

Schlafbezogene Atmungsstörungen und die Therapie mit CPAP: kritische Würdigung

H. Hein

Definition, Klassifikation und Epidemiologie schlafbezogener Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen entstehen durch repetitive Verengungen der pharyngealen Atemwege oder durch zentrale Störungen der Atemregulation. Sie werden daher unterteilt in Störungen mit bzw. ohne pharyngeale Obstruktion:^{i,ii}

mit pharyngealer Obstruktion

- Primäres Schnarchen: Laute Atemgeräusche, die durch Schwingungen im Bereich des Pharynx entstehen; keine Insomnie (Schlaflosigkeit) oder Hypersomnie (Tagesschläfrigkeit). Im 20. Lebensjahr schnarchen ca. 10% der Bevölkerung, ab dem 60. Lebensjahr etwa 50%.ⁱⁱⁱ
- Obstruktives Schlafapnoe-Hypopnoesyndrom (OSAHS): Pro Stunde Schlaf mindestens 5 Ereignisse pharyngealer Obstruktionen mit Hypopnoen (Abnahme der Atemamplitude/-frequenz mit nachfolgendem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3% oder einer nachfolgenden zentralnervösen Aktivierungsreaktion (=Arousal, meßbar als EEG-Frequenzanstieg)^{iv} oder Apnoen (mindestens 10 Sekunden dauerndes vollständiges Sistieren der Atmung);ⁱⁱ Hypersomnie oder (selten) Insomnie.^{v,vi} Behandlungsbedürftige obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen werden bei etwa 2% der Frauen und 4% der Männer im Alter zwischen 30 und 60 Jahren beschrieben.^{vii}

ohne pharyngeale Obstruktion

- Schlaf-Hypoventilationssyndrome: Durch primäre Störungen der Atemregulation oder sekundär infolge von Erkrankungen der Lunge, des Thorax oder der Atmungsmuskulatur werden lange nächtliche Desaturationen, die nicht durch Apnoen oder Hypopnoen erklärt sind oder nächtliche $p_a\text{CO}_2$ -Anstiege > 10 mmHg verglichen mit den Werten wach im Liegen beobachtet; zusätzlich mindestens eines der folgenden

Zeichen: Cor pulmonale, pulmonale Hypertonie, Hypersomnie, Polyglobulie, Hyperkapnie im Wachzustand.

- zentrales Schlafapnoe-Hypopnoesyndrom: Pro Stunde Schlaf mindestens 5 zentrale Apnoen (Apnoedefinition s.o.) oder Hypopnoen (s.o.); gehäuft Arousals; Insomnie oder (selten) Hypersomnie.

Die Erfassung der o.g. pathophysiologischen Zusammenhänge erfolgt mittels Polysomnographie, also der nächtlichen kontinuierlichen Registrierung des Schlafes und der Atmung, sowie weiterer aus differentialdiagnostischer Sicht wichtiger Meßwerte.^{viii} Zur Detektion von Hypopnoen und pharyngealen Teilobstruktionen gewinnt das Verfahren der Messung des nasalen Druckverlaufes zunehmend an Bedeutung.^{ix,x}

Die pathophysiologischen Abläufe sind für Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen relativ gut beschrieben. Obstruktive schlafbezogene Atmungsstörungen sind verursacht durch einen Kollaps der pharyngealen Larynxanteile. Als Ursachen diskutiert werden eine (genetisch bedingte ?)^{xi} instabile und enge Rachenanatomie^{xii,xiii,xiv,xv,xvi} mit zum Teil neurogenen Muskelläsionen^{xvii} und möglicherweise kompensatorisch erhöhtem Ruhetonus der pharynxdilatierenden Muskeln.^{xviii} Pharyngeale Fetteinlagerungen bei Adipositas mit zusätzlicher Verengung des Rachens unterstreichen den Risikofaktor Übergewicht.^{xix} Hormone (Testosteron) erhöhen die Pharynxkollapsneigung und damit das Risiko von Atempausen, vor allem bei Männern.^{xx} Die Aktivität der pharynxdilatierenden Muskeln wird sowohl von lokalen Mechanorezeptoren als auch vom Atmungsantrieb beeinflusst. Der pharyngeale Druck wird vor allem vom Tonus des M. genioglossus bestimmt, andere Muskelgruppen zeigen keine signifikante Wirkung auf den pharyngealen Druck.^{xxi} Im M. genioglossus sind bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom Störungen des Stoffwechsels nachweisbar.^{xxii} Die Reaktion der rachenerweiternden Muskeln auf Unterdruck beim Einatmen ist herabgesetzt,^{xxiii} außerdem arbeiten die Muskeln weniger effektiv.^{xxiv} Eine topische Anästhesie kann, unter der Vorstellung einer Beeinträchtigung der intra- und submukösen Mechanorezeptoren, Apnoen induzieren^{xxv} Bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom ist die Temperaturempfindung im Bereich der Tonsillen, nicht aber an der Zungenspitze beeinträchtigt^{xxvi}, durch Verlust von C-Fasern in der Schleimhaut ist die normalerweise nachweisbare Vasodilatation durch elektrische Reize vermindert^{xxvii} und die Zwei-Punkt-Diskrimination sowie das Vibrationsempfinden sind reversibel (CPAP-Therapie) gestört^{xxviii}.

Je schmaler und je höher der Pharynx ist, desto wahrscheinlicher ist eine schlafbezogene obstruktive Atmungsstörung.^{xxix} 5 bis 10 sec vor Beginn der Apnoe wird eine Relaxation des M

geniohyoideus und des M. mylohyoideus beobachtet, zu Beginn der Apnoe bewegt sich der Zungengrund nach hinten und unten in Richtung des Hypopharynx und verursacht eine Atemwegsobstruktion.^{xxx} Die "Kollapsibilität" des Pharynx wird allem von der Körperlage, aber kaum durch das Schlafstadium bestimmt.^{xxxii}

Die Häufigkeit und Länge nächtlicher Atempausen ist etwas unterschiedlich bei Frauen und Männern. Bezogen auf das Schlafstadium 2 haben Frauen im Alter von 18 bis 39 sowie im Alter von 40 bis 59 Jahre einen geringeren Apnoe-Hypopnoe-Index (15 bzw. 13/Std.) verglichen mit Männern (27 bzw. 30/Std.), im Alter von 60-88 Jahren sind die Unterschiede geringer (Frauen: 26/Std.; Männer 34/Std.). Frauen haben durchschnittlich kürzere Apnoen (18-39 Jahre: 16,7 Sek., 40-59 Jahre 18,3 Sek., 60-88 Jahre: 20,6 Sek., Männer: 20,1 Sek. / 21,5 Sek. / 23,8 Sek.).^{xxxii} Frauen können geringer ausgeprägte klinische Symptome als Männer zeigen, auch wird bei Frauen seltener als bei Männern die Krankheit durch die behandelnden Ärzte erkannt.^{xxxiii}

Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom haben verglichen mit Personen ohne Schlafapnoe erhöhte Blutdruckwerte, auch unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren. So zeigte z.B. eine Untersuchung, daß der diastolische mittlere Blutdruck tagsüber 4,6 (95 % CI Konfidenzintervall 0,7 – 8,6) mmHg und nachts 7,2 (95 % Konfidenzintervall 3,7 – 10,6) mmHg höher lag verglichen mit den Kontrollpersonen, auch war der systolische mittlere Blutdruck in der Nacht 9,2 (95 % CI 2,3 – 16,1) mmHg höher.^{xxxiv} Bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index > 40/Std. ist das relative Risiko einer arteriellen Hypertonie, nach Korrektur anderer Risikofaktoren 4,15-fach erhöht [95% CI 2,7 bis 6,5]. Vor allem jüngere Patienten (< 50 Jahre) sind gefährdet (Odds Ratio 7,15 versus 2,70 bei einem RDI \geq 40 versus < 5/Std.).^{xxxv} Auch Kohortenstudien zeigen erhöhte Blutdruckwerte für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe.^{xxxvi, xxxvii} Verglichen mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index von 0 ist die Wahrscheinlichkeit, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, nach vier Jahren bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index bis zu 5/Std. 1,42-fach, bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index bis 15 2,02-fach und bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index > 15 2,89-fach.^{xxxviii}

Die Ursache der erhöhten Hypertonierate bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom ist nicht völlig geklärt. Es zeigt sich aber, daß obstruktive Apnoen, unabhängig vom relativen Körpergewicht, die Aktivität des Sympathikus erhöhen.^{xxxix} Apnoe-Hypopnoe-Index-abhängig sind verminderte NO-Serum-Werte nachweisbar, die auch mit dem systolischen Blutdruck korrelieren.^{xl} Auf eine Hypoxämie reagieren normotensive Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe mit einem überschießendem Anstieg der Noradrenalin-Werte.^{xli} Die Gefäßreagibilität ist vermindert,^{xlii, xliii} ebenso die Blutdruckvariabilität.^{xliv} Zugrunde liegen wahrscheinlich oxidative Störungen durch den häufigen Wechsel von Enttächtigungen und

Reoxygenationen.^{xlv} Der Fibrinogen-Spiegel, und damit die Plasmaviskosität, ist erhöht,^{xlvi} die Thombocyten-Aggregabilität ist gesteigert.^{xlvii}

Ältere allerdings unkontrollierte Untersuchungen sprechen für eine Hypertonierate von ca. 30% bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen.^{xlviii,xlix,l}

Patienten mit schlafbezogenen obstruktiven Atmungsstörungen entwickeln eine Insulinresistenz.^{li, lii}

Nächtliche cardiale Ischämien werden bei bis zu 31% aller Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen beobachtet.^{liii} Durch die o.g. Faktoren ist das Risiko einer coronaren Herzkrankheit bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom erhöht, obwohl unterschiedliche Studien ein deutlich unterschiedliches Risiko zeigen: 1,13-fach^{liv} bis 23,3-fach.^{lv} Auch das Risiko eines Schlaganfalls ist erhöht (2,1-fach).^{lvi, lvii} Durch hohe intrathorakale Drucke im Rahmen obstruktiver Apnoen und Hypopnoen wird fast regelhaft ein Reflux von saurem Magensaft ausgelöst, dies wird aber nur von weniger als 10% aller Patienten bemerkt.^{lviii} Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom zeigen kernspintomographisch auch in normal erscheinenden Hirngewebe Änderungen des Hirnstoffwechsels (N-Acetylaspartat/Cholin-Verhältnis).^{lix} Welchen Stellenwert dieser Befund hat, bleibt zur Zeit noch offen. Damit gibt es aber erste Hinweise auf hirnorganische Folgen obstruktiver Apnoen.

Die o.g. respiratorischen Ereignisse bzw. die dadurch ausgelösten Arousals können den Schlaf fragmentieren.^{lx} Dadurch verliert dieser seine regenerierende Funktion: Hypersomnie^{lxi} oder selten auch Insomnie^v treten als Leitsymptome auf. Die Leitsymptome haben einen zentralen Stellenwert zur Diagnostik und zur symptomorientierten Schweregradbeurteilung und müssen daher exakt gemessen und beschrieben werden. Hierzu sind Messungen der Aufmerksamkeit, Vigilanz sowie Schläfrigkeit bzw. Wachbleibefähigkeit am Tage erforderlich.

Die Tagesschläfrigkeit kann zu einer erheblichen Einschränkung der Verkehrstüchtigkeit führen. Jeder 3. tödliche Autobahnunfall ist ein Alleinunfall, 56% aller Autobahnunfälle treten in der Nacht auf.^{lxii} Einnicken im Straßenverkehr wird von Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen häufig selbst bemerkt,^{lxiii} entsprechend wird verglichen mit Kontrollkollektiven eine 6,3-fach,^{lxiv} 7-fach^{lxv} bzw. 7,3-fach^{lxvi} erhöhte Unfallrate beschrieben. Auch unter Berücksichtigung der Jahreskilometerleistung sowie Alkoholgenuß oder Einnahme von Sedativa haben Patienten mit Schlafapnoesyndromen eine erhöhte Unfallrate.^{lxi,lxiv} Interessanterweise wird für Frauen mit nachgewiesener schlafbezogener Atmungsstörung eine deutlich geringere Verkehrsunfallrate als für Männer gefunden.^{lxvi}

Die Anzahl nächtlicher Atmungsstörungen, die als Apnoe-Hypopnoe-Index ausgedrückt wird und die durchschnittliche Zahl nächtlicher pathologischer Atmungsereignisse pro Stunde Schlaf angibt, korreliert aber nicht mit dem Ausmaß der Schläfrigkeit^{lxiii} oder der Unfallhäufigkeit.^{lxiv}

Aus diesem Grund erlaubt der alleinige Nachweis einer schlafbezogenen Atmungsstörung nicht eine Einschätzung der Minderung der Verkehrstüchtigkeit. Es sind vielmehr differenzierte Untersuchungen notwendig. Entsprechende Vorschläge sind von der Arbeitsgruppe Apnoe der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) erarbeitet und publiziert worden.^{lxvii} Der Verdacht auf Vorliegen einer schlafbezogenen Atmungsstörung mit Tagesschläfrigkeit bedeutet bis zum Beweis des Gegenteils bzw. bis zur Einleitung einer nachgewiesenen suffizienten Therapie Fahruntüchtigkeit.

Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen haben eine verminderte Lebensqualität. Die Vitalität, gemessen im SF 36, wird mit zunehmendem Schweregrad schlafbezogener Atmungsstörungen (RDI 5-15, RDI 15-30, RDI >30/Std.) zunehmend als schlecht eingeordnet (Odds Ratio 1,2 bzw. 1,41 bzw. 1,77 verglichen mit einem Kollektiv mit einem RDI <5/Std.). Bei schwergradigen schlafbezogenen Atmungsstörungen sind auch die Items physical functioning, general health und social functioning vermindert.^{lxviii}

Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen

Entsprechend den Empfehlungen für Neue Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (NUB) des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen sowie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin soll folgendes Stufenschema eingehalten werden:

- Stufe 1: Anamnese
- Stufe 2: körperliche und einfache apparative Untersuchungen (EKG etc.)
- Stufe 3: ambulantes Screening zu Hause mit Registrierung eines Atemparameters, der Sauerstoffsättigung, eines Kreislaufparameters und der Körperlage (zur Risikostratifizierung)
- Stufe 4:
 - a) Polysomnographie
 - b) Vigilanztestung zur Quantifizierung der Hypersomnie/Insomnie mittels standardisierter Fragebögen und in der Regel auch durch Messungen der Hypersomnie mittels des Multiple Sleep Latency Tests (MSLT, s.u.) oder des Maintenance of Wakefulness Tests (MWT, s.u.), Reaktionszeittests

und/oder Fahrsimulationstests u.ä..

