

Aus dem Lehrstuhl für
Psychiatrie und Psychotherapie
der Medizinischen Fakultät der Universität Regensburg

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Rainer Rupprecht

*Langzeitcompliance von Patienten
mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom
unter Therapie mit nCPAP*

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Maria Betschart

2012

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Rainer Rupprecht

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Arzt

Tag der mündlichen Prüfung: 07. November 2012

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	17
2. Theoretischer Teil	19
2.1. Obstruktives Schlafapnoesyndrom	19
2.1.1. Definitionen	19
2.1.2. Ätiologie und klinische Merkmale	20
2.1.3. Diagnostik	24
2.1.4. Therapie	26
2.2. Compliance, primäre und sekundäre Akzeptanz	31
2.3. Tagesschläfrigkeit und Vigilanz	35
2.3.1. Definitionen	35
2.3.2. Diagnostik	37
3. Fragestellung und Zielsetzung	43
4. Patienten und Methoden	47
4.1. Patientenkollektiv und Studienbeschreibung	47
4.1.1. Patientenkollektiv	47
4.1.2. Ablauf der Studie	48
4.2. Erfassung und Definition der Compliance	49
4.3. Erfassung der Kontrolltermine	51
4.4. Erfassung von Tagesmüdigkeit und Vigilanz	51
4.4.1. Epworth Sleepiness Scale	52
4.4.2. Vigilanztest nach Quatember und Maly	52
4.5. Erfassung von Blutdruck, Antihypertensiva und Gewicht	53
4.5.1. Erfassung des Blutdrucks	53
4.5.2. Erfassung der Antihypertensiva	54
4.5.3. Erfassung des Gewichts	54

Inhaltsverzeichnis

4.6. Kollektive	54
4.7. Angaben zur Statistik	59
4.7.1. Deskriptive Datenerhebung	59
4.7.2. Inferentielle Statistik	59
4.8. Ethik	60
5. Ergebnisse	61
5.1. Patientenkollektiv (T0)	61
5.1.1. Demographische Variablen	61
5.1.2. Klinische Variablen	63
5.2. Rücklauf	70
5.3. Therapie-/Krankheitsverlauf	73
5.3.1. Patienten „lost to follow up“	73
5.3.2. Kontrolltermine	74
5.3.3. Therapieverfolger/-abbrecher	79
5.3.4. Verstorbene Patienten	84
5.3.5. Schlaganfälle	86
5.4. Patientenkollektiv (T20)	86
5.4.1. Beschreibung der untersuchten Stichprobe	86
5.4.2. Vergleich zwischen Therapieverfolgern und -abbrechern	87
5.4.3. Stationäre Patienten	103
6. Diskussion	105
6.1. Patientenkollektiv und Methoden	105
6.1.1. Patientenkollektiv	105
6.1.2. Methoden	109
6.2. Compliance	109
6.2.1. Methodik	109
6.2.2. Ergebnisse	110
6.3. Vigilanz	117
6.3.1. Epworth Sleepiness Scale	117
6.3.2. Vigilanztest nach Quatember und Maly	120
6.3.3. Zusammenhang zwischen Epworth Sleepiness Scale und Vigilanz- test nach Quatember und Maly	123
6.4. Blutdruck und Gewicht	124
6.4.1. Blutdruck	124

Inhaltsverzeichnis

6.4.2. Gewicht	129
7. Zusammenfassung	131
8. Abstract	133
Literaturverzeichnis	135
A. Anhang	153
A.1. Fragebögen	153
A.2. Lebenslauf	159
A.3. Danksagung	161

Abbildungsverzeichnis

2.1. Atemfluss und Thoraxexkursion als Ausdruck der Atemanstrengung bei verschiedenen Hypopnoe- und Apnoetypen	20
2.2. Ausgleich der Kräfte	21
2.3. Entstehung der Arousals	22
2.4. Mechanismus der nCPAP-Therapie	29
2.5. Vigilanztest nach Quatember und Maly	41
5.1. Bildungsgrad zum Zeitpunkt T0	62
5.2. Familienstatus zum Zeitpunkt T0	62
5.3. Klassifizierung der Blutdruckwerte zum Zeitpunkt T0	64
5.4. Anzahl an Substanzklassen von Antihypertensiva zum Zeitpunkt T0	65
5.5. BMI-Werte zum Zeitpunkt T0	66
5.6. CPAP-Druck zum Zeitpunkt T0	68
5.7. AHI-Werte zum Zeitpunkt T0	69
5.8. Übersicht über den Therapieverlauf der 112 Patienten	71
5.9. Rücklauf der 88 Patienten	72
5.10. Patienten „lost to follow up“	73
5.11. Anzahl an vergangenen Monaten bis zum ersten Kontrolltermin	74
5.12. Wahrgenommene Kontrolltermine während des Therapieverlaufs	75
5.13. Entwicklung des nCPAP-Druckes von Kontrolle zu Kontrolle	76
5.14. Entwicklung des mittleren nCPAP-Druckes von Kontrolle zu Kontrolle	77
5.15. Entwicklung des Gewichts von Kontrolle zu Kontrolle	78
5.16. Entwicklung des mittleren Gewichts von Kontrolle zu Kontrolle	78
5.17. Therapieverlauf der CPAP-Nutzer	79
5.18. Nebenwirkungen der Therapieverfolger und -abbrecher zum Zeitpunkt T20	81
5.19. Verstorbene Patienten (Todesfälle nach Therapiebeginn)	85
5.20. Bildungsgrad der Therapieverfolger und -abbrecher zum Zeitpunkt T0	89
5.21. Auswertung der Vigilanztests der Therapieverfolger und -abbrecher	90

Abbildungsverzeichnis

5.22. Auswertung der ESS der Therapieverfolger und -abbrecher	91
5.23. Korrelation zwischen den ESS-Werten und der Auswertung des Vigilanz- tests nach Quatember und Maly nach Bewertungspunkten	93
5.24. Mittlerer BMI-Wert von Männern und Frauen zum Zeitpunkt T0 und T20 im Vergleich zu den populationsbasierenden Percentilen der BMI-Werte aus der Normalbevölkerung	99
5.25. Objektive Nutzungsdauer im Vergleich zur subjektiven Nutzungsdauer .	102
5.26. Objektive Nutzungsdauer im Vergleich zur subjektiven Schlafdauer . . .	102
5.27. Anzahl an Monaten nach dem letzten Kontrolltermin der stationären Pa- tienten	104
A.1. Epworth Sleepiness Scale	155
A.2. Fragebogen Befragung CPAP-Patienten (Seite 1)	156
A.3. Fragebogen Befragung CPAP-Patienten (Seite 2)	157

Tabellenverzeichnis

4.1. Orientierungspunkte zur Bewertung des Vigilanztests nach Geisler und Crönlein, 1999	52
4.2. Definitionen und Klassifikation der Blutdruckwerte (mmHg)	53
4.3. Internationale Klassifikation für Unter-, Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen entsprechend der BMI-Werte	55
4.4. Definition der Kollektive (1-10)	56
4.5. Definition der Kollektive (11-20)	57
4.6. Definition der Kollektive (21-25)	58
5.1. Übersicht zur Klassifizierung der Blutdruckwerte zum Zeitpunkt T0 . . .	63
5.2. Übersicht zur Klassifizierung der BMI-Werte zum Zeitpunkt T0	67
5.3. Verlauf der 21 Patienten ohne erste Kontrolle	75
5.4. Nebenwirkungen der nCPAP-Therapie	80
5.5. Gründe für die Aufgabe der nCPAP-Therapie	83
5.6. Vergleich der verstorbenen und überlebenden Patienten	84
5.7. Todesursachen der 9 Patienten mit bekanntem Therapieverlauf	85
5.8. Vergleich der Patienten mit bekannter und unbekannter Therapiezeit . .	87
5.9. Vergleich der demographischen und klinischen Variablen zwischen Therapieverfolgern und -abbrechern zum Zeitpunkt T0	88
5.10. Familienstatus bei Therapieverfolgern und -abbrechern zum Zeitpunkt T0	88
5.11. Vergleich der Werte des Vigilanztests zwischen Therapieverfolgern und -abbrechern	90
5.12. Zusammenfassung der Verteilung der ESS-Werte zum Zeitpunkt T20 . .	92
5.13. Vergleich der subjektiven Einschätzung zwischen Therapieverfolgern und -abbrechern	94
5.14. Übersicht Blutdruck zum Zeitpunkt T0 und T20	95
5.15. Übersicht normo- und hypertone Patienten und Medikamente zum Zeitpunkt T0	95

Tabellenverzeichnis

5.16. Übersicht normo- und hypertone Patienten und Medikamente zum Zeitpunkt T20	96
5.17. Blutdruck der complianten Patienten ohne Medikamentensteigerung . . .	97
5.18. Blutdruck der complianten Patienten mit anfänglichem Hypertonus ohne Medikamentensteigerung	97
5.19. Übersicht über Patienten mit Diabetes mellitus Typ II	99
5.20. Übersicht über die 4 Patienten mit subjektiv niedrigerer Nutzungs- als Schlafdauer	101
6.1. Response in Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Compliance . .	108
6.2. Übersicht zu Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Adhärenz/ Compliance (1)	113
6.3. Übersicht zu Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Adhärenz/ Compliance (2)	114
6.4. Übersicht zu Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Adhärenz/ Compliance (3)	115
6.5. Übersicht zu Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Adhärenz/ Compliance (4)	116

1. Einleitung

Das obstruktive Schlafapnoe Syndrom (OSAS) ist ein häufiges Beschwerdebild. Ungefähr 1.9% der Bevölkerung leiden daran. Im mittleren Lebensalter (zwischen 30 und 60 Jahren) sind es sogar 3% aller Menschen (Hein, 2004).

Die Krankheit ist mit verschiedenen somatischen, kognitiven und psychischen Symptomen und Folgeerkrankungen assoziiert. Patienten mit OSAS leiden häufiger an Arteriosklerose, kardialen Arrhythmien und Bluthochdruck. OSAS geht deshalb mit einem erhöhten Risiko einher, aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen früher zu sterben (Bloch and Russi, 1997). Patienten sind in ihrer Lebensqualität meist stark eingeschränkt. Sie klagen über massive Müdigkeit und Schläfrigkeit, Potenz- und Beziehungsprobleme, Gedächtnisverlust und Depressionen (Veale et al., 2002). Durch die erhöhte Tagesmüdigkeit ergibt sich ein zwischen zwei und sieben Mal höheres Risiko für Verkehrsunfälle (Orth et al., 2002).

Therapie der Wahl ist nasale Überdruckbeatmung (nCPAP). Die Therapie wird zwar als sehr effektiv gewertet, ist aber auf die kontinuierliche Mitarbeit der Patienten angewiesen. Bisher liegen wenige Studien vor, die die Compliance der Patienten im Langzeitverlauf über mehr als 5 Jahre untersuchen. Aus diesem Grund ist das Ziel dieser Studie auf folgende Fragen Antworten zu finden:

- Benutzen nCPAP-Patienten ihr Gerät nach 15 - 20 Jahren noch?
- Welche Faktoren führen zur Therapieverfolgung bzw. zum -abbruch?
- Wie unterscheiden sich Therapieverfolger von -abbrechern?
- Wieviele der vor 15 - 20 Jahren mit nCPAP eingestellten Patienten leben noch?
- Wie hat sich der Blutdruck und das Gewicht der Patienten seit Einstellung der CPAP-Therapie verändert?
- Welche Komorbiditäten bestehen? Wie leistungsstark und tagesmüde fühlen sie sich heute?

1. Einleitung

Bisher gibt es außerdem nur wenige Studien, die die Patienten nach Therapieabbruch nochmals polysomnographisch überprüfen, um festzustellen, ob der Abbruch aus medizinischer Sicht gerechtfertigt ist oder ob es an der Mitarbeit der Patienten mangelt. Deshalb ist es ein weiteres Ziel dieser Langzeitstudie die Therapieabbrecher zu eruiieren und sie noch einmal eine Nacht im Schlaflabor zu testen.

In einer vorhergehenden Promotion im Schlaflabor Regensburg untersuchte Engelke (2010) die Compliance der Patienten, die 1994-1996 mit der nCPAP-Therapie eingestellt worden waren, deckte also einen Zeitraum von ca. 15 Jahren ab. Es ist nun interessant an diese Arbeit anzuknüpfen und die Compliance über eine Dauer von 20 Jahren zu erforschen. Im Rahmen dieser Studie wurden die Patienten, die zwischen 1989 und 1993 im Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg auf die nCPAP-Therapie eingestellt worden waren, kontaktiert und wenn möglich ambulant oder auch stationär im Bezirksklinikum untersucht und befragt.

2. Theoretischer Teil

2.1. Obstruktives Schlafapnoesyndrom

2.1.1. Definitionen

Laut der American Association of Sleep Medicine ist eine Apnoe definiert als eine ≥ 10 Sekunden andauernde Unterbrechung des Atemflusses über Nase und Mund während des Schlafens. Zusätzlich zu den Apnoen können auch Hypopnoen auftreten, die als eine Reduktion des Atemflusses von mehr als 50% über 10 Sekunden beschrieben werden (AASM, 2005). Aus den beiden Werten lässt sich der Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) errechnen. Der AHI ist definiert als die Anzahl an Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit und ein wichtiger Parameter für die Beurteilung des Schweregrades des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) (Ruehland et al., 2009).

Es gibt zentrale und obstruktive Apnoen, wobei eine zentrale Apnoe aufgrund einer Störung der Hirnfunktion bzw. des Atemantriebs entsteht. Dabei kommt es zum kompletten Stillstand der Atembewegungen. Bei der zentralen Apnoe sind im Unterschied zur obstruktiven Apnoe die oberen Atemwege frei durchgängig. Bei der obstruktiven Apnoe kommt es zum Kollabieren der oberen Atemwege und dadurch zur Obstruktion trotz persistierender Atemarbeit von Thorax und Abdomen. Gemischte Apnoen beginnen als zentrale und enden als obstruktive Apnoe (Guilleminault et al., 1976; Hader et al., 2004). Zur visuellen Darstellung der verschiedenen Apnoen dient Abbildung 2.1.

Ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) wird diagnostiziert, wenn mehr als fünf obstruktive Apnoen pro Stunde Schlaf auftreten, die jeweils mehr als zehn Sekunden andauern. Zusätzlich muss eines oder mehrere folgender Kriterien vorliegen: häufiges Erwachen aus dem Schlaf aufgrund von Apnoen, Bradytachykardie und arterielle Sauerstoffsättigung in Verbindung mit den Apnoen (AASM, 2005; Hader et al., 2004). Die Patienten leiden meist unter Tagesmüdigkeit oder auch Insomnie, wobei es auch Pati-

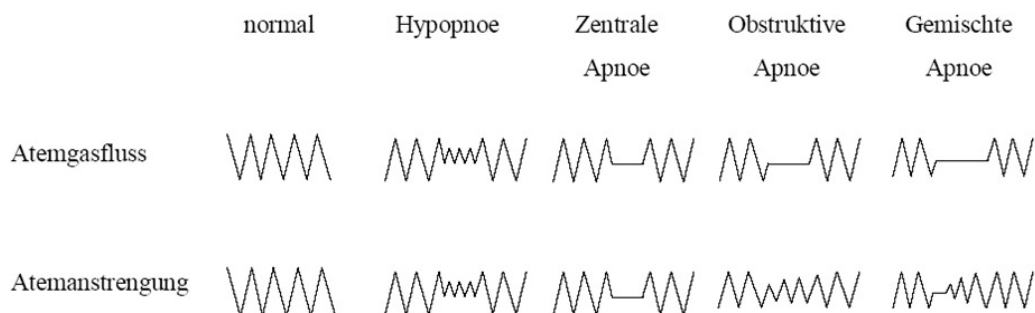


Abbildung 2.1.: Atemfluss und Thoraxexkursion als Ausdruck der Atemanstrengung bei verschiedenen Hypopnoe- und Apnoetypen aus Hader et al. (2004).

enten gibt, die nichts von der Erkrankung bemerken und von anderen Menschen darauf aufmerksam gemacht werden.

2.1.2. Ätiologie und klinische Merkmale

2.1.2.1. Ätiologie

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom ist charakterisiert durch immer wiederkehrenden Phasen einer Obstruktion der oberen Atemwege während des Schlafes. Die Obstruktionen kommen durch das Kollabieren der oberen Atemwege zustande und führen zu einer markanten Reduktion (Hypopnoe) oder totalen Abwesenheit (Apnoe) des Luftstroms durch Nase und Mund (Deegan and McNicholas, 1995).

Am Anfang eines Apnoe-Ereignisses nimmt der Tonus der oropharyngealen Muskula-

2. Theoretischer Teil

tur kontinuierlich ab und zwar so lange, bis der kritische Verschlussdruck unterschritten wird und es während der Inspiration zum vollständigen Kollabieren des Pharynx kommt (Remmers et al., 1978; Randerath and Galetke, 2006). Während der Apnoe sinkt der PO_2 kontinuierlich ab, während der PCO_2 ansteigt. Währenddessen steigt die Atemarbeit stetig an, wobei ein zunehmender Anstieg chemischer Stimuli die Inspiration fördert. Hierbei werden sowohl inspiratorische Muskeln als auch der M. genioglossus aktiviert (White, 1995; Remmers et al., 1978). Das eigentliche Ende der Apnoe, getriggert durch asphyktische Stimuli, kann jedoch erst durch erneute Tonisierung der Muskulatur stattfinden, unabhängig davon, ob das Apnoe-Ereignis mit oder ohne EEG-Arousal einhergegangen ist (Randerath and Galetke, 2006) (siehe auch Abbildung 2.2).

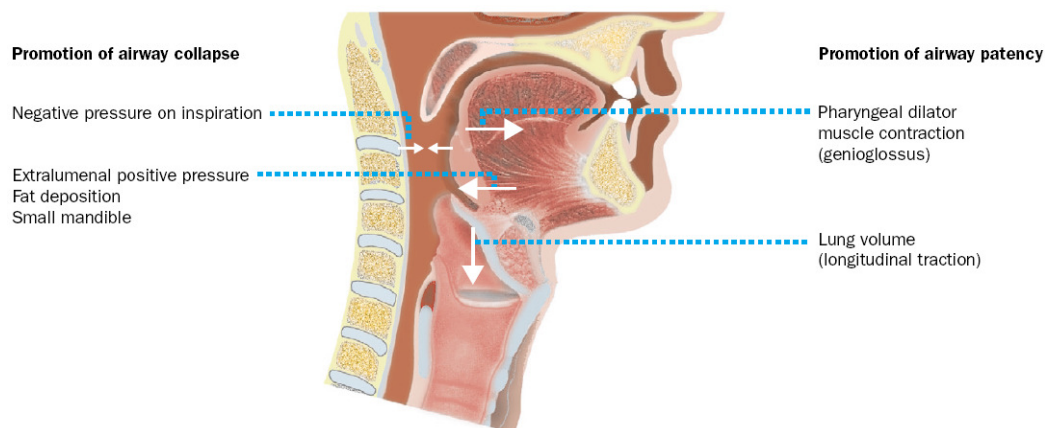


Abbildung 2.2.: Ausgleich der Kräfte aus Malhotra and White (2002).

Inspiratorischer negativer Druck und extraluminale positiver Druck lösen den pharyngealen Kollaps aus (links dargestellt). Die Muskulatur der oberen Atemwege und ein zunehmendes Lungenvolumen halten die pharyngeale Durchgängigkeit aufrecht (rechts dargestellt).

2. Theoretischer Teil

Die Abbildung 2.3 präsentiert schematisch die Kette an Ereignissen, die bei obstruktiver Schlafapnoe zu den Arousals führt und deren möglicher modulierender Faktoren. Es wird angenommen, dass der Stimulus für ein respiratorisch bedingtes Arousal ein zunehmender respiratorischer Arbeitsaufwand (erhöhter intrathorakaler negativer Druck) ist. Im Falle der obstruktiven Schlafapnoe ist dieser dabei typischerweise mit Hypoxämie oder Hyperkapnie assoziiert. Diese Stimuli fördern neuronal zusätzlich den respiratorischen Antrieb und die dilatatorisch wirkende Muskulatur der oberen Atemwege. Normalerweise kann eine Apnoe oder Hypopnoe nur durch das Aufwachen aus dem Schlaf beendet werden (Saboisky et al., 2010).

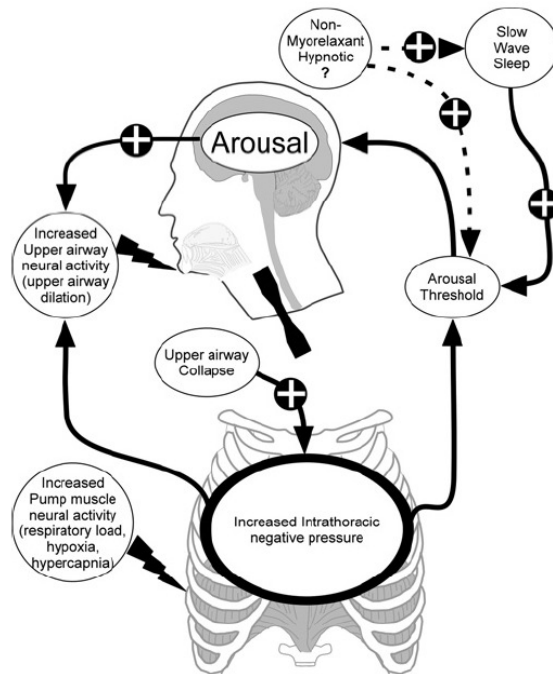


Abbildung 2.3.: Entstehung der Arousals aus Saboisky et al. (2010).

Die Folgen der Arousals sind eine Fragmentierung des Schlafes und eine verminderte Menge an „slow wave sleep“ (SWS) und „rapid-eye-movement sleep“ (REM-Schlaf). Dadurch erklärt sich auch die daraus entstehende Tagesmüdigkeit der betroffenen Patienten, die aber oft nichts von den Unterbrechungen während ihres Schlafes bemerken

(Deegan and McNicholas, 1995). Als obstruktive Apnoe wird eine Atempause von ≥ 10 Sekunden mit fortlaufender Atemanstrengung definiert (Somers et al., 2008). Die Apnoen können von einigen Sekunden bis Minuten dauern - normalerweise 20 bis 30 Sekunden (AASM, 2005). Es wurden aber auch schon Apnoen von über 2 Minuten Länge beobachtet.

Risikofaktoren für die Erkrankung an einem OSAS sind Übergewicht, anatomisch bedingte Engstellung der oberen Atemwege (kraniofaziale Besonderheiten), höheres Lebensalter und männliches Geschlecht. Weitere Faktoren sind Rauchen und eine muskuläre Insuffizienz bzw. eine durch Medikamente/Drogen oder Alkohol bedingte Muskelrelaxation (McNicholas, 2008; Young et al., 2002; Deegan and McNicholas, 1995). Wobei laut Oliven et al. (2008) die Anatomie der oberen Atemwege in der Prävalenz des OSAS in der Allgemeinbevölkerung nur einen kleinen Teil erklärt. Zu den vorher genannten Risikofaktoren kommt zudem auch eine familiäre Häufung (Deegan and McNicholas, 1995). Auf die genetische Komponente können laut (McNicholas, 2008) ca. 35% der Variabilität des OSAS zurückgeführt werden.

2.1.2.2. Klinische Merkmale

Kardinalsymptom der obstruktiven Schlafapnoe ist ein nicht erholsamer Schlaf und Tagesschläfrigkeit bis hin zum unfreiwilligen Einschlafen. Fremdanamnistisch können Unterbrechung der Atmung und intermittierendes Schnarchen erfragt werden. Patienten selbst bemerken neben der hohen Einschlafneigung untertags häufig einen trockenen Mund und Kopfschmerzen beim Aufstehen, daneben Störungen der Konzentration, der Libido und der Stimmung. Die Tagesschläfrigkeit führt im Verlauf der Erkrankung zu einer verminderten kognitiven Leistungsfähigkeit und erschwert das soziale Leben der Patienten. Somit ist die Lebensqualität durch das OSAS deutlich eingeschränkt (Becker et al., 2009).

Allgemein ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom mit Übergewicht, Diabetes mellitus Typ II, kardiovaskulären Erkrankungen, Depression, verminderter Lebensqualität und Verkehrsunfällen assoziiert (Hader et al., 2004).

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom stellt einen unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Gut gesicherte Zusammenhänge gibt es im Hinblick auf arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Mortalität (Somers et al., 2008; Kasai et al., 2008; Shahar et al., 2001; Valham et al., 2008). Valham

et al. (2008) zeigen auch, dass das obstruktive Schlafapnoesyndrom ein unabhängiger Risikofaktor für einen Myokardinfarkt ist. Für Patienten mit milder Schlafapnoe besteht dabei ein 2,4-fach, für Patienten mit schwerer Schlafapnoe ein 3,6-fach erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt. Erklärbar wird dies, wenn man sich vor Augen hält, dass Apnoen oder Hypopnoen während des Schlafes oft zu einer Hypoxämie, Aktivierung des Sympathikus, akuten pulmonalen und arteriellen Hypertonie und einem verminderten Schlagvolumen führen (Shahar et al., 2001). Ungefähr 50% der OSAS-Patienten leiden an Hypertonie und etwa 30% der Patienten mit Hypertonie sind auch an der obstruktiven Schlafapnoe erkrankt (Somers et al., 2008). Des Weiteren kann das OSAS mit der koronaren Herzkrankheit und mit Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern, ventrikuläre Tachykardie und komplexe Extrasystolie assoziiert werden (Becker et al., 2009). Dabei konnten diese Verknüpfungen sowohl für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe in der Gesamtbevölkerung, als auch für Patienten, die schon kardiovaskulären Erkrankungen hatten, erstellt werden (Punjabi, 2008; Somers et al., 2008).

McNicholas (2008) weist darauf hin, dass das obstruktive Schlafapnoesyndrom zudem unabhängig mit Diabetes mellitus Typ II und dem metabolischen Syndrom in Beziehung steht. Die Erkrankung ist mit einem drei- bis siebenfach erhöhten Risiko für Unfälle im Straßenverkehr assoziiert, was auf die erhöhte Tagesschläfrigkeit und verminderte Vigilanz zurückzuführen ist (McNicholas, 2008).

2.1.3. Diagnostik

Die Diagnose des obstruktiven Schlafapnoesyndroms wird entsprechend der ICSD-2 (International Classification of Sleep Disorders, second edition, 2005) von der American Academy of Sleep Medicine dann gestellt, wenn die schlafbezogene Atmungsstörung durch keine andere Schlafstörung oder durch Medikamente/Drogen erklärbar ist und entweder ein $AHI > 15/h$ oder ein $AHI \geq 5/h$ mit der entsprechenden klinischen Symptomatik einer vermehrten Tagesschläfrigkeit vorliegt (AASM, 2005).

Der Ablauf der Diagnostik gliedert sich in vier Stufen entsprechend dem Stufenschema nach NUB, die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) so festgelegt worden sind (Hein et al., 2001a):

Innerhalb der ersten Stufe werden anamnestisch Tagesmüdigkeit, Atemstillstände und Schnarchen erfragt. Meist sind dabei die jeweiligen Bettpartner sehr hilfreich. Des Wei-

2. Theoretischer Teil

teren wird ein individuelles Risikoprofil des Patienten erstellt, wobei hier vor allem die Frage nach Übergewicht, Bluthochdruck und Alkohol wichtig ist. Zur Objektivierung der Tagesmüdigkeit helfen standardisierte Fragebögen, wie z.B. die ESS (Epworth Sleepiness Scale) oder Vigilanztests, wie z.B. der Vigilanztest nach Quatember und Maly (siehe Kapitel 2.3.2).

Die zweite Stufe beinhaltet die klinische Untersuchung. Hier sollen v.a. Stoffwechselerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Ventilationsstörungen und neurologische sowie psychiatrische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Eventuell kann hier eine weitere apparative oder laborchemische Untersuchung nötig sein (Hader et al., 2004; McNicholas, 2008).

Stufe drei tritt nur dann ein, wenn das OSAS durch Stufe eins und zwei noch nicht zweifelsfrei gesichert werden konnte. Stufe drei kann übersprungen werden, wenn Tagesschläfrigkeit und klare Anamnese für schlafbezogene Atmungsstörungen vorliegen. Dann kann sofort zu Stufe vier übergegangen werden. Für zweifelhafte Fälle haben sich Nicht-Labor-Monitoring-Systeme (NLMS) zur kardio-respiratorischen Analyse als hilfreich erwiesen. Hierbei werden nasaler Flow, Atemgeräusche, O_2 -Sättigung im Blut mittels Pulsoxymeter, Herzfrequenz, Atembewegung des Brustkorbes und des Abdomens sowie Körperlage während des Schlafes zu Hause beim Patienten aufgezeichnet. Das Ergebnis der kardio-respiratorischen Analyse entscheidet dann über die Indikation zur Polysomnographie (Tonelli de Oliveira et al., 2009; Hader et al., 2004).

Stufe vier entspricht der Durchführung des Goldstandards der Diagnose und Differentialdiagnose schlafbezogener Atmungsstörungen - einer Polysomnographie (PSG). Dazu benötigt man ein Minimum an 12 Ableitungen, die eine Elektroenzephalographie (EEG), ein Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG) und Elektrokardiogramm (EKG) beinhalten. Des Weiteren werden die Thorax- und Abdominalexkursionen zur Quantifizierung der Atemanstrengung über ein elastisches Band mit einem Messaufnehmer (z.B. Induktionsplethysmographie), der oronasale Atemfluss über Thermistoren, die O_2 -Sättigung über Pulsoxymetrie und außerdem Körperposition, Lagewechsel und Schnarchgeräusche über ein Larynxmikrofon registriert (Hader et al., 2004; McNicholas, 2008). Der große Vorteil der PSG liegt darin, dass nur durch diese Methode ein Apnoe-Hypopnoe Index unter Miteinberechnung der tatsächlich ermittelten Schlafdauer erstellt werden kann. Ebenso ermöglicht die PSG eine Differenzierung zwischen obstruktiven, zentralen oder gemischten Apnoen (Hein et al., 2001b).

2.1.4. Therapie

2.1.4.1. Historische Entwicklung

Vor 30 Jahren, als Colin E. Sullivan seine revolutionäre Idee der nCPAP-Therapie (nasal Continuous Positive Airway Pressure) vorstellte, gab es für die Behandlung des OSAS nur eine einzige erfolgversprechende Therapiemöglichkeit: die Tracheostomie. Auch hatten die Forscher zum damaligen Zeitpunkt noch nicht herausgefunden, ob es sich bei der obstruktiven Schlafapnoe um einen passiven Kollaps des oberen Luftweges oder eine aktive Kontraktion der Muskulatur während des Schlafes handelte.

1980 machte Sullivan die ersten Versuche zur CPAP-Therapie mit einem modifizierten zweistufigen Staubsaugermotor als Gerät und mit dem Innenteil eines Fahrradhelmes als Kopfteil. Die Masken waren für jeden Patienten individuell angepasst und mussten mit „Silastic Paste“ befestigt werden. Für den Heimgebrauch wurde später dann ein „Vortex blower motor“ benutzt, der ursprünglich als Zahnbohrer entwickelt worden war. Durch die drastische Reduzierung der Atemaussetzer und der konsekutiven Verbesserung der Schlafqualität durch die Überdruckbeatmung erkannte Sullivan, dass es sich bei der obstruktiven Schlafapnoe nicht um eine aktive Kontraktion der Muskeln, sondern um einen passiven Kollaps der oberen Luftwege handelt. 1981 veröffentlichte er seine Erfindung und Entdeckung im „Lancet“ (Sullivan et al., 1981).

Im gleichen Jahr wurde in den USA von Shiro Fujita die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) eingeführt. Die UPPP erfreute sich in den ersten Jahren großer Beliebtheit bis sich nach einiger Zeit durch eine ausreichende Anzahl an Polysomnographien zeigte, dass die Methode zur Verbesserung bzw. Heilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen geringe Effektivität besitzt (Dement, 1998). Bei der UPPP wird je nach Ausmaß des den Rachen verengenden Gewebes eine Resektion der Tonsillae palatinae, des weichen Gaumens, der Uvula, der Tonsilla pharyngealis und des Pharynx vorgenommen.

Ab 1984 wurden die CPAP-Masken der Gruppe um Colin E. Sullivan nicht mehr individuell für jeden Patienten produziert. Es entstanden die ersten CPAP-Geräte in Kleinserie. Im gleichen Jahr wurden auch die ersten Patienten in den USA mit CPAP behandelt (Hannemann, 2000). 1985 gab es bereits über 100 Patienten, die die CPAP-Therapie zu Hause anwendeten (Henke and Piper, 2001). Zu dieser Zeit waren die Geräte allerdings nur auf Rollen transportabel, wogen ca. 25 kg und arbeiteten mit einer Lautstärke von 60 Dezibel (Hannemann, 2000).

2. Theoretischer Teil

1989 stellte Respironics das erste BiPAP-Gerät (Biphasic Positive Airway Pressure) vor, bei dem während des Ausatmens ein niedrigerer Druck als während des Einatmens herrscht. Durch die druckkontrollierte Beatmung wird dem Patienten ermöglicht in jeder Phase der Beatmung selbst zu atmen. Die Methode entwickelte sich zum Standard in der Intensivtherapie und findet große Anwendung in der Pneumologie und in der Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (Respironics, 2010).

Seit den Anfängen der nCPAP-Therapie werden die Geräte und Masken ständig verbessert, um dem Patienten die Anwendung zu erleichtern, das Gerät reisetauglich zu gestalten und vor allem die Lautstärke des Gebläses zu reduzieren. Die heutigen Geräte liegen mit einem Schalldruckpegel von 26 Dezibel unter dem von der WHO festgelegten maximalen Richtwert von 30 Dezibel (Landesverband Schlafapnoe Thüringen, 2010).

2.1.4.2. Aktueller Wissensstand

Insgesamt gibt es derzeit laut der AWMF-Leitlinie zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe des Erwachsenen drei wichtige Therapiemöglichkeiten: konservativ, apparativ und chirurgisch (AWMF, 1999).

Konservative Therapie: Zur konservativen Therapie zählen Gewichtsreduktion, Schlafhygiene, Rückenlagevermeidungssysteme und Medikamente. Alle diese Maßnahmen zielen darauf ab, OSAS-begünstigende Faktoren zu reduzieren.

Da Adipositas ein großes Risiko für die Entwicklung eines OSAS darstellt, ist die Gewichtsreduktion als konservative Therapie immer indiziert. Auch wenn dadurch meist keine Heilung des OSAS erreicht werden kann, so ist es doch möglich die Schwere der Erkrankung zu verringern und das Schlafprofil der Patienten zu verbessern. Da die Gewichtsreduktion alleine meist nicht zum Verschwinden des OSAS führt, wird sie als Ko-Therapie zur nCPAP-Therapie empfohlen (Barvaux et al., 2000).

Zur Schlafhygiene zählen unter anderem die Vermeidung von Alkohol und Sedativa, Reduktion von Nikotin und anderen Noxen sowie ein regelmäßiger Schlafrhythmus.

Die einfach durchzuführenden Rückenlagevermeidungssysteme können bei Patienten mit leichtgradigen Störungen und rückenlagebezogenem OSAS angewandt werden, wobei dadurch eine Reduktion des AHI um ca. 55 % bei Patienten mit

2. Theoretischer Teil

einem BMI von 29 kg/m² erreicht werden konnte (Randerath et al., 2006).

Versuche das OSAS durch medikamentöse Therapie zu heilen gehen über viele verschiedene Therapieansätze. Dabei wird zum Beispiel angestrebt den Tonus der Muskulatur der oberen Atemwege zu erhöhen, den Atemantrieb zu steigern, den Anteil des REM-Schlafes zu senken, den Atemwegswiderstand zu reduzieren oder die Oberflächenspannung in den oberen Atemwegen zu reduzieren. Je nach Art des OSAS wurden u.a. Studien mit Mirtazapin, Theophyllin, Physostigmin, Paroxetin und Azetazolamid durchgeführt. Eine medikamentöse Therapie wird jedoch aufgrund ungenügender Evidenzlage im Cochrane Review von 2006 derzeit nicht empfohlen (Smith et al., 2006).

Apparative Therapie: Unter apparative Therapiemöglichkeiten versteht man die nasale Beatmungstherapie (CPAP), orale und nasale Hilfsmittel und die Elektrostimulation.

A) CPAP-Therapie

Goldstandard in der Therapie des mittel- bis schwergradigen OSAS ist nach wie vor die von Colin E. Sullivan 1981 eingeführte Therapie durch nasalen kontinuierlichen positiven Atemwegsdruck (nCPAP = nasal Continuous Positive Airway Pressure) (Sullivan et al., 1981). Durch die Beatmung mit leichtem Überdruck werden die oberen Atemwege vom Naseneingang bis zur Trachea pneumatisch geschient und können somit in der Nacht nicht mehr kollabieren und zur Obstruktion führen (siehe auch Abbildung 2.4).

Die Einstellung auf die nCPAP-Therapie erfolgt nach Stellung der Diagnose und Indikation in einem Schlaflabor. Dabei wird die Maske ausgesucht und angepasst. In ein bis zwei Einstellungs Nächten wird unter polysomnographischem Monitoring der Druck der Beatmung so titriert, dass die Apnoen und Hypopnoen verschwinden und der Patient wieder ein regelhaftes Schlafprofil aufweist. Meist liegt der Druck zwischen 5 und 15 mbar. Die Benutzung der CPAP-Therapie bewirkt eine Reduktion bzw. Verbesserung der schlafbezogenen Atmungsstörung, des Schnarchens, der Tagesmüdigkeit, der Lebensqualität und des kardiovaskulären Risikos (Ballester et al., 1999; Giles et al., 2006). Für die Mehrheit der Patienten ist die CPAP-Therapie ein erfolgreiches Verfahren, um das OSAS zu behandeln. Für diese Pati-

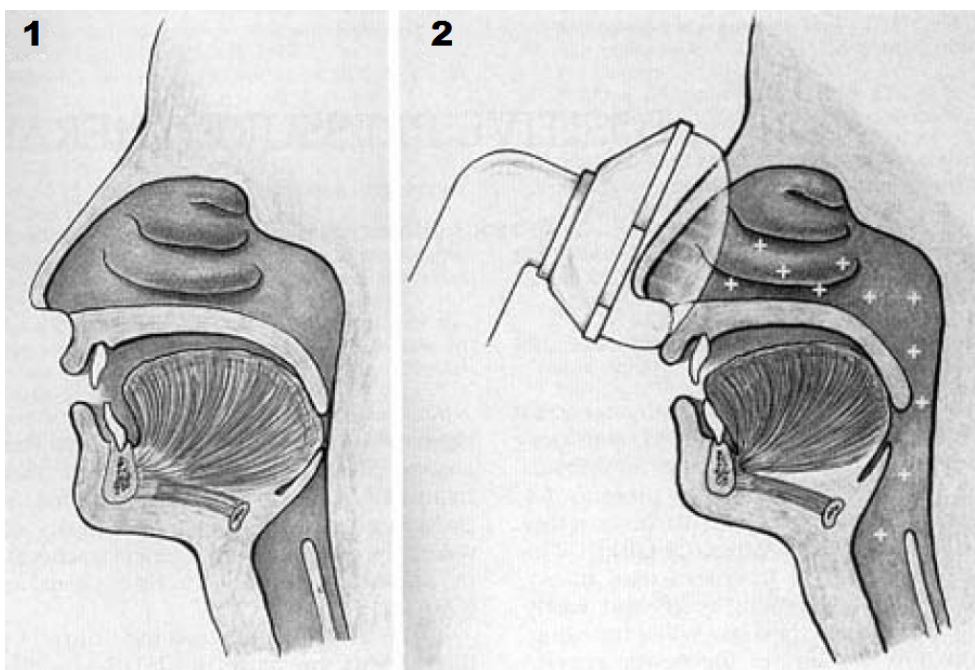


Abbildung 2.4.: Mechanismus durch den der positive Druck die oberen Atemwege offen hält; aus Gordon and Sanders (2005).

Dabei zeigt Abbildung 1 den Zustand ohne und Abbildung 2 den Zustand mit nCPAP-Therapie. Zu Beachten ist der Verschluss des Oropharynx durch den weichen Gaumen, wodurch der Luftstrom durch den Mund reduziert wird.

enten stellt das Ausatmen gegen den Druck des CPAP-Geräts kein Problem dar. Es gibt jedoch eine kleine Gruppe von Patienten, bei der sich die nCPAP-Therapie als ineffektiv erweist. In den meisten solcher Fälle ist das OSAS mit einem Obesitas-Hypoventilations-Syndrom („Pickwick-Syndrom“) oder einer COPD kombiniert. Um die, in diesen Fällen entstehende, nächtliche CO_2 -Retention zu reduzieren, ist es effektiv die Patienten je nach Schweregrad der Erkrankung mit einer BiPAP-ST-Therapie bis hin zur assistierten Beatmung zu therapieren. Auch gibt es Patienten, die die Therapie aus verschiedenen anderen Gründen nicht tolerieren (Resta et al., 1998; Waldhorn, 1992). Da die nCPAP-Therapie eine symptomatische und keine

2. Theoretischer Teil

kausale Therapiemöglichkeit darstellt, ist für die Verbesserung der Symptome des OSAS die regelmäßige Anwendung des CPAP-Geräts essentiell. Somit hängt der Erfolg der Therapie wesentlich von der Mitarbeit des Patienten ab. Bei Nichtanwendung erscheinen die Symptome, wenn auch manchmal etwas verzögert, zum Therapieabbruch wieder (Kribbs et al., 1993a; Sullivan et al., 1984).

