  Jahren älter. Der durchschnittliche BMI der Frauen betrug  $30,05 \pm 7,07$   $\text{kg/m}^2$  und der durchschnittliche BMI der Männer  $30,19 \pm 5,24$   $\text{kg/m}^2$ . Der niedrigste BMI in der Patientenpopulation konnte bei  $19$   $\text{kg/m}^2$  und der höchste bei  $45$   $\text{kg/m}^2$  festgestellt werden

Geschlecht	Anzahl [n]	Prozent [%]
weiblich	13	24,5
männlich	40	75,6

**Tabelle 1: Geschlechterverteilung in der Validierungsgruppe**

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter [Jahre]	54,64	14,31	21	84
BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	30,16	5,67	19	45

**Tabelle 2: BMI und Alter der Validierungsgruppe**

Nachfolgend bezieht sich der Parameter AHI auf die polysomnographische Diagnostik, der Parameter RDI wird für die Messungen durch „SOMNOcheck micro“ verwendet.

Der durchschnittlich ermittelte AHI der untersuchten Patientengruppe betrug  $25,13 \pm 19,12/h$ . Bei der Messung durch „SOMNOcheck micro“ wurde ein durchschnittlicher RDI von  $16,31 \pm 15,01/h$  ermittelt. Der Mittelwert der Sauerstoffsättigung betrug  $94,63 \pm 1,65\%$  und der Mittelwert der durchschnittlichen Pulsfrequenz  $65,48 \pm 7,67$  Schläge pro Stunde.

Von den untersuchten Patienten wiesen 43 (81%) einen AHI  $>5/h$ , 31 (57%) einen AHI  $>15/h$  und 20 (38%) einen AHI  $>30/h$  auf.

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
AHI [h]	25,13	19,12	0	65,61
RDI [h]	16,31	15,01	0	61,63
Mittlere Sauerstoffsättigung[%]	94,63	1,65	90,19	97,47
Minimale Sauerstoffsättigung [%]	78,75	8,63	51	94
Durchschnittlicher Pulsschlag [Schläge pro Minute]	65,48	7,67	46	82,10
Minimaler Pulsschlag [Schläge pro Minute]	44,53	6,54	31	55
Maximaler Pulsschlag [Schläge pro Minute]	94,81	9,72	7	117

**Tabelle 3: kardiorespiratorische Basisdaten der Validierungsgruppe mit Mittelwert, Extremwerten und Standardabweichung**

### 3.1.2 Vergleich Messergebnisse Polysomnographie und „SOMNOcheck micro“

#### Bland-Altman-Plot

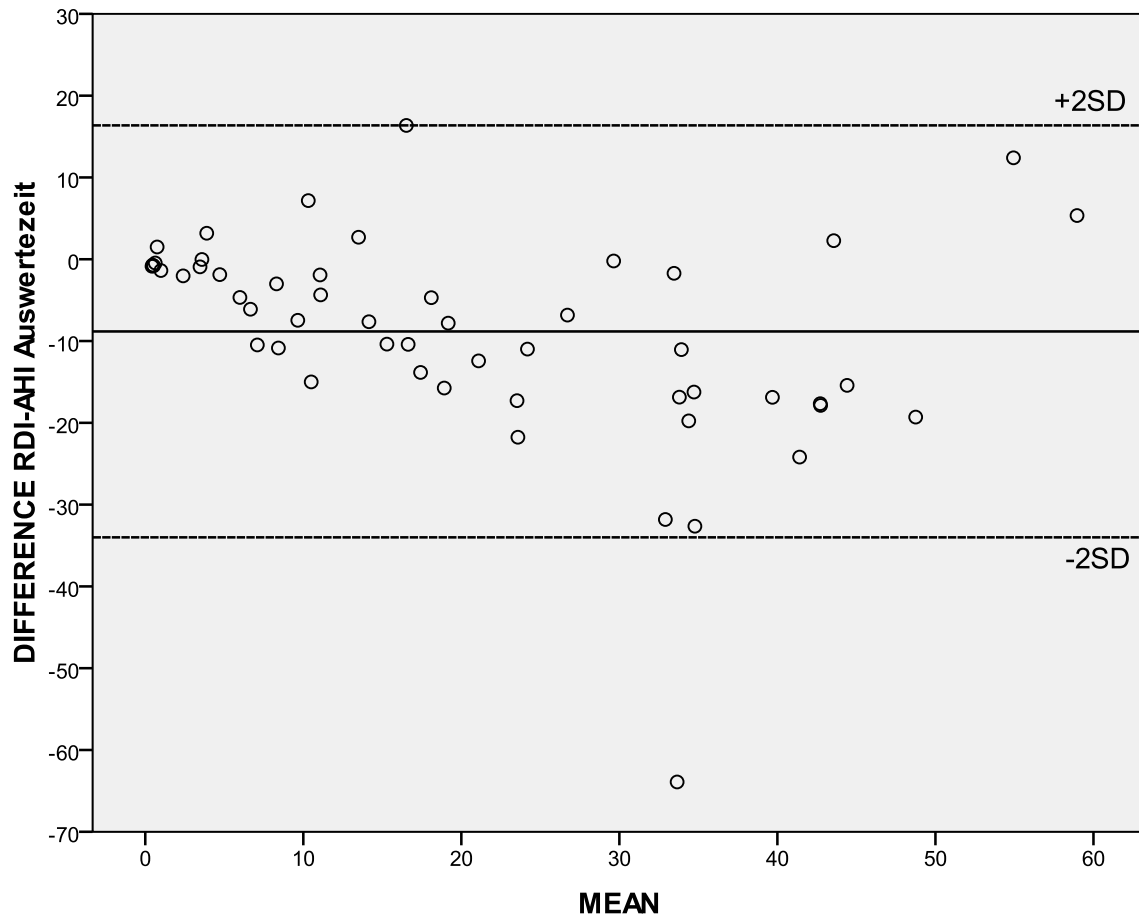


Abbildung 1 Bland-Altman-Plot Vergleich Polysomnographie mit „SOMNOcheck micro“

Der Bland-Altman-Plot zeigt eine durchschnittliche Differenz der beiden Messungen von  $-8,82 \pm 12,59$  Ereignissen pro Stunde mit den 95% limits of agreement von 16,36 und -34,00.

### 3.1.3 Diagnostikgenauigkeit „SOMNOcheck micro“

#### Sensitivität und Spezifität von „SOMNOcheck micro“

Bei der Untersuchung mit „SOMNOcheck micro“ ergab die Messung bei einem Schwellenwert von einem RDI >10/h bei 33 Patienten und für einen Schwellenwert von einem RDI >15/h bei 22 Patienten ein positives Ergebnis für eine OSA.

Bei 20 Patienten mit einem RDI ≤10/h und bei 31 Patienten bei einem RDI ≤15/h wurde durch „SOMNOcheck micro“ ein negatives Ergebnis für eine OSA gefunden.

Bei 45 (31 richtig positiv, 14 richtig negativ) Patienten stimmte das Ergebnis der Polysomnographie mit den Ergebnissen des „SOMNOcheck micro“ für einen AHI >10/h überein.

Bei 42 (21 richtig positiv, 21 richtig negativ) Patienten stimmte das Ergebnis der Polysomnographie mit den Ergebnissen des „SOMNOcheck micro“ für einen AHI >15/h überein.

Bei einem Schwellenwert von einem AHI >10/h bzw. einem RDI >10/h ergab sich eine Sensitivität von 84%, eine Spezifität von 88%, ein positiver Vorhersagewert von 94% und ein negativer Vorhersagewert von 70%.

Bei einem Schwellenwert von einem AHI >15/h und einem RDI >15/h ergab sich eine Sensitivität von 68%, eine Spezifität von 95%, ein positiver Vorhersagewert von 95% und ein negativer Vorhersagewert von 68%.

Nachfolgend bezieht sich der AHI auf die Messung der Polysomnographie, der RDI auf die Messung durch „SOMNOcheck micro“.

	AHI ≤10 N=16	AHI >10 N=37
RDI ≤10 N=20	14	6
RDI >10 N=33	2	31

Abbildung 2 Vierfeldertafel der Ergebnisse der Untersuchung mit „SOMNOcheck micro“ in Abhängigkeit der Polysomnographieergebnisse für RDI/AHI >10/h.

	AHI ≤15 N=22	AHI >15 N=31
RDI ≤15 N=31	21	10
RDI >15 N=22	1	21

Abbildung 3 Vierfeldertafel der Ergebnisse der Untersuchung mit „SOMNOcheck micro“ in Abhängigkeit der Polysomnographieergebnisse für RDI/AHI >15/h

### Receiver-Operating-Characteristic-Kurve

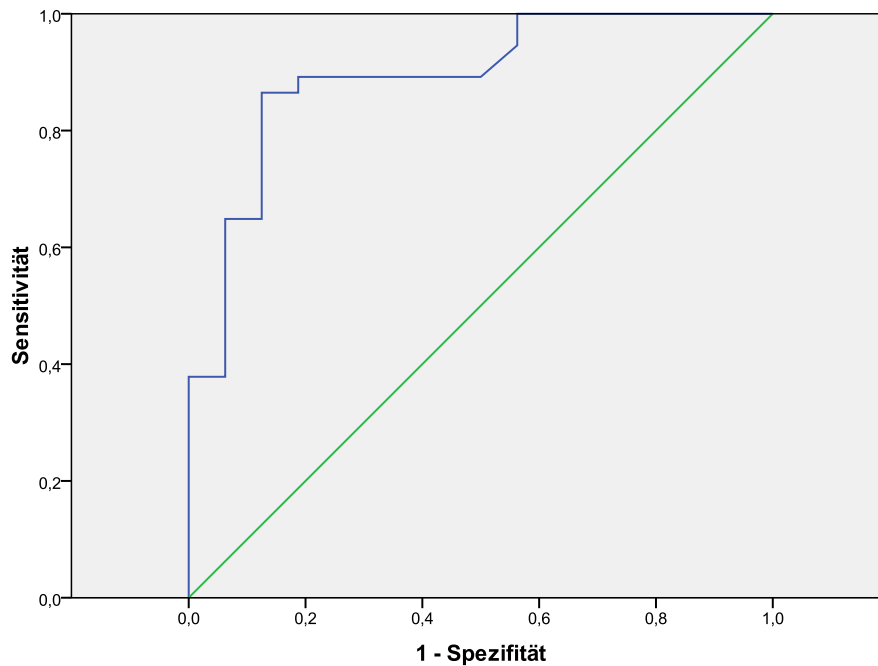
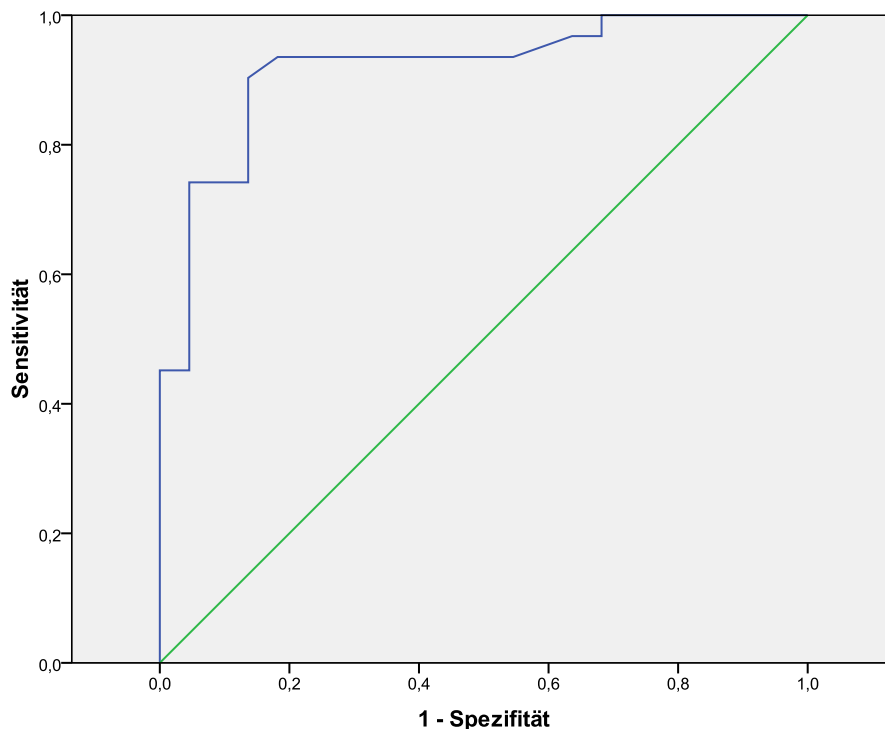


Abbildung 4 Receiver-Operator-Characteristic-Kurve der Messung des „SOMNOcheck micro“ mit einem Schwellenwert für eine positive Diagnose in der Polysomnographie von AHI >10/h



**Abbildung 5 Receiver-Operator-Characteristic-Kurve der Messung des „SOMNOcheck micro“ mit einem Schwellenwert für eine positive Diagnose in der Polysomnographie von AHI >15/h**

In der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) wird die Sensitivität gegen die Falsch-Positiv-Rate aufgetragen, somit kann die Trennschärfe eines Klassifikators graphisch dargestellt werden. Die Sensitivität ist hier als Ordinate eingetragen und die Falsch-Positiv-Rate als Abszisse. Die „Area under the curve“ ist ein Maß für die Qualität des Klassifikators, in diesem Fall die Unterteilung in eine positive oder negative Diagnose bezüglich einer schlafbezogenen Atmungsstörung durch einen bestimmten Cut-Off Wert.