Aufgrund der besonders bei leichten Befunden ausgeprägten Nacht-zu-Nacht-Variabilität sollten bei begründetem klinischen Verdacht sicherheitshalber zwei nächtliche Messungen erfolgen.^{lxxix,lxx}

Messung und Quantifizierung von Tagesschläfrigkeit

Subjektive Verfahren gestatten eine Eigeneinschätzung der vom Probanden bzw. Patienten empfundenen Tagesschläfrigkeit. Sie bergen aber die Gefahr der Manipulation. Meist wird die Epworth-Schläfrigkeitsskala verwendet, da diese Skala die Wachbleibefähigkeit bzw. Einschlafneigung während der letzten vier Wochen für typische Alltagssituationen erfaßt.^{lxxi} Es liegen validierte Normwerte sowie eine offizielle deutsche Übersetzung vor.

Ein einfacher überall einsetzbarer "Papier und Bleistift Test" ist der Trail-Making-Test, für den ebenfalls gut validierte Normwerte vorliegen (Hogrefe Verlag GmbH, Göttingen). Bei unzureichender Mitarbeit täuschen die Ergebnisse aber eine Vigilanzverminderung vor.

Apparative Verfahren sind meistens computergestützt und erlauben die Erfassung von Reaktionszeiten auf einfache akustische/optische Reize oder die Erfassung der geteilten Aufmerksamkeit auf verschiedene Reize, in erweiterten Versionen auch Messung motorischer Fähigkeiten und von Gedächtnisleistungen (z.B. Verkehrspsychologische Testbatterie Schuhfried, Hogrefe Verlag GmbH, Apparatezentrum Göttingen). Auch bei diesen Verfahren spielt die Mitarbeit der Probanden eine große Rolle.

Einfache computergestützte Fahrsimulationsteste sind bisher nicht ausreichend validiert. Durch die Namensgebung bergen sie unserer Erfahrung nach die Gefahr, daß die Ergebnisse unmittelbar mit der Fahrtüchtigkeit in Verbindung gebracht werden. Aus diesem Grund bezeichnen wir diese Testungen mit dem, was gemessen wird: Reaktionszeittest oder Vigilanztest.

Die Pupillographie mißt über die Schwankungen der Pupillenweite im dunklen Raum indirekt den Sympathikotonus.^{lxxii} Das Verfahren ist mitarbeitsunabhängig, kurz (Meßdauer 11 Minuten), vom Probanden kaum manipulierbar. Daher erscheint die Methode vielversprechend, der Stellenwert wird zur Zeit noch bestimmt. Die Messungen sollen am Vormittag erfolgen, da sie deutlich aussagekräftiger als solche vom Nachmittag sind.

Langzeit-EEG's sind mit einem erheblichen Meßaufwand verbunden und nur nach Ausschöpfung aller anderen Verfahren bei erheblicher diagnostischer Unsicherheit indiziert.

Die EEG-gestützten Laborteste der Einschlaf latenz (Multiple Sleep Latency Test, MSLT^{lxxiii}) bzw. Wachbleibefähigkeit (Maintenance of Wakefulness Test, MWT^{lxxiv}) sind zeit- und personalaufwendig und nehmen einen ganzen Tag in Anspruch. Die Tests sind jedoch validiert und stellen zur Zeit den “Goldstandard” dar, sollen also bei Berufskraftfahrern, d.h. in Zweifelsfällen oder bei gutachterlichen Fragestellungen durchgeführt werden. Bei beiden Testverfahren wird im dunklen reizarmen Raum die Zeit bis zum Einschlafen gemessen, beim MSLT liegt der Proband im Bett und soll innerhalb von 20 Minuten einschlafen, beim MWT sitzt der Proband im bequemen Sessel und soll versuchen 40 Minuten wach zu bleiben. Die Tests werden 4 bis 5 mal am Tag alle zwei Stunden wiederholt. Dadurch wird die durchschnittliche Einschlaf latenz bestimmt, die normalerweise beim MSLT über 10 Minuten und beim MWT über 30 Minuten liegt. Werte unter 5 Minuten (MSLT) bzw. 20 Minuten (MWT) sind eindeutig pathologisch.

Aufmerksamkeit und Vigilanz sind keine einheitlichen Leistungen, es gibt neben der Vigilanz die selektive und die geteilte Aufmerksamkeit, die notwendige zentralnervöse Aktivierung kann tonisch oder phasisch erfolgen. Aufmerksamkeit und Vigilanz haben somit verschiedene Ebenen. Ein einziger Test ist daher nicht ausreichend zur Beurteilung von Defiziten.^{lxxv} Vielmehr sollten verschiedene Verfahren kombiniert werden, z.B. subjektive Verfahren (Epworth-Skala) mit Reaktionszeittesten, Pupillographie und EEG-basierten Messungen der Einschlaf latenz (MSLT oder MWT).

Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen

Basis der Therapie ist die Reduktion eines eventuell vorhandenen Übergewichtes sowie das Vermeiden abendlichen Alkoholgenusses bzw. der Einnahme von Sedativa.

Ziel der rechtzeitig eingeleiteten Therapie ist die komplette Beseitigung der schlafbezogenen Atmungsstörung, also entweder der pharyngealen Obstruktion oder der zentralen Hypoventilation/zentralen Apnoen mitsamt einer vollständigen Normalisierung aller hierdurch zuvor ausgelösten Symptome und Folgeerkrankungen. Der Einfluß der Therapie auf die Unterbrechung der pathogenetischen Kette muß durch geeignete Untersuchungen dokumentiert werden.

Bei den schlafbezogenen obstruktiven Atmungsstörungen ist die wirksamste Therapie die Einleitung einer nächtlichen nasalen Überdruckatmung.^{lxxvi} Erstaunlicherweise ist die Titration des notwendigen Druckes wenig standardisiert. Eine eigene (nicht publizierte) Übersicht (Tabelle 1) zeigt, daß weder der Ausgangstitrationswert noch die Drucksprünge noch der

Zielpunkt konstant sind. Durch eine Druckabsenkung in der Nacht und folgende Neutitration konnte der CPAP-Wert um durchschnittlich 0,5 mbar vermindert werden.^{lxxvii} Ob selbstregulierende CPAP-Verfahren vorteilhaft sind, ist noch nicht entschieden. Der erforderliche Druck kann reduziert werden (z.B. selbstregulierende Therapie $6,4 \pm 0,4$ cmH₂O, konstante CPAP-Therapie $10,6 \pm 0,4$ cmH₂O^{lxxviii}), die Nutzungszeit ist nicht signifikant höher (selbstregulierende Therapie $6,0 \pm 0,3$ h, druckkonstante Therapie $5,5 \pm 0,3$ h^{lxxviii}), wobei aber die Präferenz der Patienten bei der selbstadjustierenden CPAP-Therapie liegt.^{lxxix} Der durchschnittliche Behandlungsdruck liegt in unserem Kollektiv bei $8,2 \pm 2,2$ mbar, konstant über viele Jahre. In weniger als 10 % der Fälle ist die CPAP-Therapie nicht ausreichend, dann können andere Formen der nasalen Ventilation zum Einsatz kommen (so z.B. Bilevel PAP). Unter einer effektiven Beatmungstherapie sinkt ein vorher erhöhter Blutdruck,^{lxxx} die Gefäßreagibilität nimmt zu.^{xl} Die Mortalität mit nCPAP behandelter Patienten ist im Verlauf von 10 Jahren nicht anders als die der Normalpopulation.^{lxxxi} In dieser Studie traten bei 5669 mit nCPAP Behandelten Todesfälle vermehrt auf nur bei denjenigen auf, die Herzrhythmusstörungen (Odds-Ratio 2,8) Atemwegserkrankungen (Odds-Ratio 2,8), Ischaemien (Odds-Ratio 2,2) und neurologische bzw. psychiatrische Grunderkrankungen (Odds-Ratio 2,4) hatten. Bei 66 Patienten mit Herzinsuffizienz, von denen 29 nachts eine Cheyne-Stokesche Atmung hatten, führte eine randomisiert über im Mittel 2,2 Jahre durchgeführte nCPAP-Therapie zu einer 60% niedrigeren Mortalität bzw. otwendigkeit zu einer Herztransplantation (Endpunkte der Studie).^{lxxxii} Hochwertige Langzeitstudien bezüglich einer Verringerung der kardiovaskulären Mortalität stehen noch aus, laufen aber.