B) Orale und nasale Hilfsmittel

Unter den oralen Hilfsmitteln konnte sich die Unterkieferprotrusionsschiene durchsetzen. Ihr Prinzip beruht auf dem Mechanismus der Vorverlagerung der Mandibula, der suprahyoidalen Muskelansätze und Teilen der Zungenmuskulatur. Dadurch kann die Weite des Oro- und Velopharynx vergrößert und das Zurückfallen des Unterkiefers und somit auch der Zunge verhindert werden (Randerath et al., 2006). Genauso wie die nCPAP-Therapie ist der konservative Therapieansatz der Unterkieferprotrusionsschienen eine symptomatische Behandlung, die nach Absetzen das erneute Auftreten der Symptome impliziert. Randerath et al. (2006) zeigen, dass durch die Anwendung der Unterkieferprotrusionsschienen eine signifikante Besserung der Atmung und der Tagesschläfrigkeit sowie eine geringe, aber signifikante Blutdrucksenkung bei Patienten zu verzeichnen ist. Dies tritt vorwiegend bei Patienten ein, die die schlafbezogenen Atmungsstörungen in Rückenlage aufweisen. Die „American Academy of Sleep Medicine“ empfiehlt die Anwendung für mildes bis moderates OSAS oder für Patienten mit hochgradigem OSAS, denen es nicht möglich ist die CPAP-Therapie anzuwenden oder die die Therapie verweigern (Chan et al., 2007). Jedoch muss man die Indikation für orale Hilfsmittel kritisch überprüfen, da sie im Vergleich zu der nCPAP-Therapie deutlich weniger Effektivität besitzen und häufig nur eine Reduktion der Ereignisse um 50% im Vergleich zum Ausgangsbefund erreichen (Randerath et al., 2006).

Weder nasale Hilfsmittel (interne und externe Dilatatoren) noch die Elektrostimulation des Mundbodens werden derzeit für die Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms empfohlen (AWMF, 1999).

Operative Therapie: Bei Versagen der konservativen Therapiemöglichkeiten kann ein operatives Verfahren eingesetzt werden. Ein großer Vorteil besteht hierbei in der Tatsache, dass die Therapie nicht auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen ist.

Compliance spielt hier also keine Rolle.

Eine Operation der oberen Atemwege kann anfänglich nötig sein, um eine CPAP-Therapie möglich zu machen. Hierbei zeigt sich die primär nur bei Gesichtsdysmorphien eingesetzte maxillo-mandibuläre Osteotomie im Langzeitverlauf als ausreichend effizient. Ebenso ist bei einer Tonsillenhypertrophie die Tonsillektomie bei Kindern und Erwachsenen wirksam. Auch Korrekturen an der Nase können nötig sein, um eine Nasenatmung erst zu ermöglichen. Muskelrelaxierende Operationen am Weichgaumen sind aufgrund hoher Komplikationsraten nicht zu rechtfertigen. Die Effektivität der UPPP ist individuell sehr unterschiedlich. Außerdem zeigt sich, trotz anfänglicher Erfolge, bei der Langzeitbeobachtung ein Nachlassen der Wirksamkeit auf den Schweregrad der OSAS. Bei Versagen oder Abbruch der CPAP-Therapie mit weiter bestehender Indikation zur Behandlung des OSAS können in über 50% der Fälle Multi-Level-Chirurgiekonzepte als sekundäre Therapie erfolgreich sein (Randerath et al., 2006).

2.2. Compliance, primäre und sekundäre Akzeptanz

Als Compliance wird in der Medizin die Bereitschaft eines Patienten zur Kooperation mit dem Arzt bzw. zur Mitarbeit bei diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen beschrieben. Somit ist Compliance die Voraussetzung für das Funktionieren jeglicher Dauertherapien und dadurch ausschlaggebend für den Therapieerfolg. Sie hängt von verschiedenen Faktoren ab, worunter die Persönlichkeit des Patienten, sein Krankheitsverständnis und Leidensdruck, die Arzt-Patienten-Beziehung, Art der Anweisungen und Therapie und evtl. nötige Änderungen des Lebensstils fallen. Der größte Ansporn zur Compliance ist die Zufriedenheit mit der Therapie (Heneghan et al., 2006). Non-Compliance beschreibt genau das Gegenteil der Compliance: fehlende Kooperation mit dem Arzt bzw. das Nichteinhalten von ärztlichen Anordnungen. Der häufigste Grund dafür ist Vergesslichkeit und fehlende Praktikabilität der Therapiemaßnahmen im Alltag. Weitere Gründe sind, dass es vielen Patienten an Krankheitseinsicht mangelt, dass sie Angst haben, oder ihnen ihre Krankheit peinlich ist (Giorgi Rossi et al., 2005).

Medikamente werden im Allgemeinen oft aufgrund von Vergesslichkeit, veränderten Medikamentenplänen oder einem stressigen Lebensstil nicht eingenommen. Schätzungen

2. Theoretischer Teil

zufolge nehmen 40% bis 60% der Patienten ihre Medikamente nicht so wie sie verschrieben wurden, was logischerweise zu geringeren Therapieerfolgen bis hin zu einer Verschlechterung der Gesundheit führen kann (Heneghan et al., 2006).

Stone (2001) beschreibt in ihrer Studie über Strategien zur Optimierung der HAART (highly active antiretroviral therapy)-Compliance in der Behandlung von HIV/AIDS, dass fast die Hälfte der Patienten ihre Medikation nicht einnahmen, weil sie sie vergaßen. Die restlichen Patienten berichteten, dass sie die Medikamente aufgrund der Nebenwirkungen negierten, dass sie zu beschäftigt waren oder die Medikamente zur festgelegten Uhrzeit nicht zur Hand hatten.

Im „ β -Blocker Heart Attack Trial“ starben 13,6% der Frauen, die eine Compliance von weniger als 75% aufwiesen. Im Vergleich dazu starben in der Gruppe der Frauen mit einer Therapietreue von $\geq 75\%$ nur 5,6% (Gallagher et al., 1993).

Eine gute Beziehung zwischen dem Arzt und seinem Patienten ist essentiell für eine gute Compliance der Patienten. Es soll eine Atmosphäre herrschen, in der beide Seiten ihre jeweiligen Fähigkeiten einsetzen können. Dabei sollen die Patienten in die Entscheidungsfindung und Therapieplanung mit integriert werden und alternative Therapieoptionen erörtert werden. Natürlich sollte der Patient ausführliche Erklärungen zur Anwendung seiner Therapie erhalten. Durch die Integration der Patienten in ihre eigene Therapie nehmen sie aktiv daran teil und zeigen höhere Compliance-Raten. Die WHO spricht von Adherence und nicht von Compliance, weil Ersteres impliziert, dass der Patient in die Therapieempfehlungen einwilligt, aktiver Partner des Arztes ist und dass effektive Kommunikation zwischen Patient und Arzt stattfindet (Sabaté, 2003). In dieser Arbeit soll aber trotzdem der Begriff Compliance verwendet werden, da er in der CPAP-Therapie etabliert ist und in diesem Zusammenhang üblicherweise verwendet wird.

Ein dauerhafte Verbesserung der Symptome des obstruktiven Schlafapnoesyndroms setzt eine kontinuierliche Therapie mit nCPAP voraus. Damit ist der Therapieerfolg der nächtlichen Heimbeatmung wesentlich von der Mitarbeit des Patienten abhängig: Die Compliance der Patienten ist der bestimmende Parameter für den Erfolg in der Behandlung der OSA. Die meisten Patienten bemerken eine deutliche Verbesserung der Symptome mit Beginn der CPAP-Therapie. Da die Symptome bei Absetzen der Therapie und vor allem bei Therapieabbruch wieder zurückkehren, ist der Gewinn an

2. Theoretischer Teil

Lebensqualität enorm. Jedoch gehen mit der Therapie auch mögliche Nebenwirkungen und Einschränkungen einher. Somit muss, um eine gute Compliance des Patienten zu erreichen, ein Gleichgewicht zwischen Vor- und Nachteilen gefunden werden (Collard et al., 1997). In der Literatur werden allgemeine Nebenwirkungen mit 43-88% angegeben. Am häufigsten klagen Patienten über Probleme, die sich auf die Anwendung der CPAP-Maske beziehen. Hierunter fallen das allgemeine Missempfinden beim Tragen der Maske (24-66% der Patienten), trockene Nasenschleimhäute und Rhinitis (30-70%) sowie Reizung der Augen (1-24%). Zum Teil können diese Probleme durch Applikation von Warmluftbefeuchtern behoben werden. 15-60% geben die Geräuschkulisse durch das CPAP-Gerät als äußerst störend an, wobei sich dies hauptsächlich auf ältere Geräte beziehen dürfte, da die heutigen Systeme in ihrer Lautstärke sowohl den Patienten als auch den Bettpartner kaum noch belästigen (Orth et al., 2006).

Collard et al. (1997) unterscheiden in ihrer Studie über die „Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients“ im Hinblick auf Akzeptanz und Compliance der CPAP-Therapie drei verschiedene Stufen.

1. Primäre Akzeptanz: OSA-Patienten, die einen Versuch mit der nCPAP-Therapie akzeptieren und willens sind, die Therapie zu Hause durchzuführen.
2. Sekundäre Akzeptanz (oder Adhärenz): Patienten, die die nCPAP-Therapie über lange Zeit zu Hause anwenden.
3. Compliance: Patienten, die das CPAP-Gerät tatsächlich benutzen.

In der Literatur findet sich keine einheitliche Definition der Compliance. Obwohl gute Compliance häufig mit einer Benutzung von mindestens 5 Mal pro Woche für mindestens 5 Stunden definiert wird (Grote et al., 2000), ist immer noch unklar, wie viel CPAP-Therapie der individuelle Patient eigentlich benötigt (Orth et al., 2006). In einer Studie über die Benutzung des CPAP-Geräts wurde festgestellt, dass schon bei der Anwendung des Geräts von mehr als einer Stunde pro Nacht über 5 Jahre die Mortalität signifikant sinkt (Weaver and Grunstein, 2008). Es stellt sich die Frage, ab welcher Nutzungsdauer pro Nacht der Patient als compliant eingestuft wird. In vielen Studien wird wie oben erwähnt ein Wert von 5 Stunden (Schwankungen je nach Studie zwischen 4 und 6 Stunden pro Nacht) Nutzung pro Nacht als Grenzwert für eine suffiziente Compliance benutzt (Weaver and Grunstein, 2008; Orth et al., 2006). Dabei bezeichneten Kribbs

2. Theoretischer Teil

et al. (1993b) einen Patienten als therapietreu, wenn er in 70% der Nächte das Gerät für mindestens 4 Stunden pro Nacht benutzt. Reeves-Hoche et al. (1994) setzten die Betriebsstundenanzahl ins Verhältnis zu der vom Patienten geschätzten Schlafdauer. Collard et al. (1997) weisen darauf hin, dass Vergleiche zwischen einzelnen Studien aufgrund unterschiedlicher Kriterien der Compliance schwer durchzuführen sind. Sie unterteilen die Compliance in drei weitere Untergruppen:

1. Subjektive Compliance: vom Patienten selbst berichtete Nutzung des CPAP-Geräts.
2. Objektive Compliance: vom CPAP-Gerät gemessene Betriebsstundenanzahl. Hierbei bestehen jedoch Bedenken, dass sich die Betriebsstunden gravierend von der eigentlichen therapeutischen Nutzungsdauer unterscheiden.
3. Effektive Compliance: von einem zusätzlichen Mikroprozessor aufgezeichnete Betriebsstunden und Zeit, in der mit effektivem Druck beatmet wurde.

Prädiktoren für eine gute Compliance sind höheres Lebensalter der Patienten, eine ausgeprägte Tagessymptomatik und ein mittel- bis schwergradig ausgeprägter Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (Orth et al., 2006). Jüngere Patienten und Patienten mit einem niedrigeren AHI brechen die Therapie tendenziell eher ab (Doherty et al., 2005). In einer Studie mit über 1200 OSAHS-Patienten fanden McArdle et al. (1999) als unabhängige Prädiktoren das Schnarchen, die Höhe des AHI und der Grad an Tagesschläfrigkeit für die 5-Jahres Adhärenz zur CPAP-Therapie. Engleman et al. (1997) gaben an, dass von Patienten mit mildem OSAHS diejenigen eine höhere Compliance zeigen, die einen höheren AHI hatten. Jedoch gibt es auch einige Studien, die keinen Zusammenhang zwischen AHI und Compliance darstellen (Reeves-Hoche et al., 1994; Engleman et al., 1994b; Alarcon et al., 1995). Engleman et al. (1996) zeigten, dass Nebenwirkungen der Therapie die Compliance verschlechtern.

Chervin et al. (1997) konnten in einer Studie eine bessere Compliance der Patienten durch intensiveren Patientenkontakt nachweisen: Die erste von drei Patientengruppen wurde wöchentlich vom Fachpersonal telefonisch kontaktiert. Eventuelle Fragen konnten besprochen werden und die Patienten wurden zur Therapie ermutigt. Die zweite Gruppe erhielt schriftliche Informationen zum Schlafapnoesyndrom und zur Wichtigkeit der regelmäßigen CPAP-Anwendung. Die dritte Gruppe diente als Kontrollgruppe. Ebenso zeigten Palmer et al. (2004) in einer Studie zur Therapietreue bei erweiterter Betreuung, dass sowohl Hausbesuche von speziell geschulten Krankenschwestern als auch ambulante

Treffen in der Klinik die Compliance der Patienten verbesserten.

2.3. Tagesschläfrigkeit und Vigilanz

2.3.1. Definitionen

2.3.1.1. Tagesschläfrigkeit

Weeß et al. (2000) unterscheiden allgemein die Schläfrigkeit von der Müdigkeit. Dabei entspricht Schläfrigkeit dem Grad der Wachheit eines Menschen und ist direkt der zentralnervösen Aktivität zuordenbar. Ausgeprägtes Auftreten stellt man bei Hypersomnien organischer Pathogenese oder körperlichen Krankheiten ohne psychopathologischer Ursache fest. Dabei kann die Schläfrigkeit in Situationen mit hohen psychischen oder körperlichen Belastungen oder hoher Konzentration unterdrückt werden, wohingegen sie in monotonen Situationen schnell eintritt. Müdigkeit hingegen beschreibt einen Zustand psychischer Erschöpfung, der mit erhöhter Reizbarkeit, Erschöpfung und Konzentrationsschwierigkeiten einhergehen kann. Schlaf wird dann auch in monotonen Situationen schwer gefunden.

Eine erhöhte Tagesschläfrigkeit ist keine Erkrankung oder Störung, sondern Symptom einer Schlafstörung oder einer anderen Erkrankung. Häufig ist die Tagesschläfrigkeit multifaktoriell bedingt. Insbesondere bei älteren Patienten können sowohl Schlafstörungen als auch körperliche Erkrankungen oder situative Faktoren, beispielsweise in Form von Medikamentennebenwirkungen, Ursachen der Tagesschläfrigkeit sein.

OSA-Patienten präsentieren sich typischerweise mit dem Symptom einer erhöhten Tagesschläfrigkeit. Die ICSD-2 definiert diese als ein Unvermögen während der Hauptwachperioden am Tag wach und präsent zu sein, was vor allem in sitzender Position zu ungewolltem Einschlafen führt. Dabei muss die erhöhte Tagesschläfrigkeit täglich oder zumindest fast jeden Tag über drei Monate hinweg auftreten, um das Symptom von der sporadisch physiologisch vorkommenden Schläfrigkeit nach ein oder zwei Nächten schlechten Schlafes zu unterscheiden. Meistens tritt die erhöhte Tagesschläfrigkeit tagsüber auf, kann jedoch bei Schichtarbeitern, die ihre Hauptschlafperiode während des Tages haben, auch nachts auftreten (AASM, 2005).

2. Theoretischer Teil

Ohayon beschreibt in einer Umfrage der Bevölkerung durch strukturierte Interviews eine mittelgradige Tagesschläfrigkeit bei 15,2% der Patienten und eine schwerwiegende Tagesschläfrigkeit bei 4,4% bis 6,6% der Patienten (Black et al., 2007; Ohayon, 2008). In einer im Jahr 2002 von der „National Sleep Foundation“ durchgeführten Untersuchung der amerikanischen Bevölkerung gaben 37% der Befragten an, dass sie an mehreren Tagen im Monat unter Tagesschläfrigkeit litten, so dass sie sich in ihrem Alltag gestört fühlten. 16% gaben an, dass sie dieses Level an Tagesschläfrigkeit mehrere Tage pro Woche erfuhren (davon 7% jeden Tag oder fast jeden Tag und 9% mehrere Tage pro Woche) (NFS, 2002).

Die Folgen einer erhöhten Tagesschläfrigkeit sind weitreichend und wirken sich für den Patienten am gravierendsten bei Fragestellungen zur Arbeits- bzw. Erwerbsfähigkeit und Fahrtauglichkeit aus. Dabei spielen vor allem neurokognitive Funktionen eine Rolle, die meist in einer verminderten Lebensqualität resultieren (Malhotra and White, 2002; Engleman and Douglas, 2004).

2.3.1.2. **Vigilanz**

Die am häufigsten verwendete Definition der Vigilanz ist Daueraufmerksamkeit oder tonische Aufmerksamkeit. Dabei impliziert diese Definition sowohl den Grad der Erregung innerhalb der Schlaf-Wach-Achse, als auch das Niveau der kognitiven Leistungen (Oken et al., 2006).

Van Dongen and Dinges (2005) unterscheiden zwei grundlegende Prozesse, die für die Schlaf-Wach-Regulation sorgen: der erste Prozess, die Schlafhomöostase, balanciert die Zeit des wachen und schlafenden Zustandes. Dabei entsteht während des Wachzustandes ein zunehmender homöostatischer Schlafdruck, der wieder verschwindet, sobald der Schlaf eintritt. Der zweite Prozess entspricht dem endogenen zirkadianen Rhythmus, der von der „inneren Uhr“ im Nucleus suprachiasmaticus im Hypothalamus gesteuert wird. Die beiden Prozesse arbeiten antagonistisch, um einen Wachheitszustand zu erzeugen und synergistisch, um Schlaf auszulösen. Wie wichtig das Gleichgewicht dieser beiden Prozesse im Hinblick auf die kognitive Leistung eines Menschen ist, zeigt sich in der Verschlechterung bzw. Wiederherstellung derselben bei Schlafentzug bzw. Schlaf.

In derselben Studie untersuchten Van Dongen and Dinges (2005) die Reaktionszeit und Daueraufmerksamkeit unter Schlafentzug anhand der psychomotorischen Vigilanzleistung. Dabei prüften sie die psychomotorische Vigilanz anhand der Leistungen im

„psychomotor vigilance task“ (PVT) unter 88 Stunden Wachheit. Es stellte sich heraus, dass die durchschnittliche Anzahl an Fehlern in der psychomotorischen Vigilanz und die durchschnittliche Dauer der schnellsten Reaktionszeit mit jedem Tag Schlafentzug anstiegen, was sich durch den zunehmenden homöostatischen Schlafdruck erklären lässt. Zudem waren die Leistungen während des Tages durchweg besser als während der Nacht. Dies ist auf den während des Tages höheren zirkadianen Druck für Wachheit zurückzuführen.

Doran et al. (2001) gehen zudem von der „state instability“-Hypothese aus. Dabei bildet sich unter Schlafentzug ein ansteigender homöostatischer Schlafdruck, der zu einer größeren Variabilität der Leistungen führt. Der steigende Schlafdruck führt zu kurzem, unkontrollierten Einschlafen, wobei die Person versucht den damit verbundenen Leistungsabfall mit großer Anstrengung zu kompensieren. Unter Schlafentzug verschlechtern sich demnach vor allem Prozesse, die Daueraufmerksamkeit benötigen.

Mollicone et al. (2008) demonstrierten, dass sich bei chronischem Schlafentzug über 10 Tage Verschlechterungen der neurobehavioralen Leistungen in folgenden Bereichen entwickeln: Verschlechterung der Reaktionszeiten in der psychomotorischen Vigilanz, höhere Fehlerquote bei Testungen der Aufmerksamkeit, reduzierte Geschwindigkeit und Genauigkeit bei kognitiven Abläufen.

Daraus ergibt sich, dass Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom durch die Schlafragmentierung und damit erhöhten Tagesschläfrigkeit vor allem Defizite in der Daueraufmerksamkeit aufweisen (Oken et al., 2006). In einer Studie von Kim et al. (2007) zeigt sich, dass die Leistungen in der Daueraufmerksamkeit gemessen durch den PVT bei Männern und Frauen mit schlafbezogenen Atmungsstörungen vor allem in höherem Lebensalter (65-74 Jahre) abnehmen. Männer arbeiten dabei schneller, Frauen hingegen akkurater. Das spiegelt sich wider in den durchgehend kürzeren Reaktionszeiten bei Männern mit jedoch einer damit verbundenen höheren Rate an falschen Reaktionen.

2.3.2. Diagnostik

2.3.2.1. Subjektive Methoden

Subjektive Verfahren, um die Schläfrigkeit zu messen, beinhalten die „Karolinska Sleepiness Scale“ (KSS) und die „Stanford sleepiness scale“. Diese beiden Testverfahren

2. Theoretischer Teil

erheben einen Befund der Einschätzung der Schläfrigkeit zum Zeitpunkt des Tests. Die „Epworth sleepiness scale“ (ESS) hingegen bezieht sich auf die Einschätzung der Einschlafneigung in der letzten Zeit (ungefähr einen Monat) (Engleman and Douglas, 2004).

Die **EPWORTH SLEEPINESS SCALE** bezieht sich auf das Alltagsleben des Patienten in der letzten Zeit. Es handelt sich hierbei um 8 Situationen aus dem Alltag (z. B. beim Lesen, Fernsehen, Autofahren, als Beifahrer oder Zuhörer) während derer ein Patient potentiell einschlafen könnte. Der Patient bewertet die Situationen durch die Vergabe der Punkte 0 bis 3. Dabei steht 0 für „sehr geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken“ und 3 für „hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken“. Die Summe der Punkte (maximal 24 Punkte) ergibt einen Anhalt für die Schläfrigkeit des Patienten.

In der ersten Studie über die Epworth Sleepiness Scale, in der Johns (1991) die Epworth Sleepiness Scale als neue Methode zur Messung der Tagesschläfrigkeit vorstellte, wiesen die OSAS-Patienten im Mittel ESS-Werte von $11,7 \pm 4,6$ Punkten auf.

Die Schweizer Arbeitsgruppe Bloch et al. (1999) beschrieb in ihrer Arbeit über die deutsche Version der Epworth Sleepiness Scale einen Normwert von $5,7 \pm 3,0$ in der gesunden Kontrollgruppe. Bei den Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe befanden sich die Werte zwischen $12,7 \pm 4,8$ und $15,9 \pm 4,5$.

In einer Multicenter-Studie ließen Sauter et al. (2007) 239 gesunde Patienten (120 Männer und 119 Frauen) im Alter von 20-79 Jahren die deutsche Version der Epworth Sleepiness Scale ausfüllen. Im Mittel erzielte die Gesamtgruppe einen ESS-Score von $6,6 \pm 3,5$ (0-18 Punkte). Insgesamt erreichten 85% der Probanden einen Gesamtwert von <10 und 95% der Probanden einen ESS-Score von <12 . Es ergab sich kein statistischer Unterschied zwischen den Altersgruppen und den Geschlechtern. Auch beim Vergleich von Patienten, die älter bzw. jünger als 50 Jahre alt waren, zeigte sich kein Unterschied in den ESS-Werten. Der mittlere ESS-Score unterschied sich auch zwischen Messungen am Morgen und am Nachmittag nicht. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen dem mittleren BMI der Gesamtgruppe und dem ESS-Score.

In einer Studie aus England von Parkes et al. (1998) wiesen die 188 gesunden Probanden einen mittleren ESS-Wert von $4,5 \pm 3,3$ auf.

Johns and Hocking (1997) veröffentlichten die ESS-Werte von 72 gesunden Personen. Dabei ergab sich ein mittlerer ESS-Wert von $4,6 \pm 2,8$, was dem Referenzbereich zwischen 0 und 10 Punkten in der Epworth Sleepiness Scale entspricht. Diese Werte entsprechen

gleichzeitig auch der 2,5 und 97,5 Perzentile. Es zeigte sich kein Unterschied zwischen Geschlecht oder Alter und den ESS-Werten. Auch Rühle et al. (2005) konnten keine signifikante Korrelation zwischen dem Alter und den ESS-Werten finden.

2.3.2.2. Objektive Methoden

Objektive Methoden sind verschiedene Tests z.B. der „Multiple Sleep Latency Test“ (MSLT), der „Maintenance of Wakefulness Test“ (MWT), und der „Oxford Sleep Resistance Test“ (OSLER) und computergestützte neuropsychologische Testsysteme, die die Vigilanz und Aufmerksamkeit testen (Engleman and Douglas, 2004; Weeß et al., 2000).

Der **MSLT** ist ein polysomnographischer Test, der unter standardisierten Bedingungen stattfindet und die Einschlafzeit zu verschiedenen Zeitpunkten während des Tages misst. Je schläfriger der Patient ist, desto kürzer fällt die benötigte Einschlafzeit aus. OSA-Patienten zeigen hier oft eine pathologische Einschlafzeit von weniger als 5 Minuten (Carskadon et al., 1986). Obwohl der MSLT die Schlafzeit valide misst, gehen zwei Probleme mit den Messungen einher. Das erste Problem betrifft die Auswertung der Ergebnisse. Es gibt keine allgemein gültige Trennlinie der Ergebnisse, um zwischen normaler und abnormaler Tagesschläfrigkeit zu unterscheiden. Die meisten Auswerter berufen sich auf eine „Daumenregel“, die hauptsächlich auf Erfahrungswerten beruht. Die Streubreite der Werte ist jedoch so groß, dass man fast keine pathologischen Werte ausmachen kann. Das zweite Problem des MSLTs betrifft die eigentliche Messung der Einschlafzeit. Dabei wird die Testzeit durch den MSLT als Prädiktor für die Einschlafzeit in anderen Situationen benutzt, was jedoch aufgrund der Unterschiedlichkeit der Situationen nicht möglich ist (Johns, 2000; Geisler et al., 2006; Littner et al., 2005).

Der **MWT** findet auch unter polysomnographischen Bedingungen statt, misst aber genau umgekehrt zum MSLT. Beim MWT wird die Zeit gemessen, die ein Patient unter einschläfernden Bedingungen wach zu bleiben vermag (Poceta et al., 1992; Engleman and Douglas, 2004). Jedoch bestehen beim MWT dieselben Probleme wie beim MSLT.

Der **OSLER-Test** ist im Gegensatz zu den beiden vorher genannten Tests ein verhaltensbasierender und kein polysomnographisch gestützter Test. Dabei sollen die Patienten genauso wie beim MWT so lange wie möglich wach bleiben. Jedoch müssen sie auf ein Licht, das alle 3 Sekunden jeweils für 1 Sekunde aufleuchtet, durch Drücken einer Taste

2. Theoretischer Teil

reagieren. Dadurch kann der Zeitpunkt des Einschlafens durch fehlende Reaktionen des Patienten auf den Lichtreiz genau festgelegt werden (Bennett et al., 1997; Engleman and Douglas, 2004).

Zu den computergestützten Testsystemen gehören der Vigilanztest nach Quatember und Maly, das Wiener Testsystem oder der Vigimar. Der Vigilanztest nach Quatember und Maly wurde in der vorliegenden Studie verwendet.

Der **VIGILANZTEST nach QUATEMBER und MALY** in der Version des Wiener-Testsystems 5.10[®] ist ein computergestütztes Verfahren, das die Daueraufmerksamkeit des Patienten in monotonen Situationen über 25 Minuten testet. Das Testverfahren beruht auf dem von Norman Mackworth, 1948 vorgestellten „Clock Tests“. Beim Mackworth Clock Test muss die Abwesenheit eines Stimulus registriert werden, wohingegen beim Vigilanztest nach Quatember und Maly das Auftreten eines Lichtimpulses wahrgenommen werden muss (Mackworth, 1948; Kaida et al., 2007).

Auf dem schwarzen PC-Bildschirm (siehe Abbildung 2.5) liegen auf einer gedachten Kreislinie 32 kleine Kreise jeweils im gleichen Abstand zueinander. Die kleinen Kreise erinnern an die Stundenstriche einer Uhr. Während der Dauer des Tests springt der Lichtimpuls im Uhrzeigersinn auf der Kreisbahn von Kreis zu Kreis. Die Dauer eines Sprunges beträgt 1,5 Sekunden. Das gleichmäßige, monotone Springen des Lichtimpulses wird durch außerordentliche Sprünge unterbrochen. Hierbei springt der Lichtimpuls nicht in den nächstliegenden Kreis, sondern lässt diesen aus und leuchtet somit erst im übernächsten Kreis auf. Diese Doppelsprünge sollen vom Patienten registriert werden, indem er so schnell wie möglich auf eine Taste drückt. Insgesamt treten während des 25-minütigen Tests 100 der kritischen Reize auf, die jedoch in unregelmäßigen Abständen mit einer Reizdichte von 4/min verteilt sind.

Der Test wird mit folgenden Kriterien standardisiert ausgewertet: Reaktionszeiten, Streuung der Reaktionszeiten und Reaktionsverhalten (Anzahl der richtigen, ausgelassenen und falsch positiven Reaktionen). Damit kann das Ausmaß und die Variabilität bzw. Konstanz der Vigilanz über die Testdauer beurteilt werden (Weeß et al., 2000; Kaida et al., 2007; Popp and Sauter, 2007).

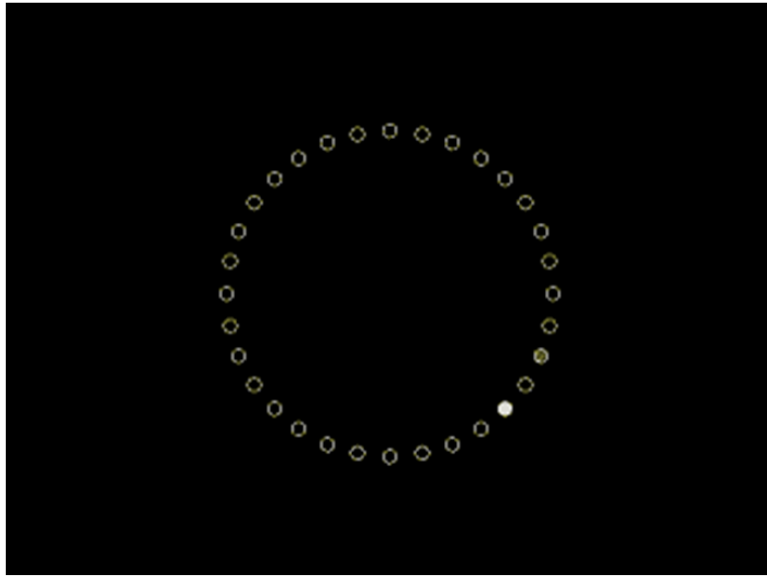


Abbildung 2.5.: Vigilanztest nach Quatember und Maly, Wiener Testsystem; Abbildung aus Popp and Sauter (2007).

3. Fragestellung und Zielsetzung

Seit der Einführung der nCPAP-Therapie vor fast 30 Jahren wurde viel über die Patientencompliance geforscht. Jedoch gibt es immer noch sehr wenige Langzeitstudien, die sich über einen Zeitraum von mehr als 3 Jahren erstrecken. Viele Studien zur Langzeitcompliance halten sich im Bereich von Monaten auf (Orth et al., 2006; Collard et al., 1997). Vor allem die ersten drei Monate nach Therapiebeginn sind sehr gut untersucht:

Pepin et al. (1999) fanden bei 121 OSAS-Patienten 77%, 82% und 79% compliante Patienten nach entsprechend 1, 2 und 3 Monaten nCPAP-Therapie. 79% der Patienten nutzten ihr CPAP-Gerät jeden Monat ≥ 4 Stunden pro Nacht. Es zeigte sich kein Unterschied in der Lungenfunktion oder Polysomnographie zwischen complianten und nicht-complianten Patienten. Die complianten Patienten berichteten jedoch von einer größeren Verbesserung der Begleitsymptome. Auch Engleman et al. (1994b) untersuchten OSAS-Patienten nach 3 Monaten. Dabei lag die nächtliche Betriebsstundenzahl der 54 untersuchten Patienten im Mittel bei $4,7 \pm 0,4$ Stunden. Es gab weder eine Korrelation zwischen der Maschinenlaufzeit und dem Schweregrad des OSAS noch zwischen der nCPAP-Benutzung und einer Verbesserung im MSLT. Es zeigte sich allerdings eine signifikante Abnahme der CPAP-Benutzung bei Anwesenheit von Nebenwirkungen.

Die 35 von Kribbs et al. (1993b) untersuchten Patienten wiesen nach 3 Monaten mit nCPAP-Therapie eine objektive Compliance von 3,2 und eine effektive Compliance von 2,9 Stunden pro Tag auf. Sowohl die Häufigkeit als auch die Dauer der CPAP-Anwendung im ersten Monat prognostizierte die Anwendung im 3. Monat ($p < 0,0001$). 16 der 35 (46%) Patienten erfüllten die Kriterien für einen „regelmäßigen Gebrauch“ (mindestens 4 Stunden pro Nacht an mindestens 70% der beobachteten Tage). Diese Patienten wiesen mehr Jahre an Schulausbildung ($p = 0,05$) auf und arbeiteten häufiger in akademischen Berufen. In der Studie von Reeves-Hoche et al. (1994), die nur als Abstract vorliegt, lag die mittlere objektive Nutzungsdauer der 38 OSAS-Patienten bei 4,7 Stunden pro Nacht, was 68% der Gesamtschlafdauer entspricht. Die effektive Nutzungsdauer betrug 4,3 Stunden pro Nacht. Der AHI korrelierte nicht mit der Compliance. Es fand sich je-

3. Fragestellung und Zielsetzung

doch eine Korrelation der Compliance mit der effektiven Nutzungsdauer ($R= 0,27$, $p< 0,001$). Für die Compliance wurden keine Prädiktoren gefunden.

Barnes et al. (2002) verglichen in einer randomisierten, kontrollierten Studie bei 42 Patienten mit mildem OSAS die Wirkung von nCPAP und einer oralen Placebotablette. Nach 2 Monaten lag die mittlere Nutzungsdauer der nCPAP-Therapie bei $3,53 \pm 2,13$ h. Die nCPAP-Therapie verbesserte die selbstberichteten Symptome des OSAS mehr als Placebo. Jedoch verbesserten sich weder die objektive (MSLT) noch die subjektive (ESS) Messung der Tagesschläfrigkeit. Auch bei Messungen der neurobehavioralen Funktion, Stimmungsscores oder des 24-Stunden-Blutdrucks konnte kein Vorteil von CPAP gegenüber dem Placebo gefunden werden. Die mittlere Nutzungsdauer in der Studie von Sin et al. (2002) lag bei 5,7 h/Tag nach 2 Wochen, 5,7 h/Tag nach 4 Wochen, 5,9 h/Tag nach 3 Monaten und bei 5,8 h/Tag nach 6 Monaten. Der Prozentsatz an Patienten, die ihr Gerät $> 3,5$ h/Tag benutzten, war 89,0% nach 2 Wochen, 86,6% nach 4 Wochen, 88,6% nach 3 Monaten und 88,5% nach 6 Monaten. Der niedrigste mittlere ESS-Score war zum Zeitpunkt nach 6 Monaten. Weibliches Geschlecht, höheres Alter und eine Abnahme im ESS-Score korrelierte signifikant mit einer höheren Nutzungsdauer.

Es ist hervorzuheben, dass sich vor allem Studien über das Thema Vigilanz nur im Bereich von Monaten bewegen. Compliance und kardiovaskuläre Mortalität machen das inhaltliche Hauptaugenmerk der Langzeitstudien über nCPAP mit längerer Beobachtungsdauer aus.

Die beiden ältesten Langzeitstudien zur Compliance von CPAP-Patienten sind die Studien von Nino-Murcia et al. (1989) und Waldhorn et al. (1990). Dabei untersuchte die erstgenannte Forschungsgruppe 144 Patienten, die im Zeitraum von Juli 1984 und Juni 1986 auf nCPAP eingestellt worden waren. Der Prozentsatz an adhären Patienten betrug 78,3%. Des Weiteren wurden hier die Patienten noch einmal polysomnographisch nachgetestet. Waldhorn et al. (1990) verfolgten 96 Patienten, die von Oktober 1984 bis September 1987 mit der nCPAP-Therapie begonnen hatten. Die Adhärenz lag bei 76%, das mittlere Follow-up der adhären Patienten bei $14,5 \pm 10,7$ Monaten und das der nicht-adhären Patienten bei $6,2 \pm 7,1$. Diese beiden Studien konnten allerdings die Langzeitcompliance nur über einen begrenzten Zeitraum verfolgen, da die nCPAP-Therapie gerade erst begonnen hatte und somit keine längeren Beobachtungszeiträume möglich waren.

Rolfe et al. (1991) veröffentlichte als erster eine Langzeitstudie der CPAP-Adhärenz

3. Fragestellung und Zielsetzung

über einen Zeitraum von mehr als drei Jahren. Das Follow-up der Patienten lag zwischen 0,1 und 6,5 Jahren, die Adhärenz der 168 Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes bei 64%. Die zentralen Themen der Studie sind der Unterschied in der Compliance zwischen Patienten, die nur Schnarchen und denen, die zusätzlich auch übermäßige Tagesmüdigkeit und starke Hypoxämien während der Nacht aufweisen. Weiter wurde ermittelt, aus welchen Gründen die Patienten die Therapie abgebrochen haben. Die Compliance wurde nicht näher untersucht, d.h. es erfolgte keine Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Abbruch.

Deshalb ist die Langzeitstudie von Krieger et al. (1996) die älteste Studie zu Langzeitadhärenz mit einer längeren Beobachtungsdauer. In dieser prospektiven Studie wurde die Adhärenz zur CPAP-Therapie von 575 OSA-Patienten im Mittel 3,2 Jahre analysiert. Das Follow-up der einzelnen Patienten variierte zwischen 0,07 und 11,5 Jahren.

Lacassagne et al. (2000), Bizieux-Thaminy et al. (2005) und Richard et al. (2007) untersuchten die Compliance mit ähnlichen Methoden wie Krieger und seine Forschungsgruppe. Lacassagne et al. (2000) ermittelten von 227 Patienten ein mittleres Follow-up von 3,3 Jahren. Nach 6 Jahren waren noch 70% der Patienten therapieadhärent. Es wurden keine klinischen oder polysomnographischen Werte gefunden, die einen Therapieabbruch vorhersagen. Bizieux-Thaminy et al. (2005) benutzten die Daten der Gerätehersteller für ihre Studie. Dabei lag das mittlere Follow-up der 137 Patienten bei 9,2 Jahren. Die complianten Patienten benutzten ihr Gerät durchschnittlich 7,5 Stunden pro Nacht. Nach 5 Jahren nutzten noch 82% der Patienten ihr Gerät. Nach 10 Jahren waren es noch 77% und nach 15 Jahren noch 61%. Bei den 232 von Richard et al. (2007) untersuchten Patienten nutzten 75% der Patienten das Gerät noch nach 0,2 bis 8 Jahren. Von den adhärennten Patienten zeigten 79% eine Compliance von mindestens 4 h/Nacht über ≥ 5 Nächte/Woche.

Marin et al. (2005), Doherty et al. (2005) und Veale et al. (2000) erfassten die Auswirkungen der nCPAP-Therapie auf kardiovaskuläre Erkrankungen. Dabei untersuchte Marin 667 Patienten über einen Zeitraum von 10,1 Jahren, Doherty 107 Patienten über 7,5 Jahre hinweg und Veale 5669 Patienten über einen Zeitraum von 11,0 Jahren. Zudem stellen alle drei Autoren in ihren Studien Ergebnisse zur Compliance der Patienten dar.

In der dieser Studie vorangehenden Untersuchung von Engelke (2010) wurden 80 Patienten über 11 Jahre verfolgt und die Compliance erfasst. Dabei wiesen 61 Patienten (84,7%) eine Nutzung des CPAP-Geräts > 10 Jahre auf. Von diesen 61 Patienten nutzten 52 (85,2%) Patienten die Therapie mit einer guten Compliance (relative Nutzung

3. Fragestellung und Zielsetzung

> 0,67). Die anderen 9 (14,8%) Patienten hatten eine Compliance von weniger als 66,7% der Nacht und nutzten ihr Gerät somit mit einer geringen Compliance.