Bei einem Schwellenwert von einem AHI >10/h und >15/h ergab sich jeweils eine „Area under the curve“ von 0,892 und 0,919. Dies zeigt eine gute und sehr gute Genauigkeit der korrekten Klassifizierung der untersuchten Patienten in eine positive und eine negative Diagnose auf SBAS bezüglich der zwei untersuchten Schwellenwerte.

## 3.2 Studienphase 2

### 3.2.1 Demographische und klinische Daten der Patientengruppe

In der untersuchten Patientengruppe befanden sich 31 Frauen und 97 Männer. Das durchschnittliche Alter betrug  $61,91 \pm 8,21$  Jahre. Der älteste Patient war 79 Jahre und der jüngste 42 Jahre alt. Im Durchschnitt waren die untersuchten Frauen mit  $63,13 \pm 6,91$  Jahren im Vergleich zu den Männern mit  $61,53 \pm 8,58$  Jahren etwas älter.

Für den durchschnittlichen BMI konnte bei den untersuchten Frauen ein Wert von  $28,75 \pm 5,57 \text{ kg/m}^2$  ermittelt werden und für die Männer ein Wert von  $27,81 \pm 4,34 \text{ kg/m}^2$ . Der niedrigste BMI betrug  $20 \text{ kg/m}^2$  und der höchste  $44 \text{ kg/m}^2$ .

Geschlecht	Anzahl [n]	Prozent [%]
Männlich	97	75,8
Weiblich	31	24,2

**Tabelle 4: Geschlechterverteilung der Prävalenzgruppe**

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter [Jahre]	61,91	8,21	42	79
BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	28,04	4,66	20	44

**Tabelle 5: BMI und Alter der Prävalenzgruppe**

Der mittlere RDI der untersuchten Patientengruppe betrug 10,61/h. Der höchste RDI ließ sich mit 82,30 Ereignissen pro Stunde ermitteln, während der niedrigste RDI mit 0 Ereignissen pro Stunde gemessen wurde. In der Studienphase 2 wurde ausschließlich „SOMNOcheck micro“ zur Diagnostik genutzt, somit beziehen sich alle Werte des Respiratory Disturbance Index auf die Messung durch „SOMNOcheck micro“. Die mittlere Sauerstoffsättigung der gemessenen Patienten betrug  $93,74 \pm 2,47\%$ .

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
RDI [h]	10,61	13,85	0	82,30
mittlere Sauerstoffsättigung [%]	93,74	2,47	86	98
minimale Sauerstoffsättigung [%]	81,52	6,95	49	91

**Tabelle 6: Kardiorespiratorische Parameter der untersuchten Patientenpopulation ermittelt durch „SOMNOcheck micro“**



### 3.2.2 Zusammenhang zwischen BMI und der Schwere der Schlafapnoe

#### Prävalenz

Bei Patienten mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  konnte ein mittlerer RDI von  $14,4 \pm 14,75/\text{h}$  und bei Patienten mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  ein mittlerer RDI von  $9,30 \pm 13,36/\text{h}$  ermittelt werden.

Bei Patienten mit einer Adipositas (BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) zeigten 73% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $> 5/\text{h}$ , 45% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $> 10/\text{h}$  und 36% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $> 30/\text{h}$ .

Bei Patienten mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  wurde bei 46% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $> 5/\text{h}$ , bei 22% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $> 10/\text{h}$ , bei 16% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $> 15/\text{h}$  und bei 7% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $> 30/\text{h}$  festgestellt.

Somit konnte in allen vier Schweregraden der Schlafapnoe bei Patienten mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  im Vergleich mit normalgewichtigen Patienten ein höheres Vorkommen der Schlafapnoe zwischen 20% und 27% festgestellt werden. Es fiel auf, dass ein hoher Anteil von 36% der untersuchten adipösen Patienten eine schwere Schlafapnoe (RDI  $> 30/\text{h}$ ) aufwies, wobei nur bei 7% der normalgewichtigen Patienten eine schwere Schlafapnoe festgestellt werden konnte.

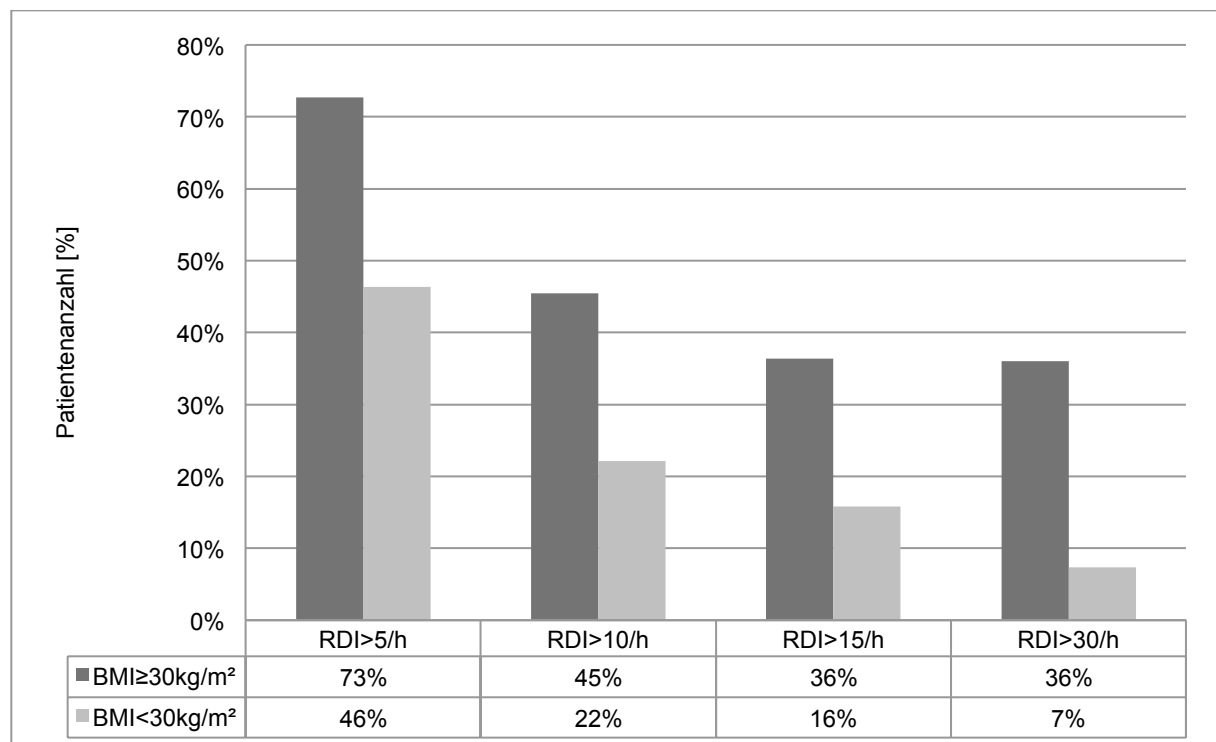


Abbildung 6 Vergleich der Anzahl der adipösen mit normalgewichtigen Patienten unterteilt nach dem Schweregrad der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“

## Korrelation RDI und BMI

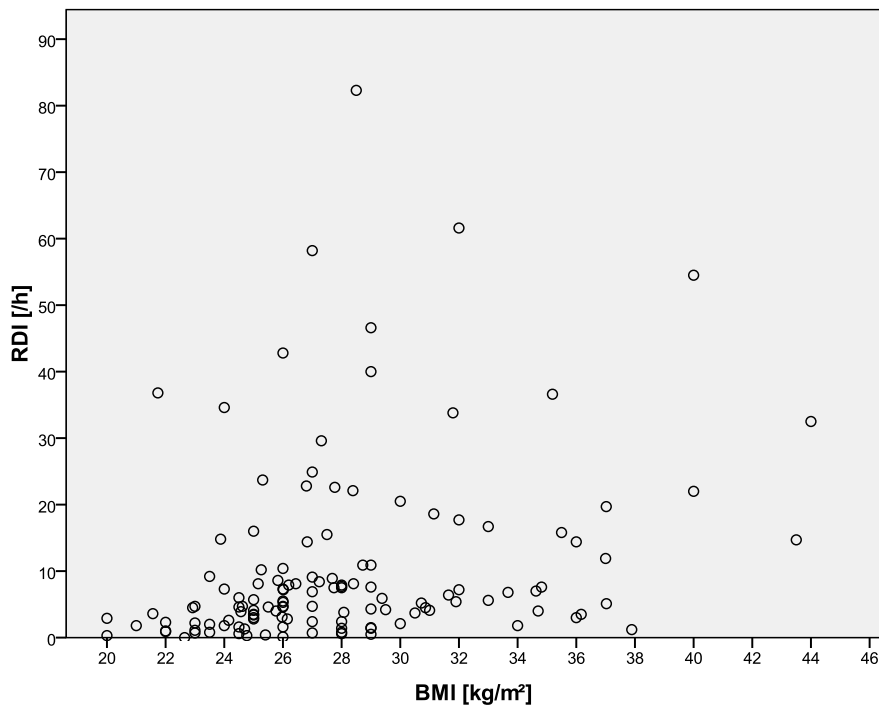


Abbildung 7 Bivariate Korrelation zwischen RDI („SOMNOcheck micro“) und BMI in einem Scatterplot

Die Parameter RDI und BMI sind nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt.

Der Rangkorrelationskoeffizient für den RDI und den BMI nach Spearman/Rho beträgt  $r=0,373$  ( $p=0,000$ ) und ist auf dem Niveau von 0,01 signifikant.

Somit liegt ein niedriger Zusammenhang zwischen dem ermittelten RDI-Werten des „SOMNOcheck micro“ und dem BMI der untersuchten Patientenpopulation vor.

### 3.2.3 Zusammenhang zwischen Alter und der Schwere der Schlafapnoe

#### Prävalenz

In der Altersgruppe der untersuchten Patientengruppe von 40-49 Jahren wurde in 36% eine Schlafapnoe mit einem RDI >5/h, in 14% eine Schlafapnoe mit einem RDI >15/h und in 7% eine Schlafapnoe mit einem RDI >30/h festgestellt.

Bei Patienten zwischen 50-59 Jahren betrug der Anteil der Patienten mit einer Schlafapnoe mit einem RDI >5/h 48%, mit einem RDI >10/h 21%, mit einem RDI >15/h 14% und mit einem RDI >30/h 3%.

Zwischen 60 und 69 Jahren konnte ein Anteil von 56% mit einem RDI >5/h, 31% mit einem RDI >10/h, 26% mit einem RDI >15/h und 11% mit einem RDI >30/h ermittelt werden.

Bei den 70 bis 80-Jährigen wurde bei 67% ein RDI >5/h, bei 40% ein RDI >10/h, bei 20% ein RDI >15/h und bei 13% ein RDI >30/h gefunden.

Somit konnte bei allen drei RDI-Untergruppen eine Erhöhung der Prävalenz mit steigendem Alter festgestellt werden.