Autor	Quelle	Beginn	Druckanstieg	in ... Min	Zielparameter
Waldhorn RE et al.	Chest	2,5	2,5	k.A.	Respiration
Sériès F et al.	ERJ	3	1	k.A.	Respiration
Montserrat J et al.	AJRCCM	k.A.	2	5 - 10	Resp. + Arousals
Sforza E et al.	AJRCCM	2	1	k.A.	Respiration
Lloberes P et al.	AJRCCM	4	1	3 - 5	Resp. + Arousals
Ficker J et al.	Thorax	4	1	5	Respiration
Jokic R et al.	Chest	4	2	k.A.	Resp. + Arousals
Rosenthal L et al.	Chest	5	1	10	Resp. + Arousals
Badia J et al.	AJRCCM	4	1	5	Resp. + Arousals
Bureau M et al.	Thorax	4	1	k.A.	Resp. + Arousals

Tabelle 1: Vergleich verschiedener publizierter Titrationprotokolle (k.A.: keine Angaben)

Durch eine suffiziente Therapie bessert sich die Fähigkeit, wach zu bleiben^{lxxiv} sowie die Leistung an Fahrsimulatoren.^{lxxxiii,lxxxiv} Krieger beschrieb einen Rückgang der Zahl von Verkehrsunfällen von 1,6 pro Patient im Jahr vor Therapieeinleitung auf 1,1 pro Patient im Jahr nach Therapieeinleitung,^{lxxxv} Findley sogar eine Normalisierung der Unfallrate.^{lxxxvi} Entsprechend den Empfehlungen der DGSM und DGP soll bei Berufskraftfahrern und Personen aus Überwachungsbereichen^{lxvii} die Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie nach 6 Wochen mittels der o.g. Teste nachgewiesen werden, vorher ist von Berufunfähigkeit auszugehen. Prothetische Verfahren im Sinne einfacher oder nach Maß angefertigter Unterkieferprotrusionsschienen sind zur Zeit noch nicht abschließend bezüglich der Wirksamkeit beurteilt, scheinen aber bei leichtgradigen Formen eine Besserung der nächtlichen Atmung und der Vigilanz zu bewirken.^{lxxxvii,lxxxviii,lxxxix,xc} Medikamentöse Verfahren sind bei schlafbezogenen obstruktiven Atmungsstörungen unwirksam.^{xc} Neuere Studien zeigen allerdings im Tierversuch eine Abnahme der pharyngealen Kollapsibilität nach Gabe eines selektiven 5-HT_{2A/2C}- (Serotonin)Antagonisten (Ritanserin).^{xcii} Operative Eingriffe an den weichen Strukturen des Oropharyngealraumes sind bisher nicht ausreichend sicher belegt bezüglich des Therapieerfolges (LAUP,^{xciii} UPPP,^{xciv} Somnoplastie des Gaumensegels^{xcv} und des Zungengrundes^{xcvi}). Operative Korrekturen der knöchernen pharyngealen Anteile (mandibulo-maxilläre Osteotomie) zeigen bei strenger Indikationsstellung erfolgsversprechende Besserungen des Schlafes und der nächtlichen Atmung.^{xcvii}

Bei zentralen schlafbezogenen Atmungsstörungen kommen, abhängig von der Grundkrankheit und dem Schweregrad, die Sauerstofflangzeittherapie und volumen- oder druckgesteuerte Beatmungsgeräte in Betracht, in Einzelfällen auch medikamentöse Verfahren.

CPAP-Kontraindikationen

Die einzige dauerhafte absolute Kontraindikation ist mangelnde Kooperationsfähigkeit des Patienten.

Kürzlich zurückliegende Schädelfrakturen können über Liquorfisteln zu einem Pneumatocephalus führen.^{xcviii,xcix,c} Ebenso kann durch Weichteilverletzungen im Bereich der Beatmungsmaske oder des Nasopharyngealraumes ein Weichteilemphysem auftreten.^{ci} In diesen Fällen besteht eine vorübergehende Kontraindikation für die CPAP-Behandlung.

Erhebliche Probleme können bei Patienten mit Trigeminusneuralgie auftreten, da schon das Aufliegen der Maske zu erheblichen Schmerzen führen kann.

Vorsicht ist geboten bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz, da durch den verminderten venösen Rückstrom und Erhöhung der Vorlast eine cardiale Dekompensation eintreten kann.^{cii} Neuere Studien stellen allerdings diese Kontraindikation in Frage (bei CPAP-Werten von 5 bzw. 10 mbar),^{ciii} es wird sogar eine bessere Langzeitprognose für Patienten mit Herzinsuffizienz (mit und ohne Cheyne-Stokesche Atmung) gesehen, die CPAP nutzen (relative Risikoverminderung für eine aufgrund der Herzinsuffizienz notwendige Transplantation um 60%).^{civ}

Die Lungenfunktionswerte ändern sich unter einer nCPAP-Therapie nicht, auch ein bekanntes Lungenemphysem nimmt nicht zu.^{cv} Pneumothoraces sind unter IPPV-Beatmung beschrieben, sind aber Einzelfälle und können bei schwergradigen Begleiterkrankungen auftreten.^{cvi} Mit großer Wahrscheinlichkeit wäre diese Komplikation auch ohne die IPPV-Behandlung aufgetreten. In unserem Patientenkollektiv haben wir diese Nebenwirkung nicht beobachtet. Ebenso konnten wir keine CO₂-Retention ausgelöst durch nCPAP erkennen.^{cvii} Somit stellen weder ein Lungenemphysem noch eine Hyperkapnie Kontraindikationen für die CPAP-Therapie dar.

Infektionen unter nCPAP

Obwohl eine in Publikation befindliche Multicenterstudie zeigt, daß Abstriche des Auslasses von CPAP-Geräten bakteriologisch positiv sind, ist davon auszugehen, daß dadurch keine Gefahr bei

der Nutzung der Therapie ausgeht. Die vom Auslass des Gerätes in Umlauf gebrachten Keime stammen in der Regel vom Nutzer selbst. Ob ein CPAP-Gerät bei Weitergabe an andere Patienten sterilisiert werden muß, ist noch nicht abschließend diskutiert. Ebenso gibt es noch keine hinreichend begründeten Empfehlungen, ob Bakterienfilter am Auslaßtrakt sinnvoll und notwendig sind.

Infektionen wären denkbar durch unzureichende Reinigung von Befeuchtungseinrichtungen. Die Vorschriften der Hersteller sind daher zu befolgen. Wir empfehlen die tägliche Reinigung nach Nutzung, trocknes Aufbewahren des Zubehörs und Erneuerung des Befeuchtungswassers jeden Tag. Auch die Maske sowie das Auslaßstück sollten täglich gereinigt werden.