Die derzeit jüngsten Studien zur Langzeitcompliance von CPAP-Patienten sind von Wolkove et al. (2008), Abdelghani et al. (2009) und Kohler et al. (2010). Wolkove und sein Team befragten telefonisch 80 Patienten zur Compliance. Nach im Mittel 5,3 Jahren benutzten noch 54% der ursprünglichen Patienten das nCPAP-Gerät. Abdelghani ermittelte von 72 Patienten ein mittleres Follow-up von 1,8 Jahren. Dabei lag die Adhärenz nach 6 Monaten bei 92%, nach 12 Monaten bei 83% und nach 3 Jahren bei 60%. Die complianten Patienten benutzten ihr Gerät durchschnittlich 4,5 Stunden pro Nacht. Die Studie von Kohler et al. (2010) ist eine groß angelegte Untersuchung des „Oxford Centre for Respiratory Medicine“. Dabei wurden 3900 Patienten zwischen 1994 und 2005 auf die nCPAP-Therapie eingestellt. Von den 3900 Patienten wurden 639 in die Studie eingeschlossen. Das mittlere Follow-up der Patienten lag bei 3,9 Jahren (1,5 - 6,9). Die durchschnittliche Nutzungsdauer der Patienten lag bei 6,2 (4,5 - 7,3) Stunden pro Nacht. Der Prozentsatz an Patienten, der die CPAP-Therapie nach 5 bzw. 10 Jahren noch anwendete, befand sich bei 81% bzw. 70%. Der ODI „oxygen desaturation index“ war die einzige klinische Variable, die unabhängig mit der Langzeitadhärenz der Patienten assoziiert war.

Insgesamt zeigt sich, dass die Ergebnisse zur CPAP-Adhärenz und -Compliance sehr unterschiedlich sind. Da in der Literatur nur wenige Studien mit einem Beobachtungszeitraum von mehr als 10 Jahren vorhanden sind, ist es Ziel dieser Studie die CPAP-Adhärenz und -Compliance über einen Zeitraum von 20 Jahren zu untersuchen.

Im Einzelnen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. **Wie adhärent und compliant sind Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe bei einer Langzeittherapie mit nCPAP, die vor 20 Jahren begonnen worden ist?**
2. **Wie ändern sich klinische Variablen, wie z.B. Blutdruck und Gewicht im Langzeitverlauf einer nCPAP-Therapie?**
3. **Welchen Einfluss auf die Compliance haben demographische Variablen, wie z.B. Alter, Bildungsgrad und Familienstatus?**
4. **Welche Unterschiede lassen sich zwischen Therapieverfolgern und -abbrechern nachweisen?**

4. Patienten und Methoden

4.1. Patientenkollektiv und Studienbeschreibung

4.1.1. Patientenkollektiv

Insgesamt wurden in die Studie 112 konsekutive Patienten, davon 103 (92,0%) Männer und 9 (8,0%) Frauen eingeschlossen. Diese Patienten wurden im Zeitraum von 1989-1993 mit der nCPAP-Therapie im Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg eingestellt. Der Beobachtungszeitraum geht somit direkt dem der Arbeit von Engelke (2010), die die Patienten von 1994-1996 für ihre Dissertation ausgewertet hat, voraus. Eingeschlossen wurden alle Patienten, die in dem genannten Zeitraum mit nCPAP oder BIPAP eingestellt worden waren. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Einstellung $52,1 \pm 9,2$ (30-73) Jahre alt.

Kriterien anhand derer die Indikation zur Einstellung mit nCPAP gestellt wurde, waren die Angabe subjektiver Beschwerden und Hinweise auf eine gestörte Atmung (Apnoen, Hypopnoen, atmungsbezogene Arousals, Obstruktion der oberen Atemwege) in einer kardiorespiratorischen Polysomnographie (PSG) im Schlaflabor von mindestens einer Diagnostiknacht. Demnach wurde die Indikationsstellung nicht nur anhand des AHI-Wertes vorgenommen. Der nCPAP-Druck wurde im Schlaflabor unter polysomnographischer Kontrolle in mindestens einer Einstellungsnacht titriert. Patienten mit nicht eindeutigen Befund wurden probatorisch auf nCPAP eingestellt.

Zum Einstellungszeitpunkt (Zeitpunkt T0) lagen von nur 22 Patienten auswertbare Vigilanztests nach Quatember und Maly vor, da zum damaligen Zeitpunkt dieser Test noch nicht standardisiert bei jedem Patienten durchgeführt wurde. Damals wurde auch noch nicht zwischen Fehlern und Auslassungen differenziert, was die Auswertung der Vigilanztests nach heutigen Maßstäben und Richtlinien extrem erschwerte. Aufgrund zu kleiner Stichproben wurden die Ergebnisse der Vigilanztests nicht mit in die deskriptive

Statistik zum Zeitpunkt T0 aufgenommen. Daraus folgt, dass auch kein Vergleich zum Beobachtungsende nach 20 Jahren (T20) gezogen werden konnte.

Auch der heute standardmäßige Einsatz der Epworth Sleepiness Scale (ESS) als Parameter für die subjektive Einschätzung der Tagesmüdigkeit wurde damals noch nicht benutzt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass der Fragebogen zu dieser Zeit in Deutschland noch nicht gebräuchlich und in keiner validierten Übersetzung erhältlich war. Die ESS wurde erst 1991 von Murray W. Johns in Melbourne veröffentlicht (Johns, 1991). Im Schlaflabor Regensburg wurde die Epworth Sleepiness Scale erst 1997 eingeführt. Aus diesem Grund konnte keine Statistik zum Einstellungszeitpunkt und in den Jahren danach erhoben werden.

4.1.2. Ablauf der Studie

Um die Langzeitcompliance zu untersuchen, wurde der Kontakt im Zeitraum zwischen September 2008 und Oktober 2009 zu den Patienten in folgender zeitlicher Abfolge hergestellt:

1. Brief:

Die Patienten wurden brieflich über die Studie informiert und um ihre Teilnahme daran gebeten. Durch eine beiliegende Empfangsbestätigung erhielt der einzelne Patient die Möglichkeit den telefonischen Kontakt nach seinen Wünschen zu gestalten. Falls der Patient nicht auf das Schreiben reagierte, wurde er trotzdem telefonisch kontaktiert, um sicher zu stellen, dass er es erhalten hatte. Zur Ermittlung der Adresse wurde bei Unvollständigkeit oder Abweichung auf anderweitige Kontakte zurückgegriffen (z.B. Einwohnermeldeamt, Bürgerbüro, Hausarzt oder Krankenhaus).

2. Telefongespräch:

Hier sollte möglichst ein ambulanter Vorstellungstermin im Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg vereinbart werden. Falls die Patienten nicht in der Lage oder nicht bereit waren den Termin ambulant wahrzunehmen, wurden soweit möglich telefonisch alle Parameter erfragt. Hierzu diente der dafür entwickelte standardisierte Fragebogen (siehe A.2). Alle Parameter waren mit Ausnahme des Vigilanztests nach Quatember und Maly im Telefonat eruierbar. Der Blutdruckwert wurde in diesem Fall telefonisch erfragt. Hierbei wurde entweder, falls der Patient zu Hause selbstständig misst, dieser Wert erfragt, oder auf die letzte Messung beim Hausarzt zurückgegriffen.

3. Ambulanter Termin:

An diesem Termin wurden folgende Parameter erhoben: Blutdruck, Gewicht, kardiovaskuläre Ereignisse seit Einstellung mit der CPAP-Therapie und andere chronische Erkrankungen, derzeitiger CPAP-Druck und Typ des Gerätes. Außerdem wurde der Betriebsstundenzähler des CPAP-Gerätes abgelesen. Um den Grad der Tagesmüdigkeit zu ermitteln, sollten die Patienten den Vigilanztest nach Quatember und Maly durchführen und die Epworth Sleepiness Scale ausfüllen. Um herauszufinden, ob sich andere Faktoren wie Bildungsgrad oder Familienstatus auf die Compliance auswirken, wurden auch diese Variablen mithilfe des für alle Patienten standardisierten Fragebogens A.2 erfasst. Um einen profunderen Eindruck über das subjektive Empfinden hinsichtlich Allgemeinzustand, Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Tagesmüdigkeit zu bekommen, wurden auch diese Parameter bei dem ambulanten Termin erhoben (siehe auch Fragebogen A.2). Falls sich bei dem ambulanten oder telefonischen Kontakt ein Therapieabbrecher fand, sollte mit diesem Patienten nach Möglichkeit ein Termin für eine polysomnographische Diagnostiknacht im Schlaflabor vereinbart werden. Dieses Vorhaben gestaltete sich schwierig, da gerade die Therapieabbrecher oftmals mit der CPAP-Therapie abgeschlossen hatten und einer Neueinstellung bzw. Überprüfung des status quo negativ gegenüberstanden. Bei der Kontaktaufnahme stellte sich bei 11 Männern heraus, dass eine Kontrolle notwendig war. Diese Patienten kamen stationär zu einer Überprüfung des Geräts, CPAP-Druckes oder der Maske in das Schlaflabor des Bezirksklinikums. Zusätzlich zu den Daten aus dem Fragebogen A.2 wurde bei den 11 Patienten anamnestisch erhoben, ob ein Restless-Legs-Syndrom oder periodische Beinbewegungen bekannt waren. Des Weiteren wurde erfasst, ob das Gerät oder die Maske der Patienten ausgetauscht und wie hoch der neue CPAP-Druck eingestellt wurde.

4.2. Erfassung und Definition der Compliance

Wie in Kapitel 2.2 erläutert, teilen Collard et al. (1997) den Begriff „Compliance“ in eine primäre und sekundäre Akzeptanz und die eigentliche Compliance ein.

Patienten, die das Gerät nach der Diagnostik- und Einstellungsnacht im Schlaflabor mit nach Hause genommen haben, weisen demnach eine primäre Akzeptanz auf. Alle Therapieverfolger, im Gegensatz zu den Therapieabbrechern, zeigen eine sekundäre Akzeptanz. Dabei wurden zu den Abbrechern auch die Verstorbenen gezählt, die ihre

4. Patienten und Methoden

Therapie noch vor ihrem Tod beendet hatten. Zu den Therapieerfolgern wurden auch alle Patienten gezählt, die die Therapie bis jetzt weiterführen oder im Verlauf des Untersuchungszeitraumes von 20 Jahren verstarben, das Gerät aber bis zum Tod bzw. bis zur präfinalen Phase benutzt hatten.

In vielen Studien wird eine mittlere Nutzungsdauer von 5 Stunden als gute Compliance gewertet. Bei einer durchschnittlichen Schlafzeit von 7,5 Stunden pro Nacht entspricht dies einer Nutzung des Geräts von 66,7% der Nacht. Als Patienten mit guter Compliance werden aus diesem Grund Therapieerfolger bezeichnet, die das CPAP-Gerät 66,7% ihrer Schlafdauer verwenden. Eine durchschnittliche Schlafdauer von 7,5 Stunden in der Bevölkerung entspricht auch den Werten aus den Studien von Zulley and Ohayon (2000) und Meier (2004). Dabei wurde in erstgenannter Studie in einer großen telefonischen Umfrage zu den Schlafgewohnheiten und Schlafstörungen der deutschen Bevölkerung eine mittlere Schlafdauer von 7 Stunden und 14 Minuten pro Nacht errechnet (Zulley and Ohayon (2000); Ohayon and Zulley (2001)). In der Studie von Meier (2004) zeigte sich, dass 31,4% der Deutschen zwischen 7 und 8 Stunden pro Nacht schlafen.

Als objektive Methode zur Bestimmung der Nutzungsdauer wird in dieser Arbeit die abgelesene Stundenanzahl auf dem CPAP-Gerät benutzt. Da inzwischen alle nCPAP-Geräte mit einem Betriebsstundenzähler ausgestattet sind, ist diese Methode möglich. Hierbei kann man entweder die Nutzungsdauer pro Nacht absolut betrachten oder als Prozent der eigentlichen Schlafdauer errechnen. Letzteres ist in diesem Fall zwar die weniger objektive, aber dafür sinnvollere Methode und wurde deshalb angewandt. Die geringere Objektivität resultiert aus der Tatsache, dass die mittlere Schlafdauer von den Patienten geschätzt und somit ein vom Patienten subjektiver Wert erhoben wurde. Moderne Geräte unterscheiden zusätzlich noch zwischen Atmungs- und Betriebsstunden. Der Unterschied zwischen den beiden Werten sollte jedoch gering sein. Somit geben die gemessenen Betriebsstunden einen guten Anhalt für die Nutzungsdauer.

Bei den subjektiven Methoden handelt es sich natürlich immer um eine subjektive Einschätzung des Patienten oder seiner Angehörigen bezüglich der Nutzungs- bzw. Anwendungsdauer. In dem persönlichen Gespräch - entweder telefonisch oder ambulant - wurden die Patienten oder Angehörigen danach befragt wie oft sie das Gerät benutzen und ob sie es während der gesamten Schlafdauer tragen.

Wenn möglich wurden in dieser Studie die Betriebsstunden auf dem Gerät abgelesen. Da dies aufgrund technischer, organisatorischer oder kognitiver Ursachen bei einigen Patienten nicht möglich war, wurde in diesen Fällen auf die Patientenangaben

zurückgegriffen. Bei einem Gerätewechsel wurde die Compliance für den Zeitraum seit dem Gerätewechsel verwendet.

4.3. Erfassung der Kontrolltermine

Bei der Erfassung der Kontrolltermine wurden nur solche Termine benutzt, bei denen auch Messungen von Gewicht und CPAP-Druck stattgefunden hatten. Die Betriebsstunden lagen zwar von einigen Patienten vor, wurden aber nicht für die Verlaufsanalysen verwendet. Der Grund dafür liegt in den unvollständigen Daten. Vor allem in den Anfängen der nCPAP-Therapie waren die Geräte noch nicht serienmäßig mit Betriebsstundenzählern ausgestattet. Die Geräte wurden im Lauf der 20 Jahre sehr oft gewechselt und durch neue Geräte ersetzt, so dass die Betriebsstunden nicht immer aussagekräftig über die wirkliche Nutzungsdauer sind. Vor 20 Jahren war es noch nicht üblich, die Patienten 4 Wochen nach der Einstellung auf die nCPAP-Therapie ambulant einzubestellen und nachzukontrollieren. Die Patienten wurden damals meist innerhalb des ersten Jahres nachkontrolliert. Bei der Auswertung der Kontrolltermine wurde ein Zeitraum von 9 bis 17 Monaten als ein Jahr gewertet.

Für Gewicht und CPAP-Druck wurden jeweils zwei Analysen gemacht:

1. Die Berechnung des mittleren Deltas pro Kontrolltermin. Dabei wurde der Mittelwert der Differenz des Gewichts und CPAP-Drucks zwischen den Kontrollen berechnet.
2. Die Darstellung des mittleren Gewichts bzw. CPAP-Drucks über die Zeit der Kontrollen. Das mittlere Gewicht bzw. der mittlere CPAP-Druck berechnet sich aus der Summer der Werte von Gewicht in kg bzw. Druck in mbar am jeweiligen Kontrolltermin dividiert durch die Anzahl an Patienten am jeweiligen Kontrolltermin.

4.4. Erfassung von Tagesmüdigkeit und Vigilanz

Die Tagesschläfrigkeit wurde anhand der Epworth Sleepiness Scale (ESS) und dem Vigilanztest nach Quatember und Maly in der Version des Wiener-Testsystems 5.10®

(Testform VIGIL S1, Form nach Quatember und Maly, Version 24.00, Dr. G. Schuhfried G.m.b.H.) gemessen.

4.4.1. Epworth Sleepiness Scale

Bei der Definition des Normalbereichs als Mittelwert \pm eine Standardabweichung liegt dieser bei einem ESS-Score von ungefähr 3-9 (siehe Kapitel 2.3.2). In der hier vorliegenden Studie werden deshalb Werte in der ESS größer 10 als pathologisch gewertet.

Es wurde bei allen Patienten, mit denen ein ambulanter oder telefonischer Kontakt hergestellt werden konnte, die Tagesmüdigkeit durch die Epworth Sleepiness Scale zum Zeitpunkt T20 erfragt.

4.4.2. Vigilanztest nach Quatember und Maly

Zum Zeitpunkt T20 wurde bei 40 Patienten ein Vigilanztest durchgeführt und nach der vom Bezirksklinikum Regensburg eingeführter Einteilung ausgewertet (siehe Tabelle 4.1).

Kategorie	Bewertung	mittl. RT	Streuung d. RT	Auslassungen
0	Ungestört	0,53	0,11	2
1	Leicht gestört	0,60	0,15	4
2	Deutlich gestört	0,67	0,20	7
3	Stark gestört	0,75	0,25	9
4	Sehr stark gestört	> 0,75	> 0,25	> 9

Tabelle 4.1.: Orientierungspunkte zur Bewertung des Vigilanztests nach Geisler und Crönlein, 1999.

Als Auswertungskriterien gelten die mittlere Reaktionszeit (mittl. RT), die Streuung der Reaktionszeit (Streuung d. RT) und die Anzahl der Auslassungen (Auslassungen). Bei der Bewertung müssen jeweils alle drei Grenzwerte erfüllt sein, da ansonsten die höhere Kategorie vergeben werden muss. Die zugrundeliegenden Daten stammen aus ei-

ner normativen Studie zum „Multiple Sleep Latency Test“ des Schlaflabors Regensburg (Geisler et al., 2006).

4.5. Erfassung von Blutdruck, Antihypertensiva und Gewicht

4.5.1. Erfassung des Blutdrucks

Der Blutdruck wurde bei allen Patienten vor Therapiebeginn und an den jeweiligen Kontrollterminen routinemäßig gemessen. Die Messung des Blutdrucks wurde zum Zeitpunkt T20 bei allen ambulanten und stationären Patienten gemäß den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutschen Hypertonie Gesellschaft (DHL, 2005) durchgeführt. Diejenigen Patienten, die zum Zeitpunkt T20 nicht ins Schlaflabor kommen konnten, wurden telefonisch nach ihrem Blutdruck befragt. Dabei wurden sowohl erinnerte Werte bei der letzten Messung durch den Hausarzt als auch eigene Messungen akzeptiert.

Als Hypertoniker werden alle gezählt, die entweder hypertone Blutdruckwerte (systolischer Blutdruckwert ≥ 140 und/oder diastolischer Wert ≥ 90 mmHg) hatten oder mit Antihypertensiva behandelt wurden. Auch diese Klassifizierung richtet sich nach den Leitlinien der DHL (2005), die sich auf die Empfehlungen der WHO/ISH (World Health Organisation/International Society of Hypertension) von 1999 stützt (siehe Tabelle 4.2).

Kategorie	Systolischer Grenzwert	Diastolischer Grenzwert
Optimal	< 120	< 80
Normal	120 - 129	80 - 84
Hoch Normal	130 - 139	85 - 89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140 - 159	90 - 99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160 - 179	100 - 109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Tabelle 4.2.: Definitionen und Klassifikation der Blutdruckwerte (mmHg).

4.5.2. Erfassung der Antihypertensiva

Zum Einstellungszeitpunkt und den Kontrollterminen wurden die Substanzklassen von Antihypertensiva den Patientenakten entnommen. Zum Zeitpunkt T20 wurden alle Patienten während des Telefongesprächs oder des ambulanten/stationären Termins nach den Medikamenten befragt, die sie aktuell einnahmen. Da die Patienten meist über einen Medikamentenplan ihres Hausarztes verfügten, war die Erhebung der Medikamente einfach zu realisieren. Die Antihypertensiva wurden gemäß der vorgeschlagenen Klassifikation der deutschen Hochdruckliga DHL (2005) folgenden Substanzklassen zugeordnet: Diuretika, β -Blocker, Ca^{2+} -Antagonisten, ACE-Hemmer und AT_1 -Antagonisten.

4.5.3. Erfassung des Gewichts

Zum Zeitpunkt T0 und den Kontrollterminen wurden alle Patienten routinemäßig gewogen. Zum Zeitpunkt des Beobachtungsendes wurde das Gewicht von den Patienten erfragt. Aus den Angaben von Größe und Gewicht wurde gemäß der unten gezeigten Formel der Body-Mass-Index (BMI) berechnet.

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$$

Gemäß der internationalen Klassifikation der WHO (2004) für Unter-, Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen entsprechend der BMI-Werte wurden die Patienten in die jeweilige Klasse eingestuft (siehe Tabelle 4.3).

4.6. Kollektive

Zur besseren Datenausnutzung wurden die Patienten in mehrere Kollektive unterteilt (siehe Tabellen 4.4, 4.5, 4.6).

4. Patienten und Methoden

Klassifikation	Grenzwerte in kg/m ²
Untergewicht	< 18,50
Normalgewicht	18,50 - 24,99
Präadipositas	25,00 - 29,99
Adipositas Grad I	30,00 - 34,99
Adipositas Grad II	35,00 - 39,99
Adipositas Grad III	≥ 40,00

Tabelle 4.3.: Internationale Klassifikation für Unter-, Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen entsprechend der BMI-Werte.

Kollektive (01-10)	Beschreibung des Kollektivs
Kollektiv 1	Alle 112 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden.
Kollektiv 2	110 Patienten (98,2% der 112 Pat.), von denen bei T0 Infos über den Bildungsgrad bekannt waren.
Kollektiv 3	108 Patienten (96,4% der 112 Pat.), von denen bei T0 Infos über den Familienstatus, BMI-Werte, Einstellungswerte des CPAP-Drucks in mbar vorlagen.
Kollektiv 4	107 Patienten (95,5% der 112 Pat.), von denen bei T0 Blutdruckwerte vorlagen.
Kollektiv 5	94 Patienten (83,9% der 112 Pat.), von denen bekannt war, ob sie bei T0 mit einem oder mehreren Antihypertensiva behandelt worden waren.
Kollektiv 6	109 Patienten (97,3% der 112 Pat.), von denen bei T0 Informationen über eine Erkrankung an Diabetes mellitus Typ II vorlagen.
Kollektiv 7	92 Patienten (82,1% der 112 Pat.), von denen bei T0 der AHI bekannt war.
Kollektiv 8	24 Patienten (16,1% der 112 Pat.), mit denen kein informativer Kontakt zustande kam (=keine Aussage über die Therapiezeit).
Kollektiv 8a	6 Patienten (5,4% der 112 Pat.), von denen bei T20 keine Informationen herausgefunden werden konnten, da sie nicht erreicht wurden.
Kollektiv 8b	8 Patienten (7,2% der 112 Pat.), die den Kontakt brieflich ablehnten.
Kollektiv 8c	10 Patienten (8,9% der 112 Pat.), die zum Zeitpunkt T20 verstorben waren und nur das Todesdatum bekannt war.
Kollektiv 9	88 Patienten (78,6% der 112 Pat.), mit denen bei T20 ein informativer Kontakt zustande kam (=Patienten mit bekannter Therapiezeit).
Kollektiv 10	19 Patienten (17,9% der 106 Pat.), die zum Zeitpunkt T20 verstorben waren, davon 9 Patienten mit bekannter Therapiezeit und 10 Patienten mit unbekanntem Todesdatum.

Tabelle 4.4.: Definition der Kollektive (1-10).

Kollektive (11-20)	Beschreibung des Kollektivs
Kollektiv 11	91 Patienten (81,3% der 112 Pat.), von denen bekannt war, ob und wann sie zu einem ersten Kontrolltermin ins Schlaflabor gekommen waren.
Kollektiv 12	5 Patienten (4,5% der 112 Pat.) mit primärem Abbruch.
Kollektiv 13	83 Patienten (94,3% der 88 Pat.) mit bekanntem Therapieverlauf (Therapieabbruch bzw. Weiterverfolgung der Therapie).
Kollektiv 13a	20 Patienten (24,1% der 83 Pat.) ohne Adhärenz bis T20.
Kollektiv 13b	63 Patienten (75,9% der 83 Pat.) mit Adhärenz bis T20.
Kollektiv 14	57 Patienten (68,7% der 83 Pat.) mit vorhandenen Infos über Nebenwirkungen zum Zeitpunkt T20.
Kollektiv 15	42 Patienten (50,6% der 83 Pat.), die bei T20 ambulant ins Schlaflabor im Rahmen der Studie kamen.
Kollektiv 15a	40 Patienten (95,2% der 42 Pat.) mit einer Erhebung der objektiven Tagesschläfrigkeit durch den Vigilanztest nach Quatember und Maly.
Kollektiv 16	67 Patienten (80,7% der 83 Pat.), von denen bei T20 die ESS erhoben wurde.
Kollektiv 17	68 Patienten (81,9% der 83 Pat.), bei denen zum Zeitpunkt T20 die subjektive Einschätzung der Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Tagesmüdigkeit erhoben wurde.
Kollektiv 18	69 Patienten (83,1% der 83 Pat.), bei denen zum Zeitpunkt T20 die subjektive Einschätzung des Allgemeinzustandes erhoben wurde.
Kollektiv 19	66 Patienten (79,5% der 83 Pat.), von denen zum Zeitpunkt T0 und T20 Blutdruckwerte bekannt waren.
Kollektiv 19a	58 Patienten (87,9% der 66 Pat. aus Kollektiv 19), von denen die Anzahl an Antihypertensiva zu den Zeitpunkten T0 und T20 bekannt war.
Kollektiv 20	67 Patienten (80,7% der 83 Pat.), von denen die Blutdruckwerte von T0 und T20 vorlagen.

Tabelle 4.5.: Definition der Kollektive (11-20).

Kollektive (21-25)	Beschreibung des Kollektivs
Kollektiv 21	3 Patienten (2,7% der 112 Pat.), die zum Zeitpunkt T0 an Diabetes mellitus Typ II erkrankt waren.
Kollektiv 22	72 Patienten (86,7% der 83 Pat.), von denen zum Zeitpunkt T20 bekannt war, ob sie an Diabetes mellitus Typ II erkrankt waren.
Kollektiv 23	107 Patienten (95,5% der 112 Pat.) mit primärer Akzeptanz der nCPAP-Therapie.
Kollektiv 24	40 Patienten (63,5% der 63 Pat. aus Kollektiv 13b), von denen zum Zeitpunkt T20 die Anzahl an Betriebsstunden des Geräts bekannt war.
Kollektiv 25	11 Patienten (13,3% der 83 Pat.), die zum Zeitpunkt T20 stationär zu einer polysomnographischen Kontrolle ins Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg kamen.

Tabelle 4.6.: Definition der Kollektive (21-25).

4.7. Angaben zur Statistik

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten wurde mit Hilfe des Statistical Package for Social Sciences SPSS (Version 17 PASW Statistics 17) angefertigt.

4.7.1. Deskriptive Datenerhebung

Die deskriptive Statistik erfolgte generell mit der Erhebung von Median mit Minimum und Maximum bzw. Mittelwert mit Standardabweichung. Folgende Daten wurden deskriptiv bearbeitet:

Parameter der Gruppencharakteristika bei T0: Geschlechtsverteilung der Patienten, Alter, BMI, AHI, Blutdruck, Antihypertensiva pro Patient, nCPAP-Druck.

Parameter der Gruppencharakteristika bei T20: Geschlechtsverteilung der Patienten, Alter, BMI, Blutdruck, Antihypertensiva pro Patient, nCPAP-Druck, Anzahl der stationären Kontrollen, Therapiezeit, ESS von 67 Patienten.

4.7.2. Inferentielle Statistik

4.7.2.1. Parametrische Tests

Parametrische Daten (Blutdruck) wurden mit dem Student's-t-Test gerechnet.

4.7.2.2 Nonparametrische Tests

Alle anderen Daten (bis auf den Blutdruck) wurden mit nonparametrischen Verfahren gerechnet. Diese wurden verwendet, da aufgrund einer meist geringen Fallzahl der Parameter (unter 50) keine Aussage über die zugrundeliegende Verteilung gemacht werden konnte. Ein weiterer Grund für die Benutzung von nonparametrischen Tests war, das Risiko für falsch positive Ergebnisse zu reduzieren. Außerdem wiesen die Daten bei vielen Parametern das Niveau einer Ordinalskala und nicht einer Intervallskala auf.

Folgende Tests wurden verwendet:

- Bei unabhängigen Stichproben: Mann-Whitney-U-Test

4. Patienten und Methoden

- Bei abhängigen Stichproben: Wilcoxon-Test
- Bei kategorialen Variablen: Chi-Quadrat-Test

Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgesetzt. Dies entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit der Ergebnisse von $p \leq 0,05$. Aufgrund des explorativen Charakters der Studie wurde auf eine α -Korrektur des Signifikanzniveaus nach Bonferroni verzichtet.

Für die Verlaufskontrollen wurden nur Patientenwerte (Gewicht und CPAP-Druck) benutzt, die für die entsprechende Variable zu allen Zeitpunkten vorhanden waren. Korrelationen nonparametrischer Daten wurden mit der nonparametrischen Version des Korrelationstests nach Spearman überprüft.

Folgende Daten wurden verglichen:

Therapieabbrecher und -verfolger: Geschlecht, Alter, BMI-Werte, Blutdruck-Werte, CPAP-Druck, Bildungsgrad, Familienstatus, Anzahl an Substanzklassen von Antihypertensiva, Nebenwirkungen der CPAP-Therapie, kardiovaskuläre Risikofaktoren (Diabetes mellitus Typ II), kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall).

4.7.2.3. Ereigniszeitanalyse

Zur Berechnung der Überlebenswahrscheinlichkeiten wurde die Kaplan-Meier-Methode verwendet. Hierbei wurde zunächst als Überlebenszeitanalyse die Zeit bis zum Tod eines Patienten dargestellt. Zudem wurde die Therapiezeit bis zum potentiellen Abbruch im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von 20 Jahren im Sinne einer Ereigniszeitanalyse herausgearbeitet. Hierbei wurde ein Abbruch nur als solcher gewertet, wenn dieser vorlag (z.B. ein durch den Tod eingetretener Abbruch wurde nicht als solcher gewertet, da der Patient die Therapie ansonsten weitergeführt hätte).

4.8. Ethik

Für die durchgeführte Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Universität Regensburg vor. Alle Patienten wurden über Art und Umfang der geplanten Untersuchungen informiert und gaben ihr schriftliches Einverständnis für die freiwillige Teilnahme an der Studie.

5. Ergebnisse

5.1. Patientenkollektiv (T0)

5.1.1. Demographische Variablen

Im Zeitraum vom 21.07.1989 bis zum 10.12.1993 wurden 112 Patienten (Kollektiv 1; Definitionen der Kollektive geben die Tabellen 4.4, 4.5 und 4.6), davon 103 (92,0%) Männer und 9 (8,0%) Frauen, mit der nCPAP-Therapie im Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg eingestellt. Zum Zeitpunkt der Einstellung (T0) waren die Patienten im Durchschnitt $52,1 \pm 9,2$ Jahre (30 - 73) alt.

5.1.1.1. Bildungsgrad

Von den 110 Patienten (Kollektiv 2) hatten 60 (54,5%) die Volksschule, 21 (19,1%) die Realschule, 17 (15,5%) das Gymnasium, 11 (10,0%) die Hauptschule und 1 (0,9%) Patient die Berufsschule besucht. Zu Gunsten einer besseren Übersichtlichkeit wurden die Volks-, Haupt- und Berufsschule zusammengefasst und als Volksschule benannt.

5.1.1.2. Familienstatus

Von 108 Patienten (Kollektiv 3) lebten zum Einstellungszeitpunkt 97 (89,8%) Patienten in einer Partnerschaft. Alle diese Patienten waren verheiratet. Die restlichen 11 (10,2%) lebten als Single, das heißt diese Patienten waren geschieden, verwitwet oder ledig.

5. Ergebnisse

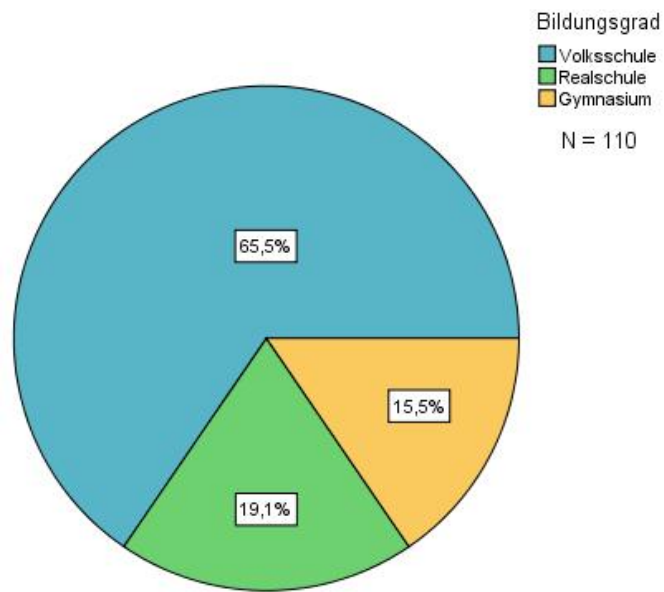


Abbildung 5.1.: Bildungsgrad zum Zeitpunkt T0.

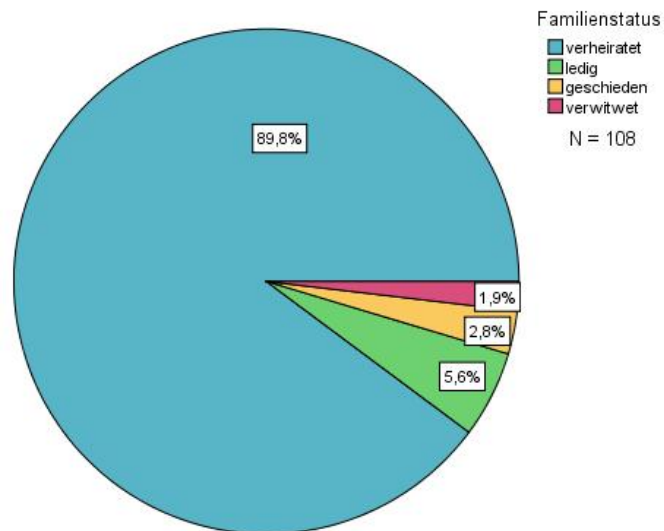


Abbildung 5.2.: Familienstatus zum Zeitpunkt T0.

5.1.2. Klinische Variablen

5.1.2.1. Blutdruck

Von 107 Patienten (Kollektiv 4) waren die Blutdruckwerte zum Einstellungszeitpunkt bekannt. Dabei lag der mittlere systolische Blutdruck bei $140,7 \pm 21,4$ mmHg (100 - 180 mmHg). Der diastolische Blutdruck lag im Mittel bei $88,7 \pm 12,2$ mmHg (60 - 130 mmHg).

Nach der Klassifizierung der deutschen Hochdruckliga (siehe Kapitel 4.5.1) befanden sich 35 (32,7%) Patienten im Bereich der Normotonie (optimale bis hoch normale Blutdruckwerte). 72 (67,2%) Patienten hingegen zeigten Blutdruckwerte im Bereich der Hypertonie (Grad 1 - 3 und isolierte systolische Hypertonie). Diese Patienten gelten demnach als Hypertoniker. Die exakten Daten gibt Tabelle 5.1 wider.

Kategorie	Anzahl an Patienten (n=107)	Anzahl in Prozent
Optimal	9	8,4%
Normal	20	18,7%
Hoch Normal	6	5,6%
Grad 1 Hypertonie (leicht)	34	31,8%
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	22	20,6%
Grad 3 Hypertonie (schwer)	12	11,2%
Isolierte systolische Hypertonie	4	3,7%

Tabelle 5.1.: Übersicht zur Klassifizierung der Blutdruckwerte zum Zeitpunkt T0.

5. Ergebnisse

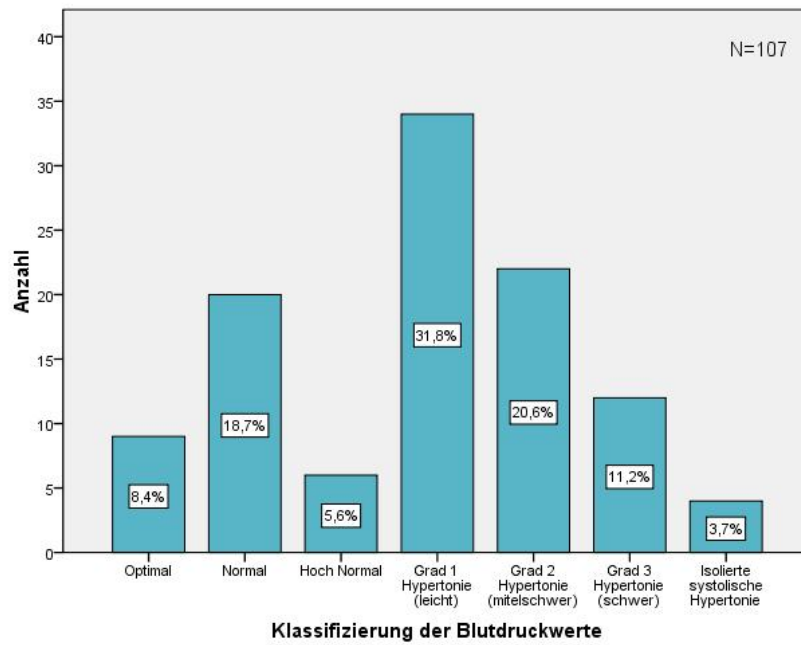


Abbildung 5.3.: Klassifizierung der Blutdruckwerte zum Zeitpunkt T0.

5.1.2.2. Behandlung mit Antihypertensiva

Von 94 Patienten (Kollektiv 5) waren zum Einstellungszeitpunkt 33 (35,1%) Patienten mit einem oder mehreren Antihypertensiva behandelt worden. 10 dieser 33 Patienten waren suffizient behandelt, hatten also unter antihypertensiver Therapie normale Blutdruckwerte. 23 der 33 Patienten waren insuffizient behandelt und zeigten trotz antihypertensiver Therapie Blutdruckwerte im Bereich der Hypertonie (≥ 140 mmHg systolisch und/oder 90 mmHg diastolisch). 61 (64,9%) Patienten nahmen kein Antihypertensivum. Bei 18 Patienten war nicht bekannt, ob sie mit einem Antihypertensivum therapiert wurden.

Es konnte bei diesen 94 Patienten ebenfalls die Anzahl an Substanzklassen ermittelt werden. Die 33 Patienten, die mit Medikamenten eingestellt waren, bekamen im Schnitt $1,8 \pm 0,7$ verschiedene Klassen an Antihypertensiva.

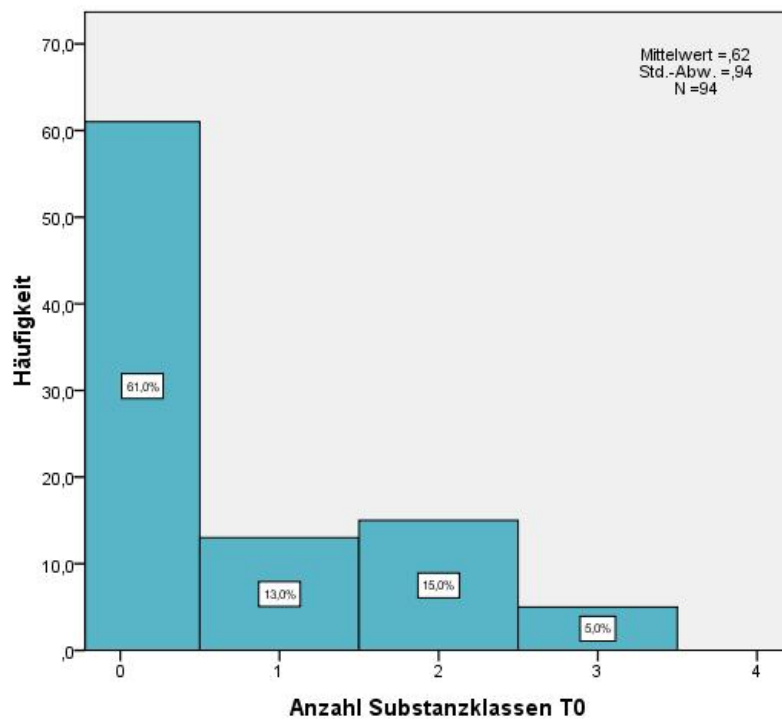


Abbildung 5.4.: Anzahl an Substanzklassen von Antihypertensiva zum Zeitpunkt T0.

5.1.2.3. Gewicht

Werte zur Berechnung des BMI lagen zum Zeitpunkt der Einstellung von 108 Patienten (Kollektiv 3) vor. Dabei lag der BMI im Mittel bei $31,5 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$ (20 - 52 kg/m^2).