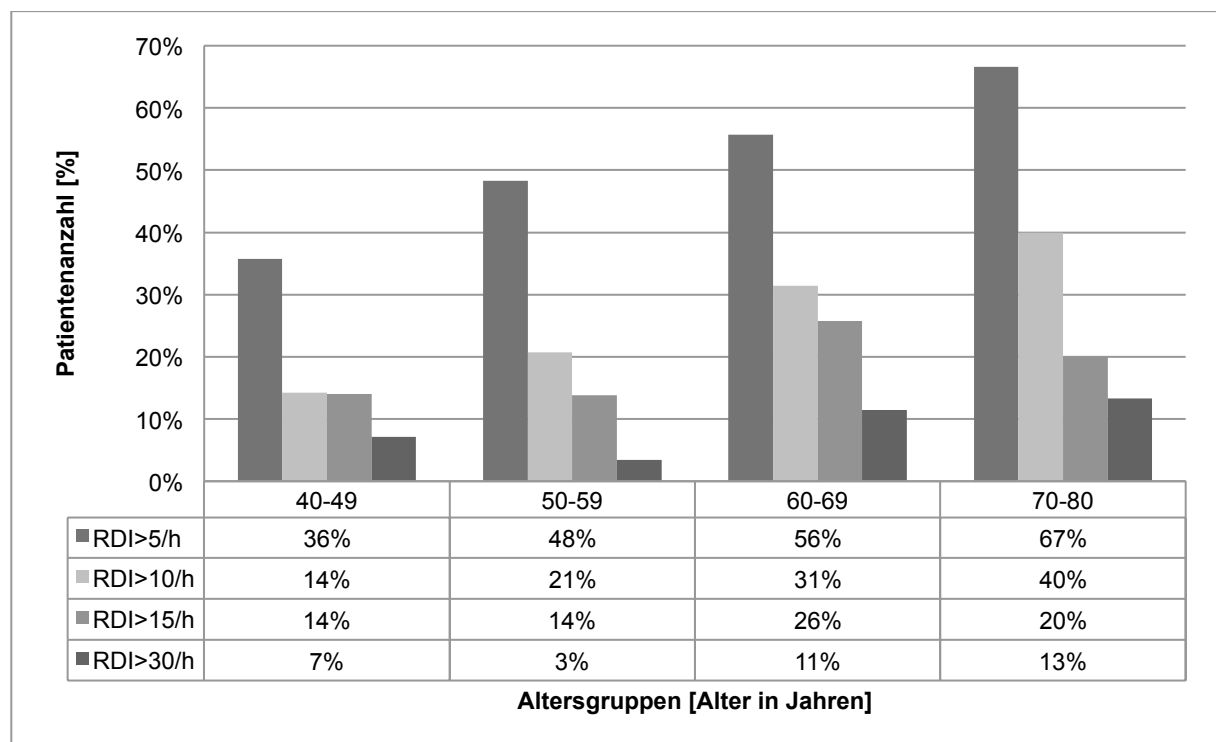


Abbildung 8 Altersverteilung der Patienten unter Berücksichtigung der Schwere der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“

## Korrelation RDI und Alter

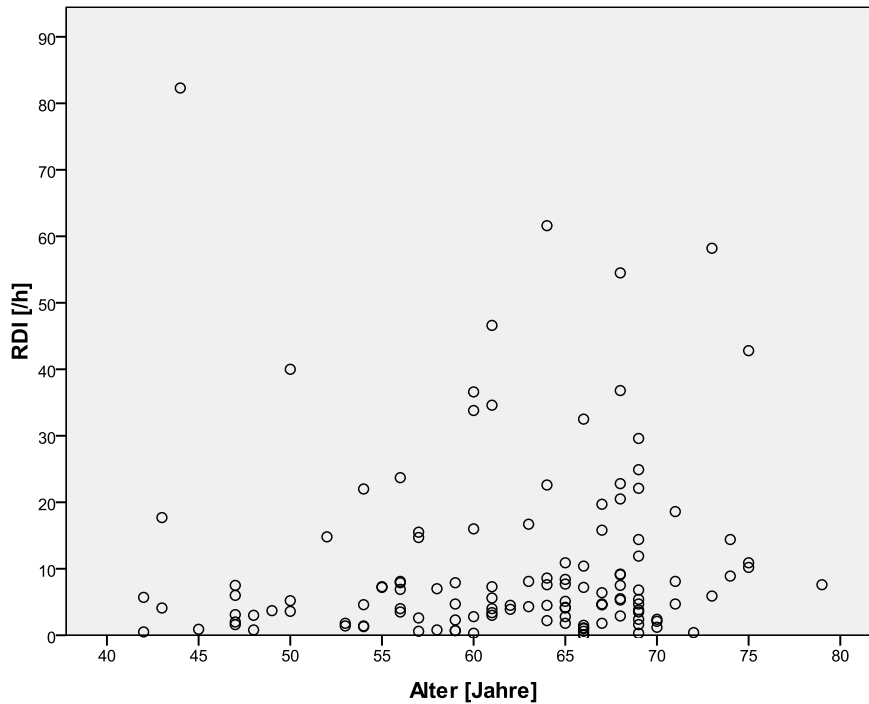


Abbildung 9 Bivariate Korrelation zwischen RDI („SOMNOcheck micro“) und dem Alter in einem Scatterplot

Die Parameter RDI und Alter sind nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test nicht normalverteilt.

Der Rangkorrelationskoeffizient für den RDI und den BMI nach Spearman/Rho beträgt  $r=0,171$  ( $p=0,054$ ) und ist somit nicht signifikant.

Somit liegt kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem ermittelten RDI-Werten des „Somnocheck micro“ und dem Alter der untersuchten Patientenpopulation vor.

### 3.2.4 Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Schwere der Schlafapnoe

#### Prävalenz

Bei den weiblichen Patienten konnte ein mittlerer RDI von  $8,57 \pm 12,01/h$  ermittelt werden, wohingegen bei den männlichen Patienten der mittlere RDI bei  $11,27 \pm 14,37/h$  lag, dies aber mit ( $p=0,246$ ) keinen statistisch signifikanten Unterschied aufwies. Von den untersuchten 128 Patienten waren 24% weiblich und 76% männlich.

Unter den männlichen Patienten wiesen 55% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $>5/h$ , 31% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $>10/h$ , 23% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $>15/h$  und 11% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $>30/h$  auf.

Bei den weiblichen Patienten konnte ein Vorkommen der Schlafapnoe mit einem RDI  $>5/h$  bei 48%, mit einem RDI  $>10/h$  bei 19%, mit einem RDI  $>15/h$  bei 16% und mit einem RDI  $>30/h$  bei 3% ermittelt werden.

Somit konnte bei den Männern in allen untersuchten Schweregraden der Schlafapnoe eine höhere Häufigkeit als bei den Frauen beobachtet werden.

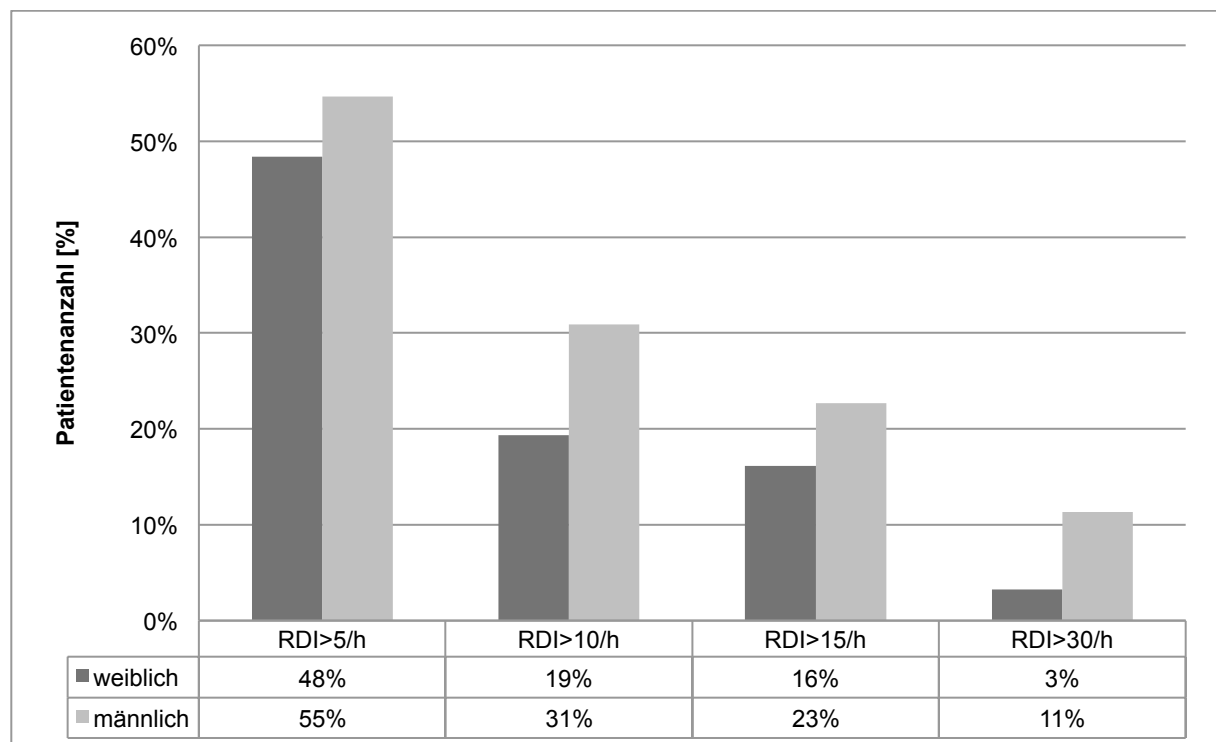


Abbildung 10 Geschlechterverteilung unter Berücksichtigung der Schwere der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“

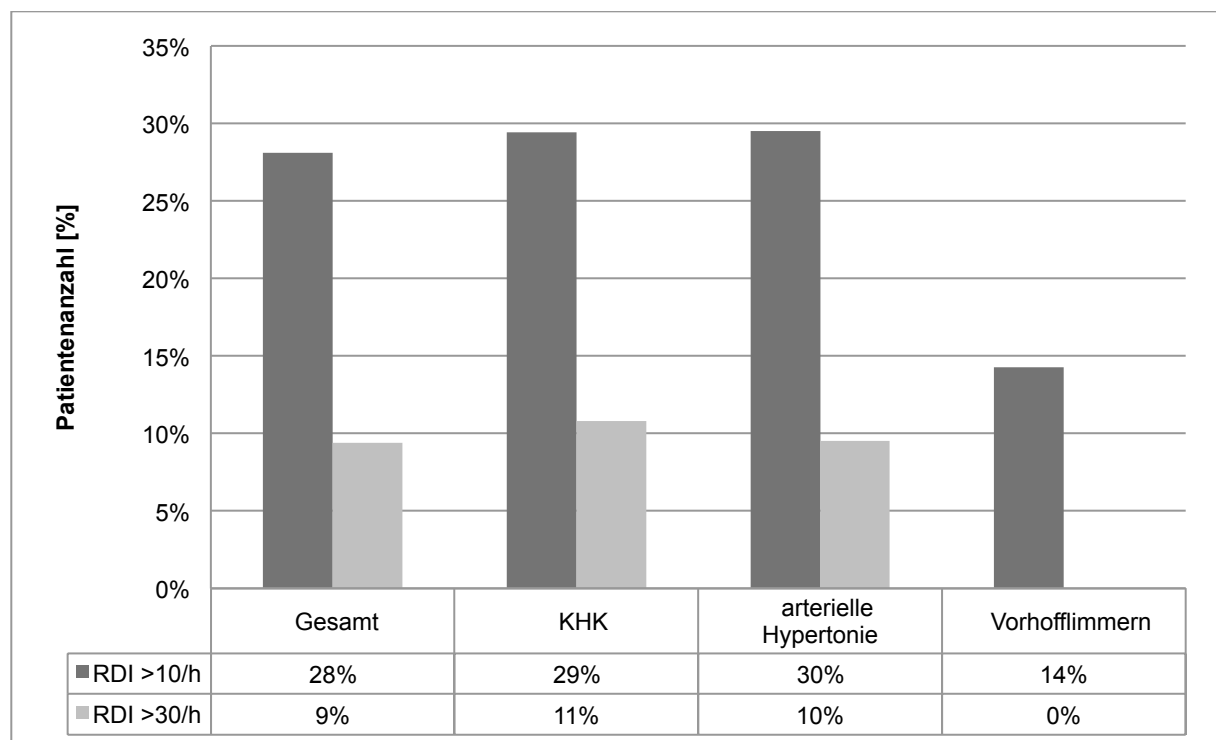
### 3.2.5 Kardiologische Erkrankungen

Bei 80% der 128 untersuchten Patienten wurde die Diagnose koronare Herzerkrankung gestellt. Von den Patienten mit einer KHK wiesen 29% einen RDI >10/h und 11% einen RDI >30/h auf.

82% der Patientenpopulation wiesen die Diagnose arterielle Hypertonie auf. 30% der Patienten mit einer arteriellen Hypertonie hatten einen RDI >10/h und 10% einen RDI >30/h.

Die Patienten mit Vorhofflimmern machten 16% der Patientenpopulation aus. 14% der Patienten mit Vorhofflimmern wiesen einen RDI >10/h auf, aber bei keinem Patient konnte ein RDI >30/h gefunden werden.

Somit konnte bei den Erkrankungen KHK, Vorhofflimmern und arterielle Hypertonie eine hohe Prävalenz für eine Schlafapnoe mit einem RDI >10/h festgestellt werden. Eine schwere Schlafapnoe (RDI >30/h) war bei den Patienten mit KHK und arterieller Hypertonie nur bei knapp jedem Zehnten zu finden. Bei Patienten mit Vorhofflimmern trat in der untersuchten Patientenpopulation keine schwere Schlafapnoe auf.



**Abbildung 11** Schweregrad der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“ bei den gesamten kardiologischen Patienten und eingeteilt nach den Hauptgruppen der untersuchten kardiologischen Erkrankungen

### 3.2.6 Subgruppen koronare Herzerkrankung

Die koronare Herzerkrankung wurde in die Gruppen erhaltene und eingeschränkte systolische Pumpfunktion mit dem Unterscheidungskriterium der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)  $\geq 45\%$  oder  $< 45\%$  eingeteilt.