Desinfektionsmittel sind aufgrund einer möglichen Haut- und Schleimhautreizung strikt zu vermeiden. Literatur zu diesem Thema liegt nicht vor.

Eine erhöhte Infektionsrate ist für Patienten unter nCPAP nicht nachgewiesen und tritt nach unserer Erfahrung auch nicht auf. Zu bedenken ist, daß unsere Umgebung nicht steril ist und vielfältige Abwehrmechanismen zur Verfügung stehen. Eine nicht-infektiöse Reizung der Schleimhäute (s.u.) wird allerdings häufig beobachtet.

Alarmsysteme

Fast alle handelsüblichen CPAP-Systeme haben keinen Alarm, der den Patienten beim Versagen des Gerätes alarmiert. Frühere Geräte, die Alarmfunktionen eingebaut hatten, wurden von Patienten aufgrund häufiger Fehlalarme abgelehnt. Bei einem Stromausfall atmet der Patient in der Regel durch den Mund weiter. Es ist uns kein Fall bekannt, daß durch einen Stromausfall ein Gesundheitsschaden durch Ausfall des CPAP-Gerätes auftrat. Ein Teil unserer Patienten lebt für mehrmonatige Abschnitte des Jahres in Regionen mit häufigen auch nächtlichen Stromausfällen (z.B. Türkei) und hat niemals über Schäden berichtet. Alarmeinrichtungen erscheinen daher nicht sinnvoll. Literatur zu diesem Thema ist nicht bekannt.

Masken, Zubehör

Alle CPAP-Systeme können nach unserer Erfahrung mit allen handelsüblichen Masken und Auslaßstücken kombiniert werden.^{cvi} Im Zweifelsfall, z.B. bei großen Sprünge des Durchmessers und dadurch möglichen Druckabfall, sollte eine Neutitration erfolgen. Die Schlauchsysteme können nicht beliebig getauscht werden. Mund-Nasen-Masken müssen ein

Sicherheitsventil für den Fall eines Geräteversagens enthalten.

Compliance der CPAP-Therapie

Zur Überprüfung der täglichen Nutzungszeit können Fragebögen, Zählwerke oder elektronische Verfahren mit Speicherung der Nutzungsdauer pro Nacht dienen. Fragebögen sind einfach einzusetzen und überall verfügbar, haben aber den Nachteil, daß die Angaben nicht objektiv aufgezeichnet werden. Die in Fragebögen berichtete tägliche Nutzungszeit lag z.B. in einer Studie von Kribbs et al. 69 ± 110 Minuten über der tatsächlich gemessenen Zeit,^{cviii} und in einer Untersuchung von Pepin et al. bei $7,4 \pm 2$ Std. per Fragebogen vs. $6,5 \pm 3$ Stunden per Zählwerk.^{cix} Zählwerke sind also zuverlässiger bei der Ermittlung der Therapietreue. Zeichnen die Therapiegeräte zusätzlich die Nutzungsdauer getrennt für einzelne Tage auf (Kalenderfunktion), kann auch überprüft werden, ob der CPAP-Generator jede Nacht eingesetzt wird. Nach einer Untersuchung von Meslier et al. ist die durchschnittliche nächtliche Therapiedauer bei nicht täglicher Nutzung kürzer (5 Std. 10 min. \pm 2 Std. 33 min.) als bei Einsatz der Therapie in jeder Nacht (7 Std. 17 min. \pm 1 Std. 47 min.).^{cx} Studien zur langfristigen Nutzung zeigten, daß nach Diagnosestellung einer behandlungsbedürftigen schlafbezogenen obstruktiven Atmungsstörung und Versuch der Einleitung einer nCPAP-Therapie 4,5% der Patienten (von n=1155) sofort ablehnten. Nach im Mittel 22 Monaten beendeten 20% die Beatmung. Gründe hierfür waren bei 52% keine Besserung, 47% empfanden die Therapie als zu sehr störend.^{cxii} Nach anderen Studien nutzten nach im Median 20,6 Monaten noch 80 % (33 von 41 Patienten),^{cxiii} nach 3 Jahren 89%^{cxiii} bzw. > 90%^{cxiv} eine einmal eingeleitete nCPAP-Therapie dauerhaft. In Tabelle 2 sind nächtliche Nutzungszeiten verschiedener Studien aufgeführt.

Autor	n	Betriebsstunden/Nacht
Hollandt ^{cxii}	40	5,2 ± 2,1
Kribbs ^{cviii}	35	4,9 ± 2
Krieger ^{cxv}	575	5,7 ± 1,8
Meslier ^{cx}	3225	6,6 ± 2,25
Pepin ^{cix}	193	6,5 ± 3
Pieters ^{cxvi}	95	5 ± 1,8
eigene Daten	739	5,3 ± 2,1

Tabelle 2: Zusammenstellung verschiedener Studien zur nCPAP-Compliance

Durch intensivierete Aufklärung und Betreuung steigt die Nutzungsrate. Hoy et al. zeigten, daß bei einem randomisierten Vergleich von 2 x 40 Patienten nach 6 Monaten nur 2,5% derjenigen die Therapie abbrechen, die über ihre schlafbezogene obstruktive Atmungsstörung individuell und intensiv aufgeklärt sowie drei Nächte im Schlaflabor auf die Beatmungstherapie eingestellt wurden. Nach nur einer Einstellungsnacht im Schlaflabor, Erläuterung der Therapie und Entlassung mit telefonischer Rücksprachemöglichkeit brachen 10% die Therapie ab.^{cxvii} Auch zeigte sich, daß bei Diagnosestellung unter polysomnographischen Bedingungen die Therapietreue höher ist als bei vereinfachter Diagnostik mittels der handelsüblichen Screeninggeräte.^{lxxxv} Offensichtlich steht der Aufwand der Bemühungen zur Diagnostik und Therapieeinleitung im positiven Zusammenhang mit der Langzeitcompliance. Passend hierzu ist die Beobachtung, daß bei unterschiedlichen Strukturen im Gesundheitswesen europäische Studien^{cviii,cxviii} höhere Langzeitnutzungsraten ergeben als Untersuchungen aus den USA [z.B. 55%].^{cxix}

Führt die Therapie zu einer Besserung der Symptomatik und Lebensqualität, wird die Beatmung jede Nacht länger eingesetzt als bei geringer ausgeprägter Besserung^{cxix} obwohl die Literaturdaten sind hierzu nicht einheitlich sind. Studien zur Langzeitakzeptanz zeigen teils bei Besserung von Tagesschläfrigkeit eine bessere Akzeptanz,^{cix,cxx,cxix} teils wird dieser Effekt nicht gefunden.^{cxxi,cxxii,cviii}

Nebenwirkungen der CPAP-Therapie

Nebenwirkungen der CPAP-Therapie sind häufig. Rhinitische Beschwerden werden von 24 – 60% bemerkt, Mundtrockenheit bei etwa 50%.^{cviii,cix,cxxiii} Der Sitz der Beatmungsmaske wird von 24-50% als unzureichend eingeordnet.^{cix,cxxiii} Druckgefühl über den luftgefüllten Knochen, gastrointestinale Luftinsufflation und Epistaxis sind weitere Nebenwirkungen, selten treten ein Glaukom oder, nach Schädelfrakturen, ein Pneumocephalus auf.^{cxxiv,cix,cix,cxxiii,cxxv} Zu beachten ist aber, daß viele Symptome, die als Nebenwirkungen auftreten können, bereits vor Einleitung einer nCPAP-Therapie bestanden.^{cxxiii} Vermutlich sind rhinitische Nebenwirkungen abhängig vom Ausmaß einer eventuellen Mundleckage. Zusätzlich führt Luftverlust durch den Mund bei nasaler Beatmung zu einer Beeinträchtigung der Schlafqualität.^{cxviii} Nach unseren Ergebnissen nimmt die tägliche Nutzungszeit bei Auftreten von Nebenwirkungen deutlich und signifikant ab:

- Rhinitis (nicht vorhanden: 6 Std./nocte - vorhanden: 3,7 Std./nocte),
- Mundtrockenheit (nicht vorhanden: 5,6 Std./nocte - vorhanden: 5,0 Std./nocte),
- gastrointestinale Luftinsufflation (nicht vorhanden: 6,1 Std. - vorhanden: 3,4 Std./nocte).