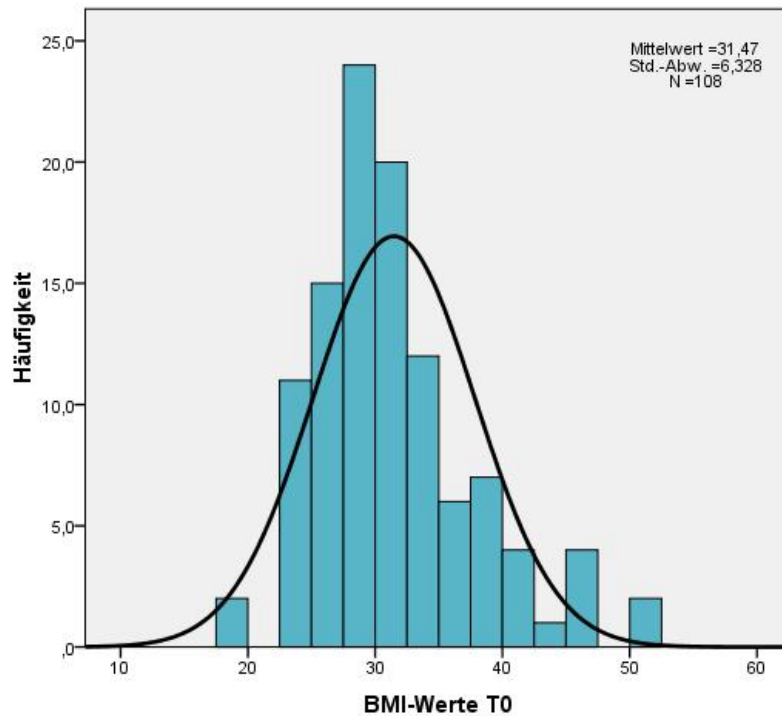


Abbildung 5.5.: BMI-Werte zum Zeitpunkt T0; die schwarze Linie entspricht der Normalverteilungskurve.

Die BMI-Werte der Patienten wurden jeweils nach den Kriterien der WHO (siehe Kapitel 4.5.3) kategorisiert. Dabei zeigte sich, dass 13 (12,0%) der 108 Patienten im Bereich eines normalen BMI-Wertes lagen. Die restlichen 95 (88%) Patienten waren alle übergewichtig. Die genauen Werte sind in Tabelle 5.2 zusammengefasst.

5. Ergebnisse

Kategorie	Anzahl an Patienten (n=108)	Anzahl in Prozent
Untergewicht	0	0%
Normalgewicht	13	12,0%
Präadipositas	39	36,1%
Adipositas Grad 1	32	29,6%
Adipositas Grad 2	13	12,0%
Adipositas Grad 3	11	10,2%

Tabelle 5.2.: Übersicht zur Klassifizierung der BMI-Werte zum Zeitpunkt T0.

5.1.2.4. Diabetes mellitus Typ II

Von 109 Patienten (Kollektiv 6) waren zum Zeitpunkt T0 5 (4,6%) an Diabetes mellitus Typ II erkrankt. Es gab keinen Patienten mit Diabetes mellitus Typ I.

5.1.2.5. CPAP-Therapie

A) CPAP-Druck

Von 108 Patienten (Kollektiv 3) lagen die Einstellungswerte des CPAP-Drucks in mbar vor, mit dem die Patienten initial behandelt wurden. Im Mittel wurden die Patienten auf einen Druck von $8,3 \pm 2,4$ mbar eingestellt. Die Werte des CPAP-Drucks variierten dabei zwischen 4 und 15 mbar.

B) AHI

Der Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) der 92 Patienten (Kollektiv 7) lag zum Einstellungszeitpunkt im Mittel bei $34,5 \pm 28,2$ Ereignissen pro Stunde (0,8 - 120,0 Ereignissen pro Stunde).

5. Ergebnisse

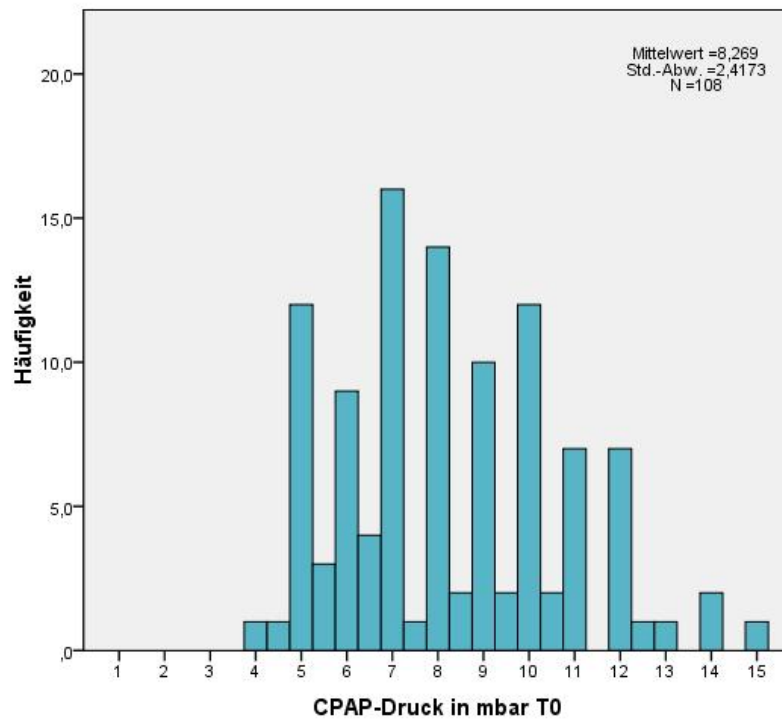


Abbildung 5.6.: CPAP-Druck zum Zeitpunkt T0.

5. Ergebnisse

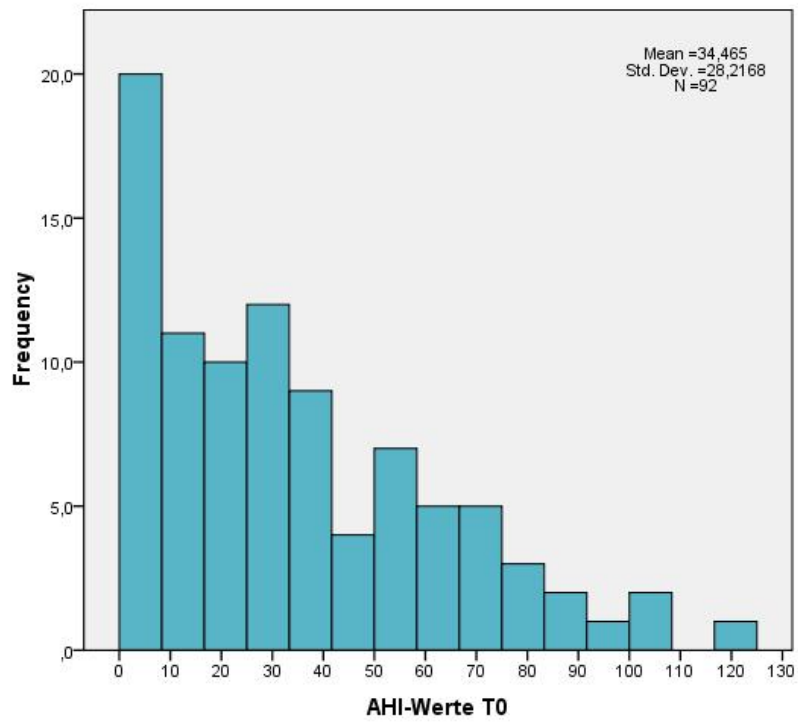


Abbildung 5.7.: AHI-Werte zum Zeitpunkt T0.

5.2. Rücklauf

Von den ursprünglich 112 Patienten konnte über 6 (5,4%) Patienten (Kollektiv 8a) weder telefonisch noch brieflich noch über Drittpersonen etwas herausgefunden werden. Die Briefe an diese Patienten kamen mit dem Vermerk „Empfänger unbekannt“ zurück, Telefonnummern waren nicht mehr gültig oder es meldeten sich andere Personen unter der jeweiligen Nummer. Die aktuelle Adresse der Patienten konnte auch über Einwohnermeldeämter nicht ausfindig gemacht werden und auch auf mehrere schriftliche Versuche, die Patienten zu kontaktieren, kam keine Antwort zurück.

Über 18 Patienten konnte keine Aussage über die Therapiezeit gemacht werden, was folglich als nicht-informativer Kontakt gewertet wurde. Dabei lehnten 8 der Patienten (Kollektiv 8b) brieflich den Kontakt ab. Die restlichen 10 Patienten (Kollektiv 8c) waren verstorben. Von ihnen war das Todesdatum, aber keine weitere Information bekannt. Als nicht-informativ wurden demnach die 6 Fälle gewertet, bei denen überhaupt kein Kontakt zustande kam plus die 8 Fälle, bei denen der Patient den Kontakt verweigerte und die 10 verstorbenen Patienten, bei denen nur das Todesdatum bekannt ist. Damit ergeben sich 24 Fälle (Kollektiv 8) ohne informativen Kontakt.

Somit bleiben 88 (78,6%) der 112 Patienten (Kollektiv 9), bei denen ein informativer Kontakt zustandekam. 42 (47,7%) dieser Patienten kamen zur Kontrolle ins Schlaflabor, davon 31 (73,8%) Patienten ambulant und 11 (26,2%) Patienten stationär, und beteiligten sich somit aktiv an der Untersuchung. In 3 (3,4%) Fällen lief der Kontakt brieflich ab. In 43 (48,9%) Fällen führten Telefonate entweder mit dem Patienten selbst (29 (67,4%)) oder mit Angehörigen (14 (32,6%)) zum Kontakt. Diese Patienten konnten aufgrund ihres Alters, ihrer eingeschränkten Mobilität, der physischen oder psychischen Verfassung oder aus zeitlichen Gründen nicht zum ambulanten Termin kommen, beteiligten sich aber trotzdem durch Beantwortung der Fragen. Von den insgesamt 42 Patienten (Kollektiv 15), die sich im Schlaflabor vorstellten, kamen 4 (9,5%) Männer in Begleitung ihrer Ehefrau. Die restlichen 38 (90,5%) Patienten kamen allein ins Schlaflabor.

19 (17,0%) der 106 Patienten (Kollektiv 10) waren zum Zeitpunkt T20 verstorben. Von 9 (8,0%) der verstorbenen Patienten konnten zusätzliche Informationen über Telefonate mit den Angehörigen eruiert werden (z.B. ob die Patienten die Therapie bis zu ihrem Tod verfolgten oder schon früher abgebrochen hatten). Bei den restlichen 10 (8,9%) Patienten konnte nur das Todesdatum (über Angehörige, Einwohnermeldeämter oder Krankenhäuser) ermittelt werden.

5. Ergebnisse

Insgesamt liegen über 94,6% der Ausgangsgruppe Informationen vor. Von 88 Patienten (78,6%) wurden Informationen zur Therapiezeit erfragt und von 79 Patienten (70,5%) sind die aktuellen Daten erfasst worden. Zur Übersicht über den Therapieverlauf und Rücklauf der 112 bzw. 88 Patienten geben die Organigramme 5.8 und 5.9.

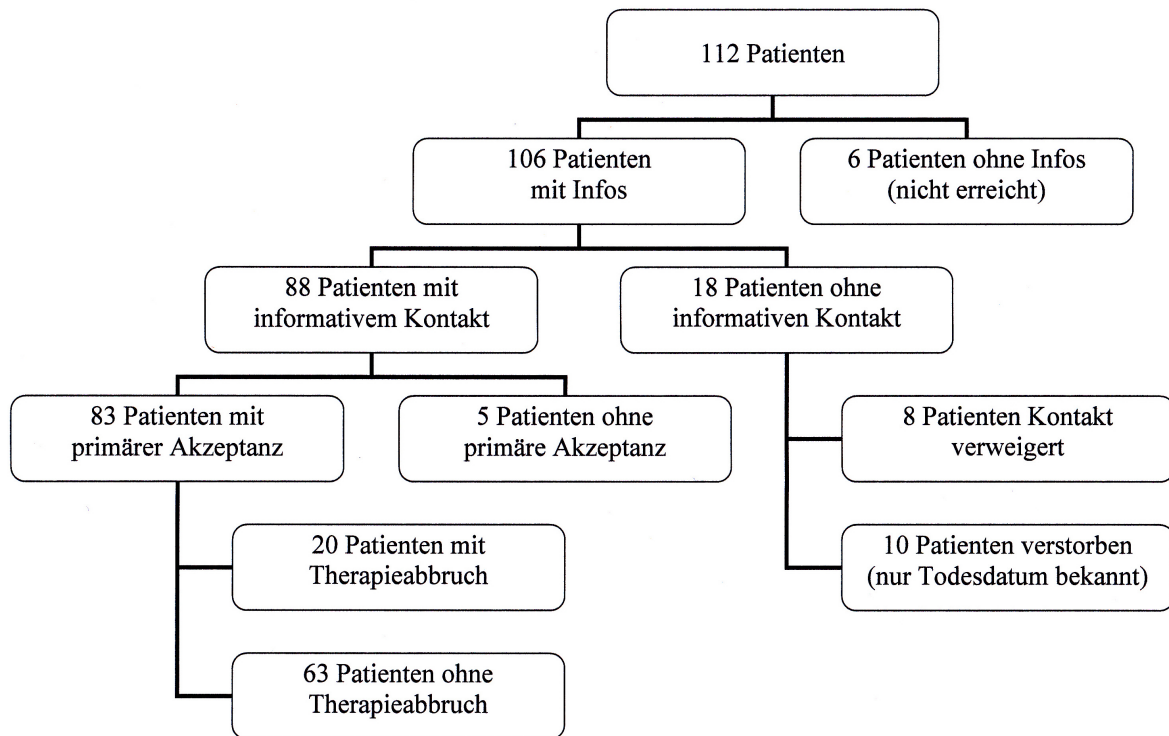


Abbildung 5.8.: Übersicht über den Therapieverlauf der 112 Patienten.

5. Ergebnisse

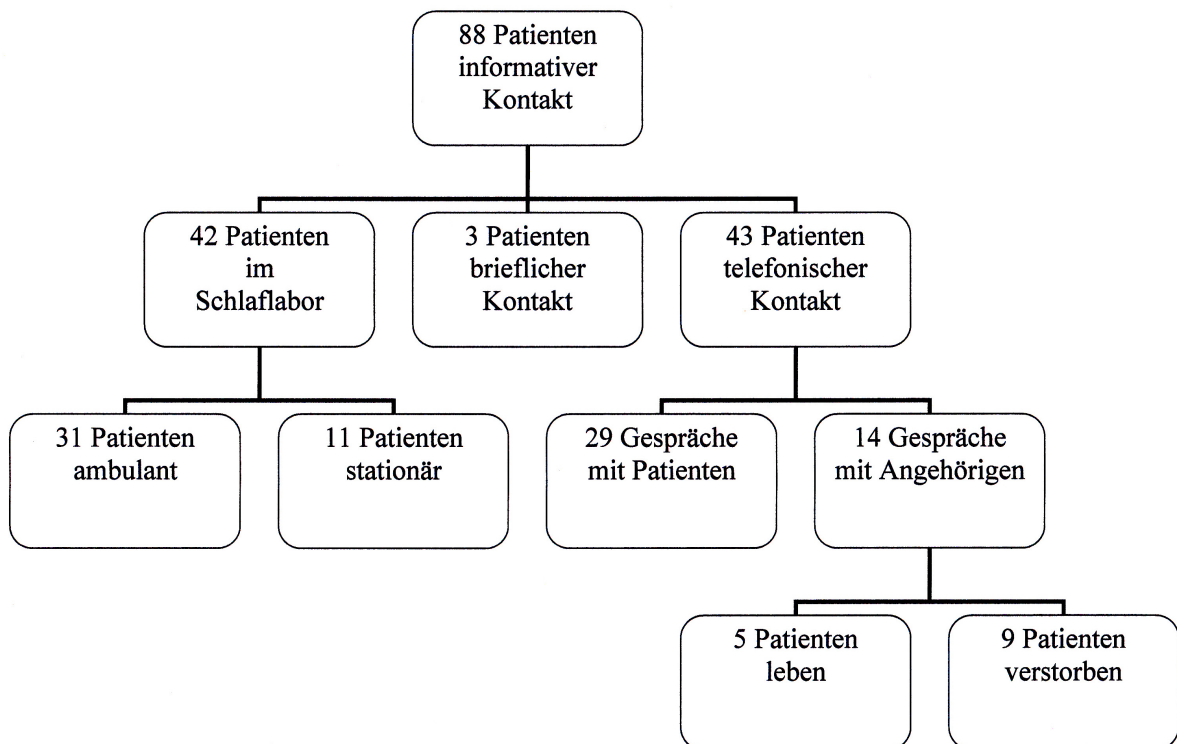


Abbildung 5.9.: Rücklauf der 88 Patienten.

5.3. Therapie-/Krankheitsverlauf

5.3.1. Patienten „lost to follow up“

Die 24 Patienten (Kollektiv 8), von denen keine Informationen zum Therapieverlauf bekannt waren, wurden noch einmal genauer untersucht. Der letzte in der Krankenakte festgehaltene Kontakt nach Therapiebeginn wird anhand einer Überlebenszeitanalyse mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers dargestellt. Es zeigt sich, dass der Abbruch des Kontaktes der Patienten mit dem Klinikum vor allem in den ersten 3 Jahren stattgefunden hat. In diesem Zeitraum brachen fast 60% (14 von 24 Patienten (58,3%)) der Patienten den Kontakt ab. 6 von diesen 14 Patienten erschienen nie zu einer ersten Kontrolle nach der Einstellung auf nCPAP.

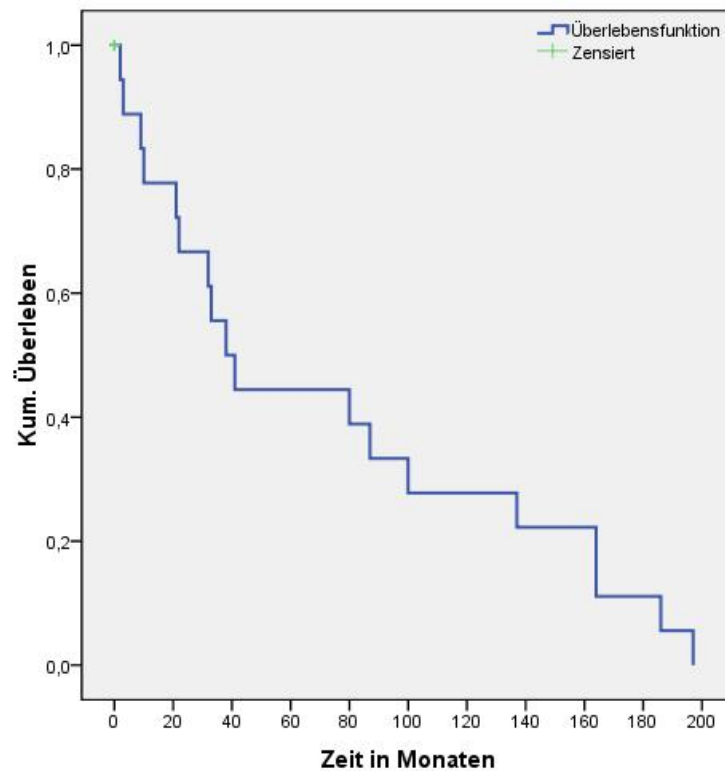


Abbildung 5.10.: Patienten „lost to follow up“ (kum. Überleben = ursprüngliche Population in Prozent); $N_{(T_0)}=24$, $N_{(T_{20})}=0$.

5.3.2. Kontrolltermine

Von 91 Patienten (Kollektiv 11) wurde die Zeit zwischen dem Einstellungsdatum mit der CPAP-Therapie und der 1. Kontrolle ermittelt. 21 Patienten nahmen nie eine 1. Kontrolle in Anspruch oder nahmen erst durch diese Studie wieder Kontakt mit dem Schlaflabor auf. Im Mittel betrug die Dauer bis zur ersten Kontrolle $16,8 \pm 20,3$ Monate (1,5 - 122 Monate).

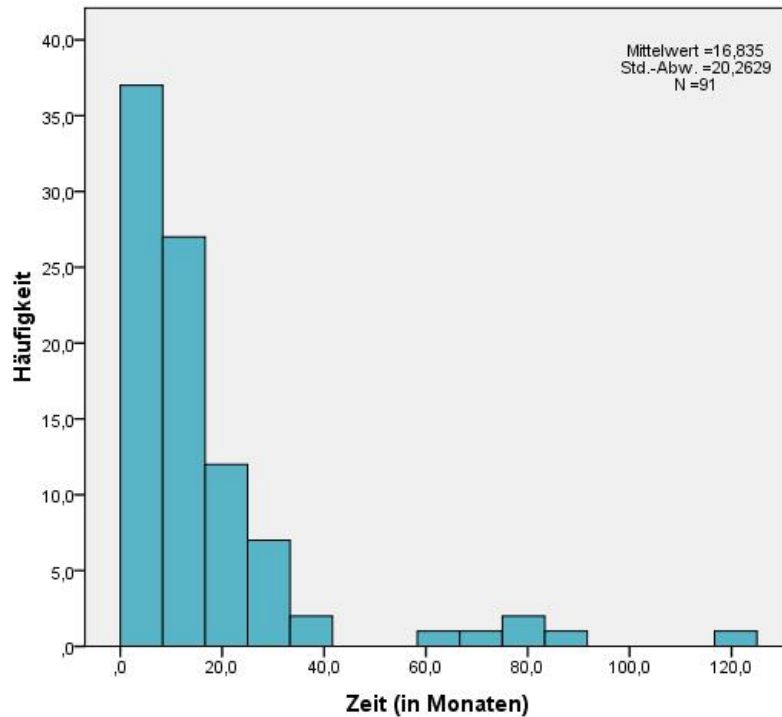


Abbildung 5.11.: Anzahl an vergangenen Monaten bis zum ersten Kontrolltermin.

Insgesamt endet die Anzahl an wahrgenommenen Kontrollen über die Therapiezeit nach dem 15. Kontrolltermin. Zur besseren Veranschaulichung der wahrgenommenen Kontrolltermine dient die Kaplan-Meier-Überlebensfunktion in Abbildung 5.12. Sie zeigt, dass viele Patienten nie eine 1. Kontrolle in Anspruch genommen haben bzw. nie zu einer ersten Kontrolle erschienen sind. Der Therapie- bzw. Krankheitsverlauf der 21 Patienten, die nie zu einer ersten Kontrolle kamen, ist in Tabelle 5.3 zusammengefasst.

5. Ergebnisse

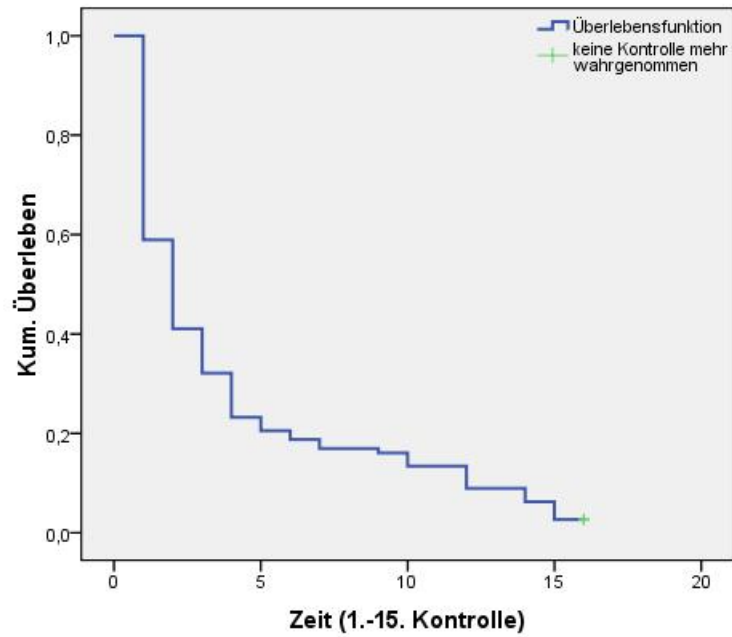


Abbildung 5.12.: Wahrgenommene Kontrolltermine während des Therapieverlaufs (kum. Überleben = ursprüngliche Population in Prozent), N=91.

Verlauf	Anzahl an Patienten
Therapieabbruch	8
Verstorben, kein Therapieabbruch	1
Verstorben, unbekannte Therapiezeit	1
Therapieverfolger	6
Teilnahme an Studie verweigert	3
Patient nicht kontaktierbar	2

Tabelle 5.3.: Verlauf der 21 Patienten ohne erste Kontrolle.

5. Ergebnisse

Die Entwicklung des CPAP-Drucks und Gewichts von Kontrolle zu Kontrolle wurde verfolgt und analysiert. Abbildung 5.13 zeigt den Verlauf des mittleren Deltas des CPAP-Drucks (Mittelwert der Differenz des CPAP-Drucks zwischen den Kontrollen). Im Mittel ist der nCPAP-Druck der Patienten über die 20 Jahre um 0,06 mbar pro Jahr angestiegen. Die einzelnen Delta-Werte wurden zusätzlich anhand der Fallzahlen gewichtet. Dabei ergab sich ein gewichtetes mittleres Delta von 2,66. Abbildung 5.14 zeigt die Entwicklung des mittleren nCPAP-Drucks über die Kontrolltermine. Der mittlere CPAP-Druck bei T0 befand sich bei 8,2 mbar. Bei der letzten Kontrolle lag der mittlere nCPAP-Druck bei 11,3 mbar. Es zeigt sich, dass bei Patienten mit niedrigeren Drücken am nCPAP-Gerät weniger Kontrollen durchgeführt werden. Der scheinbare Anstieg des Drucks ist also ein statistisches Artefakt.

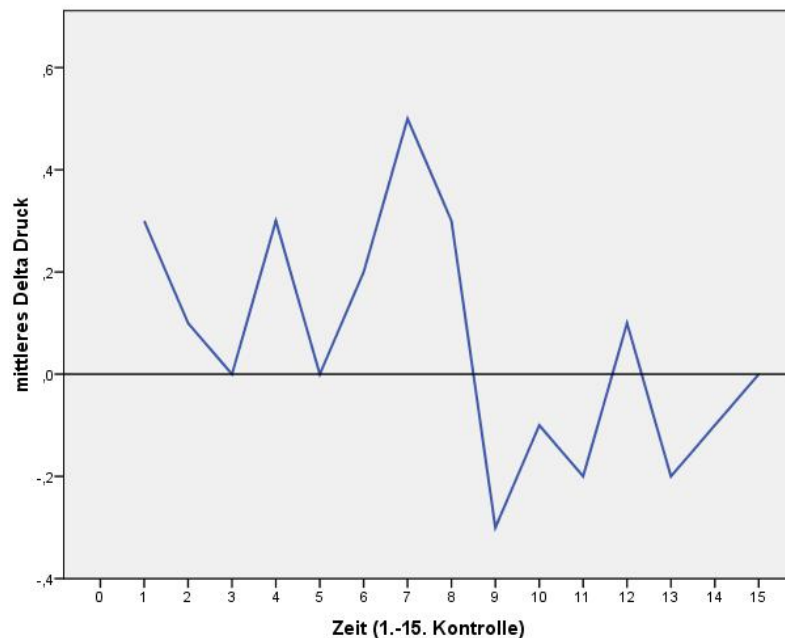


Abbildung 5.13.: Entwicklung des nCPAP-Druckes von Kontrolle zu Kontrolle (dargestellt als mittleres Delta pro Kontrolltermin); $N_{(T_0)}=109$, $N_{(T_{20})}=4$.

In den Abbildungen 5.15 und 5.16 sind der Verlauf des mittleren Deltas des Gewichts und die Entwicklung des mittleren Gewichts von Kontrolle zu Kontrolle dargestellt. Im Mittel haben die Patienten über die Therapiezeit pro Jahr 0,5 kg zugenommen. Das gewichtete mittlere Delta liegt bei 9,1. Das mittlere Ausgangsgewicht bei T0 lag bei 94,9 kg. Zum Zeitpunkt T20 lag das mittlere Gewicht bei 98,3 kg. Abbildung 5.16 zeigt,

5. Ergebnisse

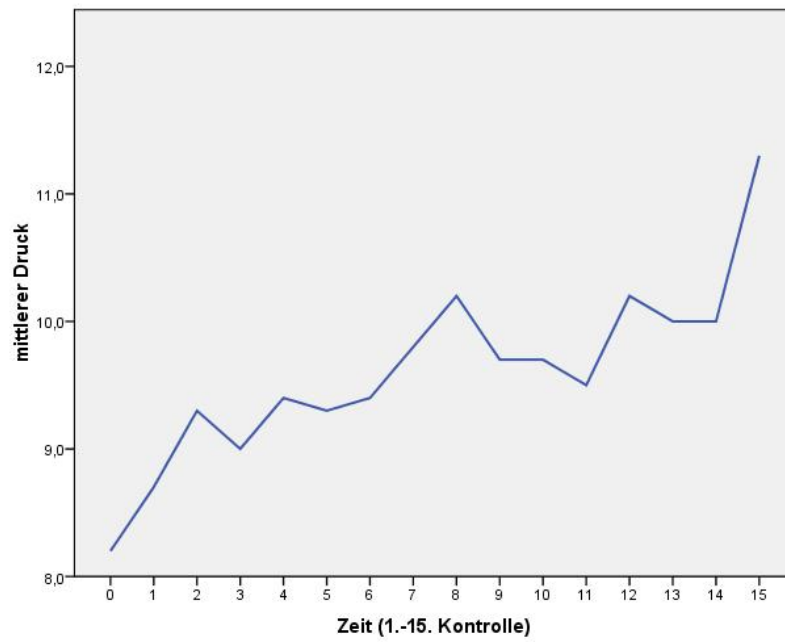


Abbildung 5.14.: Entwicklung des mittleren nCPAP-Druckes von Kontrolle zu Kontrolle;
 $N_{(T_0)}=109$, $N_{(T_{20})}=4$.

dass die stark übergewichtigen Patienten eher den Kontrollterminen fernbleiben.

5. Ergebnisse

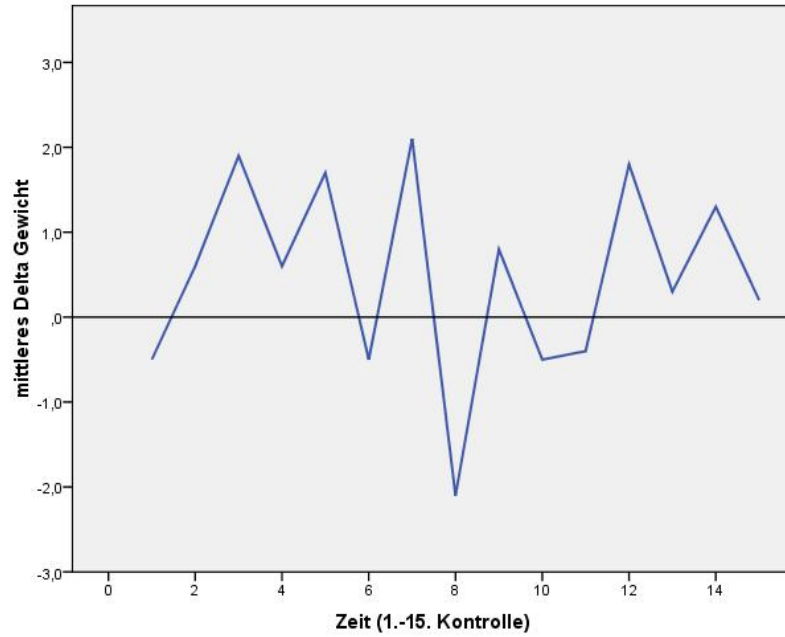


Abbildung 5.15.: Entwicklung des Gewichts von Kontrolle zu Kontrolle (dargestellt als mittleres Delta pro Kontrolltermin); $N_{(T_0)}=108$, $N_{(T_{20})}=4$.

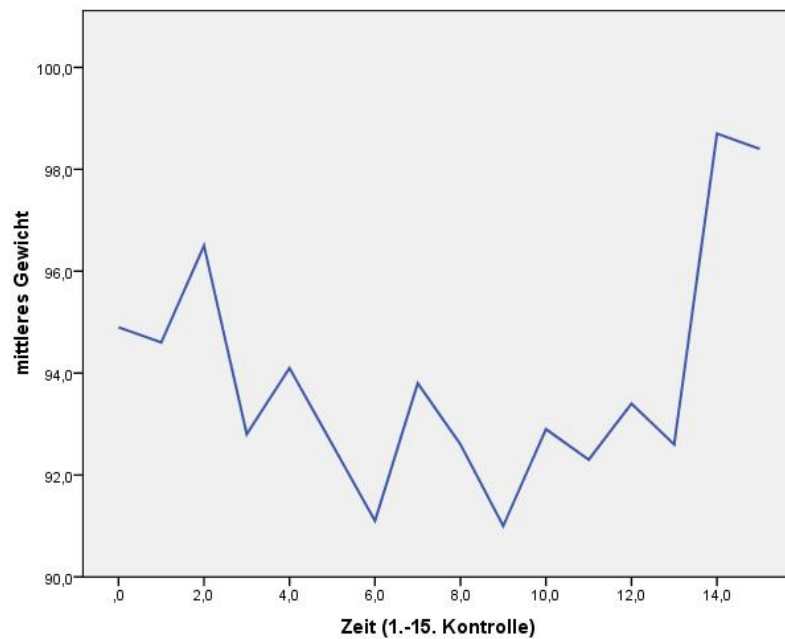


Abbildung 5.16.: Entwicklung des mittleren Gewichts von Kontrolle zu Kontrolle; $N_{(T_0)}=108$, $N_{(T_{20})}=4$.

5.3.3. Therapieverfolger/-abbrecher

5.3.3.1. Therapieverlauf

Von 88 Patienten (Kollektiv 9) ist die Therapiezeit bekannt, die im Mittel $160,3 \pm 70$ Monate betrug. Von den 88 Patienten haben 5 Patienten (Kollektiv 12) nie mit der nCPAP-Therapie begonnen. Somit bleiben 83 Patienten (Kollektiv 13), von denen der Therapieverlauf im Sinne von Abbruch oder Weiterführung bekannt ist. Im Verlauf der Therapiezeit brachen insgesamt 20 (24,1%) (Kollektiv 13a) der 83 Patienten die Therapie ab. 63 (75,9%) (Kollektiv 13b) Patienten führten die Therapie weiter. Zu den Therapieverfolgern wurden auch 2 Therapieunterbrecher und ein Patient gerechnet, der sich zum Zeitpunkt der Untersuchung im präfinalen Stadium befand und aus diesem Grund das Gerät nicht mehr benutzen konnte. Die beiden Therapieunterbrecher benutzten initial das Gerät für 1 Jahr bzw. 3 Monate, setzten dann für 13 bzw. 10 Jahre aus und verfolgen beide die Therapie seit 2003 wieder.

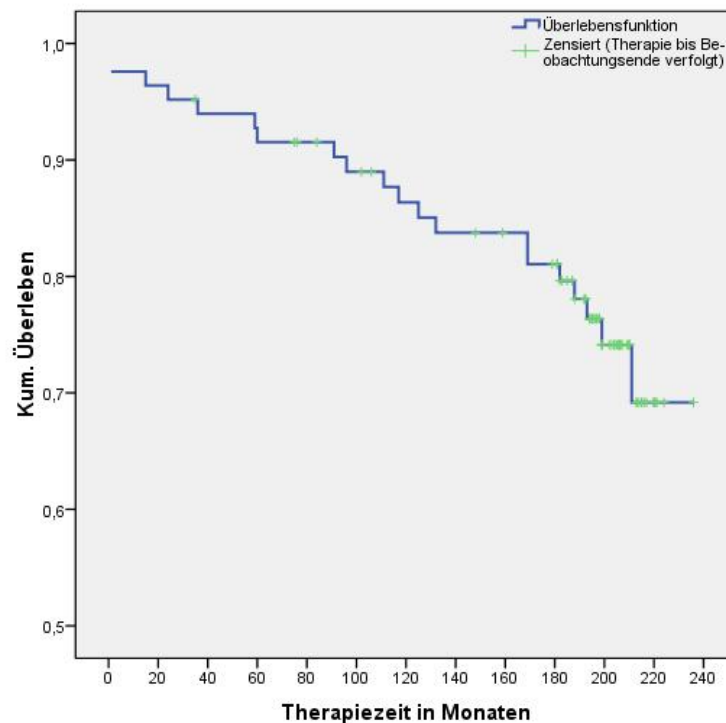


Abbildung 5.17.: Therapieverlauf der CPAP-Nutzer (kum. Überleben= ursprüngliche Population in Prozent); $N_{(T_0)}=83$, $N_{(T_{20})}=63$.

5. Ergebnisse

In Abbildung 5.17 ist anhand einer Überlebenszeitanalyse mit Hilfe des Kaplan-Meier-Schätzers der Therapieverlauf der CPAP-Nutzer dargestellt. Nach 5 Jahren haben 7 Patienten die Therapie abgebrochen. Die 5-Jahres-Therapieerfolgsrate liegt bei 91,6%. Nach 10 Jahren haben weitere 4 Patienten die Therapie abgebrochen, was zu einer 10-Jahres-Therapieerfolgsrate von 86,8% führt. Nach 15 Jahren brachen wiederum weitere 4 Patienten die Therapie ab (15-Jahres-Therapieerfolgsrate 82,0%).

5.3.3.2. Nebenwirkungen der CPAP-Therapie

19 (33,3%) von 57 Patienten (Kollektiv 14) gaben zum Zeitpunkt T20 Nebenwirkungen durch die CPAP-Therapie an. Die in Tabelle 5.4 aufgeführten Nebenwirkungen der nCPAP-Therapie wurden von den Patienten zum Zeitpunkt T20 beschrieben.

Beschwerden	Anzahl an Patienten
Mund- und Nasentrockenheit	6
Maske sitzt nicht richtig	4
Starkes Schwitzen unter der Maske	2
Gerät sehr laut	2
Masken gehen zu schnell kaputt	1
Maske verrutscht oft im Schlaf	1
Unbewusstes Abnehmen des Gerätes in der Nacht	2
Psychischer Aspekt „Frau mit Schlafapnoe-Gerät“	1
Gereizte Augen	2
Gereizter Rachen	1

Tabelle 5.4.: Nebenwirkungen der nCPAP-Therapie.

Beim Vergleich von 74 Therapieabbrechern und -verfolgern zum Zeitpunkt T20 zeigte sich im Chi-Square-Test mit einer exakten 2-seitigen Signifikanz $p=0,001$, dass die Therapieabbrecher mehr Nebenwirkungen angaben als die Therapieerfolger. Insgesamt gaben 33,8% der Patienten Nebenwirkungen an. Von den Patienten, die Nebenwirkungen angaben, brachen 48,0% die Therapie ab. Von den Patienten, die keine Nebenwirkungen angaben, stellten sich 87,7% als Therapieerfolger heraus.

5. Ergebnisse

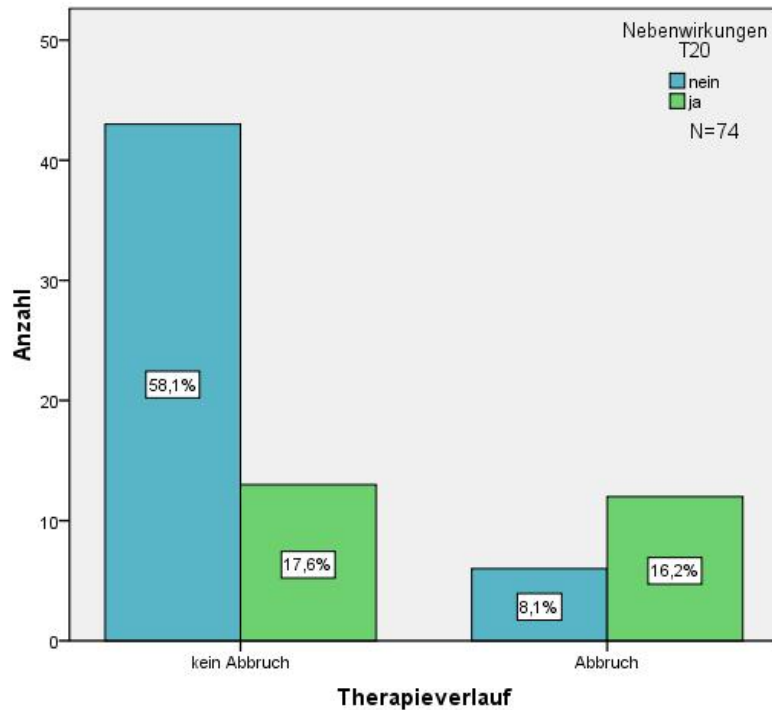


Abbildung 5.18.: Nebenwirkungen der Therapieverfolger und -abbrecher zum Zeitpunkt T20; N=74.

5.3.3.3. Gründe für Therapieabbruch

Auf die Frage, welche Gründe zum Therapieabbruch geführt hatten, waren mit 7 Patienten, die dies angaben, Nebenwirkungen der nCPAP-Therapie führend. Zu den Nebenwirkungen wurden folgende Angaben der Patienten gezählt: „wegen Fließschnupfen abgesetzt“, „wegen Bronchitis abgesetzt“, „Blickkrämpfe bekommen“, „Kopfschmerzen durch Gerätelärm bekommen“, „3-4 Mal Grippe im Jahr bekommen“, „wegen Zungenbrennen abgesetzt“ und „bei Benutzung Katarrh bekommen“. Die „Blickkrämpfe“ die ein Patient als Grund für die Aufgabe der Therapie angab, könnten auch die Nebenwirkung der Einnahme von Olanzapin (Zyprexa[®]) aufgrund einer beim Patienten vorliegenden schizoaffektiven Störung sein. 2 Patienten benutzten das Gerät nicht mehr aufgrund anderer Erkrankungen („RLS“, „Asthma“). Weitere 3 Patienten sahen keine Notwendigkeit mehr in der Therapie, wovon 2 Patienten angaben, dass sie das Gerät nicht mehr bräuchten und ein Patient berichtete, dass seine Schlafapnoe fast verschwunden sei. Ein Patient berichtete, dass ihm das Gerät keinen Nutzen gebracht hätte. Zwei

5. Ergebnisse

Patienten hatten die CPAP-Therapie abgebrochen, weil sie zu einer anderen Therapieform gewechselt hatten (Aufbissschiene und Gewichtsabnahme). Andere Gründe für den Therapieabbruch gaben zwei Patienten an. Einer dieser beiden Patienten berichtete, dass ihm der Kardiologe empfohlen habe, das Gerät wegen einer zu hohen Belastung für das Herz abzusetzen. Der andere Patient gab an, dass er das Gerät sowieso nicht regelmäßig benutzt und es dann wieder an die Krankenkasse zurückgegeben habe.