69% der 128 untersuchten Patienten wiesen eine KHK mit einer LVEF  $\geq 45\%$  auf. Aus dieser Gruppe wurde bei 28% der Patienten eine Schlafapnoe mit einem RDI  $> 10/h$  und bei 8% eine Schlafapnoe mit RDI  $> 30/h$  diagnostiziert.

Bei 11% der untersuchten Patienten wurde eine KHK mit einer LVEF  $< 45\%$  festgestellt. Bei diesen Patienten konnte bei 36% eine Schlafapnoe mit einem RDI  $> 10/h$  und bei 29% eine schwere Schlafapnoe mit einem RDI  $> 30/h$  ermittelt werden. Auffällig war der Prävalenzunterschied der schwereren Schlafapnoe mit einem RDI  $> 30/h$  im Vergleich der Patienten mit der Diagnose KHK mit einer LVEF  $< 45\%$  und den Patienten mit einer KHK und einer LVEF  $\geq 45\%$ . Dieser betrug 21% zwischen den beiden Patientengruppen.

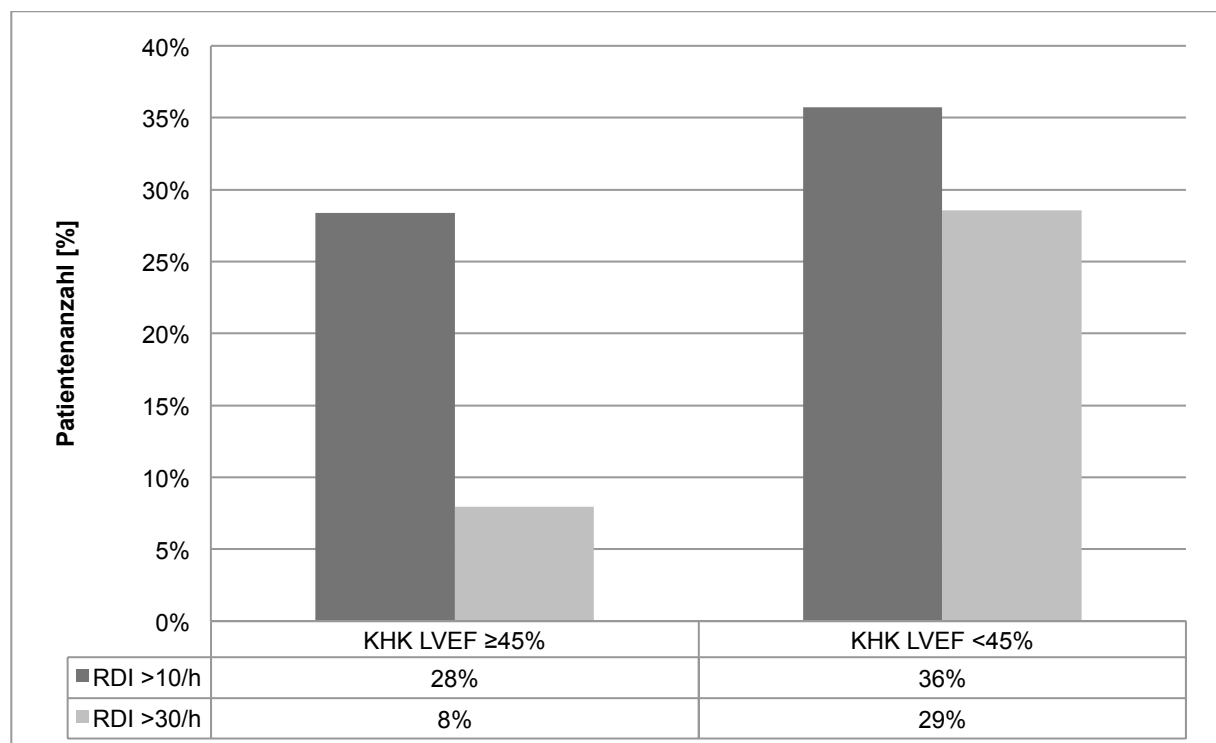


Abbildung 12 Schweregrad der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“ bei den beiden Untergruppen der KHK (erhaltene und eingeschränkte systolische Pumpfunktion)

### 3.2.7 Demographische und schlafmedizinische Charakteristika der Untergruppen kardiologischer Erkrankungen

#### Arterielle Hypertonie

	Anzahl [n]	Prozent [%]
männlich	79	75,2
weiblich	26	24,8

**Tabelle 7: Geschlechterverteilung in der Untergruppe arterielle Hypertonie**

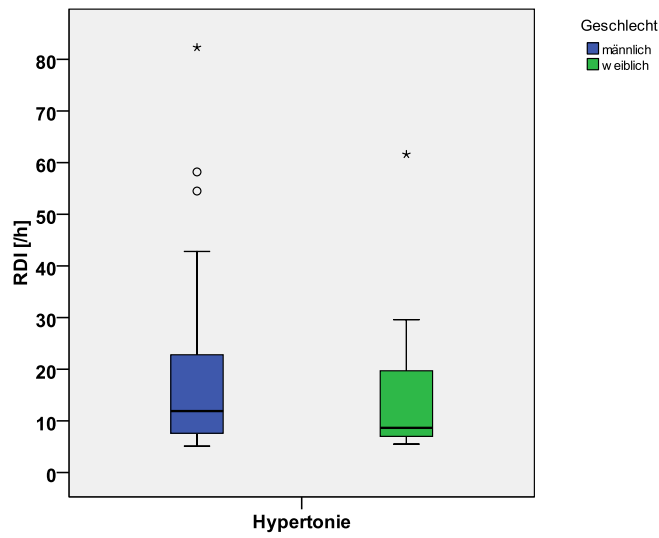
	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter [Jahre]	61,95	8,38	42	79
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,25	4,61	20	44
RDI [/h]	11,17	14,25	0	82,30

**Tabelle 8: Alter, BMI und RDI („SOMNOcheck micro“) der Untergruppe arterielle Hypertonie**

In der untersuchten Patientenpopulation fanden sich 45 männliche und 14 weibliche Patienten mit der Diagnose arterielle Hypertonie und einem RDI >5/h. Der Median der männlichen Patienten lag bei einem RDI von 11,9/h und bei den weiblichen Patienten bei 8,7/h. 25% der männlichen Patienten hatten einen RDI ≤7,6/h und 75% einen RDI ≤23,3/h und bei den weiblichen Patienten fand sich bei 25% ein RDI ≤7,0/h und bei 75% ein RDI ≤20,4/h. Die mittleren 50% der Patienten lagen bei den männlichen Patienten zwischen einem RDI von 7,6/h und 23,3/h, bei den weiblichen Patienten zwischen 7,0/h und 20,4/h, was einem Interquartilsbereich von 15,7 bzw. 13,4 entspricht. Abbildung 9 zeigt bei den männlichen Patienten zwei Ausreißer und einen Extremwert. Bei den weiblichen Patienten zeigt die Abbildung nur einen Extremwert.

Somit zeigt sich in dieser Gruppe ein leicht erhöhter mittlerer RDI bei den männlichen gegenüber den weiblichen Patienten.





**Abbildung 13** Boxplot der Schwere der Schlafapnoe mit Unterteilung nach Geschlecht mit Median, Extremwerten, Ausreißern, 25%- und 75%-Perzentil und kleiner-/größter nicht-extremer Wert der Untergruppe arterielle Hypertonie

★ = Extremwert, Wert der mehr als 3 Interquartilsweiten außerhalb der Box liegt  
 ○ = Ausreißer, Werte die zwischen 1.5 und 3 Interquartilsweiten außerhalb der Box liegen

## Koronare Herzerkrankung

	Anzahl [n]	Prozent [%]
männlich	79	77,5
weiblich	23	22,5

**Tabelle 9: Geschlechterverteilung in der Untergruppe koronare Herzerkrankung**

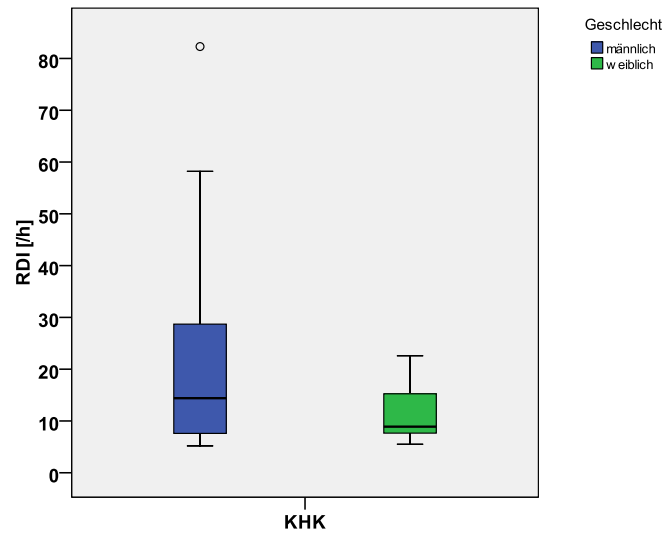
	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter [Jahre]	62,14	8,03	42	79
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	27,95	4,80	20	44
RDI [h]	11,04	14,19	0	82,30

**Tabelle 10: Alter, BMI und RDI („SOMNOcheck micro“) der Untergruppe koronare Herzerkrankung**

In der untersuchten Patientenpopulation fanden sich 43 männliche und 11 weibliche Patienten mit der Diagnose koronare Herzerkrankung und einem RDI >5/h.

Der Median der männlichen Patienten lag bei einem RDI von 14,4/h und bei den weiblichen Patienten bei 8,9/h. 25% der männlichen Patienten hatten einen RDI  $\leq 7,6/h$  und 75% einen RDI  $\leq 32,5/h$  und bei den weiblichen Patienten fand sich bei 25% ein RDI  $\leq 7,2/h$  und bei 75% ein RDI  $\leq 15,8/h$ . Die mittleren 50% der Patienten lagen bei den männlichen Patienten zwischen einem RDI von 7,6/h und 32,5/h, bei den weiblichen Patienten zwischen 7,2/h und 15,8/h, was einem Interquartilsbereich von 24,9 bzw. 8,6 entspricht. Abbildung 10 zeigt bei den männlichen Patienten einen Ausreißer.

Somit zeigt sich in dieser Gruppe, ein leicht erhöhter mittlerer RDI bei den männlichen gegenüber den weiblichen Patienten.



**Abbildung 14** Boxplot der Schwere der Schlafapnoe mit Unterteilung nach Geschlecht mit Median, Extremwerten, Ausreißern, 25%- und 75%-Perzentil und kleiner-/größter nicht-extremer Wert der Untergruppe koronare Herzerkrankung

○ = Ausreißer, Wert der zwischen 1.5 und 3 Interquartilsweiten außerhalb der Box liegt

## Vorhofflimmern

	Anzahl [n]	Prozent [%]
männlich	16	76,2
weiblich	5	23,8

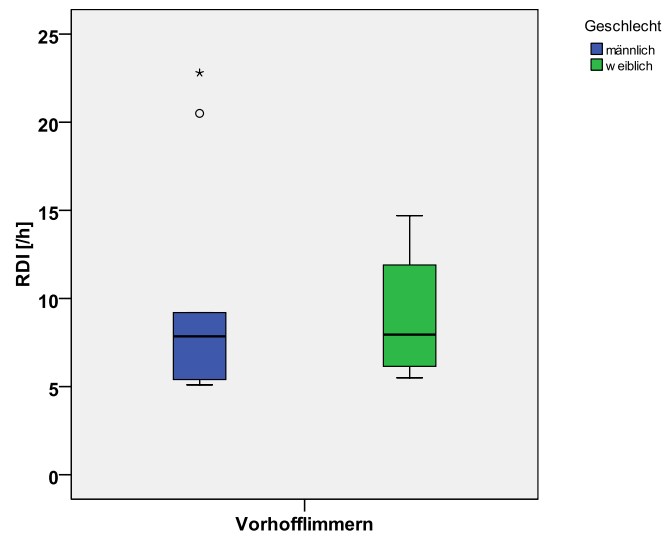
**Tabelle 11: Geschlechterverteilung in der Untergruppe Vorhofflimmern**

	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter [Jahre]	66,19	5,68	56	79
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,82	5,47	22,92	43,50
RDI [/h]	7,69	5,42	2,40	22,80

**Tabelle 12: Alter, BMI und RDI („SOMNOcheck micro“) der Untergruppe Vorhofflimmern**

In der untersuchten Patientenpopulation fanden sich 10 männliche und 4 weibliche Patienten mit der Diagnose Vorhofflimmern und einem RDI >5/h. Der Median der männlichen Patienten lag bei einem RDI von 7,9/h und bei den weiblichen Patienten bei 8,0/h. 25% der männlichen Patienten hatten einen RDI  $\leq$ 5,4/h und 75% einen RDI  $\leq$ 12,0/h und bei den weiblichen Patienten fand sich bei 25% ein RDI  $\leq$  5,8/h und bei 75% ein RDI  $\leq$ 13,3/h. Die mittleren 50% der Patienten lagen bei den männlichen Patienten zwischen einem RDI von 5,4/h und 12,0/h, bei den weiblichen Patienten zwischen 5,8/h und 13,3/h, was einem Interquartilsbereich von 6,7 bzw. 7,5 entspricht. Abbildung 11 zeigt bei den männlichen Patienten einen Ausreißer und einen Extremwert.