Die Nebenwirkungsrate wird teils als nicht abhängig,^{cix} teils als abhängig von der Höhe des CPAP-Wertes beschrieben.^{cxiii} Wir sehen keine Abhängigkeit von der Höhe des Druckes.

Auch die Compliance ist nicht abhängig von der notwendigen Höhe des CPAP-Wertes,^{cix} wie auch unsere Zahlen zeigen. Zusammenfassend ist die Compliance der CPAP-Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms hoch, wenn die Therapienotwendigkeit seitens der Patienten erkannt und akzeptiert wird, die Behandlung sorgfältig und intensiv eingeleitet wird, eine suffiziente Nachbetreuung gewährleistet ist und eventuelle Nebenwirkungen schnell und effektiv behoben oder gemildert werden.

Quellen

ⁱ Peter, J.H., M. Faust, I. Fett, T. Podszus, H. Schneider, K. Weber, P. von Wichert: Die Schlafapnoe. Dtsch Med Wschr 115 (1990) 182-186

ⁱⁱ American Academy of Sleep Medicine Task Force: Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 22 (1999) 667-689

ⁱⁱⁱ Lugaresi, E., C. Coccagna, F. Cirignotta, C. Piana: Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. Sleep 3 (1980) 221-224

-
- ^{iv} American Sleep Disorders Association: EEG Arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 15 (1992) 174-184
- ^v Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM: Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C, Dement WE (Hrsg.): *Sleep apnea syndromes*. Alan R Viss, 1978, New York
- ^{vi} Guilleminault; C., F.L. Elridge, W.C. Dement: Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 181 (1973) 856-858
- ^{vii} Young, T., M. Palta, J. Dempsey, J. Skatrud, S. Weber, S. Badr: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med* 328 (1993) 1230-1235
- ^{viii} Penzel T, Hajak G, Hoffmann RM, Lund R, Podszus T, Pollmächer T, Schäfer T, Schulz H, Sonnenschein W, Spiewg I: Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor. *Z EEG EMG* 1993; 24: 65-70
- ^{ix} Ayappa, I., R. Norman, A. Krieger, A. Rosen, R. O'Maley, D. Rapoport: Non-invasive detection of respiratory effort-related arousals (RERAs) by a nasal cannula/pressure transducer system. *Sleep* 2000; 6: 763 - 771
- ^x Farré R, Rigau J, Montserrat JM, Ballester E, Navajas: D Relevance of linearizing nasal prongs for assessing hypopneas and flow limitation during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 494-497
- ^{xi} Redline RS, Tosteson T, Tishler PV, Carskadon MA, Milliman RP: Studies in the genetics of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 440-444
- ^{xii} Brown EG, Bradley TD, Phillipson EA, Zamel N, Hoffstein V: Pharyngeal compliance in snoring subjects with and without obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 211-215
- ^{xiii} Rodenstein DO, Doms G, Thomas Y, Liistro G, Stanescu DC, Culée C, Aubert-Tulkens G: Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers and patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 1990; 45: 722-727
- ^{xiv} Morrison DL, Launois SH, Isono S, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE: Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 606-611
- ^{xv} Schwab RJ, Gefter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pack AI: Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1385-1400
- ^{xvi} Sforza E, Bacon W, Weiss T, Thibault A, Petiau C, Krieger J: Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 347-352
- ^{xvii} Edström L, Larsson H, Larsson L: Neurogenic effects of the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnea: a muscle biopsy study. *J Neurol Neurosurg Psych* 1992; 55: 916-920
- ^{xviii} Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP: Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992; 89: 1571-1579

-
- ^{xix} Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM: Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 462-466
- ^{xx} Cistulli PA, Grunstein RR, Sullivan CE: Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 530-532
- ^{xxi} Malhotra, G. Pillar, R. B. Fogel, J. Beauregard, J. K. Edwards, D. I. Slamowitz, St. A. Shea, and D. P. White: Genioglossal but not palatal muscle activity relates closely to pharyngeal pressure. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 162. pp 1058 – 1062
- ^{xxii} Sériès F, Simeneau J, St. Pierre S, Marc I: Characteristics of the genioglossus and musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1870-1874
- ^{xxiii} Mortimore I, Douglas NJ: Palatal muscle EMG response to negative pressure in awake sleep apneic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 867-873
- ^{xxiv} Sériès F, Coté C, St. Pierre S: Dysfunctional mechanical coupling of upper airway tissues in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 155: 1551-1555
- ^{xxv} Horner RL. Motor control of the pharyngeal musculature and implications for the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996; 19: 827-853
- ^{xxvi} Larsson H, Carlsson-Nordlander B, Lindblad LE, Norbäck O, Svanborg E: Temperature thresholds in the oropharynx in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Amer Rev Respir Dis* 1992; 146: 1246-1249
- ^{xxvii} Friberg D, Gazelius B, Lindblad LE, Nordlander B: Habitual snorers and sleep apnoics have abnormal vascular reactions of the soft palate mucosa on afferent nerve stimulation. *Laryngoscope* 1998; 108: 431-436
- ^{xxviii} Kimoff RJ, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D: Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 250-255
- ^{xxix} Sforza E, Bacon W, Weiss T, Thibault A, Petiau C, Krieger J: Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 347-352
- ^{xxx} H. Siegel, B. C. Sonies, B. Graham, C. McCutchen, K. Hunter, F. Vega-Bermudez, and S. Sato: Obstructive sleep apnoea: A study by simultaneous polysomnography and ultrasonic imaging. *Neurology* 2000; 54: 1850
- ^{xxxi} T. Penzel, M. Möller, H.F. Becker, L. Knaack, J.H. Peter: Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep* 2001; 24: 90-95
- ^{xxxii} Ware JC, McBrayer RH, Scott JA: Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep* 2000 Mar 15;23(2):165-70
- ^{xxxiii} Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M: The Gender Bias in Sleep Apnea Diagnosis: Are Women Missed Because They Have Different Symptoms ? *Arch Int Med* 156: 2445-2451, 1996