Die Tabelle 5.5 gibt die aufgelisteten Gründe mit den Basisparameter von 17 der 20 Therapieabbrecher im Einzelnen wieder. Bei den restlichen 3 Patienten waren die Gründe für den Therapieabbruch nicht bekannt.

5. Ergebnisse

Zeitpunkt Therapieabbruch (Monate)	Grund	Geschlecht	Alter (T0)	AHI (T0)	BMI (T0)	BMI (T20)	ESS (T20)
1	„Schlafapnoe fast verschwunden“	w	55	6	30	-	-
15	„Wegen Fließschnupfen abgesetzt“	m	59	6	24	24	6
24	„Keinen Nutzen gebracht“	m	62	29	29	-	-
36	„Wegen Bronchitis abgesetzt“	m	69	100	30	29	2
59	„Blickkrämpfe bekommen“	m	37	120	33	44	8
60	„Kopfschmerzen durch Gerätelärm bekommen“	m	47	50	41	34	7
91	„Vom Kardiologen empfohlen“	m	41	77	46	43	3
96	„Ich brauche es nicht mehr“	m	58	18	35	38	12
111	„3-4 Mal im Jahr Grippe bekommen“	m	67	15	25	25	6
117	„Verwendung einer Aufbisschiene“	m	50	2	26	25	3
125	„Keine regelmäßige Benutzung“	m	47	22	31	29	3
132	„Aufgrund von RLS abgesetzt“	m	33	9	29	30	19
169	„Ich brauche das Gerät nicht mehr“	m	55	22	34	34	1
188	„Gewichtsabnahme, keine Notwendigkeit mehr“	m	49	19	28	25	-
193	„Wegen Asthma abgesetzt“	w	61	1	42	-	-
199	„Wegen Zungenbrennen abgesetzt“	m	60	31	25	30	5
211	„Bei Benutzung Katarrh bekommen“	m	61	10	35	28	3

Tabelle 5.5.: Gründe für die Aufgabe der nCPAP-Therapie.

5.3.4. Verstorbene Patienten

Die 19 (Kollektiv 10) im Verlauf des Untersuchungszeitraumes von 20 Jahren verstorbenen Patienten waren zum Einstellungszeitpunkt im Mittel 58 ± 8 Jahre alt. Der mittlere AHI lag bei 52/h, der BMI bei $30,2 \text{ kg/m}^2$, der systolische Blutdruck bei 149 mmHg und der diastolische Wert bei 91 mmHg. Der mittlere Druck am CPAP-Gerät betrug 7,8 mbar. Die Tabelle 5.6 gibt einen Überblick über die anthropometrischen Daten der verstorbenen und lebenden Patienten. Die verstorbenen Patienten unterscheiden sich von den lebenden Patienten hinsichtlich des Alters, des AHI-Wertes und des systolische Blutdruckwertes zum Zeitpunkt der Einstellung.

Werte bei Therapiebeginn	Verstorbene (N=19)	Überlebende (N=87)	Mann-Whitney-U-Test	
			Z	p
Alter	58 J.	51 J.	-2,622	0,009
AHI	52/h	32/h	-2,613	0,009
BMI	30 kg/m^2	32 kg/m^2	-0,069	0,945
RR systolisch	149 mmHg	139 mmHg	-1,849	0,064
RR diastolisch	91 mmHg	88 mmHg	-0,719	0,472
Gerätedruck	7,8 mbar	8,3 mbar	-0,701	0,483

Tabelle 5.6.: Vergleich der verstorbenen und überlebenden Patienten.

Der zeitliche Verlauf der Todesfälle (in Monaten nach Therapiebeginn) ist in Abbildung 5.19 dargestellt. Dabei zeigt sich, dass die Patienten relativ gleichmäßig über die Zeit verstorben sind.

Von 9 der 19 verstorbenen Patienten (Kollektiv 10) liegen Informationen über den Therapieverlauf vor. 8 Patienten hatten das Gerät noch bis zu ihrem Tod benutzt und gelten somit als Therapieverfolger. Ein Patient hatte die Therapie vor seinem Tod abgebrochen. Somit lebten zum Zeitpunkt T20 noch 55 der insgesamt 63 Therapieverfolger. In Tabelle 5.7 sind die Todesursachen der 9 Patienten mit der Therapiezeit des jeweiligen Patienten und dem Alter zum Zeitpunkt T0 und zum Zeitpunkt des Todes dargestellt.

5. Ergebnisse

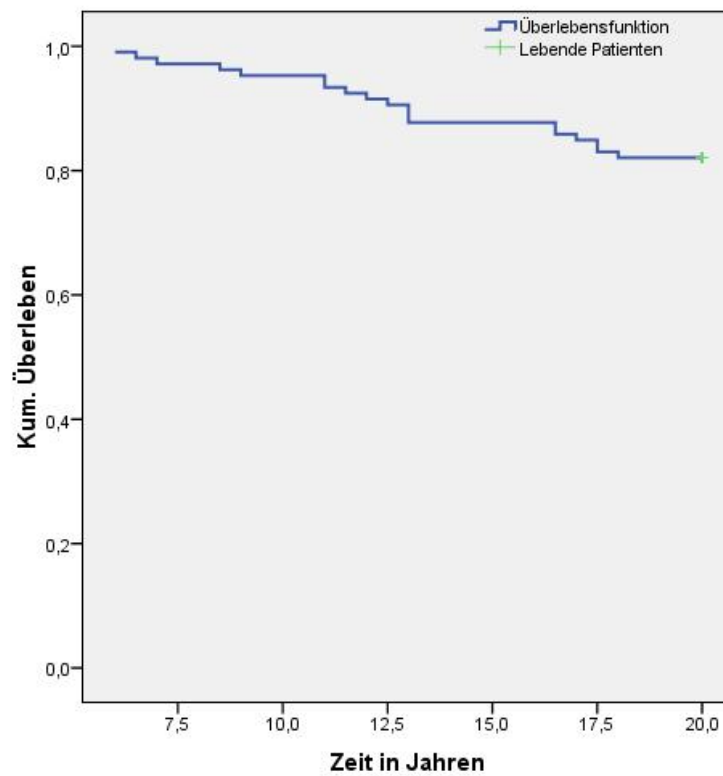


Abbildung 5.19.: Verstorbene Patienten (Todesfälle nach Therapiebeginn).

Therapiezeit (Mon.)	Therapieabbruch	Alter (T0)	Alter (Tod)	Todesursache	Todesjahr
24	ja	62	78	Herzversagen	2006
35	nein	52	55	Herzinfarkt	1994
76	nein	47	54	Autounfall (kein Sekundenschlaf)	1997
102	nein	54	63	Lungenkarzinom	2001
106	nein	55	64	„Sekundenherztod“	2002
148	nein	55	67	Magenkarzinom	2003
159	nein	58	71	Unbekannt	2004
199	nein	63	79	Metastasierter Darmkrebs	2006
203	nein	56	73	Krebs	2006

Tabelle 5.7.: Todesursachen der 9 Patienten mit bekanntem Therapieverlauf.

5.3.5. Schlaganfälle

Innerhalb der 20 Jahre Therapiezeit bekamen sowohl 2 Therapieabbrecher als auch 2 Therapieverfolger einen Schlaganfall. Beim Vergleich zwischen den Therapieverfolgern und -abbrechern hinsichtlich der Häufigkeit eines Schlaganfalls ergab sich kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen ($p=0,2$). Einer der Patienten brach nach 182 Monaten die Therapie ab, der Schlaganfall ereignete sich einen Monat später. Der zweite Therapieabbrecher bekam den Schlaganfall noch während er compliant war (nach 144 Monaten Therapiezeit). Dieser Patient brach die Therapie 24 Monate nach dem Schlaganfall ab. Bei den Therapieverfolgern ist nur von einem Patienten bekannt, dass er nach 69 Monaten Therapiezeit einen Schlaganfall hatte. Kein Patient starb an einem Schlaganfall.

5.4. Patientenkollektiv (T20)

5.4.1. Beschreibung der untersuchten Stichprobe

Die untersuchte Stichprobe von 88 Patienten (Kollektiv 9) mit bekannter Therapiezeit wurde mit den 24 Patienten (Kollektiv 8) mit unbekannter Therapiezeit verglichen. Unter den Patienten mit bekannter Therapiezeit befanden sich 80 (90,9%) Männer und 8 (9,1%) Frauen. Bei der Gruppe mit unbekannter Therapiezeit waren es 23 (95,8%) Männer und eine (4,2%) Frau. Damit ist die Verteilung der Geschlechter in den beiden Gruppen annähernd gleich. Die Patienten mit bekannter Therapiezeit waren im Mittel zum Einstellungszeitpunkt $51 \pm 8,7$ Jahre alt. Der mittlere BMI-Wert lag bei 32, der systolische Blutdruckwert betrug im Mittel 142 ± 21 mmHg und der diastolische Wert 89 ± 12 mmHg. Der AHI lag bei diesen Patienten im Mittel bei 33 Ereignissen pro Stunde. Sie waren im Durchschnitt mit 0,5 Substanzklassen von Antihypertensiva therapiert. Es dauerte im Mittel 16,6 Monate bis die Patienten zur ersten Kontrolle ins Schlaflabor kamen. Da die p-Werte der Variablen sehr unterschiedlich ausfallen, ist nicht sicher festzustellen, ob sich die Gruppen unterscheiden oder nicht. Da die p-Werte jedoch, abgesehen von der Anzahl an Substanzklassen von Antihypertensiva ($p=0,008$), eher in Richtung des Wertes 1 tendieren, gehen wir davon aus, dass die beiden Gruppen aus der gleichen Grundgesamtheit stammen.

5. Ergebnisse

Werte bei Therapiebeginn	Therapiezeit bekannt (N=88)	Therapiezeit unbekannt (N=24)	Mann-Whitney-U-Test	
			Z	p
Alter	51 J.	55 J.	-0,261	0,794
AHI	33/h	38/h	-0,898	0,369
BMI	32 kg/m ²	30 kg/m ²	-1,258	0,208
RR systolisch	142 mmHg	137 mmHg	-0,865	0,387
RR diastolisch	89 mmHg	88 mmHg	-0,196	0,845
Gerätedruck	8,2 mbar	8,4 mbar	-0,170	0,865
Anzahl Anti-hypertensiva	0,5	1,1	-2,648	0,008
Zeit bis 1. Kontrolle	16,6 Monate	17,5 Monate	-0,187	0,851

Tabelle 5.8.: Vergleich der Patienten mit bekannter und unbekannter Therapiezeit.

5.4.2. Vergleich zwischen Therapieerfolgern und -abrechern

5.4.2.1. Unterschiede zum Zeitpunkt T0

Beim Vergleich der demographischen und klinischen Variablen zwischen den 63 Therapieerfolgern (Kollektiv 13b) und den 20 Therapieabrechern (Kollektiv 13a) zum Zeitpunkt T0 zeigte sich, dass die Therapieerfolger im Durchschnitt 4 Jahre jünger waren (50 vs. 54 Jahre). Bei der Geschlechtsverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied. Der AHI der Therapieerfolger war im Durchschnitt um 5/h höher, wobei dieser Unterschied nicht signifikant war. Auch beim Vergleich des BMI, Blutdrucks, Gerätedrucks und der Anzahl an Antihypertensiva ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen Therapieerfolgern und -abrechern. Im Durchschnitt kamen die Therapieerfolger fast 4 Monate später zur ersten Kontrolle als die Therapieabrecher, wobei auch dieser Unterschied nicht signifikant war. Die Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch ist bei Patienten, die in einer Partnerschaft leben, höher als bei allein lebenden Patienten (Chi-Quadrat-Test im Likelihood-Quotient, $p=0,04$). Bei der Analyse des Einflusses des Bildungsgrades auf den Therapieverlauf ergab sich keine Signifikanz bezüglich der Va-

5. Ergebnisse

riablen Volks-, Realschule und Gymnasium (siehe Abbildung 5.20).

Werte bei Therapiebeginn	Therapieverfolger (N=63)	Therapieabbrecher (N=20)	Mann-Whitney-U-Test	
			Z	p
Geschlecht	58 (92,1%) Männer 5 (7,9%) Frauen	18 (90,0%) Männer 2 (10,0%) Frauen		0,772 *
Alter	50 ±8,2 Jahre	54 ±8,7 Jahre	-2,046	0,041
AHI	35/h	30/h	-1,097	0,273
BMI	32 kg/m ²	31 kg/m ²	-0,656	0,512
RR systolisch	142 mmHg	141 mmHg	-0,041	0,968
RR diastolisch	89 mmHg	89 mmHg	-0,395	0,693
Gerätedruck	8,5 mbar	7,5 mbar	-1,629	0,103
Anzahl Anti-hypertensiva	0,4	0,6	-0,570	0,568
Zeit bis 1. Kontrolle	17,4 Monate	13,7 Monate	-0,289	0,772

Tabelle 5.9.: Vergleich der demographischen und klinischen Variablen zwischen Therapieverfolgern und -abbrechern zum Zeitpunkt T0; N=83.

* Chi-Quadrat-Test

	Therapieverfolger	Therapieabbrecher	Gesamt (Partnerschaft)
in Partnerschaft	55 Patienten (73,3%)	20 Patienten (26,7%)	75 Patienten (91,5%)
keine Partnerschaft	7 Patienten (100,0%)	0 Patienten (0,0%)	7 Patienten (8,5%)
Gesamt (Therapiestatus)	62 Patienten (75,6%)	20 Patienten (24,4%)	82 Patienten (100,0%)

Tabelle 5.10.: Familienstatus bei Therapieverfolgern und -abbrechern (in oder nicht in Partnerschaft lebend) zum Zeitpunkt T0; N=82.

5. Ergebnisse

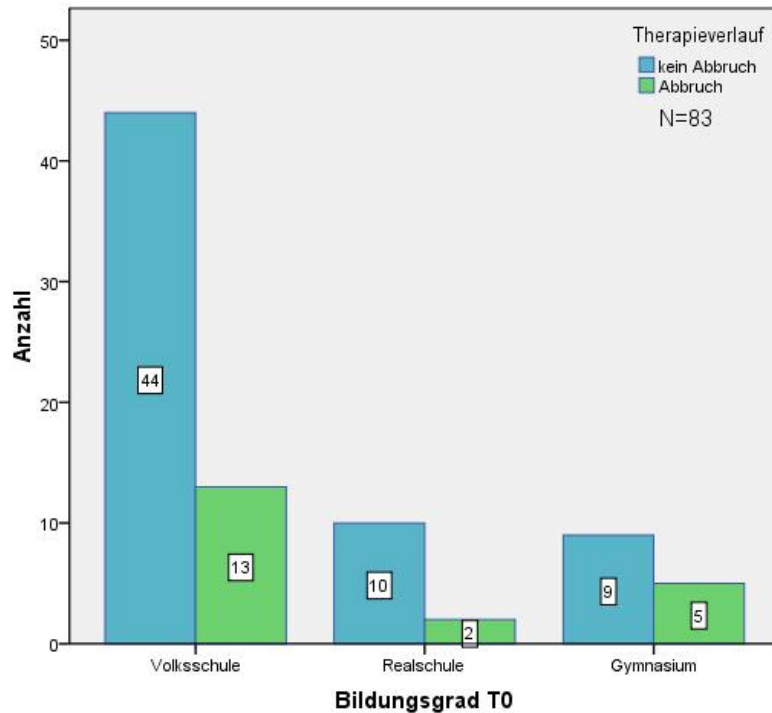


Abbildung 5.20.: Bildungsgrad der Therapieverfolger und -abbrecher zum Zeitpunkt T0, N=83.

5.4.2.2. Werte T20 ohne Vergleichswerte bei T0

A) Vigilanz

Vigilanztest nach Quatember und Maly Bei 40 (Kollektiv 15a) von 42 Patienten (Kollektiv 15), die zu einer Untersuchung in die Klinik kamen, konnte der Vigilanztest nach Quatember und Maly durchgeführt werden. 2 dieser Patienten waren geistig bzw. physisch nicht in der Lage den Test zu bearbeiten. Unter den 40 Patienten fanden sich 33 Therapieverfolger und 7 Therapieabbrecher. Aufgrund der geringen Anzahl an Therapieabbrechern lässt sich jedoch kein Unterschied zwischen den Therapieverfolgern und -abbrechern im Hinblick auf die Auswertung des Vigilanztests ausmachen.

Im Mittel wiesen die Patienten $4,6 \pm 6$ Auslassungen, $2,9 \pm 4$ falsche Reaktionen, eine mittlere Reaktionszeit von im Mittel $0,5 \pm 0,1$ und eine Streuung der Reaktionszeiten von $0,1 \pm 0,04$ im Vigilanztest auf. Die einzelnen Mittelwerte bei Therapieverfolgern und -abbrechern gibt Tabelle 5.11 wider.

5. Ergebnisse

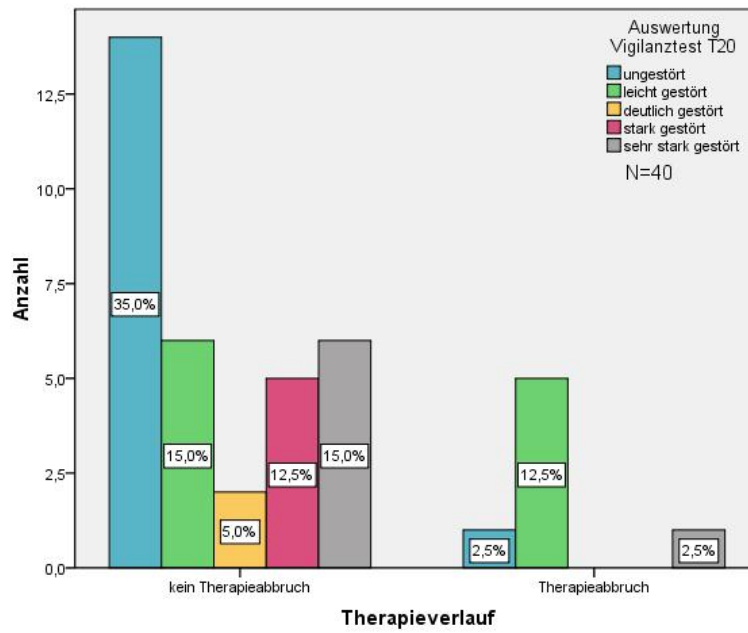


Abbildung 5.21.: Auswertung der Vigilanztests der Therapieverfolger und -abbrecher.

Werte Vigilanztest	Therapieverfolger (N=33)	Therapieabbrecher (N=7)	Mann-Whitney-U-Test	
			Z	p
Auslassungen	4,6 ±5,7	4,6 ±7,7	0,0	1,0
Falsche	2,8 ±3,9	3,6 ±3,8	-0,615	0,539
mittl. RT-Zeit	0,5 ±0,1	0,5 ±0,07	-0,641	0,521
Streuung RT-Zeiten	0,1 ±0,04	0,1 ±0,04	-0,304	0,761

Tabelle 5.11.: Vergleich der Werte des Vigilanztests zwischen Therapieverfolgern und -abbrechern.

5. Ergebnisse

Epworth Sleepiness Scale Unter den 67 Patienten (Kollektiv 16) waren 54 Therapieerfolger und 13 Therapieabbrecher. Von den 54 Therapieerfolgern wiesen 11 Patienten pathologische ESS-Werte auf. Der mittlere ESS-Score der Therapieerfolger lag bei $6,1 \pm 4,3$ Punkten. Unter den 13 Therapieabbrechern fanden sich 2 Patienten mit pathologischen ESS-Werten. Im Mittel zeigten die Therapieabbrecher einen ESS-Score von $6,0 \pm 4,9$ Punkten. Im Mann-Whitney-U-Test ergab sich kein signifikanter Unterschied der ESS-Werte zwischen Therapieerfolgern und -abbrechern ($p=0,673$; $Z=-0,422$). Einer der beiden Therapieabbrecher mit pathologischem ESS-Score wies mit 19 Punkten in der ESS den höchsten Wert auf. Der Patient gab auch eine subjektiv schlechte Leistungsfähigkeit und hohe Tagesmüdigkeit an. Der Grund für die Aufgabe der Therapie sei ein Restless Legs Syndrome (RLS). Der andere der beiden Therapieabbrecher mit einem pathologischen ESS-Score von 12 gab keinen Grund für den Therapieabbruch an. Unter Kapitel 5.3.3 in der Tabelle 5.5 sind die Gründe des Therapieabbruchs mit den korrespondierenden ESS-Werten der Patienten aufgelistet.

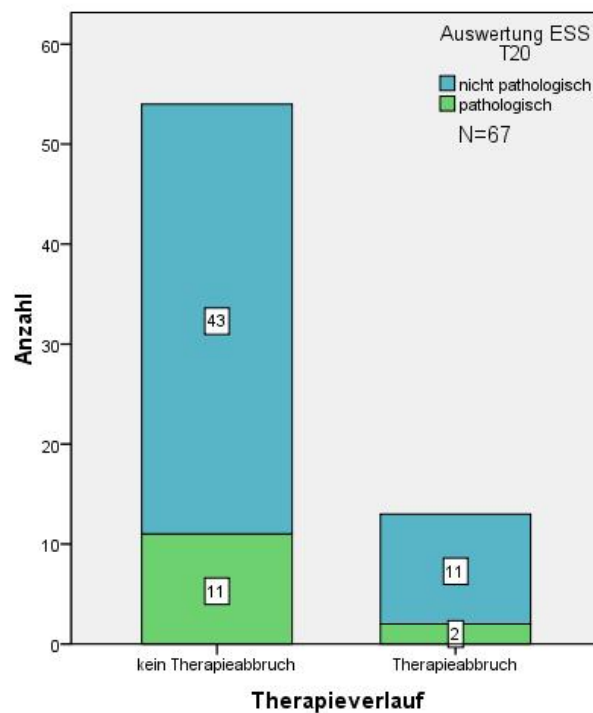


Abbildung 5.22.: Auswertung der ESS der Therapieerfolger und -abbrecher.

5. Ergebnisse

Der Median der ESS-Werte der Patienten mit geringer Compliance (n= 9) lag bei 6 Punkten. Zwei dieser Patienten befanden sich mit jeweils einem Wert von 14 im pathologischen Bereich der ESS. Bei beiden Patienten stimmt das subjektive Ergebnis der ESS mit dem des objektiven Vigilanztests überein. Die Patienten wiesen beide im Vigilanztest nach Quatember und Maly einen Wert von 4 auf, was einer sehr stark gestörten Vigilanz entspricht.

Der Median der ESS-Werte der 31 Patienten mit guter Compliance lag auch bei 6 Punkten. Die Werte variieren hier zwischen 0 und 19 Punkten. 6 Patienten wiesen Werte im pathologischen Bereich auf (zwischen 11 und 19 Punkten). Einer der Patienten mit einem Wert von 13 war an einem Lungenoberlappen-Carcinom erkrankt. Der zweite Patient mit einem ESS-Wert von 13 litt an den Folgen eines Schädel-Hirn-Traumas. Ein anderer Patient mit einem Wert von 12 war multimorbid (Hypertonus, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus Typ II, Arthrose, Nierenversagen, Adipositas permagna). Der Patient mit dem höchsten ESS-Wert von 19 Punkten war an Fibromyalgie erkrankt und berichtete zudem, das Gerät nachts manchmal unbewusst abzunehmen. Bei den beiden Patienten, die einen ESS-Wert von 11 aufweisen, ließ sich kein Grund erkennen. Bei einem der beiden spiegelte sich das subjektive Ergebnis im Vigilanztest wider: der Patient hatte eine objektiv stark gestörte Vigilanz (Bewertung mit 3). Der andere der beiden erreichte im Vigilanztest eine völlig ungestörte Vigilanz, schätzte sich also subjektiv sehr schlecht im Vergleich zur objektiven Messung ein.

Gruppe	Anzahl der ausgewerteten Pat.	Median ESS-Scores
Therapieabbrecher (20)	13 Pat.	5
davon mit Beschwerdefreiheit	5 Pat.	3
Therapieverfolger (40):		
- mit geringer Compliance	9 Pat.	6
- mit guter Compliance	31 Pat.	6

Tabelle 5.12.: Zusammenfassung der Verteilung der ESS-Werte zum Zeitpunkt T20.

Zusammenhang zwischen Vigilanztest und ESS Bei den 40 untersuchten Patienten (Kollektiv 15a) zeigte sich eine deutliche und signifikante Korrelation zwischen der Selbsteinschätzung in der ESS und dem Ergebnis des Vigilanztests. Wenn die Bewertung des Vigilanztests nach Bewertungspunkten (siehe Kapitel 4.5.3) zu Grunde gelegt wird, liegt der Korrelationskoeffizient bei 0,45 (Spearman-Rho, $p=0,004$). Bei der Auswertung in Bezug auf die Zahl der Auslassung liegt die Korrelation bei $\rho = 0,40$ ($p=0,007$).

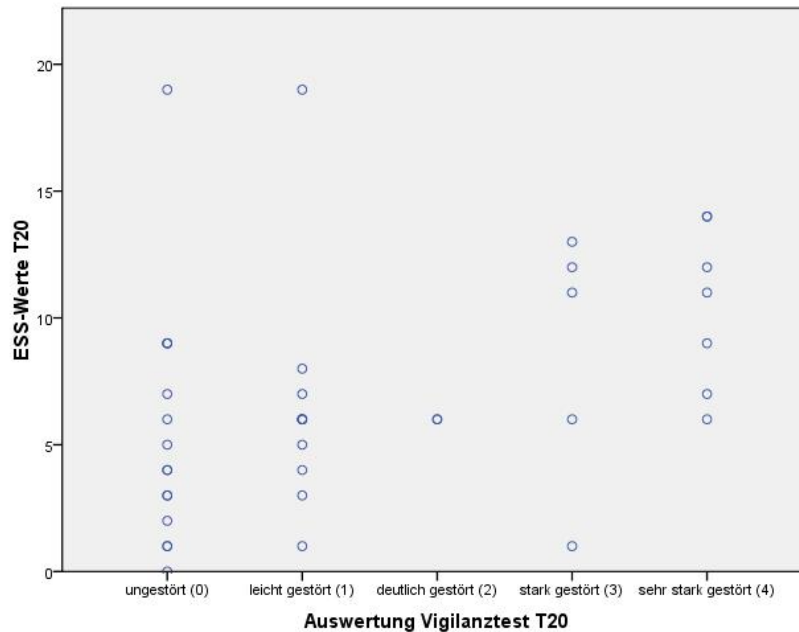


Abbildung 5.23.: Korrelation zwischen den ESS-Werten und der Auswertung des Vigilanztests nach Quatember und Maly nach Bewertungspunkten.

B) Subjektive Einschätzung

Subjektive Einschätzung von Allgemeinzustand, Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Tagesmüdigkeit Folgende Auswertungen der subjektiven Einschätzung des Allgemeinzustand, der Lebensqualität, der Leistungsfähigkeit und der Tagesmüdigkeit zum Zeitpunkt T20 wurden anhand eines Fragebogens mit einer 5-stufigen Likert Skala erhoben (sehr schlecht (0), schlecht (1), mittelmäßig (2), gut (3), sehr gut (4)). Bei 68 Patienten (Kollektiv 17) konnten die subjektiven Einschätzungen erhoben werden. Bei der subjektiven Einschätzung des Allgemeinzustandes waren es 69 Patienten (Kollektiv 18).

5. Ergebnisse

Der Vergleich zwischen Therapieerfolgern und -abbrechern erfolgte bei allen Variablen mit den Werten von 68 Patienten außer bei der subjektiven Einschätzung des Allgemeinzustandes; hier konnte von allen 69 Patienten auch ein Vergleich zwischen Abbrechern und Therapieerfolgern gemacht werden. Somit wurde hier eher die Einschätzung der allgemeinen Lebenssituation abgefragt, aber keinesfalls eine Einschätzung der Effektivität der nCPAP-Therapie. Vor allem Komorbiditäten und allgemeine Lebensumstände spielten bei der Beantwortung der Fragen eine starke Rolle. In Tabelle 5.13 sind jeweils die Mittelwerte der Variablen der subjektiven Einschätzung angegeben. Zudem sind jeweils auch noch der Z- und p-Wert aus dem Mann-Whitney-U-Test aufgeführt. Es ergibt sich kein signifikanter Unterschied in der Einschätzung des Allgemeinzustandes, Lebensqualität, Leistungsfähigkeit und Tagesmüdigkeit zwischen Therapieerfolgern und -abbrechern.

Subjektive Einschätzung	Therapieerfolger (N=13, bei Allgemeinzustand N=14)	Therapieabbrecher (N=55)	Mann-Whitney-U-Test	
			Z	p
Allgemeinzustand	2,8 ±0,7	2,7 ±0,8	-0,226	0,821
Lebensqualität	3,0 ±0,8	2,9 ±1,1	-0,208	0,835
Leistungsfähigkeit	2,7 ±0,8	2,5 ±1,2	-0,860	0,390
Tagesmüdigkeit	3,1 ±0,7	2,9 ±1,0	-0,397	0,692

Tabelle 5.13.: Vergleich der subjektiven Einschätzung zwischen Therapieerfolgern und -abbrechern auf einer fünfstufigen Likert-Skala mit einem Wertebereich von 0 bis 4. Niedrige Werte entsprechen einer schlechten Einschätzung.

5.4.2.3. Vergleich zwischen T0 und T20

A) Blutdruck und antihypertensive Therapie

Normotone und hypertone Patienten Der mittlere systolische Blutdruck von 66 Patienten (Kollektiv 19) lag zum Zeitpunkt T0 bei 139 mmHg und zum Zeitpunkt T20 bei 140 mmHg. Der mittlere diastolische Wert befand sich respektive bei 88 mmHg (T0) und 82 mmHg (T20). Der T-Test bei gepaarten Stichproben bringt den Nachweis, dass der

5. Ergebnisse

diastolische Blutdruckwert der Patienten signifikant (2-seitige Signifikanz) abgenommen hat ($p= 0,01$).

Da insgesamt von 58 (Kollektiv 19a) der 66 Patienten (Kollektiv 19) Werte über eine medikamentöse Blutdrucktherapie vorlagen, wird im Folgenden zum besseren Vergleich nur die Gruppe von 58 Patienten betrachtet. Bei dieser Gruppe von 58 Patienten zeigte sich, dass der diastolische Blutdruck signifikant und deutlich von $88,5 \pm 11,4$ mmHg bei T0 um $10 \pm 15,2$ mmHg auf $81,9 \pm 10,2$ mmHg bei T20 gesunken war ($p= 0,001$). Der systolische Wert erhöhte sich geringfügig und nicht signifikant von $138,2 \pm 18,6$ mmHg bei T0 um im Mittel $3,9 \pm 24,2$ mmHg auf $139,4 \pm 19,2$ bei T20 ($p= 0,71$) (siehe auch Tabelle 5.14).

	systolischer RR mmHg	diastolischer RR mmHg
T0	$138,2 \pm 18,6$	$88,5 \pm 11,4$
T20	$139,4 \pm 19,2$	$81,9 \pm 10,2$

Tabelle 5.14.: Übersicht Blutdruck zum Zeitpunkt T0 und T20, N=66.

Von den 58 Patienten hatten 40 Patienten vor Therapiebeginn hypertensive Blutdruckwerte, davon 10 trotz antihypertensiver, medikamentöser Behandlung. Insgesamt waren 13 Patienten antihypertensiv therapiert. Im Durchschnitt wurden die Patienten mit $1,0 \pm 0,5$ Klassen von Antihypertensiva behandelt (siehe auch Tabelle 5.15).

	antihypertensiv behandelt	unbehandelt	Gesamtanzahl
hypertone Pat., No.	10	30	40
normotone Pat., No.	3	15	18
Antihypertensiva pro Pat., No.	$1,0 \pm 0,5$	0,0	$0,0 \pm 0,6$

Tabelle 5.15.: Übersicht normo- und hypertone Patienten und Medikamente zum Zeitpunkt T0, N=58.

Zum Zeitpunkt T20 hatten 32 Patienten hypertensive Blutdruckwerte, 22 davon trotz antihypertensiver Medikamente. Insgesamt waren 39 Patienten medikamentös einge-

5. Ergebnisse

stellt. Im Durchschnitt bekam jeder behandelte Patient $2,0 \pm 1,2$ Antihypertensiva (siehe auch Tabelle 5.16), wobei hier die maximale Anzahl an Substanzklassen von 3 (T0) schon auf 6 (T20) gestiegen war.

	antihypertensiv behandelt	unbehandelt	Gesamtanzahl
hypertone Pat., No.	22	10	32
normotone Pat., No.	17	9	26
Antihypertensiva pro Pat., No.	$2,0 \pm 1,2$	0,0	$2,0 \pm 1,5$

Tabelle 5.16.: Übersicht normo- und hypertone Patienten und deren Medikamente zum Zeitpunkt T20, N=58.

Therapiefolger- und abbrecher Bei den Therapieabbrechern zeigt sich zum Einstellungszeitpunkt ein mittlerer systolischer Blutdruck von 137 mmHg und ein Wert von 141 mmHg zum Zeitpunkt T20. Die mittleren diastolischen Drücke lagen bei 87 mmHg (T0) und 84 mmHg (T20). Es lässt sich aber weder bei den diastolischen noch systolischen Werten eine Signifikanz hinsichtlich des Blutdruckunterschiedes zwischen Einstellung und Beobachtungsende nachweisen.

Die Therapiefolger präsentierten einen mittleren systolischen Blutdruckwert von 140 mmHg (T0) und 139 mmHg (T20). Die diastolischen Werte bringen den Nachweis des signifikanten Unterschiedes zwischen Einstellungszeitpunkt und Beobachtungsende: Der diastolische Wert von T0 liegt hier bei 89 mmHg und der Wert von T20 bei 81 mmHg. Bei den Therapiefolgern ist also der systolische Wert nicht weiter angestiegen, der diastolische Wert aber um 7 mmHg gesunken (T-Test, $p=0,001$).

Blutdruck der complianten Patienten ohne Medikamentensteigerung Insgesamt gab es 19 complianten Patienten, bei denen die Anzahl an Antihypertensiva im Vergleich zwischen T0 und T20 nicht gesteigert wurde. Bei diesen Patienten hat sich im Verlauf der Beobachtungsdauer von 20 Jahren keine signifikante Änderung des Blutdrucks ergeben. Es zeigte sich aber eine Tendenz zum Absinken des diastolischen Blutdrucks, der im Mittel von 87 auf 80 mmHg zurückging (Tabelle 5.17).

5. Ergebnisse

	T0	T1 Jahr	T20 Jahre
systolischer RR, mmHg	132,1 ±14,4	131,4 ±16,6	136,7 ±18,3
diastolischer RR, mmHg	87,1 ±7,7	84,3 ±15,5	80,0 ±11,4

Tabelle 5.17.: Systolischer und diastolischer Blutdruck der complianten Patienten ohne Medikamentensteigerung zum Zeitpunkt T0, T1J und T20J, N=19

Blutdruck der complianten Patienten ohne Medikamentensteigerung mit initialem Hypertonus

Zum Einstellungszeitpunkt gab es 40 Patienten mit nicht ausreichend behandelter Hypertension oder hypertensiven Blutdruckwerten (RR systolisch ≥ 140 mmHg und/oder RR diastolisch ≥ 90 mmHg). Von diesen 40 Patienten waren 11 Patienten bis zum Beobachtungsende compliant und ohne Medikamentensteigerung. 11 der 40 Patienten zeigten sich zum Beobachtungsende compliant und zugleich ohne Medikamentensteigerung. Bei den 11 Patienten hat sich im Verlauf der 20 Jahre keine signifikante Änderung des Blutdrucks ergeben. Es war jedoch sowohl beim systolischen als auch diastolischen Blutdruck eine Tendenz zum Absinken des Blutdrucks erkennbar. Der systolische Blutdruck sank dabei von $140,9 \pm 12,2$ mmHg vor Therapiebeginn auf $137,5 \pm 14,9$ mmHg zum Zeitpunkt T20. Der diastolische Blutdruck entwickelte sich von anfangs $92,3 \pm 6,1$ mmHg auf $79,60 \pm 9,7$ mmHg zum Beobachtungsende (siehe auch Tabelle 5.18).

	T0	T1 Jahr	T20 Jahre
systolischer RR, mmHg	140,9 ±12,2	133,3 ±17,3	137,5 ±14,9
diastolischer RR, mmHg	92,3 ±6,1	86,7 ±18,0	79,60 ±9,7

Tabelle 5.18.: Systolischer und diastolischer Blutdruck der complianten Patienten mit anfänglichem Hypertonus ohne Medikamentensteigerung zum Zeitpunkt T0, T1J und T20J, N=11.

B) Gewicht (BMI)

Bei 67 Patienten (Kollektiv 20) konnte hinsichtlich ihres Gewichts ein Vergleich zwischen Einstellungszeitpunkt und Beobachtungsende gezogen werden. Der mittlere BMI-Wert zum Zeitpunkt T0 lag bei $32 \pm 6,6$ kg/m², wohingegen der Wert nach 20 Jahren

5. Ergebnisse

auf $33 \pm 6,6 \text{ kg/m}^2$ angestiegen war. Jedoch ist die Gewichtszunahme der Patienten mit $p=0,06$ nicht signifikant. Von den 20 Therapieabbrechern war bei 13 der Vergleich der BMI-Werte zwischen T0 und T20 möglich.

Der mittlere BMI bei den Abbrechern lag sowohl zum Einstellungszeitpunkt als auch bei Beobachtungsende bei 32 (T0: $31,9 \pm 6,6$; T20: $31,7 \pm 6,4$). Die 54 Therapieverfolger (von 63) zeigten zum Zeitpunkt T0 einen mittleren BMI-Wert von $32,0 \pm 6,6$ und nach 20 Jahren einen Wert von $33,2 \pm 6,7$. Beim Vergleich der Therapieabbrecher und -verfolger zeigt sich jedoch im Mann-Whitney-U-Test weder zum Einstellungszeitpunkt ($p=0,51$) noch zu T20 ($p=0,43$) ein signifikanter Unterschied. Anhand der Perzentilenkurven zeigt sich, dass der BMI eines Patientenguts aus der Normalbevölkerung, das anfangs im Mittel 52,1 Jahre und am Ende der Untersuchung im Mittel 68,7 Jahre alt ist, um 1-2 (bei Männern 1, bei Frauen 2) BMI-Punkte ansteigt. Kohorteneffekte sind dabei noch nicht berücksichtigt. Es zeigt sich, dass der BMI im Mittel bei beiden Messungen zwischen der 95. und 97. Perzentile liegt. Die mittleren BMI-Werte der Patienten haben sich somit in den Perzentilenkurven nicht verändert.

C) Diabetes mellitus Typ II

Tabelle 5.19 gibt einen Überblick über die zu den Zeitpunkten T0 und T20 an Diabetes mellitus Typ II erkrankten Patienten. Dabei wurde bei 3 Patienten (Kollektiv 21) zum Einstellungszeitpunkt in der Krankengeschichte ein Diabetes mellitus Typ II festgehalten. Unter den drei Patienten war einer zum Zeitpunkt T20 verstorben. Dieser Patient hatte das Gerät bis zu seinem Tod benutzt. Von den beiden lebenden Patienten hatte ein Patient die Therapie abgebrochen, der andere nicht.

Von 72 (Kollektiv 22) Patienten war zum Zeitpunkt T20 bekannt, ob sie an Diabetes mellitus Typ II erkrankt waren. Unter den 72 Patienten befanden sich 56 (77,8%) Therapieverfolger und 16 (22,2%) Therapieabbrecher. Von den 56 Therapieverfolgern waren 20 an Diabetes mellitus Typ II erkrankt. Bei den 16 Therapieabbrechern war die Hälfte erkrankt. Im Chi-Quadrat-Test zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieabbrechern und -verfolgern bezüglich des Auftretens eines Diabetes mellitus Typ II (T0: $p=0,71$; T20: $p=0,30$).