Somit zeigt sich in dieser Gruppe, ein minimal erhöhter mittlerer RDI bei den weiblichen gegenüber den männlichen Patienten.



**Abbildung 15** Boxplot der Schwere der Schlafapnoe mit Unterteilung nach Geschlecht mit Median, Extremwerten, Ausreißern, 25%- und 75%-Perzentil und kleiner-/größter nicht-extremer Wert der Untergruppe Vorhofflimmern

★ = Extremwert, Wert der mehr als 3 Interquartilsweiten außerhalb der Box liegt

○ = Ausreißer, Wert der zwischen 1.5 und 3 Interquartilsweiten außerhalb der Box liegt

## 4. Diskussion

### 4.1 Ergebniszusammenfassung

In der ersten Studienphase zur Validierung der Diagnostikmethode konnte bei „SOMNOcheck micro“ für einen Schwellenwert von einem AHI >10/h eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 88% im direkten Vergleich mit der Polysomnographie festgestellt werden. Bei einem Schwellenwert von einem AHI >15/h fällt die Sensitivität auf 68% ab und die Spezifität steigt auf 95% an. Die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve beträgt für einen AHI >10/h und für einen AHI >15/h jeweils 0,892 und 0,919.

In der zweiten Studienphase konnte bei Patienten mit arterieller Hypertonie eine Prävalenz der Schlafapnoe mit einem RDI >10/h von 30% und für eine schwere Schlafapnoe mit einem RDI >30/h eine Prävalenz von 10% ermittelt werden. Bei Patienten mit Vorhofflimmern fand sich bei 14% der untersuchten Patienten eine Schlafapnoe mit einem RDI >10/h, eine schwere Schlafapnoe konnte nicht diagnostiziert werden. Eine Schlafapnoe mit einem RDI >10/h konnte bei 29% der Patienten mit koronarer Herzerkrankung gesehen werden, bei 10% eine schwere Schlafapnoe mit einem RDI >30/h.

### 4.2 Ist „SOMNOcheck micro“ zur Erkennung von SBAS geeignet?

In Abbildung 2 zeigt der Bland-Altman-Plot graphisch die Übereinstimmung der Messergebnisse der Polysomnographie und des „SOMNOcheck micro“ bei einer simultanen Messung. Alle Messungen, mit Ausnahme eines Ausreißers, liegen im Bereich von  $\pm 2$  Standardabweichungen. Dies lässt darauf schließen, dass die beiden Messmethoden ähnliche Ergebnisse ermitteln. Der Bland-Altman-Plot zeigt eine mittlere Unterschätzung des AHI durch „SOMNOcheck micro“ von  $8,82 \pm 12,59$  Ereignissen pro Stunde. Bis zu einem AHI von 5/h zeigen sich geringe Abweichungen des „SOMNOcheck micro“ von der Polysomnographie. Die Höhe dieser Abweichungen nimmt mit ansteigendem AHI zu. Ebenso zeigt sich mit der Zunahme des AHI eine zunehmende Abweichung des RDI in den negativen Bereich und somit eine Unterschätzung des AHI durch „SOMNOcheck micro“, die mit der Anzahl der Ereignisse pro Stunde zunimmt.

Im klinischen Alltag wird für ein Screening auf SBAS, um kranke von gesunden Patienten zu unterscheiden, vor allem eine Messgenauigkeit in den unteren RDI

Bereichen gefordert. In den oberen RDI/AHI Bereichen erfolgt eine Einordnung in die Schwere der Schlafapnoe. Für ein Screening auf SBAS ist hier eine größere Streubreite in höheren RDI-Bereichen akzeptabel.

Bei einem Schwellenwert von einem AHI >10/h zeigt sich bei „SOMNOcheck micro“ eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 88%, wobei einem Schwellenwert von einem AHI >15/h die Sensitivität auf 68% sinkt und die Spezifität auf 95% steigt. Die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve, ein Maß für die Güte der korrekten Klassifikation der Diagnostikmethode in eine positive oder negative Diagnose für einen bestimmten Schwellenwert, beträgt für einen AHI >10/h und für einen AHI >15/h als Schwellenwert für eine positive Diagnose jeweils 0,892 und 0,919. Somit zeigt „SOMNOcheck micro“ eine hohe Genauigkeit in der korrekten Klassifikation eines Patienten bei den untersuchten Schwellenwerten.

Es zeigten sich einige Einschränkungen dieser Studie. Ein Punkt, der Einfluss auf die Diagnostik von SBAS durch die Pulsoximetrie hat, sind die Vorerkrankungen der Patienten. Bei Patienten, die aufgrund einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) einen geringeren Grundsauerstoffpartialdruck des arteriellen Blutes aufweisen, bewirken aufgrund des Sauerstoffbindungsverhaltens kleinere Änderungen des Partialdruckes höhere Änderungen in der prozentualen Sauerstoffsättigung als bei gesunden Patienten. Diese Änderungen in der Sauerstoffsättigung könnten ohne Vorhandensein einer Apnoe falsch positiv gewertet werden, was die Sensitivität verbessert, aber die Spezifität negativ beeinflusst [103]. Da in der hier vorliegenden Studie in Phase 1 zwei Patienten an einer bekannten COPD litten, ist nicht davon auszugehen, dass dies die Ergebnisse signifikant beeinflusst hat.

Da der Vergleich der Polysomnographie mit „SOMNOcheck micro“ auf die Auswertzeit und nicht auf die Total Sleep Time bezogen war, kann es bei bestimmten Patienten, z.B. bei Patienten mit einer verzögerten Beginn der Schlafphase, zu einer Überschätzung der Validität des „SOMNOcheck micro“ gekommen sein, da Ereignisse gewertet wurden, die außerhalb der Schlafzeit stattgefunden haben.

Im Vergleich mit einem Gerät welches eine ähnliche Messweise verwendet, zeigt „SOMNOcheck micro“ vergleichbar gute Messwerte in der diagnostischen Genauigkeit. Pittman et al. ermittelten für das Gerät „WATCH\_PAT“ (Itamar medical Ltd., 9 Halamish Street Caesarea, 38900 Israel) im direkten Vergleich mit der

Polysomnographie eine Fläche unter der ROC-Kurve von jeweils 0,82 und 0,97 bei einem Cut-Off Wert von einem RDI von 10/h und 15/h [104]. Das von Pittmann genutzte „WATCH\_PAT“ System zeichnete wie „SOMNOcheck micro“ Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung auf. Zusätzlich wurden noch Daten eines im Gerät am Handgelenk integrierten Accelerometers aufgezeichnet und ähnlich wie bei „SOMNOcheck micro“ das Volumen der arteriellen Pulswelle ermittelt. Es wurden 29 Patienten mit einem mittleren Alter von  $43,2 \pm 10,8$  Jahren und einem mittleren BMI von  $33,9 \pm 7,1$  kg/m<sup>2</sup> untersucht. Die Patienten waren also im Durchschnitt 11 Jahre jünger und der BMI lag um 3 kg/m<sup>2</sup> höher. Der mittlere AHI lag in Pittmans Studie mit  $31,6 \pm 20,6$ /h höher als der in der vorliegenden Studie mittlere AHI von  $25,13 \pm 19,12$ /h. Pittman nutzte in der Studie zwei unterschiedliche Kriterien in der PSG Diagnostik für eine Hypopnoe. Zum Vergleich wird hier auf die Chicago Criteria Bezug genommen, die eine Hypopnoe durch eine Reduzierung des Airflows um 50% oder geringerer Verminderung des Airflows zusammen mit einer Entsättigung um 3% oder einem Arousal definierte und der in der vorliegenden Studie genutzten Definition für eine Hypopnoe am nächsten kam [105].

Somit zeigt „SOMNOcheck micro“ gegenüber dem „WATCH\_PAT“ System eine bessere Detektion von SBAS bei einem Schwellenwert von AHI >15/h und eine schlechtere Detektion bei einem Schwellenwert von einem AHI >10/h.

#### **4.3 Wie hoch ist die Prävalenz der SBAS bei den untersuchten kardiologischen Krankheiten?**

##### **4.3.1 Arterieller Hypertonus**

In der vorliegenden Studie fand sich bei 82% der untersuchten Patienten ein arterieller Hypertonus. 30% der Patienten mit der Diagnose arterielle Hypertonie hatten eine Schlafapnoe mit einem RDI >10/h und 10% eine schwere Schlafapnoe mit einem RDI >30/h. Im Mittel wurde ein RDI von  $11,17 \pm 14,25$ /h in dieser Patientengruppe gefunden

Drager et al. fanden in einer Studie an 99 Patienten mit arterieller Hypertonie, die sich einer polysomnographischen Untersuchung unterzogen, eine Prävalenz der OSA mit einem AHI >5/h von 44% [106]. Der mittlere Altersdurchschnitt lag mit  $46 \pm 11$  Jahren 15 Jahre unter dem Altersdurchschnitt der hier untersuchten Patienten. Gabbay und Lavie fanden heraus, dass der AHI im Alter von 20-40 Jahren stark und danach moderat linear ansteigt. Sie fanden einen Anstieg des AHI in der



Altersgruppe von 46-50 Jahren im Vergleich zur Altersgruppe von 61-65 Jahren von  $21,56 \pm 18,58$  auf  $23,86 \pm 18,03$  Ereignisse pro Stunde, so dass anzunehmen ist, dass diese Erhöhung keinen erheblichen Einfluss auf die Prävalenz genommen hat [38]. Der Median des BMI lag mit  $28,8 \text{ kg/m}^2$  leicht höher als der Median des BMI der hier untersuchten Patienten mit  $27,31 \text{ kg/m}^2$ . Da die Prävalenz in Brasilien der Prävalenz in der kaukasischen Allgemeinbevölkerung ähnelt, ist nicht davon auszugehen, dass durch eine erhöhte Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung die Prävalenz der von Dräger untersuchten Patientenpopulation beeinflusst wurde [3, 6]. Der niedrigere Schwellenwert von einem AHI  $>5/h$ , im Gegensatz zu einem RDI  $>10/h$  in der hier vorliegenden Studie, könnte ein Grund für die höhere Prävalenz sein.

Sjöström et al. fanden für einen Schwellenwert von einem AHI  $>10/h$  bei 102 Patienten mit arteriellem Hypertonus eine Prävalenz der Schlafapnoe von 37% [85]. Die Ermittlung des AHI erfolgte über ein 4-Kanal Heimdiagnosegerät, das den Patienten mit nach Hause gegeben wurde. Das Alter der untersuchten Patienten lag mit  $60,6 \pm 10,0$  Jahren leicht unter dem Alter der hier untersuchten Patienten mit  $61,95 \pm 8,38$  Jahren und der BMI mit  $27,6 \pm 4,4 \text{ kg/m}^2$  war ähnlich dem BMI der Patienten in der hier vorliegenden Studie mit  $28,25 \pm 4,61 \text{ kg/m}^2$ . Der AHI ähnelt im Mittel mit  $10,8 \pm 12,2/h$  dem von uns gefundenen RDI von  $11,17 \pm 14,25/h$ .

Kales et al. fanden bei 50 Patienten mit arterieller Hypertonie, die sich einer Polysomnographie unterzogen, eine Prävalenz der Schlafapnoe von 30% bei einem Schwellenwert von 30 Ereignissen pro Nacht [107]. Das mittlere Alter lag mit  $53,0 \pm 1,7$  Jahren deutlich unter dem ermittelten Altersdurchschnitt der hier vorliegenden Studie. Als positive Schlafapnoe wurde gewertet, wenn 30 Ereignisse in einer Nacht mit einer Apnoelänge von 10 Sekunden vorlagen. Diese Einteilung ist schwer vergleichbar mit der Einteilung dieser Studie.

Die Prävalenz der OSA bei Patienten mit arteriellem Hypertonus in dieser hier vorliegenden Studie ist vergleichbar mit der Prävalenz, wie sie in der gängigen Fachliteratur beschrieben wird. Schwankungen der Prävalenz zwischen den verschiedenen Studien können sich durch Unterschiede in Alter und BMI der untersuchten Patientenpopulationen, sowie unterschiedlichen Diagnosekriterien und Diagnostikmethoden erklären.