-
- ^{xxxiv} Davies CWH, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJO, Stradling JR: Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55: 736 – 740.
- ^{xxxv} Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH.: Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1875-82
- ^{xxxvi} Morrell MJ, Finn L, Kim H, Peppard PE, Badr MS, Young T: Sleep Fragmentation, Awake Blood Pressure and Sleep-Disordered Breathing in a Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 2091-2096
- ^{xxxvii} Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG: Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000, 283: 1829-1836
- ^{xxxviii} Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384
- ^{xxxix} Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK: Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772-776
- ^{xl} Ip MSM, Lam B, Chan LY, Zheng, Tsang LKWT, Fung PWC, Lam WK: Circulating Nitric Oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-2171
- ^{xli} Ziegler, M.G., R. Nelesen, P. Mills, S. Ancoli-Israel, B. Kennedy, J.E. Dimsdale: Sleep Apnea, Norepinephrine-Release Rate, and Daytime Hypertension. *Sleep* 1997; 20: 224-231
- ^{xlii} Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK: Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 1998;32:1039-43
- ^{xliii} Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, Blaschke TF.: Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:187-91
- ^{xliv} Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK: Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;100:136-7
- ^{xlv} Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecule expression and production of reactive oxygen species in leucocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-939
- ^{xlvi} T.E. Wessendorf, A.F. Thilman, Y.-M. Wang, A. Schreiber, N. Konietzko, H. Teschler: Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2039-2042
- ^{xlvii} Sanner, B.M., M. Konermann, M. Tepel, J. Groetz, C. Mummenhoff, W. Zidek: Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648 - 652
- ^{xlviii} Kales A, Bixler E, Cadieux R, Schneck D, Shaw L, Locke T, Vela Buena A, Soldatos C:

Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2:1005-1008.

^{xlix} Lavie P, Ben Yosef R, Rubin A: Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373-376

^l Fletcher E: The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 1995; 98: 118-128

^{li} Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676

^{lii} Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-682

^{liii} Moore T, Franklin K, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K: Sleep disordered breathing in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597-1602

^{liv} Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S: Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81 – 86

^{lv} Hung J, Whitford E, Parsons R, Hillman D: Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264

^{lvi} Palomaki H: Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991; 22:1021-1025

^{lvii} Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-407

^{lviii} Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB: Obstructive sleep apnea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000;108 (Suppl 4a):120S-125S

^{lix} Kamba, M., Y. Suto, Y. Ohta, Y. Inoue, E. Matsuda: Cerebral Metabolism in Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 296-298

^{lx} Colt, H.G., H. Haas, G.B. Rich: Hypoxemia vs. sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in OSA. *Chest* 100 (1991) 1542-1548.

^{lxi} Barbé, F., J. Pericás, A. Munoz, L. Findley, J.M. Anto, A.G.N. Agustí: Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 158 (1998) 18-22

^{lxii} Langwieder, K., A. Spörner, W.Hell: Struktur der Unfälle mit Getöteten auf Autobahnen im Freistaat Bayern im Jahr 1991. HUK-Verband 1994

^{lxiii} Cassel W, Ploch T, Peter JH, von Wichert P: Beeinträchtigte Fahrtüchtigkeit durch Schlafapnoe. Kongreßbericht Deutsche Gesellschaft für Verkehrsmedizin e.V. 1993; 89: 215-217

^{lxiv} Terán-Santos, J., A. Jiménez-Gómez, J. Cordero-Guevara: The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *New Engl J Med* 340 (1999) 847-851

^{lxv} Findley, L.J., M.E. Unverzagt, P.M. Suratt: Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 138 (1988) 337-340

-
- ^{lxvi} Young, T., J. Blustein, L. Finn, M. Palta: Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 20 (1997) 608-613
- ^{lxvii} Rühle, K.H., G. Mayer und die Arbeitsgruppe Apnoe der DGSM sowie die SNAK der DGP: Empfehlungen zur Begutachtung von Schlaf-Wachstörungen und Tagesschläfrigkeit. *Somnologie* 1998; 2: 89-95
- ^{lxviii} Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S: The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the sleep heart health study. *Sleep* 2001; 24: 96-105
- ^{lxix} Le Bon, O., G. Hoffmann, J. Tecco, L. Staner, A. Nosedà, I. Pelc, P. Linkowski: Mild to moderate sleep respiratory events - One negative night may not be enough. *Chest* 2000; 118: 353 - 359
- ^{lxx} Hein H, Behnke G, Jörres RA, Magnussen H: The therapeutic effect of theophylline in mild obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Eur J Clin res* 2000; 5: 391-399
- ^{lxxi} Johns, M.W.: A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale. *Sleep* 14 (1991) 540-545
- ^{lxxii} Wilhelm, B., K.-H. Rühle, D. Widmaier, H. Lüdtkke, H. Wilhelm: Objektivierung von Schweregrad und Therapieerfolg beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom mit dem pupillographischen Schläfrigkeitstest. *Somnologie* 2 (1998) 51-57
- ^{lxxiii} Carskadon, M., W.C. Dement, M.M. Mitler, R. Roth, P.R. Westbrook, S. Keenan: Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep* 9 (1986) 519-524
- ^{lxxiv} Sangal, R., L. Thomas, M. Mitler: Disorders of excessive sleepiness: treatment improves ability to stay awake but does not reduce sleepiness. *Chest* 102 (1992) 699-703
- ^{lxxv} Weeß, H.-G., C. Sauter, P. Geisler, W. Böhning, B. Wilhelm, M. Rotte, C. Gresele, C. Schneider, H. Schulz, R. Lund, R. Steinberg: Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit - Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. *Somnologie* 4 (2000) 20-38
- ^{lxxvi} Sullivan, C.E., M. Berthon-Jones, F.G. Issa, L. Eves: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1 (1981) 862-865
- ^{lxxvii} Bureau, MP., F. Series: Comparison of two in-laboratory titration methods to determine effective pressure levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000; 55: 741 - 745
- ^{lxxviii} Hudgel DW, Fung C: A long-term randomized, cross-over comparison of auto-titrating and standard nasal continuous airway pressure. *SLEEP* 2000, Vol 23, 645 – 648
- ^{lxxix} Randerath WJ, Schraeder O, Galetke W, Feldmeyer F, Rühle KH: Autoadjusting CPAP therapy based on impedance. Efficacy, compliance and acceptance. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 652-657
- ^{lxxx} Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ: Randomized Placebo-controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Am J Respr Crit Care Med*, 2001; 163: 344-348

-
- ^{lxxxix} Veale D; Chailleux E; Hoorelbeke-Ramon A; Reybet-Degas O; Humeau-Chapuis MP; Alluin-Aigouy F; Fleury B; Jonquet O; Michard P: Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique. *Eur Respir J* 2000;15: 326-31
- ^{lxxxix} Sin DD; Logan AG; Fitzgerald FS; Liu PP; Bradley TD: Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6
- ^{lxxxiii} George, C.F.P., A.C. Boudreau, A. Smiley: Effects of nasal CPAP on simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 52 (1997) 648-653
- ^{lxxxiv} Hack, M., R. Davies, R. Mullins, S. Choi, S. Ramdassingh-Dow, J. Jenkinson, J. Stradling: Randomised prospective parallel trial of therapeutic vs. subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000;55: 224-231
- ^{lxxxv} Krieger, J., N. Meslier, T. Lebrun, L. Levy, F. Phillip-Joet, J.-C. Saily, J.-L. Racineux: Accidents in obstructive sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 112 (1997) 1561-1566
- ^{lxxxvi} Findley L; Smith C; Hooper J; Dineen M; Suratt PM: Treatment with nasal CPAP decreases automobile accidents in patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;16: 857-9
- ^{lxxxvii} Schmidt-Nowara, W., A. Lowe, L. Wiegand, R. Cartwright, F. Perez-Guerra, S. Menn: Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 18 (1995) 501-510
- ^{lxxxviii} Ferguson, K.A., T. Ono, A.A. Lowe, S. Al-Majed, L.L. Love, J.A. Fleetham: A short term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea *Thorax* 1997; 52: 362-368
- ^{lxxxix} Kato J, Isono S, Tanaka A, Watanabe T, Araki D, Tanzawa H, Nishino T: Dose-dependent effects of mandibular advancement on pharyngeal mechanics and nocturnal oxygenation in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2000;117:1065-1072
- ^{xc} Metha A, Quian J, Petocz P, Darendeliler MA, Cistulli PA: A randomized, controlled study of a mandubular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Amer J Respir Crit care Med* 2001; 163: 1457-1461
- ^{xc} Hein, H., H. Magnussen: Wie steht es um die medikamentöse Therapie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen ? *Somnologie* 2 (1998) 77-88
- ^{xcii} Nakano H, Magalang U, Lee S, Krasney J, Frakas G: Serotonergic modulation of ventilation and upper airway stability in obese Zucker rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1191-1197
- ^{xciii} Ryan CF, Love LL : Unpredictable results of laser assisted uvulopalatoplasty in the treatment of obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000;55:399-404
- ^{xciv} Walker-Engström, M.-L., B. Wilhelmsson, A. Tegelberg, E. Dimenas, I. Ringqvist: Quality of life assessment of treatment with dental appliance or UPPP in patients with mild to