5. Ergebnisse

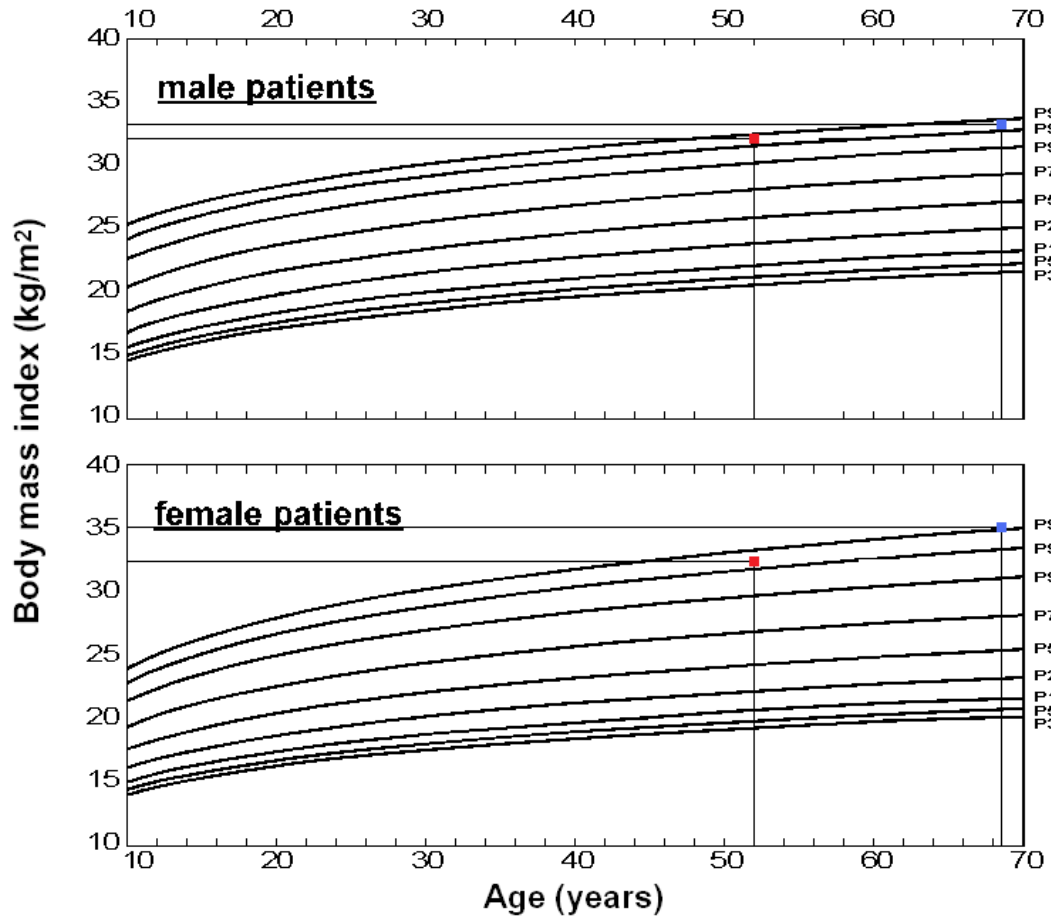


Abbildung 5.24.: Mittlerer BMI-Wert von Männern und Frauen zum Zeitpunkt T0 (rot) und T20 (blau) im Vergleich zu den populationsbasierenden Percentilen der BMI-Werte von Männern und Frauen aus der Normalbevölkerung; Normdiagramm aus Schuld et al. (2000).

Zeitpunkt	Anzahl an Pat. mit gesicherter Diagnose „Diabetes mellitus Typ II“
T0	3 von 112 Patienten (2,7%)
T0	3 von 72 Patienten bei T0 (4,2%)
T20	29 von 72 Patienten (38,9%)
	20 von 56 Therapieerfolgern (35,7%)
	8 von 16 Therapieabbruchern (50,0%)

Tabelle 5.19.: Übersicht über Patienten mit Diabetes mellitus Typ II.

D) Adhärenz und Compliance

Primäre und sekundäre Akzeptanz 5 Patienten (Kollektiv 12) von den ursprünglich 112 in die Studie eingeschlossenen Patienten zeigten keine primäre Akzeptanz. Somit lehnten 4,5% der Patienten die nCPAP-Therapie von Anfang an ab.

Adhärenz Von 107 Patienten (Kollektiv 23) kommen bis jetzt immer noch 7 (6,5%) Patienten jährlich zur Kontrolle ins Schlaflabor Regensburg. 63 Patienten (Kollektiv 13b) blieben der Therapie adhären, wovon 55 Patienten bis heute leben und ihre Therapie weiterführen und 8 Patienten verstorben sind, das CPAP-Gerät aber bis zu ihrem Tod benutzt haben.

Eine Übersicht zur Compliance der Patienten gibt Abbildung 5.8 in Kapitel 5.2. Je nachdem welche Zahlen man zugrunde legt, lassen sich folgende Werte zur Adhärenz der Patienten errechnen:

1. Die höchste Adhärenzrate ergibt sich aus der Berechnung der 63 Therapieverfolger (Kollektiv 13b) dividiert durch die 83 Patienten (Kollektiv 13), die eine primäre Akzeptanz aufwiesen. Damit ergibt sich eine Adhärenz von 76% bei einer mittleren Therapiedauer von 170 ± 60 Monaten. Bezogen auf die 88 Patienten (Kollektiv 9), mit denen ein informativer Kontakt zustande gekommen war, ergibt sich eine Adhärenz von 72% bei einer mittleren Therapiedauer von 160 ± 70 Monaten.
2. Die nächst niedrigere Schätzung der Adhärenz ergibt sich aus der Annahme, dass alle 8 Patienten (Kollektiv 8b), die den Kontakt verweigert haben, auch die Therapie nicht mehr fortführen. Daraus lässt sich eine Abbrecheranzahl von 28 Patienten errechnen (20 Abbrecher (Kollektiv 13a) + 8 Patienten (Kollektiv 8b)). Damit ergibt sich bei einer Gesamtanzahl von 91 Patienten, die eine primäre Akzeptanz aufwiesen, eine Adhärenz von 69% bei einer mittleren Therapiedauer von 170 ± 60 Monaten. Die Adhärenz der 96 Patienten, bei denen ein informativer Kontakt stattfand, liegt bei 66% bei einer mittleren Therapiedauer von 160 ± 70 Monaten.
3. Die niedrigste Bewertung der Adhärenz kommt zustande, wenn man annimmt, dass von den 112 Patienten (Kollektiv 1) nur 63 Patienten (Kollektiv 13b) die Therapie wirklich noch weiterführen. Damit lässt sich eine Adhärenzrate von 56% bei einer mittleren Therapiedauer von 189 ± 40 Monaten berechnen. Von den 106 Patienten, die eine primäre Akzeptanz aufwiesen, sind es dann 59%.

5. Ergebnisse

Nutzung des CPAP-Geräts Wie in Kapitel 5.3.3 erwähnt, benutzten nach 5 Jahren noch 91,6% der Patienten (n= 83) ihr Gerät. Nach 10 Jahren waren es noch 86,8% und nach 15 Jahren 82,0%.

Insgesamt war von 40 (Kollektiv 24) der 63 Therapieverfolger zum Zeitpunkt T20 die Anzahl an Betriebsstunden des Geräts bekannt. Bei den restlichen 23 Patienten konnten die Betriebsstunden nicht abgelesen werden. Gründe dafür waren, dass wegen mehrmaligen Gerätewechsels eine sinnvolle Auswertung nicht möglich war, Patienten ohne Gerät ins Schlaflabor kamen oder keinen Stundenzähler am Gerät besaßen. Die Werte der 40 Patienten (Kollektiv 24) ergaben bei der Berechnung der objektiven Nutzungsdauer pro Nacht einen Median von 6,9 h pro Nacht. Die subjektive Nutzungsdauer lag bei 7,75 Stunden pro Nacht. 36 Patienten gaben eine mittlere subjektive Nutzungsdauer von 100% an, 4 Patienten berichteten Werte zwischen 80% und 86% (siehe Tabelle 5.20). Nach dem Wilcoxon-Test ist dieser Unterschied zwischen objektiver und subjektiver Nutzungsdauer signifikant ($Z = -2,157$; $p = 0,031$). Die Auswertung der objektiven mittleren Nutzungsdauer des CPAP-Geräts in Prozent der Schlafdauer zum Zeitpunkt T20 ergab Werte zwischen 37,1% und 100%. Der Mittelwert lag bei $84,6\% \pm 18,2$. Nach Spearman ergab sich eine Korrelation von $Rho = 0,27$ zwischen subjektiver und objektiver Nutzungsdauer des CPAP-Geräts.

Pat.	subj. Nutzungsdauer	subj. Schlafdauer	subj. Nutzungsdauer in % der subj. Schlafdauer
1	4 h	5 h	80%
2	6 h	7 h	86%
3	5 h	6 h	83%
4	5 h	6 h	83%

Tabelle 5.20.: Übersicht über die 4 Patienten mit subjektiv niedrigerer Nutzungs- als Schlafdauer.

5. Ergebnisse

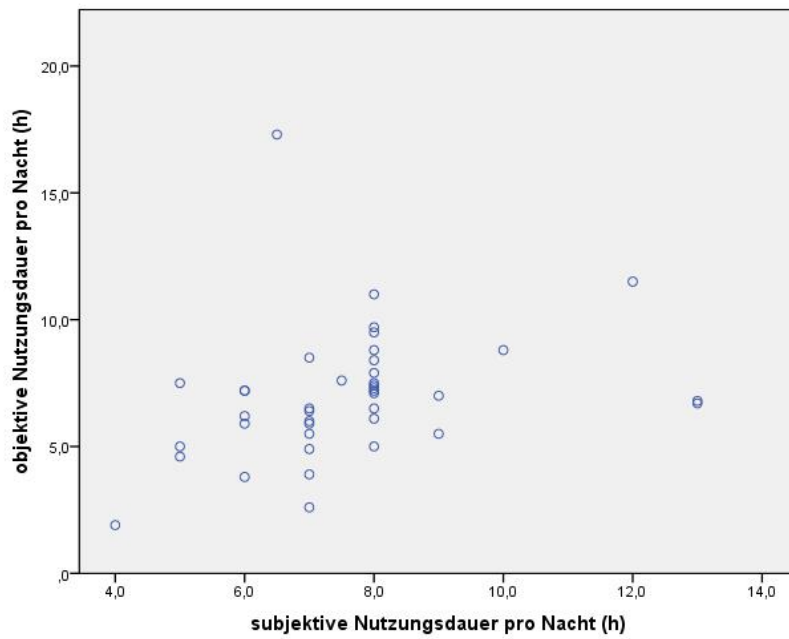


Abbildung 5.25.: Objektive Nutzungsdauer im Vergleich zur subjektiven Nutzungsdauer.

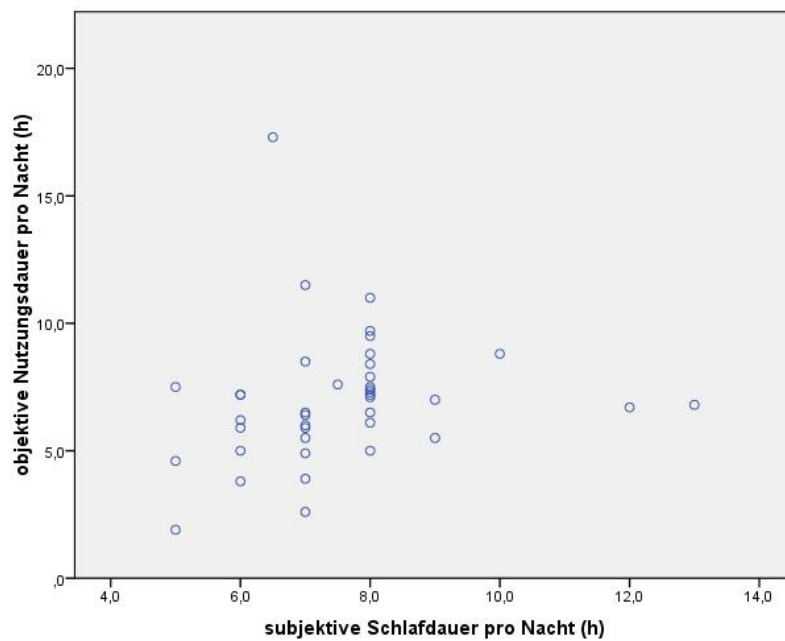


Abbildung 5.26.: Objektive Nutzungsdauer im Vergleich zur subjektiven Schlafdauer.

objektive und subjektive Compliance In Betracht ziehend, dass Patienten in dieser Studie als compliant gelten, wenn sie 66,7% ihrer Schlafdauer das CPAP-Gerät benutzen (siehe Kapitel 4.2), ergeben sich folgende Ergebnisse:

Von den 40 Patienten (Kollektiv 24), bei denen eine objektive mittlere Nutzungsdauer in Prozent der Schlafzeit ermittelt werden konnte, fanden sich 9 (22,5%) Patienten, die dieses Kriterium nicht erfüllten. Sie lagen mit ihrer mittleren Nutzungsdauer in Prozent der Schlafzeit unterhalb von 66,7%. Alle 9 Patienten schätzten sich jedoch als subjektiv compliant ein. Die Werte lagen dabei zwischen 80% und 100% mittlerer subjektiver Nutzungsdauer. Die restlichen 31 (77,5%) Patienten wiesen eine mittlere Nutzungsdauer von mehr als 66,7% der Schlafzeit auf und gelten somit als compliant.

5.4.3. Stationäre Patienten

Im Verlauf des Jahres 2009 kamen insgesamt 11 Männer (Kollektiv 25) stationär für eine Diagnostik- bzw. Einstellungsnacht ins Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg. Die Patienten reagierten hiermit auf das Anschreiben mit dem Wunsch ihr Gerät, den Druck oder die Maske überprüfen zu lassen oder eine Neueinstellung anzustreben.

Ein Restless Leg Syndrom wiesen 2 (18,2,0%) der Patienten auf, 5 (45,5%) gaben periodische Beinbewegungen an.

Die abgelesene Nutzungsdauer variierte zwischen 4,0 und 7,9 Stunden pro Nacht. Im Mittel lag die abgelesene Nutzungsdauer bei $6,5 \pm 1,2$ Stunden.

Die Werte des Druckes am CPAP-Gerät variierte nach Neueinstellung bzw. Wiederanpassung zwischen 6 und 13 mbar. Der Mittelwert befand sich bei $9,8 \pm 1,9$ mbar. Im Mittel wurde der Druck am CPAP-Gerät um $0,3 \pm 2,3$ mbar gesenkt. Dabei wurde der Druck bei einem Patienten um 6 mbar (von 12 mbar auf 6 mbar) gesenkt, bei zweien konnte der Druck um 1 mbar verringert werden. Bei 4 Patienten blieb der Druck stabil. Bei einem Patienten musste der Druck um 1 mbar, bei zwei Patienten um jeweils 2 mbar gesteigert werden.

Der mittlere AHI lag bei $6,3 \pm 12,7$. Suffizient ($AHI < 5$) eingestellt wurden insgesamt 8 Patienten. 3 Patienten hatten auch nach dem stationären Aufenthalt Werte > 5 . Die Werte der drei Patienten lagen bei 6,0; 6,7 und 44,0 Ereignissen pro Stunde.

4 (36,4%) Patienten bekamen ein neues Gerät, weitere 4 (36,4%) wurden nur mit einer

5. Ergebnisse

neuen Maske ausgestattet. Bei 3 (27,3%) Patienten wurde der Druck überprüft und ggf. neu eingestellt.

Im Mittel waren $100,6 \pm 83,8$ Monate seit der letzten wahrgenommenen Kontrolle im Schlaflabor vergangen. Das Diagramm 5.27 veranschaulicht die vergangenen Monate seit der letzten Kontrolle im Schlaflabor.

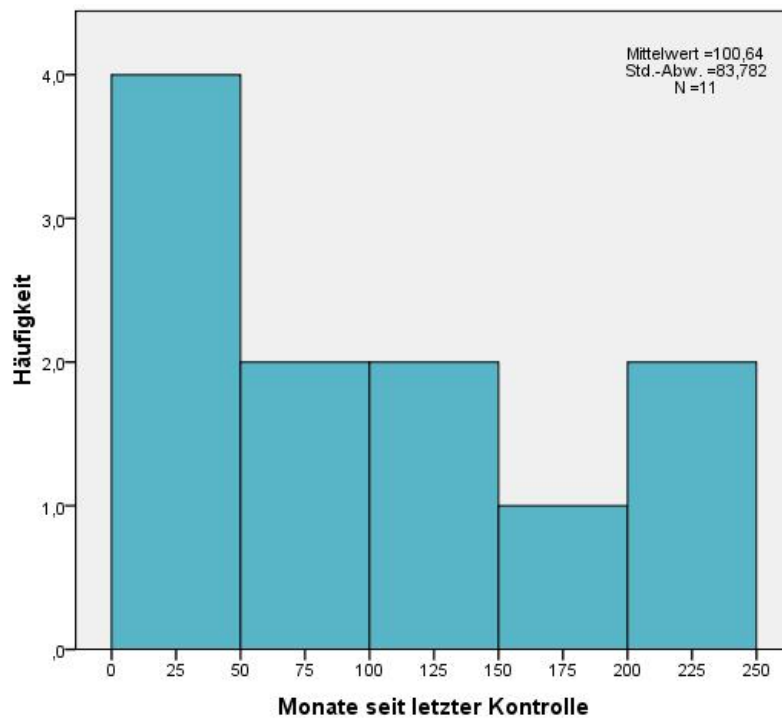


Abbildung 5.27.: Anzahl an Monaten nach dem letzten Kontrolltermin der stationären Patienten.

6. Diskussion

6.1. Patientenkollektiv und Methoden

6.1.1. Patientenkollektiv

6.1.1.1. Demographische und klinische Daten

Der Altersdurchschnitt der Patienten von 52,1 Jahren in dieser Studie liegt im Bereich des durchschnittlichen Alters der Patienten in anderen Studien (50-58 Jahre). Der BMI zum Zeitpunkt T0 liegt mit einem Median von 30 im unteren Grenzbereich anderer Studien. In diesen befindet sich der Median des BMI zwischen 30 und 33. Der AHI in dieser Studie befindet sich im Mittel bei 34,5 Ereignissen pro Stunde und liegt damit im Bereich vergleichbarer Studien, in denen der AHI zwischen 31 und 46 angegeben wird (Richard et al., 2007; McArdle et al., 1999; Doherty et al., 2005; Kohler et al., 2010). Das vorliegende Kollektiv ist somit mit anderen Studien vergleichbar.

6.1.1.2. Komorbiditäten

Da diese Studie das Patientenkollektiv des Schlaflabors Regensburg repräsentiert, wurden Patienten mit neurologischen und/oder psychiatrischen Komorbiditäten in diese eingeschlossen. Im Gegensatz dazu wurden in anderen Studien Patienten mit neurologischen und/oder psychiatrischen Erkrankungen ausgeschlossen, weil diese einen erheblichen Einfluss auf die Tagesschläfrigkeit nehmen können (Kotterba et al., 2007; Munoz et al., 2000; Monasterio et al., 2001).

6.1.1.3. Ausschlusskriterien

Es wurde kein Patient, der vor 15 bis 20 Jahren auf die CPAP-Therapie im Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg eingestellt worden war, von der Studie ausgeschlossen. Ausschlusskriterien der Studie waren, wenn der Patient nicht in der Lage gewesen wäre, Ziel und Zweck der Studie sowie die Patienteninformation zu verstehen. Weitere Forderungen für das Einschließen in die Studie waren die kognitive und sprachliche Fähigkeit, die Epworth Sleepiness Scale auszufüllen und den Vigilanztest nach Quatember und Maly zu bewältigen.

6.1.1.4. Response

In der hier vorliegenden Studie liegt der Anteil an Patienten, über die gar keine Informationen gefunden werden konnten aufgrund der Unmöglichkeit sie zu kontaktieren, bei 5,4%. Damit liegt die Response bei 94,6%. Wenn man nur die Patienten, wie bei Bizieux-Thaminy et al. (2005) mit primärer Akzeptanz miteinschließt ergibt sich eine Response von 94,4%. In Tabelle 6.1 ist ein Überblick über die Response in Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Compliance dargestellt. Beachtenswert im Vergleich ist allerdings die Methode und die Länge der jeweiligen Studien. Während McArdle et al. (1999) mit dem kürzesten mittleren Follow-up von 1,8 Jahren 4,6% ihrer Patienten „verloren“ haben, liegt der Verlust bei Doherty et al. (2005) über einen Verlauf von 7,5 Jahren bei 25% der Patienten. Die Studien von Engelke (2010) und Richard et al. (2007) sind sich in der Response von 90% bzw. 90,6% sehr ähnlich, wobei Engelke (2010) ein längeres mittleres Follow-up von 11 Jahren aufweist. Bizieux-Thaminy et al. (2005) verloren in ihrer Studie mit einem mittleren Follow-up von 9,2 Jahren nur 3,6% ihrer Patienten. Ein Grund dafür könnte sein, dass sie von Anfang an nur Patienten mit primärer Akzeptanz eingeschlossen hatten. Die neueren Studien von Wolkove et al. (2008) und Kohler et al. (2010) erreichen eher niedrige Raten der Response. Bei Wolkove et al. (2008) lässt sich kein bestimmter Grund ausmachen, wohingegen bei Kohler et al. (2010) ein Grund das extrem große Patientenkollektiv von 836 Patienten sein könnte. Außerdem wurden die Patienten in eine Forschungsgruppe und in eine Nicht-Forschungsgruppe eingeteilt. Durch diese Aufteilung könnte sich der große Verlust an Patienten erklären lassen.

Die Response der hier vorliegenden Studie von 94,6% (bzw. 94,4%) liegt im Vergleich zu anderen Studien im obersten Bereich. Vor allem bei Betrachtung des langen Beobachtungszeitraumes von 20 Jahren, der retrospektiven Studienart und der Tatsache,

dass alle Patienten eingeschlossen sind, die auf nCPAP eingestellt worden waren, ist die Response als hoch zu werten.

6.1.1.5. Verstorbene Patienten

Generell wird für OSAS Patienten eine höhere Mortalität (v.a. bedingt durch kardiovaskuläre Erkrankungen) beschrieben, die sich aber unter nCPAP-Therapie an die Mortalitätsrate der Normalbevölkerung angleicht (Veale et al., 2000; Shahar et al., 2001; He et al., 1988).

In ihrer Studie untersuchten Veale et al. (2000) 5669 Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 1985 und Dezember 1993 auf die nCPAP-Therapie eingestellt worden waren. 276 (4,9%) Patienten verstarben während dieser Zeit. 20% dieser verstorbenen Patienten wiesen in der Vorgeschichte kardiale Arrhythmien auf. Insgesamt werden als Todesursache hauptsächlich kardiovaskuläre Erkrankungen angegeben. Das Überleben nach 6 Jahren lag bei 90%, was dem der Allgemeinbevölkerung entspricht.

Marin et al. (2005) untersuchte verschiedene Patientenkollektive zur kardiovaskulären Mortalität bei OSAS über einen Zeitraum von 10 Jahren. Dabei starben 13 von 372 OSAS-Patienten unter nCPAP-Therapie (0,35 Ereignisse pro 100 Patientenjahre), 25 von 235 OSAS-Patienten ohne nCPAP-Therapie (1,06 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) und 8 von 264 gesunden Kontrollpersonen (0,3 Ereignisse pro 100 Patientenjahre) an einem kardiovaskulären Ereignis (Herzinfarkt oder Schlaganfall).

Wie auch in der Studie von Veale et al. (2000) waren die verstorbenen Patienten im vorliegenden Patientenkollektiv älter als die noch lebenden. Die Altersdifferenz zwischen den zum Zeitpunkt T20 verstorbenen Patienten und den noch lebenden lag zum Zeitpunkt T0 im Durchschnitt bei 7 Jahren (58 Jahre vs. 51 Jahre). Es ist am wahrscheinlichsten, dass die Todesfälle durch das höhere Alter der Patienten bedingt waren. Allerdings ist zu bedenken, dass nicht bekannt ist, ob die nicht erreichten Patienten verstorben sind oder noch leben. Diese 6 Patienten waren zum Einstellungszeitpunkt im Mittel $51,5 \pm 4,7$ Jahre alt. Die 19 verstorbenen Patienten waren zum Zeitpunkt ihres Todes im Mittel $69,5 \pm 4,9$ Jahre alt. Zum Vergleich des mittleren Sterbealters der Patienten und dem der Normalbevölkerung dient als grobe Annäherung das mittlere Sterbealter der bayerischen männlichen Bevölkerung. Dieses lag im Jahr 2000 bei 71 Jahren (GBE, 2010).

6. Diskussion

Autor	mittl. Follow-up (Jahre)	Patientenanzahl	Response
Mc Ardle et al. 1999	1,8 (IQR 1 - 3, max. 11,6)	n= 1211	95,4% ($n_{lost}=56$) ¹
Bizieux- Thaminy et al. 2005	9,2±4,7	n= 137	96,4% ($n_{lost}=5$) ¹
Doherty et al. 2005	7,5 (6,9 - 8,6)	n= 223	75,0% ($n_{lost}=55$) ¹
Richard et al. 2007	0,2 - 8	n= 256	90,6% ($n_{lost}=24$) ¹
Wolkove et al. 2008	5,3±0,3	n= 80	53,8% ($n_{lost}=43$) ¹
Engelke 2010	11,01±0,8 (10-12)	n= 80	90,0% ($n_{lost}=8$) ²
Kohler et al. 2010	3,9 (1,5 - 6,9)	n= 836	76,4% ($n_{lost}=197$) ³
vorliegende Studie	13,4 ±5,8	n= 112 n= 107	94,6% ($n_{lost}=6$) ¹ 94,4% ⁴

Tabelle 6.1.: Response in Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Compliance.

Erklärungen zu Tabelle 6.1:

¹ der eingestellten Patienten

² der Patienten mit primärer Akzeptanz

³ der in die Studie eingeschlossenen Patienten

⁴ der Patienten mit primärer Akzeptanz

6.1.2. Methoden

Um die Daten für den Zeitpunkt T20 zu erheben, wurden die Patienten, die zwischen 1989 und 1993 auf die nCPAP-Therapie eingestellt worden waren, gebeten ins Schlaflabor des Bezirksklinikums Regensburg zu kommen. Patienten, die mit ihrer Therapie und dem Schlaflabor zufrieden sind, kamen über den Beobachtungszeitraum häufiger zu Kontrollterminen. Diese Patienten waren auch bereit noch einmal ins Schlaflabor zu kommen, um einen Vigilanztest zu machen. Aus diesem Grund stammen alle Vigilanztests zum Zeitpunkt T20 von adhärenenten Patienten. Therapieabbrecher oder Patienten, die mit dem Schlaflabor oder der Therapie unzufrieden sind, hatten eher kein Interesse sich noch einmal vorzustellen. Ein Vergleich der Vigilanztests adhärenter und nicht adhärenter Patienten war deshalb nicht möglich.

11 Patienten kamen zu einer polysomnographischen Kontrolle ins Schlaflabor. Gründe dafür waren ein anstehender Geräte- oder Maskenwechsel, der Wunsch der Patienten den Druck am CPAP-Gerät zu überprüfen oder ein Wiederbeginn der nCPAP-Therapie nach Therapieunterbrechung. Es lassen sich allerdings nur deskriptive Ergebnisse erfassen, da die Anzahl von 11 solcher Patienten zu gering ist, um weitere Berechnungen und Vergleiche anzustellen. Eine ergänzende Fragestellung wäre eine polysomnographische Kontrolle bei denjenigen Patienten gewesen, die aufgrund einer aus ihrer Sicht fehlenden Notwendigkeit der Therapie diese abgebrochen hatten. Diese Patienten wollten sich nicht noch einmal im Schlaflabor untersuchen lassen. Der Grund dafür ist, dass auf die Patienten ein sehr hoher zusätzlicher Aufwand zugekommen wäre, den sie nicht tolerierten.

6.2. Compliance

6.2.1. Methodik

Die Compliance wird in die objektive und subjektive Compliance unterschieden. Dabei ergibt sich eine Tendenz, dass die subjektive Compliance höher als die objektive ist. In den Studien von Kribbs et al. (1993b); Engleman et al. (1996) und Pepin et al. (1995) zeigt sich, dass der Unterschied zwischen subjektiver und objektiver Compliance etwa eine Stunde beträgt.

Dabei beschrieben Kribbs et al. (1993b) in ihrer Studie ein Abweichung zwischen

der objektiven und subjektiven Nutzungsdauer des CPAP-Geräts: die Patienten überschätzten ihre Nutzung um 69 ± 110 min ($p < 0,002$). Auch in anderen Studien wird eine Abweichung von circa einer Stunde beschrieben: Engleman et al. (1996) berichten von einer signifikant niedrigeren objektiven als subjektiven Nutzungsdauer der untersuchten CPAP-Patienten. Dabei gaben die 204 Patienten eine subjektive Nutzungsdauer von $5,8 \pm 2,0$ Stunden pro Nacht (0,1-9,5 h pro Nacht) an. Die gleichzeitig objektiv durch den Betriebsstundenzähler gemessene Nutzungsdauer konnte bei 62 Patienten ermittelt werden. Dabei lag die objektiv gemessene Nutzungsdauer mit $5,1 \pm 2,5$ Stunden pro Nacht deutlich niedriger als die mit $6 \pm 1,9$ Stunden pro Nacht subjektiv angegebene Nutzung derselben Patienten ($p = 0,0003$). Subjektive und objektive Daten zur Compliance korrelierten signifikant ($r = 0,68$; $p < 0,0001$). Pepin et al. (1995) fanden ähnliche Ergebnisse: die subjektiv angegebene Nutzungsdauer von 193 Patienten betrug $7,4 \pm 2,0$ Stunden pro Nacht. 88% der Patienten gaben an das CPAP-Gerät jede Nacht zu benutzen. Die mittlere objektive Nutzungsdauer gemessen über den Betriebsstundenzähler der Geräte ergab einen Wert von $6,5 \pm 3,0$ Stunden pro Nacht.

Auch in dieser Studie zeigt sich eine um circa eine Stunde höhere subjektive als objektive Compliance (Nutzungsdauer des CPAP-Geräts: 7,75 h vs. 6,9 h pro Nacht).

6.2.2. Ergebnisse

Die Tabellen 6.2, 6.3, 6.4 und 6.5 zeigen eine Übersicht zu Langzeitstudien über die Adhärenz und Compliance von CPAP-Patienten, die ein Follow-up von mehr als 3 Jahren besitzen. Die Daten aus den Studien wurden dabei auf dieselben Bezugskollektive normiert: erstens auf das Gesamtkollektiv der Studie und als zweiter Wert auf die Menge an Patienten, die eine primäre Akzeptanz aufwiesen. Die Angaben zum sekundären Abbruch sind bezogen auf die Patienten mit primärer Akzeptanz.

Bis auf die primäre Abbruchrate von 4,5% in der Studie von McArdle et al. (1999) bewegen sich alle anderen Angaben des primären Abbruchs der restlichen Autoren zwischen 10% und 36%. In der hier vorliegenden Studie liegt die primäre Abbruchrate bei 5%. Damit liegen die Ergebnisse dieser Studie unter dem angegebenen Bereich verglichen mit anderen Studien und ähneln der Studie von McArdle et al. (1999). Die primäre Akzeptanz wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Einige sind auf das Studiendesign zurückzuführen, wie z.B. die Auswahl bzw. Zusammensetzung des Patientenkollektivs,

6. Diskussion

welche in die Studie eingeschlossen wurden. Vor allem der Schweregrad der Erkrankung an OSA und die subjektive Wahrnehmung ihrer Folgen - z.B. der Tagesschläfrigkeit - hat hier einen großen Einfluss. Andere hängen mit der Therapie an sich zusammen. Dabei spielen die Kriterien zur Indikation einer CPAP-Therapie und die Unterstützung der Patienten (finanziell, sozial und personell) eine Rolle. Großen Einfluss auf die primäre Akzeptanz nimmt die subjektive Einschätzung des Benefits der Therapie durch den Patienten. Zudem scheinen der erste Kontakt mit der CPAP-Therapie (v.a. die erste Nacht), die Wahrnehmung der Nebenwirkungen und deren konsekutiven Bewertung ausschlaggebend für den Therapieerfolg zu sein. Patientenunterricht und die Information über Krankheit und Therapie scheinen sich positiv auf die primäre Akzeptanz auszuwirken (Collard et al., 1997; Wolkove et al., 2008).

In dieser Studie lässt sich aus der hohen primären Akzeptanz der Patienten folgern, dass die Patienten einen guten Start mit der nCPAP-Therapie hatten, bei Schwierigkeiten gut betreut wurden und eine subjektive Besserung ihrer Symptome erlebten. Damit ist die Kosten-Nutzen-Analyse der Patienten für die nCPAP-Therapie ausgefallen.

Der sekundäre Abbruch der Patienten mit primärer Akzeptanz in den vergleichbaren Studien bewegt sich zwischen 13% und 22%. Für den Vergleich des sekundären Abbruchs zwischen den Studien muss die Länge des Follow-up beachtet werden. Krieger et al. (1996) und Abdelghani et al. (2009) geben Werte zur Adhärenz nach 3 Jahren an, die bei 71% und respektive 60% des Gesamtkollektivs liegen. Die Nutzung nach 5 Jahren liegt zwischen 65% (McArdle et al., 1999) und 86% (Engelke, 2010). Krieger et al. (1996) beschreiben nach 7 Jahren einen Abbruch von 15% der Patienten. Für den Abbruch nach 10 Jahren geben Engelke (2010) ebenfalls 15%, Bizieux-Thaminy et al. (2005) 23% und Kohler et al. (2010) 30% an. Bizieux-Thaminy et al. (2005) stellen als einzige auch einen Wert für den Abbruch nach 15 Jahren. Dieser liegt bei 39% der Patienten.

Im Vergleich zu obigen Daten liegen die Werte dieser Studie mit einer primären Akzeptanz von 94% und einer sekundären Akzeptanz von 76% im oberen Bereich der beschriebenen Daten in den anderen Studien. Die Nutzung nach 5 Jahren beträgt 92%, nach 10 Jahren 87% und nach 15 Jahren immer noch 82%. Diese Werte zeigen, dass die Abbruchquote der Patienten sehr niedrig ist.

Collard et al. (1997) unterscheidet zwischen einer ausreichenden und ungenügenden Compliance. Die Studien von Richard et al. (2007) und Kohler et al. (2010) sind die einzigen beiden Langzeitstudien (> 3 Jahre), die dieser Unterteilung der Compliance folgen. Alle anderen Studien geben nur die Compliance in Betriebsstunden des nCPAP-Gerätes

6. Diskussion

gemittelt über alle Patienten an. Richard et al. (2007) kommen zu dem Ergebnis, dass 79% der adhärennten Patienten (138 von 174 Patienten) ihr nCPAP-Gerät für mindestens 4 Stunden pro Nacht während mindestens 5 Nächten pro Woche nutzen. Die Daten der Studie wurden über Fragebögen ermittelt. Das Follow-up der Patienten lag zwischen 2 Monaten und 8 Jahren. Kohler et al. (2010) geben an, dass 83% ihrer in einer retrospektiven Studie untersuchten Patienten die Therapie für mindestens 3,5 Stunden pro Nacht anwenden.

Orth et al. (2006) beschreiben die Complianceraten von Studien, die die Compliance zwischen 8 Wochen und 19 Monaten untersuchten, dass ungefähr 70% der Patienten mit eingeleiteter CPAP-Therapie ihr Gerät mindestens 4 Stunden pro Nacht in 70% der Nächte benutzen.

Auch wenn aufgrund der unterschiedlichen Definitionen von Compliance der Vergleich zu anderen Studien schwierig ist, ist eine Compliance von 78,3% der adhärennten Patienten und eine gute Compliance von 77,5% der Patienten (bezogen auf die 40 Patienten, von denen objektive und subjektive Werte vorlagen) als sehr hoch zu werten.

Auch bei der Befragung der Patienten zeigte sich, dass Patienten, die sehr gut über ihre Therapie und die Benutzung des CPAP-Gerätes informiert sind, eine genauere geschätzte Nutzungsdauer angaben. Da telefonisch versucht wurde die Betriebsstundenzahl von den Patienten ablesen zu lassen, zeigte sich dieser Unterschied in der Handhabung des Gerätes. Einige Patienten konnten die Betriebsstunden nicht ablesen, weil es aufgrund der Art des Gerätes nicht möglich war oder weil sie nicht wussten, wie.

Autor	mittl. Follow-up (Jahre)	Streuungswerte des mittl. Follow-up (Jahre)	Anzahl Pat. Gesamtkollektiv (Ges)	Anzahl Pat. mit prim. Akzeptanz (PA)	Adhärenz/ Compliance
Rolfe 1991	-	0,1 - 6,5 ²	n= 168	-	Adhärenz _{Ges} : 64%
Krieger 1996	3,2	±0,1 ¹ 0,07 - 11,5 ²	n= 728	n= 575	Sek. Abbruch _{Ges} : 10% Sek. Abbruch _{PA} : 13% Nach 3J: Adhärenz _{Ges} : 71% Adhärenz _{PA} : 90% Nach 7J: Adhärenz _{Ges} : 67% Adhärenz _{PA} : 85%
McArdle 1999	1,8	1 - 3 ³	n= 1155	n= 1103	Sek. Abbruch _{Ges} : 19% Sek. Abbruch _{PA} : 20% Nach 5J: Adhärenz _{Ges} : 65% Adhärenz _{PA} : 68%

Tabelle 6.2.: Übersicht zu Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Adhärenz/ Compliance (1)

(¹ Standardabweichung, ² Range, ³ Interquartilrange, ⁴ der adherenten Patienten, ⁵ Nutzung > 4h/Nacht für 5 Nächte/Woche, ⁶ nicht differenziert zwischen primären und sekundären Abbrechern).

Autor	mittl. Follow-up (Jahre)	Streuungswerte des mittl. Follow-up (Jahre)	Anzahl Pat. Gesamtkollektiv (Ges)	Anzahl Pat. mit prim. Akzeptanz (PA)	Adhärenz/ Compliance
Lacassagne 2000	3,3	$\pm 1,7^1$	n= 248	n= 225	Sek. Abbruch _{Ges} : 17% Sek. Abbruch _{PA} : 19% Nach 6J: Adhärenz _{Ges} : 63,5% Adhärenz _{PA} : 70% ^{0%}
Bizieux-Thaminy 2005	9,2	$\pm 4,7^1$	-	n= 137	Adhärenz_{PA}: Nach 5J: 82% Nach 10J: 77% Nach 15J: 61%
Doherty 2005	7,5	6,9 - 8,6 ²	n= 223	n= 176	Sek. Abbruch _{Ges} : 16% Sek. Abbruch _{PA} : 21%
Marin 2005	10,1	$\pm 1,6^1$	n= 667	n= 427	Sek. Abbruch _{Ges} : 8% Sek. Abbruch _{PA} : 12%
Richard 2007	0,2 - 8	-	n= 256	-	Abbruch _{Ges} : 25% ⁶ Compliance _{Ges} : 79% ^{4,5}

Tabelle 6.3.: Übersicht zu Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Adhärenz/ Compliance (2)

(¹ Standardabweichung, ² Range, ³ Interquartilrange, ⁴ der adhärennten Patienten, ⁵ Nutzung > 4h/Nacht für 5 Nächte/Woche, ⁶ nicht differenziert zwischen primären und sekundären Abbrechern).

Autor	mittl. Follow-up (Jahre)	Streuungswerte des mittl. Follow-up (Jahre)	Anzahl Pat. Gesamtkollektiv (Ges)	Anzahl Pat. mit prim. Akzeptanz (PA)	Adhärenz/ Compliance
Wolkove 2008	5,3	$\pm 0, 3^1$	n= 80	n= 55	Sek. Abbruch _{Ges} : 15% Sek. Abbruch _{PA} : 22% Nach 5J: Adhärenz _{Ges} : 54% Adhärenz _{PA} : 78%
Abdelghani 2009	1,8	$\pm 1, 3^1$	n= 72	-	Sek. Abbruch _{Ges} : 23, 6% Nach 3J: Adhärenz _{Ges} : 60%
Engelke 2010	11,01	$\pm 0, 8^1$ 10-12 ²	n= 80	n= 72	Sek. Abbruch _{Ges} : 14% Sek. Abbruch _{PA} : 15% Nach 5J: Adhärenz _{Ges} : 86% Adhärenz _{PA} : 96% Nach 10J: Adhärenz _{Ges} : 77% Adhärenz _{PA} : 85% Compliance: 85,2% ⁴

Tabelle 6.4.: Übersicht zu Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Adhärenz/ Compliance (3)

(¹ Standardabweichung, ² Range, ³ Interquartilrange, ⁴ der adhärennten Patienten, ⁵ Nutzung > 4h/Nacht für 5 Nächte/Woche, ⁶ nicht differenziert zwischen primären und sekundären Abbrechern).