### 4.3.2 Vorhofflimmern

Bei den untersuchten Patienten konnte bei 16% die Diagnose Vorhofflimmern festgestellt werden. 14% dieser Patienten wiesen eine Schlafapnoe mit einem RDI >10/h auf. Eine schwere Schlafapnoe mit einem RDI >30/h konnte bei keinem der Patienten festgestellt werden. Der mittlere RDI betrug  $7,69 \pm 5,42/h$  und lag damit leicht unter dem der anderen untersuchten kardiologischen Erkrankungen.

Zum Zusammenhang von Vorhofflimmern und Schlafapnoe existieren Studien mit differierenden Ergebnissen. Porthan et al. fanden in einer Fall-Kontroll-Studie an 59 Patienten mit Vorhofflimmern eine Prävalenz von 32% für SBAS [96]. Diese unterschied sich nicht ( $p=0,67$ ) von der Prävalenz der Kontrollgruppe mit 29%. Für die Messung der schlafmedizinischen Parameter wurde ein 3-Kanal Diagnosegerät in einem Schlaflabor genutzt. Der Autor gibt eine hohe Wahrscheinlichkeit an, dass die Kontrollgruppe eine Neigung zum Schnarchen bzw. Tagesmüdigkeitssymptome zeigte und sich einige Fälle an undiagnostiziertem arteriellem Hypertonus darunter befanden, wodurch wiederum die Prävalenz der Kontrollgruppe beeinflusst wurde. Der mittlere AHI der Patienten mit VHF in der Studie von Porthan et al. lag bei  $16 \pm 21/h$ . In der vorliegenden Studie lag der RDI bei Patienten mit VHF im Mittel bei  $7,69 \pm 5,42/h$ . Die Anzahl der Ereignisse ist somit wesentlich geringer als in Porthans Studie.

Gami et al. verglichen die Häufigkeit der OSA bei Patienten mit VHF mit einer Kontrollgruppe kardiologisch erkrankter Patienten [97]. Es wurde eine Prävalenz von 49% in Bezug auf SBAS bei den Patienten mit VHF und 32% bei den Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen ermittelt. Diese Studie ist bezüglich der Patientenpopulation ähnlich der hier vorliegenden. Die Diagnostik erfolgte durch den Berliner Fragebogen, was eine Einschränkung darstellt, da keine genaue Bestätigung durch eine Polysomnographie oder ein validiertes Diagnosegerät vorgenommen wurde. Die Patienten waren in dieser Studie mit  $71 \pm 12$  Jahren im Mittel um 5 Jahre älter als in der hier vorliegenden Studie mit  $66 \pm 6$  Jahren. Der BMI ist mit  $29 \pm 6 \text{ kg/m}^2$  in der Gruppe mit VHF ähnlich dem BMI der Patienten mit VHF in der hier vorliegenden Studie. Das Vorkommen von OSA war in der kardiologisch erkrankten Kontrollgruppe mit 32% ähnlich zu unseren Ergebnissen, die bei 28% bei einem Schwellenwert des RDIs von 10/h lagen.

Die vorliegende Studie weist im Vergleich zu den Studien von Porthan und Gami eine geringere Prävalenz und eine geringere Schwere der Schlafapnoe auf. Aufgrund

der niedrigen Patientenzahlen in der vorliegenden Studie besteht weiterer Forschungsbedarf, um die hier gefundenen Ergebnisse zu validieren.

### **4.3.3 Koronare Herzerkrankung**

In 80% der untersuchten Fälle konnte eine KHK festgestellt werden. 29% der Patienten mit koronarer Herzkrankheit wiesen einen RDI >10/h auf und 11% litten an einer schweren Schlafapnoe mit einem RDI >30/h. Der mittlere RDI betrug  $11,04 \pm 14,19/h$ . Auffallend war die hohe Prävalenz der schweren Schlafapnoe mit einem RDI >30/h bei den Patienten mit der Diagnose KHK und einer eingeschränkten LVEF. Dies lässt sich möglicherweise durch die Umverteilung der durch die geringe LVEF eingelagerten Flüssigkeit erklären. Yumino et al. fanden bei 57 Patienten mit einer Ejektionsfraktion  $\leq 45\%$  eine hohe Korrelation des AHI mit der nächtlichen Verlagerung der Flüssigkeitsmenge, die in den Beinen eingelagert war und durch den Rückstrom den Nackenumfang erhöhte und zu vermehrten obstruktiven Ereignissen führte [108].

Mooe et al. fanden bei 142 Männern, bei denen aufgrund einer KHK mit Angina pectoris Symptomatik eine Koronarangiographie durchgeführt wurde, eine Prävalenz von SBAS von 37% bei einem AHI-Schwellenwert von 10/h [91]. Die Untersuchung erfolgte mit einem 5-Kanal Diagnosegerät während eines Krankenhausaufenthaltes. Die Patienten hatten einen durchschnittlichen BMI von  $26,8 \pm 2,9 \text{ kg/m}^2$  und waren im Mittel  $59,6 \pm 8,0$  Jahre alt. In der vorliegenden Studie lag das Alter mit  $62,14 \pm 8,03$  und der BMI mit  $27,95 \pm 4,80 \text{ kg/m}^2$  leicht über den Werten der Studie von Mooe. Bei 29% der von Mooe et al. untersuchten Patienten fand sich eine Ejektionsfraktion  $< 50\%$ , im Vergleich dazu fand sich in der vorliegenden Studie ein geringerer Anteil in Höhe von 14% an Patienten mit einer reduzierten Ejektionsfraktion. Die höhere Anzahl an Patienten mit eingeschränkter LVEF in Mooes Studie stellt einen möglichen, die Prävalenz beeinflussenden Faktor dar, da in der vorliegenden Studie eine höhere Prävalenz an SBAS bei Patienten mit einer LVEF  $< 45\%$  beobachtet werden konnte als bei Patienten mit erhaltener systolischer Pumpfunktion. Bei den in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten mit einer LVEF  $< 45\%$  fand sich in knapp 36% der Fälle bei einem Schwellenwert von einem RDI >10/h eine SBAS. Eine Studie von Bitter et al. stützt diese These und konnte in einer Population aus 1506 Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF  $\leq 45\%$  eine Prävalenz für SBAS von 71,1% ermitteln [109].

Peker et al. fanden in einer Studie an 62 Patienten die aufgrund Angina Pectoris Symptomatik und/oder Myokardinfarkt auf einer Intensivstation behandelt wurden eine Prävalenz bezüglich SBAS von 31%. Die Untersuchung erfolgte mit einem 3-Kanal Diagnosegerät in einem Schlaflabor mit manueller Nachbearbeitung nach dem Aufenthalt auf der Intensivstation. Der mittlere BMI unterschied sich mit  $28,4 \pm 4,7$   $\text{kg/m}^2$  kaum von der hier untersuchten Patientenpopulation mit koronarer Herzerkrankung, die einen mittleren BMI von  $28,0 \pm 4,8$   $\text{kg/m}^2$  aufwies. Die Patienten waren in der Studie von Peker et al. im Schnitt mit  $69,0 \pm 10,6$  Jahren sieben Jahre älter als in der von uns untersuchten Population. In der Altersgruppe von 61-65 Jahren zur Altersgruppe von 66-70 Jahren, wie sie in den beiden Studien vorliegen, fanden Gabbay et al. einen Anstieg des AHI von durchschnittlich  $23,86 \pm 18,03/\text{h}$  auf  $25,98 \pm 18,45/\text{h}$ , sodass die durchschnittlich sieben Jahre Altersunterschied vermutlich keinen Einfluss auf die Prävalenz der SBAS haben [38].

Es konnten somit ähnliche Ergebnisse für die Prävalenz von SBAS bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung ermittelt werden, wie sie in der gängigen Fachliteratur beschrieben wird. Unterschiede in der Patientenpopulation im Bezug auf BMI, Alter und der Ejektionsfraktion können abweichende Prävalenzergebnisse erklären.

## 5. Zusammenfassung

Zahlreiche Studien haben den pathophysiologischen Zusammenhang kardiovaskulärer Erkrankungen und schlafbezogener Atmungsstörungen gezeigt. Ziel dieser Studie war es, eine einfach anzuwendende Diagnostikmethode für schlafbezogene Atmungsstörungen zu validieren und deren Prävalenz bei häufig in der Bevölkerung auftretenden kardiovaskulären Erkrankungen zu bestimmen. Hierfür wurden zur Validierung der Diagnostikmethode in der ersten Studienphase 53 konsekutive Patienten eines Schlaflabors zeitgleich mit „SOMNOcheck micro“ und einer Polysomnographie untersucht. In der zweiten Studienphase wurden 128 Patienten mit den Diagnosen koronare Herzerkrankung, arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern mit dem zuvor validierten „SOMNOcheck micro“ auf schlafbezogene Atmungsstörungen untersucht. „SOMNOcheck micro“ zeigte im Vergleich mit der Polysomnographie bei einem Schwellenwert von RDI >10/h eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 88%, bei einem Schwellenwert von RDI >15/h eine Sensitivität von 68% und eine Spezifität von 95%. Die „Area under the curve“ betrug für die beiden Schwellenwerte jeweils 0,892 und 0,919. In der zweiten Studienphase betrug die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei den Patienten mit der Diagnose Vorhofflimmern für eine moderate Schlafapnoe mit einem RDI >10/h 14%, eine schwere Schlafapnoe mit einem RDI >30/h konnte bei keinem der untersuchten Patienten festgestellt werden. Bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung konnte eine moderate Schlafapnoe bei 29% der untersuchten Patienten gefunden werden, eine schwere Schlafapnoe bei 11%. Bei Patienten mit arteriellem Hypertonus zeigte sich in 30% eine moderate Schlafapnoe und in 10% eine schwere Schlafapnoe. Somit zeigte sich bei guter Diagnostikgenauigkeit „SOMNOcheck micro“ für eine erste Untersuchung auf schlafbezogene Atmungsstörungen geeignet. Insbesondere bei den hier untersuchten Patienten mit arteriellem Hypertonus und koronarer Herzerkrankung ist bei hohen Prävalenzen schlafbezogener Atmungsstörungen als Risikofaktor dieser kardiovaskulären Erkrankungen eine Diagnostik auf diese indiziert.

## 6. Anhang

### 6.1 Abkürzungsverzeichnis

AHI = Apopnoe-Hypopnoe-Index

ANP = Atriales natriuretisches Peptid

ATP = Adenosintriphosphat

BMI = Body Mass Index

COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CPAP = Continuous Positive Airway Pressure