moderate obstructive sleep apnoea. A prospective randomized 1-year follow-up study. *J Sleep Res* 2000; 9: 303 - 308

^{xcv} B. Tucker Woodson MD (presenter); Tod C Huntley MD; Samuel A Mickelson MD; Lionel M Nelson MD: A Multi-institutional Study of Tongue Somnoplasty for OSA. (Abstract über www.somnoplasty.com)

^{xcvi} Powell NB, Riley RW, Guilleminault C: Radiofrequency Tongue Base Reduction in Sleep Disordered Breathing: A Pilot Study. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 1999; 120: 656-664.

^{xcvii} Hochban, W., U. Brandenburg, J.H. Peter: Surgical treatment of obstructive sleep apnea by maxillomandibular advancement. *Sleep* 17 (1994) 624-629

^{xcviii} Klopfenstein CE; Forster A; Suter PM: Pneumocephalus. A complication of continuous positive airway pressure after trauma. *Chest* 1980;78: 656-7

^{xcix} Jarjour NN; Wilson P: Pneumocephalus associated with nasal continuous positive airway pressure in a patient with sleep apnea syndrome. *Chest*. 1990; 98:1041

^c Young AE; Nevin M: Tension pneumocephalus following mask CPAP. *Intensive Care Med* 1994;20: 83

^{ci} Kramer NR; Fine MD; McRae RG; Millman RP: Unusual complication of nasal CPAP: subcutaneous emphysema following facial trauma. *Sleep* 1997;20:895-7

^{cii} Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu P. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 377-383

^{ciii} Heindl S; Dodt C; Krahwinkel M; Hasenfuss G; Andreas S: Short term effect of continuous positive airway pressure on muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Heart* 2001;85:185-90

^{civ} Sin DD; Logan AG; Fitzgerald FS; Liu PP; Bradley TD: Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000;102: 61-6

^{cv} Hein H, Magnussen H: Die nCPAP-Therapie beeinflusst nicht die Atemmechanik von Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen. *Pneumologie* 2000; 54: 335-337

^{cvi} Haworth CS; Dodd ME; Atkins M; Woodcock AA; Webb AK: Pneumothorax in adults with cystic fibrosis dependent on nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV): a management dilemma. *Thorax* 2000;55: 620-2

^{cvi} Hein H, Magnussen H: Ein Vergleich verschiedener CO₂-Auslaßsysteme. *Somnologie* 2000; 4: 166-169

^{cvi} Kribbs, N.B., A.L. Pack, L.R. Kline, P.L. Smith, A.R. Schwartz, N.M. Schubert, S. Redline, J.N. Henry, J.E. Getsy, D.F. Dinges: Objective measurement of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147, 887-895 (1993)

^{cix} Pepin, J., P. Leger, D. Veale, B. Langevin, D. Robert, P. Lévy: Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. *Chest* 107, 375-381 (1995)

-
- ^{cx} Meslier, N., T. Lebrun, V. Grillier-Lanoir, N. Rolland, C. Henderick, J.-C. Saily, J.-L. Racineux : A french survey of 3225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur. Resp. J.* *12*, 185-192 (1998)
- ^{cxⁱ} McArdle N., G. Devereux, H. Heidarnejad, H.M. Engleman, T.W. Mackay, N.J. Douglas: Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *159*, 1108-1114 (1999)
- ^{cxⁱⁱ} Hollandt, J., S. Kuhl, R. Siegert: Therapie mit nasalem CPAP bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe Syndrom. *Laryngo-Rhino-Otol.* *76*, 550-553 (1997)
- ^{cxⁱⁱⁱ} Strumpf, D., P. Harrop, J. Dobbin, R. Millman: Massive epistaxis from nasal CPAP therapy. *Chest* *95*, 1141 (1989)
- ^{cx^{iv}} Krieger, J., E. Sforza, C. Petiau, T. Weiss: Simplified diagnostic procedure for obstructive sleep apnoea syndrome: lower subsequent compliance with CPAP. *Eur. Respir. J.* *12*, 776-779 (1998)
- ^{cx^v} Krieger, J., D. Kurtz, C. Petiau, E. Sforza, D. trautmann: Long-term compliance with nCPAP-therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep* *19*, S136- S143 (1996)
- ^{cx^{vi}} Pieters, T., P. Collard, G. Aubert, M. Dury, P. Delguste, D. Rodenstein: Acceptance and long-term compliance with nCPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* *9*, 939-944 (1996)
- ^{cx^{vii}} Hoy, C.J., M. Vennelle, R.N. Kingshott, H.M. Engleman, N.J. Douglas: Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* *159*, 1096-1100 (1999)
- ^{cx^{viii}} Meyer, T., M. Pressman, J. Benditt, F. McCool, R. Millman, R. Natarajan, N. Hill: Air leaking through the mouth during nocturnal nasal ventilation: effect on sleep quality. *Sleep* *20*, 561-569 (1997)
- ^{cx^{ix}} Waldhorn, R., T. Herrick, M. Ngyuen, A. O'Donnell, J. Sodero, S. Potolicchio: Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest* *97*, 33-38 (1990)
- ^{cx^x} Rauscher, H., W. Popp, T. Wanke, H. Zwick: Acceptance for CPAP therapy for sleep apnea. *Chest* *100*, 1019-1023 (1991)
- ^{cx^{xi}} Engleman, H., S. Martin, N. Douglas: Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* *49*, 263-266 (1994)
- ^{cx^{xii}} Hoffstein, V., S. Viner, S. Mateika, J. Conway: Treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous airway pressure. Patient compliance, perception of benefits, and side effects. *Am. Rev. Respir. Dis.* *145*, 841-845 (1992)
- ^{cx^{xiii}} Lojander, J., P. Brander, K. Ämmälä: Nasopharyngeal symptoms and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol.* *119*, 497-502 (1999)
- ^{cx^{xiv}} Alvarez-Sala, R., I. Garcia, F. Garcia, J. Moriche, C. Prados, S. Diaz, C. Villasante, J. Alvarez-Sala, J. Villamor: Nasal CPAP during wakefulness increases intraocular pressure in

glaucoma. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 49, 394-395 (1994)

^{cxv} Strumpf, D., P. Harrop, J. Dobbin, R. Millman: Massive epistaxis from nasal CPAP therapy. *Chest* 95, 1141 (1989)