Autor	mittl. Follow-up (Jahre)	Streuungswerte des mittl. Follow-up (Jahre)	Anzahl Pat. Gesamtkollektiv (Ges)	Anzahl Pat. mit prim. Akzeptanz (PA)	Adhärenz/ Compliance
Kohler 2010	3,9	1,5 - 6,9 ³	639	-	Nach 5J: Adhärenz _{Ges} : 81% Nach 10J: Adhärenz _{Ges} : 70%
vorliegende Studie (2012)	13,4	±5,8 ¹	n= 88	n= 83	Sek. Abbruch _{Ges} : 23% Sek. Abbruch _{PA} : 24% Nach 5J: Adhärenz _{Ges} : 86% Adhärenz _{PA} : 92% Nach 10J: Adhärenz _{Ges} : 82% Adhärenz _{PA} : 87% Nach 15J: Adhärenz _{Ges} : 77% Adhärenz _{PA} : 82% Compliance: 78% ⁴

Tabelle 6.5.: Übersicht zu Langzeitstudien (> 3 Jahre) über die CPAP-Adhärenz/ Compliance (4)

(¹ Standardabweichung, ² Range, ³ Interquartilrange, ⁴ der adhärennten Patienten, ⁵ Nutzung > 4h/Nacht für 5 Nächte/Woche, ⁶ nicht differenziert zwischen primären und sekundären Abbrechern).

6.3. Vigilanz

6.3.1. Epworth Sleepiness Scale

In der vorliegenden Studie wurde die Epworth Sleepiness Scale erst nach 20 Jahren erfasst und analysiert. Es gibt jedoch zahlreiche Studien, die die Werte der ESS von OSAS-Patienten vor und während der nCPAP-Therapie ausgewertet haben. In einer Studie, in der Skomro et al. (2010) Unterschiede zwischen CPAP-Diagnose und -Therapie zu Hause und im Schlaflabor untersuchten, kamen sie zu dem Ergebnis, dass nach 4 Wochen die ESS-Werte schon von $12,5 \pm 5,0$ auf $6,4 \pm 3,8$ (im Schlaflabor behandelte Gruppe) und von $13,0 \pm 3,6$ auf $6,5 \pm 3,8$ (zu Hause behandelte Gruppe) gesunken waren. Redline et al. (1998) zeigten in einer kontrollierten Studie bei 52 Patienten eine Abnahme des ESS-Scores nach 8-12 Wochen nach Therapiebeginn um $1,48 \pm 4,1$ Punkte ($p < 0,05$). In einer randomisierten, kontrollierten Studie von Barnes et al. (2004), die die Effekte von nCPAP-Therapie bei Patienten mit mildem bis moderatem OSAS nach 3 Monaten untersuchten, verbesserten sich die ESS-Werte der 80 Patienten von $10,7 \pm 0,4$ auf $9,2 \pm 0,4$. Monasterio et al. (2001) fanden bei 66 untersuchten OSAS-Patienten unter CPAP-Therapie eine Verbesserung der ESS-Werte von $12,1 \pm 4,9$ auf $10,5 \pm 5,0$ (nach 3 Monaten) und auf $9,6 \pm 5,5$ (nach 6 Monaten). In einer Studie mit 204 untersuchten Patienten von Engleman et al. (1996) veränderten sich nach 2-6 Monaten nach Beginn der nCPAP-Therapie die ESS-Werte von $15,0 \pm 6,0$ auf $7,0 \pm 5,0$ ($p < 0,0001$). In dieser Studie wurden auch die ESS-Scores der Partner der CPAP-Patienten erfasst, die sich parallel zu denen der Patienten veränderten (von $14,0 \pm 6,0$ auf $8,0 \pm 5,0$ ($p < 0,0001$)). Zudem konnte eine Korrelation zwischen der subjektiv angegebenen nCPAP-Nutzung und der Schläfrigkeit (gemessen anhand der ESS) vor Therapiebeginn ($p = 0,01$) und der mit Verbesserung der Schläfrigkeit ($p = 0,001$) nachgewiesen werden. In einer kontrollierten Studie mit 80 Patienten zeigten Munoz et al. (2000) eine signifikante Verbesserung der ESS-Werte 3 Monate nach Therapiebeginn (von $12 \pm 1,0$ auf $5,8 \pm 0,4$) und eine weitere zwar geringere, aber signifikante Besserung nach einem Jahr ($4,3 \pm 0,4$). Außerdem zeigte sich eine Korrelation zwischen ESS-Werten und Compliance der Patienten. Weitere Studien, die die ESS-Werte ein Jahr nach Therapiebeginn mit nCPAP auswerten, stammen von Zimmermann et al. (2000) und Antczak et al. (2004). In erstgenannter Studie wird eine Abnahme der ESS-Werte von $12,7 \pm 5,2$ auf $5,4 \pm 3,7$ ($p < 0,01$) beobachtet. In der Studie von Antczak et al. (2004) wird eine Verbesserung der ESS-Werte von $10,9 \pm 4,4$ auf $8,5 \pm 4,7$ ($p < 0,01$) angegeben.

In der Literatur weisen mit CPAP-Therapie behandelte Patienten einen Median des ESS-Scores von 5 auf. Dieser Wert wurde auch in der vorliegenden Studie bei den adhärennten Patienten festgestellt. Die Patienten dieser Studie wurden aufgrund abnormer Tagesmüdigkeit auf die nCPAP-Therapie eingestellt. Man kann also davon ausgehen, dass die ESS-Werte vor Therapiebeginn deutlich höher gewesen sind und sich die Tagesmüdigkeit der Patienten durch die Therapie verbessert hat.

6.3.1.1. Therapieabbrecher

Da von den 5 primären Abbrechern keine ESS-Scores zum Zeitpunkt T20 vorliegen, kann man nur bei den sekundären Abbrechern eine Aussage über die Tagesschläfrigkeit und den ESS-Score machen. Dabei ist die Gruppe derjenigen Patienten, die ihre Therapie aufgrund von Beschwerdefreiheit abgebrochen haben, auffällig. Alle 5 Patienten weisen einen ESS-Wert unter 10 auf und sind somit subjektiv nicht mehr therapiebedürftig. Durch die Abnahme der Tagesmüdigkeit besteht für die Patienten auch keine Therapie-notwendigkeit mehr. Ob sich dies objektiv bestätigen lässt, konnte nicht geklärt werden. Dazu hätte eine polysomnographische Nachuntersuchung durchgeführt werden müssen, wozu die Patienten jedoch nicht bereit waren.

Pieters et al. (1996) berichten von einer Gesamtzahl an 192 Patienten, von denen 6 nach einer Polysomnographie als von der OSA „geheilt“ betrachtet wurden. Dabei wurde in der Polysomnographie eine komplette oder fast komplette Normalisierung des Schlaf- und Atemprofils nachgewiesen. Von den 6 Patienten hatten 4 signifikant abgenommen. Das Gewicht der restlichen 2 Patienten blieb unverändert. Auch McArdle et al. (1999) stellen bei einer nicht genauer quantifizierten Gruppe von Patienten eine Beschwerdefreiheit (mit Therapieabbruch) nach Gewichtsreduktion fest. Santin et al. (2007) berichten von einer Gesamtanzahl von 114 Patienten, von denen 64 die Therapie abbrachen. Unter den 64 Patienten fanden sich 3, die aufgrund einer Gewichtsreduktion das nCPAP-Gerät nicht mehr benutzten. Marti et al. (2002) stellen 13 Patienten von 124, die die Therapie vor Studienende abgebrochen hatten, als „cure“ dar. Dabei gehen sie aber nicht näher auf die Gründe für die Heilung von OSAS ein.

In der hier vorliegenden Studie gab einer der Therapieabbrecher an, aufgrund von Gewichtsreduktion das Gerät nicht mehr zu benötigen. Ein weiterer Patient berichtete inzwischen eine Aufbisschiene zu benutzen. Bei 3 Patienten gibt es keine Erklärung für die Beschwerdefreiheit (siehe Tabelle 5.5). Mögliche Gründe könnten die Anwendung an-

derer Therapieformen (Gewichtsabnahme, Aufbisschiene, Rückenlagevermeidungsweste etc.) sein, eine operative Korrektur der anatomischen Gegebenheiten der oberen Atemwege, eine Behebung der Störung der Atmung der oberen Atemwege, die Behandlung von Kiefer- oder Zahnfehlstellungen, der Verzicht auf Alkohol, das Absetzen muskelrelaxierender Medikamente oder die Behandlung einer Hypothyreose, Akromegalie oder eines Tumors im Bereich der oberen Atemwege. Keiner dieser Gründe traf jedoch auf die 3 Patienten zu. In der Literatur fanden sich keine Studien zu einer Heilung ohne erkennbaren Grund.

6.3.1.2. Patienten mit geringer Compliance

Die Patienten mit geringer Compliance dieser Studie schneiden mit einem Median von 6 in der ESS sehr gut ab. Engleman et al. (1994b) berichten, dass sich schon ab einer Nutzungsdauer von 3,5-4,0 Stunden pro Nacht die Tagesmüdigkeit und kognitive Funktionen verbessern. Sie konnten dies auch anhand objektiver Messungen nachweisen: die objektive gemessene Tagesschläfrigkeit im MSLT bei 22 Patienten stieg von 3,5 ($\pm 0,7$) Minuten vor CPAP-Therapie auf 5,5 ($\pm 0,4$) Minuten nach CPAP-Therapie an (Engleman et al., 1993). Auch Pepin et al. (1999) berichten von einer als „non-compliant“ bezeichnete Gruppe von Patienten, die ihr Gerät nur 166 ± 43 Minuten pro Nacht benutzen. Trotzdem konnte in dieser Gruppe, die ihr Gerät im Durchschnitt nur 3 Stunden pro Nacht benutzten, eine Verbesserung der Tagesschläfrigkeit und des Schnarchens nachgewiesen werden. Weaver et al. (2007) unterscheiden in einer Studie mit 137 Patienten pathologische ESS-Werte (> 10) und nicht-pathologische Werte (< 10) nach CPAP-Therapie. Sie vergleichen diese mit der jeweiligen Nutzungsdauer des Geräts. Die Gruppe der Patienten, die nach CPAP-Therapie einen ESS-Score von ≤ 10 aufwies, benutzte das Gerät $5,1 \pm 1,7$ Stunden pro Nacht, während die Gruppe derer, die immer noch einen ESS-Score von > 10 zeigen, das Gerät nur $4,7 \pm 2,2$ pro Nacht benutzten. Der Unterschied in der Nutzungsdauer zwischen einem ESS-Score von über und unter 10 Punkten beträgt jedoch nur 0,5 Stunden pro Nacht. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die Dauer der Nutzung nicht unbedingt maßgeblich für den Therapieerfolg sein muss. Es können durchaus auch Patienten mit einer niedrigeren Nutzungsdauer von der nCPAP-Therapie profitieren.

Allgemein lässt sich feststellen, dass die Benutzung und der damit verbundene positive Effekt auf die Tagesmüdigkeit sehr stark von der subjektiven Bewertung der Therapie abhängig ist.

6.3.1.3. Patienten mit guter Compliance

Unter den 31 Patienten mit guter Compliance fanden sich 6 Patienten, die trotzdem weiterhin erhöhte ESS-Werte haben. Bei 4 davon liegt der Grund in anderen Komorbiditäten. Für 2 der 6 Patienten konnte für die Restmüdigkeit keine andere Erklärung gefunden werden. Der AHI zum Zeitpunkt T0 lag bei einem der beiden Patienten bei 27,9 Ereignissen pro Stunde. Beim anderen lag kein AHI-Wert zum Einstellungszeitpunkt vor. Beide Patienten waren an Diabetes mellitus Typ II und einer arteriellen Hypertonie erkrankt, was möglicherweise Gründe für die persistierende Tagesmüdigkeit sind.

Die Tatsache, dass trotz nCPAP-Therapie bei einigen Patienten die erhöhte Tagesschläfrigkeit persistiert, ist auch in der Literatur bekannt. Erklärungen dafür sind ein trotz nCPAP verbleibender erhöhter Atemwegswiderstand (Guilleminault et al., 1992) oder eine irreversible hypoxische Hirnschädigung im Verlauf der Erkrankung an OSAS (Bedard et al., 1993; Morisson et al., 2001). In neueren Studien wird eine Schädigung im Frontallappen des Gehirns durch die Erkrankung diskutiert (Antczak et al., 2007; Jones and Harrison, 2001). Raschke and Fischer (2004) gaben als Ursachen für persistierende Tagesschläfrigkeit trotz nCPAP-Therapie Maskenprobleme, Multimorbidität und psychologische Gründe an. Koutsourelakis et al. (2009) nennen als Prädiktoren für eine bleibende erhöhte Tagesmüdigkeit trotz adäquat mit nCPAP behandeltem OSAS Depressionen, Diabetes und Herzerkrankungen in der Vorgeschichte. Zudem prädisponieren ein höherer ESS-Score und ein niedrigerer AHI vor Beginn der Therapie für die Entwicklung einer persistierenden Tagesmüdigkeit.

6.3.2. Vigilanztest nach Quatember und Maly

Viele Studien zeigen, dass sich die objektive Tagesmüdigkeit durch nCPAP verbessert. Die Studien unterscheiden sich vor allem durch die verschiedenen Testverfahren, mit denen diese Frage untersucht wurde und der (oder die) Zeitpunkt(e) der Nachuntersuchung(en). In den meisten Studien gibt es nur eine Nachuntersuchung, die meist maximal nach einem Jahr nach Therapiebeginn stattfand. Verwendete Tests sind zum Beispiel der MSLT, MWT, Fahrtests (z.B. Steer Clear Test), das Wiener Testsystem oder auch der Vigilanztest nach Quatember und Maly.

Eine objektive Verbesserung der Tagesmüdigkeit im MSLT zeigten Sforza and Luga-

6. Diskussion

resi (1995) und Meurice et al. (1997) durch einen signifikanten Anstieg im MSLT. Dabei stieg der MSLT-Wert in der Studie von Sforza and Lugaresi (1995) von ursprünglich $3,1 \pm 0,3$ auf $9,8 \pm 1,0$ Minuten ($p= 0,001$) 1 Jahr nach Therapiebeginn an. Dabei korrelierte der Anstieg im MSLT signifikant mit dem Abfall der Anzahl an Arousals während der Nacht ($r= -0,48$, $p= 0,009$). Meurice et al. (1997) zeigten eine Normalisierung der MSLT-Werte nach 4 Jahren, unabhängig von der initialen Verbesserung nach 50 Tagen. Lamphere et al. (1989) konnten bei 39 über einen Zeitraum von 42 Tagen untersuchten Patienten eine signifikante Verbesserung nach einer und 14 Nächten, jedoch keine weitere Verbesserung nach 42 Nächten nachweisen. Engleman et al. (1993) präsentierten einen zwar signifikanten, aber sehr geringen Anstieg der MSLT-Werte nach 3 Monaten mit nCPAP-Therapie, der mit der Nutzungsdauer korrelierte. Dabei befand sich der mittlere MSLT-Wert der Patienten nach 3 Monaten Therapie bei $5,6 \pm 0,7$.

Inzwischen zeigte sich jedoch in verschiedenen Studien, dass der MSLT zur Messung der Tagesschläfrigkeit ungeeignet ist (Marshall et al., 2006; Johns, 2000). In der Metaanalyse von Marshall et al. (2006) wurden sieben randomisierte (Placebo vs. CPAP-Therapie), kontrollierte Studien miteinander verglichen. Unter den Studien befanden sich drei Arbeiten aus jeweils den Jahren 1997, 1998 und 1999. Die restlichen vier Studien waren zwischen 2001 und 2005 veröffentlicht worden. Alle sieben Studien benutzten zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit die ESS, vier zusätzlich den MSLT und die restlichen drei den MWT. Insgesamt verschlechterten sich die MSLT-Werte der Patienten in den untersuchten Studien um statistisch nicht-signifikante 0,2 Minuten (95% CI 21,0 bis 0,6). Die CPAP-Therapie führte zu einer signifikanten Abnahme in der ESS um 1,2 Punkte (95% CI 0,5 bis 1,9; $p= 0,001$). Im MWT verbesserten sich die Patienten um 2,1 Minuten (95% CI 0,5 bis 3,7; $p= 0,011$). Erklärung für die fehlende Verbesserung der Patienten im MSLT in neueren Studien könnte die klinische Beobachtung sein, dass Patienten in den Anfangszeiten der nCPAP-Therapie schwererer erkrankt waren als heutige Patienten und sich somit in älteren Studien deutlich mehr verbesserten als Patienten aus jüngeren Studien. Arand et al. (2005) erläutern in ihrer Studie zudem, dass die Differenzierung zwischen schläfrigen und gesunden Patienten anhand des MSLTs schwierig ist, da sich die MSL-Werte stark überlappen und kein definierter Referenzbereich vorhanden ist. Dies trifft genauso auch auf den MWT zu.

Poceta et al. (1992) untersuchten in ihrer Studie zum 40-minütigen MWT insgesamt 322 Patienten, von denen 24 mit einer CPAP-Therapie eingestellt wurden. Beim MWT sollen die Patienten so lange wie möglich in einem ruhigen, abgedunkelten Raum wach

6. Diskussion

bleiben. Über das EEG wird der Beginn des Schlafes („sleep onset“) gemessen. Die mittlere Schlaflatenz aller Patienten lag bei $26,0 \pm 11,8$ Minuten. In der Gruppe der Patienten mit nCPAP-Therapie verbesserte sich die Schlaflatenz von $18,0 \pm 12,3$ auf $31,9 \pm 10,4$ Minuten. In einer Metaanalyse von McDavid et al. (2009) zeigte sich der größte Benefit der nCPAP-Therapie gemessen durch den MWT für Patienten mit mittelschwerem OSAS (MD 4,1; 95% CI: 1,0; 7,3). Bei mildem und schwerem OSAS war der Therapieeffekt nicht signifikant.

Munoz et al. (2000) und Engleman et al. (1994a) untersuchten die Tagesschläfrigkeit am Fahrsimulator anhand des Steer Clear Tests. Dabei kamen Munoz et al. (2000) zu dem Ergebnis, dass sich bei den 80 Patienten nach 3 Monaten die Auslassungen (übersehene Hindernisse) signifikant verringert hatten. Für die Reaktionszeit konnte jedoch keine Signifikanz aufgezeigt werden. Nach 12 Monaten Therapie mit nCPAP verringerten sich die Auslassungen im Vergleich zu 3 Monaten noch einmal. Die Ergebnisse korrelierten jedoch nicht mit der Compliance der CPAP-Patienten. Engleman et al. (1994a) untersuchten 17 CPAP- und 15 Placebo-Patienten nach 4 Wochen nach. Dabei zeigte sich eine signifikant verbesserte Vigilanz: die getroffenen Hindernisse im Steer Clear Test der Placebo-Gruppe befanden sich bei 81 (Standard error (SE) 6), während die der CPAP-Gruppe bei 76 (SE 5) ($p < 0,01$) lagen.

George et al. (1997) und Turkington et al. (2004) benutzten zur Bewertung der Tagesschläfrigkeit am Fahrsimulator den 20-minütigen DADST (divided attention driving simulation test). George et al. (1997) untersuchten 17 Patienten nach einem Jahr mit nCPAP-Therapie in einer kontrollierten Studie. Dabei zeigten die Patienten sowohl im MSLT als auch in allen untersuchten Kriterien des Fahrsimulators (bis auf die Reaktionszeit) bessere Werte als vor Therapiebeginn (Fehler $p < 0,001$, Richtige und Auslassungen $p < 0,05$). Außer ein Patient erreichten alle anderen Patienten Normwerte am Fahrsimulator. In der Studie von Turkington et al. (2004) nahmen insgesamt 36 Patienten teil, von denen die Hälfte Kontrollpersonen waren und die andere Hälfte auf nCPAP eingestellt wurden. Das Ziel der Studie war die Veränderungen am Fahrsimulator durch nCPAP innerhalb der ersten zwei Wochen nach Einstellung auf die Therapie zu untersuchen. Es zeigten sich 7 Tage nach Therapiebeginn signifikante Verbesserungen in der Fehlerfindung (tracking error) ($p = 0,004$), Reaktionszeit ($p = 0,036$) und der Anzahl an Ereignissen abseits der Straße pro Stunde ($p = 0,032$). Wenn den Patienten nach einer Woche nCPAP-Therapie das Gerät für 1 Woche entzogen wurde, blieb der Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorhanden, war jedoch nicht mehr so groß wie unter The-

rapie mit nCPAP. Dies scheint dafür zu sprechen, dass die Effekte der nCPAP-Therapie auch noch eine Woche nach Absetzen andauern.

Orth et al. (2002) benutzten in einer kontrollierten Studie den Fahrsimulator C.A.R, um zu testen, ob Patienten mit OSAS ein erhöhtes Risiko für Verkehrsunfälle vor und während der Therapie mit nCPAP haben. Sie untersuchten 31 Patienten vor, sowie 2 und 42 Tage nach Therapiebeginn und verglichen diese Ergebnisse mit denen von 10 gesunden Kontrollpersonen. Dabei zeigten sie, dass durch die CPAP-Therapie die Häufigkeit von Unfällen und Konzentrationsfehlern, im kurzen wie auch längeren Therapieverlauf signifikant verringert werden konnte. Vor Therapiebeginn lag die Unfallhäufigkeit der OSAS-Patienten bei $12,4 \pm 5,1$, zwei Tage nach Therapiebeginn bei $1,5 \pm 1,4$ ($p < 0,01$) und 42 Tage nach Therapiebeginn bei $0,9 \pm 1,3$ ($p < 0,001$). Die Häufigkeit von Konzentrationsfehlern lag vor Therapiebeginn bei $12,4 \pm 5,1$, zwei Tage nach Therapiebeginn bei $6,5 \pm 3,9$ ($p < 0,001$) und nach 42 Tagen mit nCPAP-Therapie bei $4,9 \pm 3,3$ ($p < 0,001$).

Hoffmann and Klein (1993) veröffentlichten die einzige in der Literatur gefundene Studie, die die Vigilanz von OSAS-Patienten anhand des Vigilanztests nach Quatember und Maly untersuchten. Dabei kamen sie zu dem Ergebnis, dass die 117 Patienten nach 6 Monaten nCPAP-Therapie eine stark verbesserte Leistung im Vigilanztest zeigten.

Aufgrund von nur 22 (20%) vorliegenden Vigilanztests nach Quatember und Maly zum Zeitpunkt T0 konnte in vorliegender Studie keine aussagekräftige Entwicklung der objektiven Tagesmüdigkeit über die Therapiezeit gezogen werden. Zum Zeitpunkt T20 lag über ein Drittel der Patienten im Bereich einer ungestörten Vigilanz und fast zwei Drittel im Bereich einer ungestörten bzw. leicht gestörten Vigilanz.

6.3.3. Zusammenhang zwischen Epworth Sleepiness Scale und Vigilanztest nach Quatember und Maly

In der Literatur wurden keine Studien gefunden, die die ESS und den Vigilanztest nach Quatember und Maly benutzten. Leistungstests wie der psychomotorische Vigilanztest (PVT) oder Fahrsimulationstests wie z.B. der Steer Clear Test sind am ehesten vergleichbar mit dem Vigilanztest nach Quatember und Maly.

Büttner et al. (2003) fanden bei der Fragestellung nach Zusammenhängen zwischen der anhand der ESS gemessenen Schläfrigkeit von OSAS-Patienten und den Ergebnissen der beiden Fahrsimulatoren Carda und Carsim keine signifikante Korrelation zwischen den Fehlerraten der Fahrsimulatoren und dem ESS-Score. Dabei testet der Fahrsimulationstest Carda allein die Daueraufmerksamkeit mit Erfassung der fehlenden Reaktionen, wohingegen der Carsim ein interaktiver Fahrsimulationstest ist. Von 105 untersuchten Patienten lag der Korrelationskoeffizient der Beziehung zwischen der Spurabweichungszeit des Fahrsimulators Carsim und dem ESS-Score bei $r = -0,011$ ($p = 0,896$). Bei den gleichen 105 Patienten befand sich der korrelative Zusammenhang zwischen der Fehlerrate (in %) im Carda-Test und dem ESS-Score bei $0,111$ ($p = 0,209$). Patienten mit einem ESS-Score von > 13 zeigten im Carda eine höhere Fehlerrate.

Kim et al. (2007) untersuchten 611 OSAS-Patienten nach 6 Monaten CPAP-Therapie mit dem PVT und der Epworth Sleepiness Scale. Dabei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen höheren ESS-Scores und einer langsameren Reaktionszeit (Koeffizient der ESS (β) = $-0,0389$; $p = 0,0039$), einer höheren Fehlerrate (Koeffizient der ESS (β) = $0,1051$; $p = 0,0195$), einer längeren Dauer der schnellsten 10% der Reaktionen (Koeffizient der ESS (β) = $-0,0391$; $p = 0,0099$) und der langsamsten 10% der Reaktionen (Koeffizient der ESS (β) = $-0,0355$; $p = 0,0139$) im PVT.

Auch in der hier vorliegenden Studie wurde eine Korrelation zwischen den Ergebnissen der Patienten in der Epworth Sleepiness Scale und dem Vigilanztest nach Quatember und Maly festgestellt. Dabei lag der Korrelationskoeffizient bei der Bewertung des Vigilanztests nach Bewertungspunkten bei $0,45$ (Spearman-Rho, $p = 0,004$). Bei der Auswertung in Bezug auf die Zahl der Auslassung lag die Korrelation bei $\rho = 0,40$ ($p = 0,007$).

6.4. Blutdruck und Gewicht

6.4.1. Blutdruck

Die Veränderungen der Blutgefäße im Laufe des Lebens bedingen einen Blutdruckanstieg mit zunehmendem Lebensalter. Dabei steigt der systolische Blutdruck kontinuierlich an, wohingegen der diastolische bei Männern etwa zum 60. Lebensjahr und bei Frauen etwa zum 70. Lebensjahr sein Maximum erreicht und danach wieder etwas abfällt (Deutsche

Hochdruckliga e.V. DHL (2005)). Demnach erwartet man bei einem anfangs 52-jährigen Patientenkollektiv ohne Behandlung nach 20 Jahren einen Anstieg der systolischen und Abfall der diastolischen Blutdruckwerte.

OSAS-induzierter, sekundärer Hypertonus kommt häufig vor und entsteht durch erhöhte nächtliche systolische und diastolische Werte, die während des Tages andauern, obwohl die Atmung dann normal ist. Beiträge zu dem nächtlich entstandenen Hypertonus liefern die Überaktivität des sympathischen Nervensystems und Veränderungen der Gefäßfunktion und -struktur durch oxidativen Stress und Entzündung (Dopp et al., 2007; Baguet et al., 2009).

In dem vorliegenden Patientenkollektiv waren nach 20 Jahren nur die diastolischen Blutdruckwerte abgefallen, die systolischen hingegen etwas angestiegen. Dies entspräche also der Erwartung der Entwicklung der Blutdruckwerte mit steigendem Lebensalter. Die Frage stellt sich nun, ob dieser Effekt auf die nCPAP-Therapie zurückzuführen ist.

Grundsätzlich muss man vorsichtig mit einer monokausalen Begründung des Blutdruckabfalls durch die nCPAP-Therapie über einen Zeitraum von 20 Jahren sein, da sich viele verschiedene Faktoren auf die Blutdruckwerte auswirken. Besonders hervorzuheben sind dabei die großen Fortschritte in der pharmakologischen Behandlung des Hypertonus. Zu beachten ist die Tatsache, dass bei vielen Patienten die Medikamentenkombination aus Antihypertensiva über die Therapiezeit mit nCPAP verändert wurde. Auch die Effektivität der Behandlung konnte mit neueren Antihypertensiva gesteigert werden. Um falsche Ergebnisse zu vermeiden, wurde deshalb ein Patientenkollektiv ausgewählt, das über die 20 Jahre compliant war und keine Veränderung bzw. Steigerung der Klassen an Antihypertensiva erfahren hatte. Trotz dieser Selektion konnte aber auch hier keine unmittelbare Vergleichbarkeit erreicht werden, da nur die Klassen an Antihypertensiva selektioniert wurden, nicht jedoch die Dosierung oder die verschiedenen Substanzen. Die Selektion hypertensiver Patienten zum Zeitpunkt T0 birgt die Gefahr der Regression zur Mitte: zu einem anderen Zeitpunkt kann ein niedrigerer, bis hin zu einem normotonen Wert gemessen werden. Die Mischung aus normo- und hypertensiven Patienten führt jedoch auf der anderen Seite zu einem Bottom-Effekt, wobei sich die normotensiven Patienten nicht mehr verbessern können. Dabei werden die Verbesserungen der Blutdruckwerte der hypertensiven Patienten relativiert. Somit kann häufig keine Signifikanz erreicht werden.

Eine Erklärung der Ergebnisse dieser Studie könnte sein, dass sich die CPAP-Therapie grundsätzlich positiv auf den Blutdruck auswirkt, in dieser Studie jedoch der Effekt auf

6. Diskussion

den systolischen Blutdruck durch die physiologische Entwicklung - also einem kontinuierlichen Anstieg mit steigendem Lebensalter - überdeckt wurde.

In der Literatur gibt es sehr unterschiedliche Studien zum Einfluss der CPAP-Therapie auf den Blutdruck. In den Studien werden sowohl normo-, als auch hypertone Patienten meist über einen Zeitraum von 4 bis 12 Wochen nach Therapiebeginn untersucht.

Suzuki et al. (1993) untersuchten den Effekt auf den Blutdruck und verglichen dabei 5 normotensive mit 4 hypertensiven Patienten während zweimaliger 48-Stunden Perioden. Dabei verringerten sich bei den hypertensiven Patienten sowohl der systolische (von 148,6 auf 138,7 mmHg) als auch diastolische (von 88,2 auf 81,4 mmHg) Blutdruck signifikant. Bei den normotensiven Patienten konnte kein Effekt festgestellt werden.

Akashiba et al. (1995) untersuchten bei 31 männlichen OSAS-Patienten den Effekt der nCPAP-Therapie auf den Blutdruck. Dabei zeigten sie, dass sich die Blutdruckwerte nach 2 Wochen signifikant verringert hatten. Der systolische Blutdruck veränderte sich von anfangs 135 ± 15 mmHg auf 126 ± 10 mmHg ($p < 0,005$). Der diastolische Blutdruck verringerte sich durch nCPAP von 88 ± 14 mmHg auf 78 ± 6 mmHg ($p < 0,001$).

Dernaika et al. (2009) stellen einen Benefit der CPAP-Therapie hauptsächlich bei Patienten mit schwerer hypertensiver Erkrankung fest. In der Studie von Logan et al. (2003) scheint sich dies zu bestätigen. Dabei wurden 11 therapierefraktäre hypertensive Patienten mit OSA untersucht. Während einer einzigen Nacht mit nCPAP-Therapie sank der systolische Blutdruck in Schlafphase 2 von $138,3 \pm 6,8$ auf $126,0 \pm 6,3$ mmHg. Auch am Tag konnte ein Trend in Richtung Verringerung der Blutdruckwerte gesehen werden (von $77,7 \pm 4,5$ auf $72,9 \pm 4,5$ mmHg). Nach einer Benutzungsdauer von 2 Monaten konnte eine Reduktion des 24-Stunden-Blutdrucks um $11,0 \pm 4,4$ mmHg gesehen werden. Auch der nächtliche und am Tag gemessene systolische Blutdruck verringerte sich signifikant um $14,4 \pm 4,4$ mmHg und respektiv $9,3 \pm 3,9$ mmHg. Der diastolische Blutdruck sank während der Nacht signifikant um $7,8 \pm 3,0$ mmHg.

Faccenda et al. (2001) untersuchten 68 normotensive CPAP-Patienten nach 4 Wochen, von denen eine Gruppe mit nCPAP therapiert und die andere als Placebo eine Tablette bekam. Dabei stellten sie eine sehr geringe ($< 2\%$), aber signifikante Veränderung des 24-Stunden-Blutdrucks fest.

Rauscher et al. (1993) verglichen die Entwicklung der Blutdruckwerte (nach 6 Monaten) einer Gruppe von 28 hypertensiven CPAP-Patienten mit einer Gruppe von 12 OSAS-Patienten, die eine Gewichtsreduktion vornahmen. Dabei schnitt die Gewichtsre-

6. Diskussion

duktion besser als die CPAP-Therapie ab. 58% der Patienten konnten durch Gewichtsreduktion eine Verringerung der Blutdruckwerte um mindestens 10 mmHg erreichen, während dies nur bei 29% der CPAP-Patienten der Fall war.

Auch Borgel et al. (2004) untersuchten 196 Patienten nach 6 Monaten Therapiezeit, die mit CPAP oder BiPAP eingestellt waren. Dabei verminderte sich der mittlere systolische Blutdruck am Tag von $130,7 \pm 15,5$ auf $128,6 \pm 15,9$ mmHg ($p=0,051$). Der diastolische Blutdruck veränderte sich respektive von $80,2 \pm 9,3$ auf $77,5 \pm 9,5$ mmHg ($p=0,001$). Dabei erwiesen sich die Abwesenheit von Antihypertensiva und der initiale Ausgangswert des Blutdrucks als signifikante und unabhängige Prädiktoren für den verminderten Effekt der BiPAP bzw. CPAP-Therapie auf den systolischen und diastolischen Blutdruck.

Den Studien von Dimsdale et al. (2000); Campos-Rodriguez et al. (2006); Robinson et al. (2006); Hui et al. (2006); Kohler et al. (2008) liegt jeweils dasselbe Studiendesign zugrunde: es wurde die korrekt eingestellte nCPAP-Therapie mit einer CPAP-Therapie mit subtherapeutischem Druck verglichen.

Dabei zeigten Dimsdale et al. (2000), dass sich der Blutdruck nach einer Woche um ca. 2,3 mmHg verringert. Unter den 39 Patienten befanden sich 10 hypertensive Patienten. Es zeigte sich bereits nach einem Tag mit CPAP-Therapie eine Verbesserung der in der Nacht und am Tag gemessenen arteriellen Blutdruckwerte. Nach 7 Tagen konnte am Tag eine weitere Verbesserung gesehen werden, die nächtlichen Werte stiegen jedoch im Vergleich zu der Messung nach dem ersten Tag wieder geringfügig an.

Campos-Rodriguez et al. (2006) verglichen 34 hypertensive Patienten mit CPAP-Therapie mit 34 hypertensiven Patienten mit Sham-CPAP. Dabei fanden sie eine geringfügige, aber nicht signifikante Veränderung nach 4 Wochen: $1,1 \pm 7,9$ mmHg bei der CPAP-Gruppe versus $0,3 \pm 6,3$ mmHg bei der Sham-CPAP-Gruppe ($p=0,65$). Auch Robinson et al. (2006) benutzten ein hypertensives Patientengut, um es 4 Wochen nach Beginn der CPAP- bzw. Sham-CPAP-Therapie nachzuuntersuchen. Auch sie konnten keinen signifikanten Unterschied im mittleren 24-Stunden-Blutdruck zwischen den Gruppen zeigen: die Veränderung bei der therapeutischen CPAP-Gruppe betrug $-2,1 \pm 8,1$ mmHg und in der subtherapeutischen Gruppe $-1,1 \pm 8,1$ mmHg. Die Differenz beträgt somit 0,7 mmHg (95% CI +2,9 bis -4,4). Kohler et al. (2008) beschreibt eine Veränderung des mittleren arteriellen Blutdrucks um $-2,6 \pm 5,4$ mmHg nach 4 Wochen.

Hui et al. (2006) zeigten signifikante Veränderungen im mittleren 24-Stunden-Blutdruck zwischen den beiden Gruppen nach einem Jahr Therapie. Der diastolische Blut-

6. Diskussion

druck veränderte sich um $-2,4 \pm 1,2$ bei der CPAP-Gruppe versus $1,1 \pm 1,0$ mmHg bei der Sham-Gruppe ($p= 0,025$), der mittlere 24-Stunden Blutdruck veränderte sich um $-2,5 \pm 1,3$ versus $1,3 \pm 1,1$ mmHg ($p= 0,037$). Der nächtliche systolische Blutdruck betrug $-4,1 \pm 2,1$ versus $2,2 \pm 1,8$ mmHg ($p= 0,028$) und der mittlere nächtliche Blutdruck $-3,6 \pm 1,7$ versus $1,3 \pm 1,4$ mmHg ($p= 0,033$).

Barbe et al. (2010) zeigen in einer Studie mit 359 nicht-schläfrigen OSAS-Patienten, dass sich der systolische Blutdruck der Patienten nach einem Jahr CPAP-Therapie um 1,89 mmHg ($p= 0,0654$) und der diastolische Blutdruck um 2,19 mmHg ($p= 0,0008$) verringert hatte. Die größte signifikante Verringerung der Blutdruckwerte konnte bei Patienten gesehen werden, die ihr Gerät mehr als 5,6 Stunden pro Nacht nutzten.

Sanner et al. (2002) untersuchten 52 Patienten nach 9 Monaten auf den antihypertensiven Effekt der CPAP-Therapie. Dabei zeigte sich, dass der 24-Stunden-Blutdruck signifikant, wenn auch nur leicht um 4,6 mmHg, von $103,7 \pm 10,4$ mmHg auf $99,1 \pm 10,8$ mmHg ($p < 0,05$) gesunken war.

In einer Meta-Analyse zeigen Haentjens et al. (2007), dass sich der mittlere arterielle 24-Stunden-Blutdruck (mean blood pressure) durch nCPAP-Therapie signifikant um 1,69 mmHg verringert. Ähnliche Ergebnisse liefert eine Meta-Analyse von Duran-Cantolla et al. (2009), die einen Abfall des Blutdrucks um 2 mmHg feststellen. Dabei ist die Verringerung der Blutdruckwerte signifikant im Hinblick auf vermindertes kardiovaskuläres und cerebrovaskuläres Risiko und Tod. Dieser Effekt ist größer bei hypertensiven Patienten und solchen mit einer schwereren Erkrankung an OSAS.

Obwohl Rauscher et al. (1993); Campos-Rodriguez et al. (2006); Robinson et al. (2006) den Effekt der nCPAP-Therapie auf den Blutdruck anzweifeln bzw. dafür keine Ergebnisse liefern konnten, spricht die Mehrheit der Studien für das Vorhandensein eines solchen Effekts.

In der Studie von Mayer et al. (1991) liegt der blutdrucksenkende Effekt der nCPAP-Therapie nach mindestens 2 Monaten zwischen 4 und 10 mmHg, bei vorher bestehender Hypertonie bis zu 20 mmHg.

Die diastolische Blutdruckwerte der Patienten vorliegender Studie sanken über den Beobachtungszeitraum im Mittel um ca. 10 mmHg. Der systolische Wert lag zum Zeitpunkt T0 bei $138,2 \pm 18,6$ mmHg und zum Zeitpunkt T20 bei $139,4 \pm 19,2$ mmHg. Der diastolische Wert veränderte sich von anfangs $88,5 \pm 11,4$ mmHg auf $81,9 \pm 10,2$ mmHg nach 20 Jahren. Dabei geht ein Abfall des Blutdrucks um 10 mmHg mit einer Reduktion

6. Diskussion

des Risikos eines KHK-Ereignisses um 37% und das eines Herzinfarktes um 56% einher (Becker et al., 2003).

Nach 20 Jahren war der diastolische Blutdruck aller Patienten im Mittel um $10 \pm 15,2$ mmHg gesunken ($p= 0,001$). Der systolische Wert erhöhte sich geringfügig um im Mittel $3,9 \pm 24,2$ mmHg ($p= 0,71$).

Bei der Gruppe der complianten Patienten mit unveränderter Medikamentenanzahl stieg der systolische Blutdruck durchschnittlich nach einem Jahr um $1,5 \pm 16,3$ mmHg und nach 20 Jahren um $6,0 \pm 20,9$ mmHg an. Der diastolische Wert fiel nach einem Jahr um durchschnittlich $4,6 \pm 14,7$ mmHg und war nach 20 Jahren noch einmal um $6,9 \pm 20,5$ mmHg gefallen.

Bei der Gruppe complianter Patienten mit unveränderter Medikamentenanzahl und vorbestehender Hypertonie fiel der systolische Blutdruck um $6,7 \pm 20,0$ mmHg nach einem Jahr, war jedoch nach 20 Jahren um $0,9 \pm 21,5$ mmHg angestiegen. Der diastolische Blutdruck ist nach einem Jahr Therapie um $7,2 \pm 16,8$ und nach 20 Jahren noch einmal um $7,7 \pm 24,5$ mmHg gesunken.

Insgesamt lässt sich somit aus der Literatur und der hier vorliegenden Studie folgern, dass sich die nCPAP-Therapie positiv auf den Blutdruck auswirkt.

6.4.2. Gewicht

Beim Vergleich der BMI-Werte zwischen T0 und T20 lag der mittlere BMI-Wert zum Zeitpunkt T0 bei 32 kg/m^2 , nach 20 Jahren war der Wert auf 33 kg/m^2 angestiegen. Die BMI-Werte der Patienten liegen damit wie in Tabelle 5.24 gezeigt sowohl zum Zeitpunkt T0 als auch T20 zwischen der 95. und 97. Perzentile. Die Patienten haben somit während der Beobachtungszeit im Vergleich zur Normalbevölkerung weder zu- noch abgenommen. Dieses Ergebnis entspricht den Daten in der Literatur.

In der Studie von Münzer et al. (2010) stieg der BMI der männlichen Patienten nach $7,8 \pm 1,3$ Monaten CPAP-Therapie um $0,5 \pm 0,2 \text{ kg/m}^2$ signifikant an ($p= 0,02$).

Redenius et al. (2008) untersuchten 228 Patienten 1 Jahr nach Beginn der nCPAP-Therapie, fanden aber keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des BMI zwischen der Gruppe mit CPAP-Therapie und der Kontrollgruppe ($p= 0,3157$). Der BMI der mit CPAP-Therapie behandelten Patienten verringerte sich nicht signifikant.