CRP = C-reaktives Protein

EEG = Elektroenzephalogramm

EF = Ejektionsfraktion

EKG = Elektrokardiogramm

EMG = Elektromyogramm

EOG = Elektroofkulogramm

ESS = Epworth Sleepiness Scale

ICAM-1 = Intercellular Adhesion Molecule-1

IL-1 = Interleukin 1

IL-8 = Interleukin 8

KHK = koronare Herzerkrankung

nCPAP = nasal Continuous Positive Airway Pressure

NF- $\kappa$ B = Nuklearfaktor- $\kappa$ B

OSA = obstruktive Schlafapnoe

OSAS = obstruktives Schlafapnoesyndrom

PG = Polygraphie

PSG = Polysomnographie

REM = Rapid Eye Movement

RDI = Respiratory Disturbance Index

ROC-Kurve = Receiver Operating Characteristics - Kurve

SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen

SpO<sub>2</sub> = Sauerstoffsättigung

Tf = Tissue Faktor

TNF- $\alpha$  = Tumornekrosefaktor

UPPP = Uvulopalatopharyngoplastik

VHF = Vorhofflimmern

vWf = Von-Willebrand-Faktor

## 6.2 Literaturverzeichnis

1. Duchna, H.W., [*Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)*]. *Pneumologie*, 2006. **60**(9): p. 568-75.
2. Collop, N.A., *Obstructive sleep apnea syndromes*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2005. **26**(1): p. 13-24.
3. Young, T., M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, and S. Badr, *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(17): p. 1230-5.
4. Duran, J., S. Esnaola, R. Rubio, and A. Iztueta, *Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **163**(3 Pt 1): p. 685-9.
5. Ip, M.S., B. Lam, I.J. Lauder, K.W. Tsang, K.F. Chung, Y.W. Mok, and W.K. Lam, *A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong*. *Chest*, 2001. **119**(1): p. 62-9.
6. Noal, R.B., A.M. Menezes, S.F. Canani, and F.V. Siqueira, [*Habitual snoring and obstructive sleep apnea in adults: population-based study in Southern Brazil*]. *Rev Saude Publica*, 2008. **42**(2): p. 224-33.
7. Bixler, E.O., A.N. Vgontzas, T. Ten Have, K. Tyson, and A. Kales, *Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. **157**(1): p. 144-8.
8. Ruhle, K.H., O. Kuhtin, U. Domanski, K.J. Franke, and G. Nilius, [*Detection of daytime sleepiness using Epworth Sleepiness Scale and a 3-item questionnaire in obstructive sleep apnea*]. *Pneumologie*, 2012. **66**(3): p. 184-7.
9. Whyte, K.F., M.B. Allen, A.A. Jeffrey, G.A. Gould, and N.J. Douglas, *Clinical features of the sleep apnoea/hypopnoea syndrome*. *Q J Med*, 1989. **72**(267): p. 659-66.
10. Hoffstein, V., S. Mateika, and D. Anderson, *Snoring: is it in the ear of the beholder?* *Sleep*, 1994. **17**(6): p. 522-6.
11. Maimon, N. and P.J. Hanly, *Does snoring intensity correlate with the severity of obstructive sleep apnea?* *J Clin Sleep Med*, 2010. **6**(5): p. 475-8.
12. Umlauf, M.G., E.R. Chasens, R.A. Greevy, J. Arnold, K.L. Burgio, and D.J. Pillion, *Obstructive sleep apnea, nocturia and polyuria in older adults*. *Sleep*, 2004. **27**(1): p. 139-44.
13. Greenough, G.P., P.D. Nowell, and M.J. Sateia, *Headache complaints in relation to nocturnal oxygen saturation among patients with sleep apnea syndrome*. *Sleep Med*, 2002. **3**(4): p. 361-4.
14. Horner, R.L., S.A. Shea, J. Mclvor, and A. Guz, *Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea*. *Q J Med*, 1989. **72**(268): p. 719-35.
15. Remmers, J.E., W.J. deGroot, E.K. Sauerland, and A.M. Anch, *Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep*. *J Appl Physiol*, 1978. **44**(6): p. 931-8.
16. Schwab, R.J., K.B. Gupta, W.B. Geffer, L.J. Metzger, E.A. Hoffman, and A.I. Pack, *Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995. **152**(5 Pt 1): p. 1673-89.
17. Eckert, D.J., A. Malhotra, Y.L. Lo, D.P. White, and A.S. Jordan, *The influence of obstructive sleep apnea and gender on genioglossus activity during rapid eye movement sleep*. *Chest*, 2009. **135**(4): p. 957-64.
18. Findley, L.J., S.C. Wilhoit, and P.M. Suratt, *Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea*. *Chest*, 1985. **87**(4): p. 432-6.
19. Series, F., Y. Cormier, and J. La Forge, *Influence of apnea type and sleep stage on nocturnal postapneic desaturation*. *Am Rev Respir Dis*, 1990. **141**(6): p. 1522-6.
20. Guilleminault, C., A. Tilkian, and W.C. Dement, *The sleep apnea syndromes*. *Annu Rev Med*, 1976. **27**: p. 465-84.



21. Fletcher, E.C., C. Costarangos, and T. Miller, *The rate of fall of arterial oxyhemoglobin saturation in obstructive sleep apnea*. Chest, 1989. **96**(4): p. 717-22.
22. Ayappa, I., K.I. Berger, R.G. Norman, B.W. Oppenheimer, D.M. Rapoport, and R.M. Goldring, *Hypercapnia and ventilatory periodicity in obstructive sleep apnea syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(8): p. 1112-5.
23. Zwillich, C., T. Devlin, D. White, N. Douglas, J. Weil, and R. Martin, *Bradycardia during sleep apnea. Characteristics and mechanism*. J Clin Invest, 1982. **69**(6): p. 1286-92.
24. Schafer, H., E. Hasper, S. Ewig, U. Koehler, J. Latzelsberger, S. Tasci, and B. Luderitz, *Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea: time course and associated factors*. Eur Respir J, 1998. **12**(3): p. 679-84.
25. Tilkian, A.G., C. Guilleminault, J.S. Schroeder, K.L. Lehrman, F.B. Simmons, and W.C. Dement, *Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep*. Ann Intern Med, 1976. **85**(6): p. 714-9.
26. Garpestad, E., H. Katayama, J.A. Parker, J. Ringler, J. Lilly, T. Yasuda, R.H. Moore, H.W. Strauss, and J.W. Weiss, *Stroke volume and cardiac output decrease at termination of obstructive apneas*. J Appl Physiol (1985), 1992. **73**(5): p. 1743-8.
27. Gleeson, K., C.W. Zwillich, and D.P. White, *The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep*. Am Rev Respir Dis, 1990. **142**(2): p. 295-300.
28. Younes, M., *Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(5): p. 623-33.
29. Resta, O., M.P. Foschino-Barbaro, G. Legari, S. Talamo, P. Bonfitto, A. Palumbo, A. Minenna, R. Giorgino, and G. De Pergola, *Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(5): p. 669-75.
30. Peppard, P.E., T. Young, M. Palta, J. Dempsey, and J. Skatrud, *Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing*. JAMA, 2000. **284**(23): p. 3015-21.
31. Kawaguchi, Y., S. Fukumoto, M. Inaba, H. Koyama, T. Shoji, S. Shoji, and Y. Nishizawa, *Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome*. Obesity (Silver Spring), 2011. **19**(2): p. 276-82.
32. Rubinstein, I., N. Colapinto, L.E. Rotstein, I.G. Brown, and V. Hoffstein, *Improvement in upper airway function after weight loss in patients with obstructive sleep apnea*. Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(5): p. 1192-5.
33. Martin, S.E., R. Mathur, I. Marshall, and N.J. Douglas, *The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size*. Eur Respir J, 1997. **10**(9): p. 2087-90.
34. Popovic, R.M. and D.P. White, *Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(2): p. 725-31.
35. Popovic, R.M. and D.P. White, *Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status*. J Appl Physiol, 1998. **84**(3): p. 1055-62.
36. Young, T., L. Finn, D. Austin, and A. Peterson, *Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(9): p. 1181-5.
37. Schneider, B.K., C.K. Pickett, C.W. Zwillich, J.V. Weil, M.T. McDermott, R.J. Santen, L.A. Varano, and D.P. White, *Influence of testosterone on breathing during sleep*. J Appl Physiol, 1986. **61**(2): p. 618-23.
38. Gabbay, I.E. and P. Lavie, *Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea*. Sleep Breath, 2012. **16**(2): p. 453-60.
39. Wetter, D.W., T.B. Young, T.R. Bidwell, M.S. Badr, and M. Palta, *Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing*. Arch Intern Med, 1994. **154**(19): p. 2219-24.
40. Scrima, L., M. Broudy, K.N. Nay, and M.A. Cohn, *Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action*. Sleep, 1982. **5**(4): p. 318-28.

41. Blanco Perez, J.J., M.A. Blanco-Ramos, C. Zamarron Sanz, A. Souto Fernandez, A. Mato Mato, and J. Lamela Lopez, *[Acromegaly and sleep apnea]*. Arch Bronconeumol, 2004. **40**(8): p. 355-9.
42. Winkelman, J.W., H. Goldman, N. Piscatelli, S.E. Lukas, C.M. Dorsey, and S. Cunningham, *Are thyroid function tests necessary in patients with suspected sleep apnea?* Sleep, 1996. **19**(10): p. 790-3.
43. Johns, M.W., *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale*. Sleep, 1991. **14**(6): p. 540-5.
44. Netzer, N.C., R.A. Stoohs, C.M. Netzer, K. Clark, and K.P. Strohl, *Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome*. Ann Intern Med, 1999. **131**(7): p. 485-91.
45. Merikangas, K.R., J. Zhang, H. Emsellem, S.A. Swanson, A. Vgontzas, F. Belouad, M.M. Blank, W. Chen, M. Einen, J.P. He, L. Heaton, E. Nakamura, S. Rooholamini, and E. Mignot, *The structured Diagnostic Interview for Sleep Patterns and Disorders: rationale and initial evaluation*. Sleep Med, 2014. **15**(5): p. 530-5.
46. Zonato, A.I., L.R. Bittencourt, F.L. Martinho, J.F. Junior, L.C. Gregorio, and S. Tufik, *Association of systematic head and neck physical examination with severity of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome*. Laryngoscope, 2003. **113**(6): p. 973-80.
47. Kushida, C.A., M.R. Littner, T. Morgenthaler, C.A. Alessi, D. Bailey, J. Coleman, Jr., L. Friedman, M. Hirshkowitz, S. Kapen, M. Kramer, T. Lee-Chiong, D.L. Loubé, J. Owens, J.P. Pancer, and M. Wise, *Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005*. Sleep, 2005. **28**(4): p. 499-521.
48. *Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee*. Sleep, 1997. **20**(6): p. 406-22.
49. Collop, N.A., W.M. Anderson, B. Boehlecke, D. Claman, R. Goldberg, D.J. Gottlieb, D. Hudgel, M. Sateia, R. Schwab, and M. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep, *Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. J Clin Sleep Med, 2007. **3**(7): p. 737-47.
50. Chesson, A.L., Jr., R.B. Berry, A. Pack, M. American Academy of Sleep, S. American Thoracic, and P. American College of Chest, *Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults*. Sleep, 2003. **26**(7): p. 907-13.
51. *Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association*. Sleep, 1994. **17**(4): p. 372-7.
52. Vita, J.A., C.B. Treasure, A.C. Yeung, V.I. Vekshtein, G.M. Fantasia, R.D. Fish, P. Ganz, and A.P. Selwyn, *Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines*. Circulation, 1992. **85**(4): p. 1390-7.
53. Ip, M.S., H.F. Tse, B. Lam, K.W. Tsang, and W.K. Lam, *Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment*. Am J Respir Crit Care Med, 2004. **169**(3): p. 348-53.
54. Kato, M., P. Roberts-Thomson, B.G. Phillips, W.G. Haynes, M. Winnicki, V. Accurso, and V.K. Somers, *Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea*. Circulation, 2000. **102**(21): p. 2607-10.
55. Boulanger, C.M., *Secondary endothelial dysfunction: hypertension and heart failure*. J Mol Cell Cardiol, 1999. **31**(1): p. 39-49.
56. Panza, J.A., A.A. Quyyumi, J.E. Brush, Jr., and S.E. Epstein, *Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension*. N Engl J Med, 1990. **323**(1): p. 22-7.

57. Kourembanas, S., P.A. Marsden, L.P. McQuillan, and D.V. Faller, *Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium*. J Clin Invest, 1991. **88**(3): p. 1054-7.
58. Somers, V.K., M.E. Dyken, M.P. Clary, and F.M. Abboud, *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea*. J Clin Invest, 1995. **96**(4): p. 1897-904.
59. Morgan, B.J., D.C. Crabtree, M. Palta, and J.B. Skatrud, *Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans*. J Appl Physiol, 1995. **79**(1): p. 205-13.
60. Somers, V.K., A.L. Mark, D.C. Zavala, and F.M. Abboud, *Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans*. J Appl Physiol, 1989. **67**(5): p. 2095-100.
61. Solin, P., D.M. Kaye, P.J. Little, P. Bergin, M. Richardson, and M.T. Naughton, *Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure*. Chest, 2003. **123**(4): p. 1119-26.
62. Grassi, G., A. Facchini, F.Q. Trevano, R. Dell'Oro, F. Arenare, F. Tana, G. Bolla, A. Monzani, M. Robuschi, and G. Mancina, *Obstructive sleep apnea-dependent and -independent adrenergic activation in obesity*. Hypertension, 2005. **46**(2): p. 321-5.
63. Minemura, H., T. Akashiba, H. Yamamoto, T. Akahoshi, N. Kosaka, and T. Horie, *Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea*. Intern Med, 1998. **37**(12): p. 1009-13.
64. Lavie, L., *Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder*. Sleep Med Rev, 2003. **7**(1): p. 35-51.
65. Schulz, R., S. Mahmoudi, K. Hattar, U. Sibelius, H. Olschewski, K. Mayer, W. Seeger, and F. Grimminger, *Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(2 Pt 1): p. 566-70.
66. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. Nature, 1993. **362**(6423): p. 801-9.
67. Grisham, M.B., D.N. Granger, and D.J. Lefer, *Modulation of leukocyte-endothelial interactions by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: relevance to ischemic heart disease*. Free Radic Biol Med, 1998. **25**(4-5): p. 404-33.
68. Fox, I.H., T.D. Palella, and W.N. Kelley, *Hyperuricemia: a marker for cell energy crisis*. N Engl J Med, 1987. **317**(2): p. 111-2.
69. Sahebani, H., *Changes in urinary uric acid excretion in obstructive sleep apnea before and after therapy with nasal continuous positive airway pressure*. Chest, 1998. **113**(6): p. 1604-8.
70. Danesh, J., P. Whincup, M. Walker, L. Lennon, A. Thomson, P. Appleby, J.R. Gallimore, and M.B. Pepys, *Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses*. BMJ, 2000. **321**(7255): p. 199-204.
71. Shamsuzzaman, A.S., M. Winnicki, P. Lanfranchi, R. Wolk, T. Kara, V. Accurso, and V.K. Somers, *Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea*. Circulation, 2002. **105**(21): p. 2462-4.
72. Ohga, E., T. Nagase, T. Tomita, S. Teramoto, T. Matsuse, H. Katayama, and Y. Ouchi, *Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome*. J Appl Physiol, 1999. **87**(1): p. 10-4.
73. Ohga, E., T. Tomita, H. Wada, H. Yamamoto, T. Nagase, and Y. Ouchi, *Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1*. J Appl Physiol, 2003. **94**(1): p. 179-84.
74. Buda, A.J., M.R. Pinsky, N.B. Ingels, Jr., G.T. Daughters, 2nd, E.B. Stinson, and E.L. Alderman, *Effect of intrathoracic pressure on left ventricular performance*. N Engl J Med, 1979. **301**(9): p. 453-9.
75. Otto, M.E., M. Belohlavek, A. Romero-Corral, A.S. Gami, G. Gilman, A. Svatikova, R.S. Amin, F. Lopez-Jimenez, B.K. Khandheria, and V.K. Somers, *Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea*. Am J Cardiol, 2007. **99**(9): p. 1298-302.

76. Romero-Corral, A., V.K. Somers, P.A. Pellikka, E.J. Olson, K.R. Bailey, J. Korinek, M. Orban, J. Sierra-Johnson, M. Kato, R.S. Amin, and F. Lopez-Jimenez, *Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea*. Chest, 2007. **132**(6): p. 1863-70.
77. Moller, D.S., P. Lind, B. Strunge, and E.B. Pedersen, *Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea*. Am J Hypertens, 2003. **16**(4): p. 274-80.
78. Calhoun, D.A., M.K. Nishizaka, M.A. Zaman, and S.M. Harding, *Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea*. Chest, 2004. **125**(1): p. 112-7.
79. Kannel, W.B., *Overview of hemostatic factors involved in atherosclerotic cardiovascular disease*. Lipids, 2005. **40**(12): p. 1215-20.
80. Makin, A.J., A.D. Blann, N.A. Chung, S.H. Silverman, and G.Y. Lip, *Assessment of endothelial damage in atherosclerotic vascular disease by quantification of circulating endothelial cells. Relationship with von Willebrand factor and tissue factor*. Eur Heart J, 2004. **25**(5): p. 371-6.
81. von Kanel, R., J.S. Lored, S. Ancoli-Israel, P.J. Mills, L. Natarajan, and J.E. Dimsdale, *Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors*. Chest, 2007. **131**(3): p. 733-9.
82. Davi, G. and C. Patrono, *Platelet activation and atherothrombosis*. N Engl J Med, 2007. **357**(24): p. 2482-94.
83. Bokinsky, G., M. Miller, K. Ault, P. Husband, and J. Mitchell, *Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation*. Chest, 1995. **108**(3): p. 625-30.
84. Hui, D.S., F.W. Ko, J.P. Fok, M.C. Chan, T.S. Li, B. Tomlinson, and G. Cheng, *The effects of nasal continuous positive airway pressure on platelet activation in obstructive sleep apnea syndrome*. Chest, 2004. **125**(5): p. 1768-75.
85. Sjostrom, C., E. Lindberg, A. Elmasry, A. Hagg, K. Svardsudd, and C. Janson, *Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study*. Thorax, 2002. **57**(7): p. 602-7.
86. Davies, C.W., J.H. Crosby, R.L. Mullins, C. Barbour, R.J. Davies, and J.R. Stradling, *Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects*. Thorax, 2000. **55**(9): p. 736-40.
87. Brooks, D., R.L. Horner, L.F. Kozar, C.L. Render-Teixeira, and E.A. Phillipson, *Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model*. J Clin Invest, 1997. **99**(1): p. 106-9.
88. Peppard, P.E., T. Young, M. Palta, and J. Skatrud, *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension*. N Engl J Med, 2000. **342**(19): p. 1378-84.
89. Becker, H.F., A. Jerrentrup, T. Ploch, L. Grote, T. Penzel, C.E. Sullivan, and J.H. Peter, *Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea*. Circulation, 2003. **107**(1): p. 68-73.
90. Sorajja, D., A.S. Gami, V.K. Somers, T.R. Behrenbeck, A. Garcia-Touchard, and F. Lopez-Jimenez, *Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease*. Chest, 2008. **133**(4): p. 927-33.
91. Mooe, T., T. Rabben, U. Wiklund, K.A. Franklin, and P. Eriksson, *Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease*. Chest, 1996. **109**(3): p. 659-63.
92. Peker, Y., J. Hedner, H. Kraiczi, and S. Loth, *Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(1): p. 81-6.
93. Kuniyoshi, F.H., A. Garcia-Touchard, A.S. Gami, A. Romero-Corral, C. van der Walt, S. Pusalavidyasagar, T. Kara, S.M. Caples, G.S. Pressman, E.C. Vasquez, F. Lopez-Jimenez, and V.K. Somers, *Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea*. J Am Coll Cardiol, 2008. **52**(5): p. 343-6.

94. Marin, J.M., S.J. Carrizo, E. Vicente, and A.G. Agusti, *Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study*. *Lancet*, 2005. **365**(9464): p. 1046-53.
95. Scharf, S.M., L.M. Graver, and K. Balaban, *Cardiovascular effects of periodic occlusions of the upper airways in dogs*. *Am Rev Respir Dis*, 1992. **146**(2): p. 321-9.
96. Porthan, K.M., J.H. Melin, J.T. Kupila, K.K. Venho, and M.M. Partinen, *Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study*. *Chest*, 2004. **125**(3): p. 879-85.
97. Gami, A.S., G. Pressman, S.M. Caples, R. Kanagala, J.J. Gard, D.E. Davison, J.F. Malouf, N.M. Ammash, P.A. Friedman, and V.K. Somers, *Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea*. *Circulation*, 2004. **110**(4): p. 364-7.
98. Dimitri, H., M. Ng, A.G. Brooks, P. Kuklik, M.K. Stiles, D.H. Lau, N. Antic, A. Thornton, D.A. Saint, D. McEvoy, R. Antic, J.M. Kalman, and P. Sanders, *Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation*. *Heart Rhythm*, 2012. **9**(3): p. 321-7.
99. Kanagala, R., N.S. Murali, P.A. Friedman, N.M. Ammash, B.J. Gersh, K.V. Ballman, A.S. Shamsuzzaman, and V.K. Somers, *Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation*. *Circulation*, 2003. **107**(20): p. 2589-94.
100. Oliveira, W., O. Campos, F. Cintra, L. Matos, M.L. Vieira, B. Rollim, L. Fujita, S. Tufik, and D. Poyares, *Impact of continuous positive airway pressure treatment on left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnoea assessed by real-time three-dimensional echocardiography*. *Heart*, 2009. **95**(22): p. 1872-8.
101. Rechtschaffen, A. and A. Kales, *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington: U.S. Public Health Service, U.S. Government Printing Office, 1968.
102. Klem, G.H., H.O. Luders, H.H. Jasper, and C. Elger, *The ten-twenty electrode system of the International Federation. The International Federation of Clinical Neurophysiology*. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 1999. **52**: p. 3-6.
103. Fleetham, J., P. West, B. Mezon, W. Conway, T. Roth, and M. Kryger, *Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy*. *Am Rev Respir Dis*, 1982. **126**(3): p. 429-33.
104. Pittman, S.D., N.T. Ayas, M.M. MacDonald, A. Malhotra, R.B. Fogel, and D.P. White, *Using a wrist-worn device based on peripheral arterial tonometry to diagnose obstructive sleep apnea: in-laboratory and ambulatory validation*. *Sleep*, 2004. **27**(5): p. 923-33.
105. *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force*. *Sleep*, 1999. **22**(5): p. 667-89.
106. Drager, L.F., P.R. Genta, R.P. Pedrosa, F.B. Nerbass, C.C. Gonzaga, E.M. Krieger, and G. Lorenzi-Filho, *Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension*. *Am J Cardiol*, 2010. **105**(8): p. 1135-9.
107. Kales, A., E.O. Bixler, R.J. Cadieux, D.W. Schneck, L.C. Shaw, 3rd, T.W. Locke, A. Vela-Bueno, and C.R. Soldatos, *Sleep apnoea in a hypertensive population*. *Lancet*, 1984. **2**(8410): p. 1005-8.
108. Yumino, D., S. Redolfi, P. Ruttanaumpawan, M.C. Su, S. Smith, G.E. Newton, S. Mak, and T.D. Bradley, *Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure*. *Circulation*, 2010. **121**(14): p. 1598-605.
109. Bitter, T., N. Westerheide, S.M. Hossain, C. Prinz, D. Horstkotte, and O. Oldenburg, *Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure-results from a prospective cohort study in 1,500 patients*. *Sleep Breath*, 2011.

### 6.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Bland-Altman-Plot Vergleich Polysomnographie mit „SOMNOcheck micro“ .....	22
Abbildung 2 Vierfeldertafel der Ergebnisse der Untersuchung mit „SOMNOcheck micro“ in Abhängigkeit der Polysomnographieergebnisse für RDI/AHI >10/h .....	23
Abbildung 3 Vierfeldertafel der Ergebnisse der Untersuchung mit „SOMNOcheck micro“ in Abhängigkeit der Polysomnographieergebnisse für RDI/AHI >15/h .....	24
Abbildung 4 Receiver-Operator-Characteristic-Kurve der Messung des „SOMNOcheck micro“ mit einem Schwellenwert für eine positive Diagnose in der Polysomnographie von AHI >10/h .....	24
Abbildung 5 Receiver-Operator-Characteristic-Kurve der Messung des „SOMNOcheck micro“ mit einem Schwellenwert für eine positive Diagnose in der Polysomnographie von AHI >15/h .....	25
Abbildung 6 Vergleich der Anzahl der adipösen mit normalgewichtigen Patienten unterteilt nach dem Schweregrad der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“ .....	28
Abbildung 7 Bivariate Korrelation zwischen RDI („SOMNOcheck micro“) und BMI in einem Scatterplot .....	29
Abbildung 8 Altersverteilung der Patienten unter Berücksichtigung der Schwere der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“ .....	30
Abbildung 9 Bivariate Korrelation zwischen RDI („SOMNOcheck micro“) und dem Alter in einem Scatterplot .....	31
Abbildung 10 Geschlechterverteilung unter Berücksichtigung der Schwere der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“ .....	32
Abbildung 11 Schweregrad der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“ bei den gesamten kardiologischen Patienten und eingeteilt nach den Hauptgruppen der untersuchten kardiologischen Erkrankungen .....	33
Abbildung 12 Schweregrad der Schlafapnoe ermittelt durch „SOMNOcheck micro“ bei den beiden Untergruppen der KHK (erhaltene und eingeschränkte systolische Pumpfunktion) .....	34
Abbildung 13 Boxplot der Schwere der Schlafapnoe mit Unterteilung nach Geschlecht mit Median, Extremwerten, Ausreißern, 25%- und 75%-Perzentil und kleiner-/größter nicht-extremer Wert der Untergruppe arterielle Hypertonie .....	36
Abbildung 14 Boxplot der Schwere der Schlafapnoe mit Unterteilung nach Geschlecht mit Median, Extremwerten, Ausreißern, 25%- und 75%-Perzentil und kleiner-/größter nicht-extremer Wert der Untergruppe koronare Herzerkrankung .....	38
Abbildung 15 Boxplot der Schwere der Schlafapnoe mit Unterteilung nach Geschlecht mit Median, Extremwerten, Ausreißern, 25%- und 75%-Perzentil und kleiner-/größter nicht-extremer Wert der Untergruppe Vorhofflimmern .....	40

## 6.4 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Geschlechterverteilung in der Validierungsgruppe.....	20
Tabelle 2: BMI und Alter der Validierungsgruppe .....	20
Tabelle 3: kardiorespiratorische Basisdaten der Validierungsgruppe mit Mittelwert, Extremwerten und Standardabweichung .....	21
Tabelle 4: Geschlechterverteilung der Prävalenzgruppe .....	26
Tabelle 5: BMI und Alter der Prävalenzgruppe .....	26
Tabelle 6: Kardiorespiratorische Parameter der untersuchten Patientenpopulation ermittelt durch „SOMNOcheck micro“ .....	27
Tabelle 7: Geschlechterverteilung in der Untergruppe arterielle Hypertonie .....	35
Tabelle 8: Alter, BMI und RDI („SOMNOcheck micro“) der Untergruppe arterielle Hypertonie .....	35
Tabelle 9: Geschlechterverteilung in der Untergruppe koronare Herzerkrankung.....	37
Tabelle 10: Alter, BMI und RDI („SOMNOcheck micro“) der Untergruppe koronare Herzerkrankung .....	37
Tabelle 11: Geschlechterverteilung in der Untergruppe Vorhofflimmern .....	39
Tabelle 12: Alter, BMI und RDI („SOMNOcheck micro“) der Untergruppe Vorhofflimmern ...	39

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbstständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

02.01.2017

Unterschrift