6. Diskussion

Schädlich et al. (2006) untersuchten 244 Patienten nach $3,5 \pm 0,9$ Jahren CPAP-Therapie. Im Mittel veränderte sich, wie erwartet, das Gewicht der Patienten über den Untersuchungszeitraum von 3,5 Jahren nicht. Je ein Drittel der Patienten hatten abgenommen, zugenommen bzw. ihr Gewicht konstant gehalten. Im Hinblick auf respiratorische Daten, Compliance oder Geschlecht unterschieden sich die drei Gruppen dabei nicht.

Kajaste et al. (2004) verglichen die Effektivität eines kognitiv-verhaltenstherapeutischen Programms zur Reduktion des Gewichts mit und ohne anfänglicher Unterstützung durch nCPAP über einen Zeitraum von 36 Monaten. Dabei zeigte sich, dass die Anwendung der nCPAP-Therapie in den ersten 6 Monaten zu keiner signifikant höheren Gewichtsreduktion führt.

7. Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurde die Adhärenz und Compliance von 112 OSAS-Patienten untersucht, die während der Jahre 1989-1993 im Schlaflabor der Psychiatrischen Universitätsklinik am Bezirksklinikum Regensburg erstmalig auf eine nCPAP-Therapie eingestellt worden waren. Fragestellung war, ob die Patienten die Therapie nach 20 Jahren noch benutzen und wenn ja, wieviele Stunden pro Nacht. Hierbei wurden Unterschiede zwischen Therapieverfolgern und -abbrechern ermittelt, die Einfluss auf den Therapieverlauf haben könnten. Des Weiteren wurde die Veränderung klinischer Variablen wie z.B. Blutdruck und Gewicht über den Langzeitverlauf und der Einfluss demographischer Variablen auf die Adhärenz und Compliance untersucht. Dabei wird die Adhärenz als fortgesetzte Therapienutzung verstanden. Compliance ist als die tatsächliche Nutzung des CPAP-Geräts definiert.

Von den 112 Patienten konnten nur 6 nicht erreicht werden. Alle Informationen vom Zeitpunkt der Therapieeinstellung lagen von 92 Patienten vor. Bei 88 Patienten war der Therapieverlauf über 20 Jahre bekannt. Von den 88 Patienten lehnten 5 (5,7%) die Therapie von Anfang an ab. Diesen Patienten wurde kein CPAP-Gerät verschrieben (keine primäre Akzeptanz). Unter den restlichen 83 Patienten mit primärer Akzeptanz brachen im Verlauf der Beobachtungszeit von 20 Jahren 20 (24,1%) Patienten die Therapie ab. Dabei lag die Adhärenz der 83 Patienten nach 5 Jahren bei 91,6%, nach 10 Jahren bei 86,8% und nach 15 Jahren bei 82,0%. 78% der adhärenenten Patienten, die ihr Gerät nach 20 Jahren immer noch benutzten, taten dies mit einer objektiven Compliance von mehr als zwei Drittel ihrer Schlafzeit. Im Vergleich zu anderen Studien handelt es sich hier um eine sehr hohe Langzeitcompliance.

Zum Untersuchungszeitpunkt lagen von den therapierten Patienten 80% mit einem ESS-Wert unter 10 im Normbereich (Median= 6). Es gab keinen Unterschied im ESS-Score zwischen Patienten mit guter (relative Nutzung > 66,7%) und niedriger Compliance. Es fanden sich 5 subjektiv beschwerdefreie Patienten, die ohne Therapie gute ESS-Werte haben ohne dass ein spezifischer Grund für die Verbesserung der Symptoma-

7. Zusammenfassung

tik ersichtlich war. Die CPAP-Therapie wirkte sich im Langzeitverlauf positiv auf den Blutdruck aus.

Insgesamt zeigt sich in dieser Studie, dass die ersten jemals im Schlaflabor des Bezirkskrankenhauses Regensburg auf nCPAP-Therapie eingestellten Patientenjahrgänge eine hohe Langzeitadhärenz und -compliance aufweisen. Die meisten Patienten bewerten ihre Therapie nach wie vor positiv.

8. Abstract

Background: After more than 20 years of being in use, continuous positive airway pressure (CPAP) still remains treatment of choice for the obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Long-term adherence is essential for a successful therapy. However, there is very few data studying a follow-up of more than 10 years. For this reason our aim was to assess the adherence and compliance (hours of CPAP use/night), as well as vigilance and blood pressure in patients who started CPAP treatment 15 to 20 years ago.

Methods: Adherence and compliance to CPAP use were examined in 112 consecutive patients in whom CPAP treatment was started between 1989 and 1993. Mean follow-up was 13,4 years.

Results: 106 of 112 patients were contacted. Among those 106 patients, there were 88 with information about the follow-up. 5 of them refused CPAP immediately and thus did not show primary acceptance. The adherence rate to CPAP of the remaining 83 patients was 91,6% after 5 years, 86,8% after 10 years and 82,0% after 15 years. 20 patients (24,1%) stopped CPAP within the observation period of 20 years. Reasons for termination of CPAP therapy were side effects (7), disappearance of apneas and sleepiness even without using CPAP (3), other illnesses (2), and other treatment (2). 78% of adherent patients who still used CPAP after 20 years showed a compliance of more than 66,7% CPAP use during their sleep. 80% of patients under CPAP therapy had an ESS score under 10 (Median=6). There was no difference between patients with good (relative use > 66,7%) and low compliance. CPAP showed a positive impact on blood pressure over long-term use.

Conclusion: Patient adherence to CPAP treatment is high over 15 to 20 years, but in some patients CPAP may not be necessary any more after some years of treatment. Most patients still evaluate CPAP treatment positively.

Literaturverzeichnis

- AASM (2005). ICSD-2, International classification of sleep disorders, 2nd ed.: Diagnostic and Coding Manual. *American Academy of Sleep Medicine, Westchester, Illinois*, pages 52–58.
- Abdelghani, A., Slama, S., Hayouni, A., Harrabi, I., Mezghanni, S., Garrouche, A., Klabi, N., Benzarti, M., and Jerray, M. (2009). [Acceptance and long-term compliance to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. A prospective study on 72 patients treated between 2004 and 2007]. *Rev Pneumol Clin*, 65:147–152.
- Akashiba, T., Kurashina, K., Minemura, H., Yamamoto, H., and Horie, T. (1995). Daytime hypertension and the effects of short-term nasal continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern. Med.*, 34:528–532.
- Alarcon, A., Leon, C., Maimo, A., Barbe, F., Agusti, A. G., Rodriguez-Roisin, R., Granados, A., and Montserrat, J. M. (1995). [Compliance with nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Arch. Bronconeumol.*, 31:56–61.
- Antczak, J., Geisler, P., and Popp, R. (2004). Outcomes of CPAP treatment in a sleep laboratory specialized in neuropsychiatry. *J. Physiol. Pharmacol.*, 55 Suppl 3:15–22.
- Antczak, J., Popp, R., Hajak, G., Zully, J., Marienhagen, J., and Geisler, P. (2007). Positron emission tomography findings in obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness treated with continuous positive airway pressure. *J. Physiol. Pharmacol.*, 58 Suppl 5:25–35.
- Arand, D., Bonnet, M., Hurwitz, T., Mitler, M., Rosa, R., and Sangal, R. B. (2005). The clinical use of the MSLT and MWT. *Sleep*, 28:123–144.

- AWMF (1999). Therapie der obstruktiven Schlafapnoe des Erwachsenen. *Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften*: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/11/017-069.htm>.
- Baguet, J. P., Barone-Rochette, G., and Pepin, J. L. (2009). [Obstructive sleep apnea syndrome, hypertension and artery]. *Presse Med*, 38:627–632.
- Ballester, E., Badia, J. R., Hernandez, L., Carrasco, E., de Pablo, J., Fornas, C., Rodriguez-Roisin, R., and Montserrat, J. M. (1999). Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 159:495–501.
- Barbe, F., Duran-Cantolla, J., Capote, F., de la Pena, M., Chiner, E., Masa, J. F., Gonzalez, M., Marin, J. M., Garcia-Rio, F., de Atauri, J. D., Teran, J., Mayos, M., Monasterio, C., del Campo, F., Gomez, S., de la Torre, M. S., Martinez, M., Montserrat, J. M., Rubio, R., Carmona, C., Sanchez-Armengol, A., Somoza, M., Lumbierres, M., Morante, F., Jimenez, A., Alvarez, M. L., Hernandez, L., Barcelo, A., Carrizo, S., Martinez-Null, C., Llombart, M., Mediano, O., Rubio, M., and Corral, J. (2010). Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181:718–726.
- Barnes, M., Houston, D., Worsnop, C. J., Neill, A. M., Mykytyn, I. J., Kay, A., Trinder, J., Saunders, N. A., Douglas McEvoy, R., and Pierce, R. J. (2002). A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165:773–780.
- Barnes, M., McEvoy, R. D., Banks, S., Tarquinio, N., Murray, C. G., Vowles, N., and Pierce, R. J. (2004). Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 170:656–664.
- Barvaux, V. A., Aubert, G., and Rodenstein, D. O. (2000). Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*, 4:435–452.
- Becker, H. F., Ficker, J., Fietze, I., Geisler, P., Happe, S., Hornyak, M., Kotterba, S., Orth, M., Podszus, T., Raschke, F., Randerath, W., Rühle, K.-H., Stiasny-Kolster, K., Walther, B., Wiater, A., Arzt, M., Schulz, R., and Wessendorf, T. (2009). *S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)*. Springer.

- Becker, H. F., Jerrentrup, A., Ploch, T., Grote, L., Penzel, T., Sullivan, C. E., and Peter, J. H. (2003). Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 107:68–73.
- Bedard, M. A., Montplaisir, J., Malo, J., Richer, F., and Rouleau, I. (1993). Persistent neuropsychological deficits and vigilance impairment in sleep apnea syndrome after treatment with continuous positive airways pressure (CPAP). *J Clin Exp Neuropsychol*, 15:330–341.
- Bennett, L. S., Stradling, J. R., and Davies, R. J. (1997). A behavioural test to assess daytime sleepiness in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*, 6:142–145.
- Bizieux-Thaminy, A., Gagnadoux, F., Binquet, C., Meslier, N., Person, C., and Racineux, J. L. (2005). [Long term use of nCPAP therapy in sleep apnoea patients]. *Rev Mal Respir*, 22:951–957.
- Black, J., Duntley, S. P., Bogan, R. K., and O'Malley, M. B. (2007). Recent advances in the treatment and management of excessive daytime sleepiness. *CNS Spectr*, 12:1–14.
- Bloch, K. E. and Russi, E. W. (1997). Indications in sleep-apnea syndrome. When and why is further assessment meaningful? *Praxis (Bern 1994)*, 86:437–441.
- Bloch, K. E., Schoch, O. D., Zhang, J. N., and Russi, E. W. (1999). German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration*, 66:440–447.
- Borgel, J., Sanner, B. M., Keskin, F., Bittlinsky, A., Bartels, N. K., Buchner, N., Huesing, A., Rump, L. C., and Mugge, A. (2004). Obstructive sleep apnea and blood pressure. Interaction between the blood pressure-lowering effects of positive airway pressure therapy and antihypertensive drugs. *Am. J. Hypertens.*, 17:1081–1087.
- Büttner, A., Randerath, W., and Rühle, K. H. (2003). [Two simulation programs to measure continuous attention in obstructive sleep apnea syndrome]. *Pneumologie*, 57:722–728.
- Campos-Rodriguez, F., Grilo-Reina, A., Perez-Ronchel, J., Merino-Sanchez, M., Gonzalez-Benitez, M. A., Beltran-Robles, M., and Almeida-Gonzalez, C. (2006). Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest*, 129:1459–1467.

- Carskadon, M. A., Dement, W. C., Mitler, M. M., Roth, T., Westbrook, P. R., and Keenan, S. (1986). Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): a standard measure of sleepiness. *Sleep*, 9:519–524.
- Chan, A. S., Lee, R. W., and Cistulli, P. A. (2007). Dental appliance treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*, 132:693–699.
- Chervin, R. D., Theut, S., Bassetti, C., and Aldrich, M. S. (1997). Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep*, 20:284–289.
- Collard, P., Pieters, T., Aubert, G., Delguste, P., and Rodenstein, D. O. (1997). Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med Rev*, 1:33–44.
- Deegan, P. C. and McNicholas, W. T. (1995). Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur. Respir. J.*, 8:1161–1178.
- Dement, W. C. (1998). The study of human sleep: a historical perspective. *Thorax*, 53 Suppl 3:2–7.
- Dernaika, T. A., Kinasewitz, G. T., and Tawk, M. M. (2009). Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 5:103–107.
- DHL (2005). Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft*: <http://www.hochdruckliga.de>.
- Dimsdale, J. E., Lored, J. S., and Profant, J. (2000). Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure : a placebo trial. *Hypertension*, 35:144–147.
- Doherty, L. S., Kiely, J. L., Swan, V., and McNicholas, W. T. (2005). Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*, 127:2076–2084.
- Dopp, J. M., Reichmuth, K. J., and Morgan, B. J. (2007). Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Curr. Hypertens. Rep.*, 9:529–534.
- Doran, S. M., Van Dongen, H. P., Dinges, D. F., Van Dongen, H. P., and Dinges, D. F. (2001). Sustained attention performance during sleep deprivation: evidence of state instability. *Arch Ital Biol*, 139:253–267.

- Duran-Cantolla, J., Aizpuru, F., Martinez-Null, C., and Barbe-Illa, F. (2009). Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev*, 13:323–331.
- Engelke, E. M. (2010). *Compliance, Vigilanz und Blutdruck bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe unter Langzeittherapie mit nCPAP*. Hochschulschrift der Universität Regensburg (Dissertation): Universitätsbibliothek Regensburg.
- Engleman, H. M., Asgari-Jirhandeh, N., McLeod, A. L., Ramsay, C. F., Deary, I. J., and Douglas, N. J. (1996). Self-reported use of CPAP and benefits of CPAP therapy: a patient survey. *Chest*, 109:1470–1476.
- Engleman, H. M., Cheshire, K. E., Deary, I. J., and Douglas, N. J. (1993). Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 48:911–914.
- Engleman, H. M. and Douglas, N. J. (2004). Sleep. 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 59:618–622.
- Engleman, H. M., Martin, S. E., Deary, I. J., and Douglas, N. J. (1994a). Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*, 343:572–575.
- Engleman, H. M., Martin, S. E., Deary, I. J., and Douglas, N. J. (1997). Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 52:114–119.
- Engleman, H. M., Martin, S. E., and Douglas, N. J. (1994b). Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 49:263–266.
- Faccenda, J. F., Mackay, T. W., Boon, N. A., and Douglas, N. J. (2001). Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163:344–348.
- Gallagher, E. J., Viscoli, C. M., and Horwitz, R. I. (1993). The relationship of treatment adherence to the risk of death after myocardial infarction in women. *JAMA*, 270:742–744.
- GBE (2010). Durchschnittliches Alter der Gestorbenen in Lebensjahren (ab 1998). *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*: <http://www.gbe-bund.de>.

- Geisler, P., Tracik, F., Cronlein, T., Fulda, S., Wichniak, A., Popp, R., Zulley, J., and Hajak, G. (2006). The influence of age and sex on sleep latency in the MSLT-30—a normative study. *Sleep*, 29:687–692.
- George, C. F., Boudreau, A. C., and Smiley, A. (1997). Effects of nasal CPAP on simulated driving performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 52:648–653.
- Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. H., White, J., Wright, J., and Cates, C. J. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 3:CD001106.
- Giorgi Rossi, P., Federici, A., Bartolozzi, F., Farchi, S., Borgia, P., and Guasticchi, G. (2005). Understanding non-compliance to colorectal cancer screening: a case control study, nested in a randomised trial [ISRCTN83029072]. *BMC Public Health*, 5:139.
- Gordon, P. and Sanders, M. H. (2005). Sleep.7: positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*, 60:68–75.
- Grote, L., Hedner, J., Grunstein, R., and Kraiczi, H. (2000). Therapy with nCPAP: incomplete elimination of Sleep Related Breathing Disorder. *Eur. Respir. J.*, 16:921–927.
- Guilleminault, C., Stoohs, R., Clerk, A., Simmons, J., and Labanowski, M. (1992). From obstructive sleep apnea syndrome to upper airway resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. *Sleep*, 15:S13–16.
- Guilleminault, C., Tilkian, A., and Dement, W. C. (1976). The sleep apnea syndromes. *Annu. Rev. Med.*, 27:465–484.
- Hader, C., Sanner, B., and Rasche, K. (2004). [Obstructive sleep apnea syndrome—diagnostics]. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 129:566–569.
- Haentjens, P., Van Meerhaeghe, A., Moscariello, A., De Weerd, S., Poppe, K., Dupont, A., and Velkeniers, B. (2007). The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch. Intern. Med.*, 167:757–764.

- Hannemann, P. (2000). *Schlafapnoe-Syndrom und Schnarchen - Ursachen, Symptome, erfolgreiche Behandlung*. Jopp bei Oesch, Zürich.
- He, J., Kryger, M. H., Zorick, F. J., Conway, W., and Roth, T. (1988). Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*, 94:9–14.
- Hein, F., Raschke, D., Köhler, D., Mayer, G., Peter, J. H., and Rühle, K. H. (2001a). Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Pneumologie*, 7.
- Hein, F., Raschke, D., Köhler, D., Mayer, G., Peter, J. H., and Rühle, K. H. (2001b). Empfehlung zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen beim Erwachsenen. *Deutsche Gesellschaft für Pneumologie*: <http://www.pneumologie.de>.
- Hein, H. (2004). Cardiovascular diseases and sleep-disordered breathing. *Pneumologie*, 58:505–509.
- Heneghan, C. J., Glasziou, P., and Perera, R. (2006). Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev*, page CD005025.
- Henke, K. G. and Piper, A. J. (2001). Sleep Pioneer Remembers the Early Days of CPAP. *American Sleep Apnea Association*: <http://www.sleepapnea.org/resources/pubs/pioneer.html>.
- Hoffmann, G. and Klein, H. E. (1993). *Der Vigilanztest nach Quatember und Maly als diagnostische Hilfsuntersuchung bei Schlafapnoe*. In: Meier-Ewert, K., Rütger E. (Hrsg.): *Schlafmedizin*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart, Jena, New York.
- Hui, D. S., To, K. W., Ko, F. W., Fok, J. P., Chan, M. C., Ngai, J. C., Tung, A. H., Ho, C. W., Tong, M. W., Szeto, C. C., and Yu, C. M. (2006). Nasal CPAP reduces systemic blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and mild sleepiness. *Thorax*, 61:1083–1090.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14:540–545.
- Johns, M. W. (2000). Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*, 9:5–11.

- Johns, M. W. and Hocking, B. (1997). Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep*, 20:844–849.
- Jones, K. and Harrison, Y. (2001). Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. *Sleep Med Rev*, 5:463–475.
- Kaida, K., Akerstedt, T., Kecklund, G., Nilsson, J. P., and Axelsson, J. (2007). Use of subjective and physiological indicators of sleepiness to predict performance during a vigilance task. *Ind Health*, 45:520–526.
- Kajaste, S., Brander, P. E., Telakivi, T., Partinen, M., and Mustajoki, P. (2004). A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med.*, 5:125–131.
- Kasai, T., Narui, K., Dohi, T., Yanagisawa, N., Ishiwata, S., Ohno, M., Yamaguchi, T., and Momomura, S. (2008). Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest*, 133:690–696.
- Kim, H., Dinges, D. F., and Young, T. (2007). Sleep-disordered breathing and psychomotor vigilance in a community-based sample. *Sleep*, 30:1309–1316.
- Kohler, M., Pepperell, J. C., Casadei, B., Craig, S., Crosthwaite, N., Stradling, J. R., and Davies, R. J. (2008). CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur. Respir. J.*, 32:1488–1496.
- Kohler, M., Smith, D., Tippet, V., and Stradling, J. R. (2010). Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax*, 65:829–832.
- Kotterba, S., Orth, M., Happe, S., and Mayer, G. (2007). Begutachtung der Tages-schläfrigkeit bei neurologischen Erkrankungen und dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom(OSAS). *Der Nervenarzt*, 78:861–870.
- Koutsourelakis, I., Perraki, E., Economou, N. T., Dimitrokalli, P., Vagiakis, E., Roussos, C., and Zakyntinos, S. (2009). Predictors of residual sleepiness in adequately treated obstructive sleep apnoea patients. *Eur. Respir. J.*, 34:687–693.
- Kribbs, N. B., Pack, A. I., Kline, L. R., Getsy, J. E., Schuett, J. S., Henry, J. N., Maislin, G., and Dinges, D. F. (1993a). Effect of one night without nasal CPAP treatment

- on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 147:1162–1168.
- Kribbs, N. B., Pack, A. I., Kline, L. R., Smith, P. L., Schwartz, A. R., Schubert, N. M., Redline, S., Henry, J. N., Getsy, J. E., and Dinges, D. F. (1993b). Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 147:887–895.
- Krieger, J., Kurtz, D., Petiau, C., Sforza, E., and Trautmann, D. (1996). Long-term compliance with CPAP therapy in obstructive sleep apnea patients and in snorers. *Sleep*, 19:S136–143.
- Lacassagne, L., Didier, A., Doussau, S., Murriss-Espin, M., Birot, P., Charlet, J. P., Thach, K. S., Tiberge, M., Paoli, J. R., Pessey, J. J., and Leophonte, P. (2000). [Results of 248 patients with sleep apnea syndrome treated by continuous positive pressure ventilation between 1990 and 1995. A study of compliance and outcome of the apnea-hypopnea index]. *Rev Mal Respir*, 17:467–474.
- Lamphere, J., Roehrs, T., Wittig, R., Zorick, F., Conway, W. A., and Roth, T. (1989). Recovery of alertness after CPAP in apnea. *Chest*, 96:1364–1367.
- Landesverband Schlafapnoe Thüringen (2010). Wissenswertes zu den Therapie-Gerätegruppen. *Landesverband Schlafapnoe/Atemstillstand und Chronische Schlafstörungen Thüringen e.V.*: <http://www.schlafapnoe.org/geraetegruppen.htm>.
- Littner, M. R., Kushida, C., Wise, M., Davila, D. G., Morgenthaler, T., Lee-Chiong, T., Hirshkowitz, M., Daniel, L. L., Bailey, D., Berry, R. B., Kapen, S., and Kramer, M. (2005). Practice parameters for clinical use of the multiple sleep latency test and the maintenance of wakefulness test. *Sleep*, 28:113–121.
- Logan, A. G., Tkacova, R., Perlikowski, S. M., Leung, R. S., Tisler, A., Floras, J. S., and Bradley, T. D. (2003). Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur. Respir. J.*, 21:241–247.
- Mackworth, N. H. (1948). The breakdown of vigilance during prolonged visual search. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 1:6–21.
- Malhotra, A. and White, D. P. (2002). Obstructive sleep apnoea. *Lancet*, 360:237–245.

- Marin, J. M., Carrizo, S. J., Vicente, E., and Agusti, A. G. (2005). Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 365:1046–1053.
- Marshall, N. S., Barnes, M., Travier, N., Campbell, A. J., Pierce, R. J., McEvoy, R. D., Neill, A. M., and Gander, P. H. (2006). Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax*, 61:430–434.
- Marti, S., Sampol, G., Munoz, X., Torres, F., Roca, A., Lloberes, P., Sagales, T., Quesada, P., and Morell, F. (2002). Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur. Respir. J.*, 20:1511–1518.
- Mayer, J., Becker, H., Brandenburg, U., Penzel, T., Peter, J. H., and von Wichert, P. (1991). Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology*, 79:84–92.
- McArdle, N., Devereux, G., Heidarnjad, H., Engleman, H. M., Mackay, T. W., and Douglas, N. J. (1999). Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 159:1108–1114.
- McDaid, C., Duree, K. H., Griffin, S. C., Weatherly, H. L., Stradling, J. R., Davies, R. J., Sculpher, M. J., and Westwood, M. E. (2009). A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev*, 13:427–436.
- McNicholas, W. T. (2008). Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc*, 5:154–160.
- Meier, U. (2004). Das Schlafverhalten der deutschen Bevölkerung - eine repräsentative Studie. *Somnologie*, 8:87–94.
- Meurice, J. C., Paquereau, J., Neau, J. P., Caron, F., Dore, P., Ingrand, P., and Patte, F. (1997). Long-term evolution of daytime somnolence in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome treated by continuous positive airway pressure. *Sleep*, 20:1162–1166.

- Münzer, T., Hegglin, A., Stannek, T., Schoch, O. D., Korte, W., Buche, D., Schmid, C., and Hurny, C. (2010). Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. *Eur. J. Endocrinol.*, 162:695–704.
- Mollicone, D. J., Van Dongen, H. P., Rogers, N. L., and Dinges, D. F. (2008). Response Surface Mapping of Neurobehavioral Performance: Testing the Feasibility of Split Sleep Schedules for Space Operations. *Acta Astronaut.*, 63:833–840.
- Monasterio, C., Vidal, S., Duran, J., Ferrer, M., Carmona, C., Barbe, F., Mayos, M., Gonzalez-Mangado, N., Juncadella, M., Navarro, A., Barreira, R., Capote, F., Mayoralas, L. R., Peces-Barba, G., Alonso, J., and Montserrat, J. M. (2001). Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164:939–943.
- Morisson, F., Decary, A., Petit, D., Lavigne, G., Malo, J., and Montplaisir, J. (2001). Daytime sleepiness and EEG spectral analysis in apneic patients before and after treatment with continuous positive airway pressure. *Chest*, 119:45–52.
- Munoz, A., Mayoralas, L. R., Barbe, F., Pericas, J., and Agustí, A. G. (2000). Long-term effects of CPAP on daytime functioning in patients with sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.*, 15:676–681.
- NFS (2002). 2002 „Sleep in America“ Poll. *National Sleep Foundation*: <http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/2002SleepInAmericaPoll.pdf>.
- Nino-Murcia, G., McCann, C. C., Bliwise, D. L., Guilleminault, C., and Dement, W. C. (1989). Compliance and side effects in sleep apnea patients treated with nasal continuous positive airway pressure. *West. J. Med.*, 150:165–169.
- Ohayon, M. M. (2008). From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Med Rev*, 12:129–141.
- Ohayon, M. M. and Zulley, J. (2001). Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population. *Sleep*, 24:780–787.
- Oken, B. S., Salinsky, M. C., and Elsas, S. M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clin Neurophysiol*, 117:1885–1901.
- Oliven, A., Aspandiarov, E., Gankin, I., Gaitini, L., and Tov, N. (2008). Collapsibility of the relaxed pharynx and risk of sleep apnoea. *Eur. Respir. J.*, 32:1309–1315.

- Orth, M., Kotterba, S., Walther, J. W., Rasche, K., Schultze-Werninghaus, G., and Duchna, H. W. (2006). Langzeit-Compliance der CPAP-Therapie - aktueller Stand, Prädiktoren und Interventionsmöglichkeiten. *Pneumologie*, 60:480–484.
- Orth, M., Leidag, M., Kotterba, S., Widdig, W., de Zeeuw, J., Walther, J. W., Duchna, H. W., Schafer, D., Schlafke, M. E., Malin, J. P., Schultze-Werninghaus, G., and Rasche, K. (2002). Estimation of accident risk in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by driving simulation. *Pneumologie*, 56:13–18.
- Palmer, S., Selvaraj, S., Dunn, C., Osman, L. M., Cairns, J., Franklin, D., Hulks, G., and Godden, D. J. (2004). Annual review of patients with sleep apnea/hypopnea syndrome—a pragmatic randomised trial of nurse home visit versus consultant clinic review. *Sleep Med.*, 5:61–65.
- Parkes, J. D., Chen, S. Y., Clift, S. J., Dahlitz, M. J., and Dunn, G. (1998). The clinical diagnosis of the narcoleptic syndrome. *J Sleep Res*, 7:41–52.
- Pepin, J. L., Krieger, J., Rodenstein, D., Cornette, A., Sforza, E., Delguste, P., Deschaux, C., Grillier, V., and Levy, P. (1999). Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160:1124–1129.
- Pepin, J. L., Leger, P., Veale, D., Langevin, B., Robert, D., and Levy, P. (1995). Side effects of nasal continuous positive airway pressure in sleep apnea syndrome. Study of 193 patients in two French sleep centers. *Chest*, 107:375–381.
- Pieters, T., Collard, P., Aubert, G., Dury, M., Delguste, P., and Rodenstein, D. O. (1996). Acceptance and long-term compliance with nCPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.*, 9:939–944.
- Poceta, J. S., Timms, R. M., Jeong, D. U., Ho, S. L., Erman, M. K., and Mitler, M. M. (1992). Maintenance of wakefulness test in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 101:893–897.
- Popp, R. and Sauter, C. (2007). *Mackworth-Clock*. in: Schulz, H. (Hrsg.): *Kompendium Schlafmedizin für Ausbildung, Klinik und Praxis*. eco-med, Landsberg.
- Punjabi, N. M. (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5:136–143.

- Randerath, W., Bauer, M., Blau, A., Fietze, I., Galetke, W., Hein, H., Maurer, J. T., Orth, M., Rasche, K., Rühle, K. H., Sanner, B., Stuck, B. A., and Verse, T. (2006). Stellenwert der Nicht-nCPAP-Verfahren in der Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. *Somnologie*, 10:67–98.
- Randerath, W. J. and Galetke, W. (2006). Die Muskulatur der oberen Atemwege: Strukturelle und pathophysiologische Aspekte beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. *Somnologie*, 10:201–204.
- Raschke, F. and Fischer, J. (2004). Müde trotz CPAP - Entscheidungsanalysen bei 5-jähriger Längsschnittbeobachtung. *Pneumologie*, 58:5.
- Rauscher, H., Formanek, D., Popp, W., and Zwick, H. (1993). Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 48:529–533.
- Redenius, R., Murphy, C., O'Neill, E., Al-Hamwi, M., and Zallek, S. N. (2008). Does CPAP lead to change in BMI? *J Clin Sleep Med*, 4:205–209.
- Redline, S., Adams, N., Strauss, M. E., Roebuck, T., Winters, M., and Rosenberg, C. (1998). Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157:858–865.
- Reeves-Hoche, M. K., Meck, R., and Zwillich, C. W. (1994). Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 149:149–154.
- Remmers, J. E., deGroot, W. J., Sauerland, E. K., and Anch, A. M. (1978). Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol*, 44:931–938.
- Respironics (2010). Die Geschichte einer guten Idee. http://global.respironics.ch/News/Seite5_%2020JahreBiPAPausComfortNews_02_09_rz_sm.pdf.
- Resta, O., Guido, P., Picca, V., Sabato, R., Rizzi, M., Scarpelli, F., and Sergi, M. (1998). Prescription of nCPAP and nBIPAP in obstructive sleep apnoea syndrome: Italian experience in 105 subjects. A prospective two centre study. *Respir Med*, 92:820–827.
- Rühle, K. H., Feier, C., Galetke, W., Büttner, A., and Bloch, G. (2005). Analyse der 8 Fragen (Items) der Epworth Sleepiness Scale. *Somnologie*, 9:154–158.
- Richard, W., Venker, J., den Herder, C., Kox, D., van den Berg, B., Laman, M., van Tinteren, H., and de Vries, N. (2007). Acceptance and long-term compliance of nCPAP in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 264:1081–1086.

- Robinson, G. V., Smith, D. M., Langford, B. A., Davies, R. J., and Stradling, J. R. (2006). Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in non-sleepy hypertensive OSA patients. *Eur. Respir. J.*, 27:1229–1235.
- Rolfe, I., Olson, L. G., and Saunders, N. A. (1991). Long-term acceptance of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 144:1130–1133.
- Ruehland, W. R., Rochford, P. D., O’Donoghue, F. J., Pierce, R. J., Singh, P., and Thornton, A. T. (2009). The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*, 32:150–157.
- Sabaté, E. (2003). *Adherence to long-term therapies - evidence of action*. World Health Organisation.
- Saboisky, J., Eckert, D., and Malhotra, A. (2010). Stable breathing through deeper sleeping. *Thorax*, 65:95–96.
- Sanner, B. M., Tepel, M., Markmann, A., and Zidek, W. (2002). Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Hypertens.*, 15:251–257.
- Santin, J., Jorquera, J., Jordan, J., Bajut, F., Masalan, P., Mesa, T., Kuester, G., and Godoy, J. (2007). Long-term continuous positive airway pressure (CPAP) use in obstructive sleep apnea. *Rev Med Chile*, 135:855–861.
- Sauter, C., Popp, R., Danker-Hopfe, H., Büttner, A., Wilhelm, B., Binder, R., Böhning, W., Weeß, H. G., and the Vigilance Task Group of the German Sleep Research Society (2007). Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale - Results from a multicenter study. *Somnologie*, 11:272–78.
- Schädlich, S., Boldemann, R. D., Blankenburg, T., and Schütte, W. (2006). Gewichtsveränderung unter langfristiger CPAP-Therapie - Eine retrospektive Analyse an 244 Patienten. *Somnologie*, 10:15–20.
- Schuld, A., Hebebrand, J., Geller, F., and Pollmacher, T. (2000). Increased body-mass index in patients with narcolepsy. *Lancet*, 355:1274–1275.

- Sforza, E. and Lugaresi, E. (1995). Daytime sleepiness and nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea syndrome patients: effects of chronic treatment and 1-night therapy withdrawal. *Sleep*, 18:195–201.
- Shahar, E., Whitney, C. W., Redline, S., Lee, E. T., Newman, A. B., Javier Nieto, F., O'Connor, G. T., Boland, L. L., Schwartz, J. E., and Samet, J. M. (2001). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 163:19–25.
- Sin, D. D., Mayers, I., Man, G. C., and Pawluk, L. (2002). Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest*, 121:430–435.
- Skomro, R. P., Gjevre, J., Reid, J., McNab, B., Ghosh, S., Stiles, M., Jokic, R., Ward, H., and Cotton, D. (2010). Outcomes of home-based diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea. *Chest*, 138:257–263.
- Smith, I., Lasserson, T. J., and Wright, J. (2006). Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, page CD003002.
- Somers, V. K., White, D. P., Amin, R., Abraham, W. T., Costa, F., Culebras, A., Daniels, S., Floras, J. S., Hunt, C. E., Olson, L. J., Pickering, T. G., Russell, R., Woo, M., and Young, T. (2008). Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*, 118:1080–1111.
- Stone, V. E. (2001). Strategies for optimizing adherence to highly active antiretroviral therapy: lessons from research and clinical practice. *Clin. Infect. Dis.*, 33:865–872.
- Sullivan, C. E., Issa, F. G., Berthon-Jones, M., and Eves, L. (1981). Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1:862–865.
- Sullivan, C. E., Issa, F. G., Berthon-Jones, M., McCauley, V. B., and Costas, L. J.

- (1984). Home treatment of obstructive sleep apnoea with continuous positive airway pressure applied through a nose-mask. *Bull Eur Physiopathol Respir*, 20:49–54.
- Suzuki, M., Otsuka, K., and Guilleminault, C. (1993). Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*, 16:545–549.
- Tonelli de Oliveira, A. C., Martinez, D., Vasconcelos, L. F., Goncalves, S. C., Lenz, M. C., Fuchs, S. C., Gus, M., Abreu-Silva, E. O., Moreira, L. B., and Fuchs, F. D. (2009). Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*, 135:330–336.
- Turkington, P. M., Sircar, M., Saralaya, D., and Elliott, M. W. (2004). Time course of changes in driving simulator performance with and without treatment in patients with sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*, 59:56–59.
- Valham, F., Moee, T., Rabben, T., Stenlund, H., Wiklund, U., and Franklin, K. A. (2008). Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation*, 118:955–960.
- Van Dongen, H. P. and Dinges, D. F. (2005). Sleep, circadian rhythms, and psychomotor vigilance. *Clin Sports Med*, 24:237–249.
- Veale, D., Chailleux, E., Hoorelbeke-Ramon, A., Reybet-Degas, O., Humeau-Chapuis, M. P., Alluin-Aigouy, F., Fleury, B., Jonquet, O., and Michard, P. (2000). 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.*, 15:326–331.
- Veale, D., Poussin, G., Benes, F., Pepin, J. L., and Levy, P. (2002). Identification of quality of life concerns of patients with obstructive sleep apnoea at the time of initiation of continuous positive airway pressure: a discourse analysis. *Qual Life Res*, 11:389–399.
- Waldhorn, R. E. (1992). Nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation with bi-level positive airway pressure (BiPAP) in respiratory failure. *Chest*, 101:516–521.
- Waldhorn, R. E., Herrick, T. W., Nguyen, M. C., O’Donnell, A. E., Soderro, J., and Potolicchio, S. J. (1990). Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Chest*, 97:33–38.

- Weaver, T. E. and Grunstein, R. R. (2008). Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*, 5:173–178.
- Weaver, T. E., Maislin, G., Dinges, D. F., Bloxham, T., George, C. F., Greenberg, H., Kader, G., Mahowald, M., Younger, J., and Pack, A. I. (2007). Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*, 30:711–719.
- Weeß, H. G., Sauter, C., Geisler, P., Böhning, W., Wilhelm, B., Rotte, C., Gresele, C., Schneider, C., Schulz, H., Lund, R., and Steinberg, R. (2000). Vigilanz, Einschlafneigung, Daueraufmerksamkeit, Müdigkeit, Schläfrigkeit - Diagnostische Instrumentarien zur Messung müdigkeits- und schläfrigkeitsbezogener Prozesse und deren Gütekriterien. *Somnologie*, 4:20–83.
- White, D. P. (1995). Sleep-related breathing disorder.2. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Thorax*, 50:797–804.
- WHO (2004). BMI classification: The International Classification of adult underweight, overweight and obesity according to BMI. *World Health Organisation*: http://www.apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
- Wolkove, N., Baltzan, M., Kamel, H., Dabrusin, R., and Palayew, M. (2008). Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Can. Respir. J.*, 15:365–369.
- Young, T., Peppard, P. E., and Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 165:1217–1239.
- Zimmermann, C., Kohler, D., and Schonhofer, B. (2000). [Value of retrospective assessment of the Epworth Sleepiness Scale after long-term CPAP therapy in obstructive sleep apnea disorder]]. *Pneumologie*, 54:572–574.
- Zulley, J. and Ohayon, M. M. (2000). Schlafgewohnheiten und Schlafstörungen in Deutschland. *Psychiatrische Praxis*, 27:24–25.

A. Anhang

A.1. Fragebögen

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken**
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i> Summe	

Abbildung A.1.: Epworth Sleepiness Scale

A. Anhang

SCHLAFMEDIZINISCHES ZENTRUM REGENSBURG

Psychiatrische Universitätsklinik am Bezirksklinikum

Untersuchung: Langzeitcompliance von CPAP-Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom

Befragung der CPAP-Patienten:

Herr/Frau

Geburtsdatum:

1. Bildungsgrad?
 Volksschule Hauptschule Realschule Gymnasium
2. Familienstatus?
 ledig verheiratet geschieden verwitwet
3. Einschätzung des Allgemeinzustandes?
 sehr schlecht schlecht mittelmäßig gut sehr gut
4. Einschätzung der Lebensqualität?
 sehr schlecht schlecht mittelmäßig gut sehr gut
5. Einschätzung der Leistungsfähigkeit?
 sehr schlecht schlecht mittelmäßig gut sehr gut
6. Einschätzung der Tagesmüdigkeit?
 sehr schlecht schlecht mittelmäßig gut sehr gut
7. Fragebogen zu Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale): Punkte
8. Blutdruckmessung: / mmHg
9. Kardiovaskuläre Ereignisse in den letzten Jahren:
10. Begleitende chron. Erkrankungen:
11. Derzeitiges Körpergewicht: kg
12. Derzeitige Körpergröße: cm
13. Derzeitige Blutdruck-Medikation (Wirkstoff, Dosis):
14. CPAP-Gerät:
Benutzung: Stunden pro Nacht
Durchschnittliche Schlafdauer: Stunden pro Nacht
Betriebsstundenzähler: Stunden

Abbildung A.2.: Fragebogen Befragung CPAP-Patienten (Seite 1)

A. Anhang

SCHLAFMEDIZINISCHES ZENTRUM REGENSBURG

Psychiatrische Universitätsklinik am Bezirksklinikum

Untersuchung: Langzeitcompliance von CPAP-Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom

15. Eingestellter Druck am CPAP-Gerät: _____ mbar

16. Falls Therapieabbruch:

- Grund des Abbruchs: „brauche das Gerät nicht mehr“
 unerträgliche Nebenwirkungen:
 Geräusch des Geräts stört den Schlaf
 anderer Grund

Zeitpunkt des Abbruchs:

Gründe für angebliche Beschwerdefreiheit:

17. sonstige Anmerkungen zum Patienten:

A.2. Lebenslauf

Name: Maria Betschart
Geburtsdatum: 08. November 1986
Geburtsort: Pfaffenhofen a.d. Ilm
Familienstand: ledig

Schulbildung:

Sept. 1993 - Aug. 1997 Theresia Gerhardinger Grundschule, Pfaffenhofen
Sept. 1997 - Aug. 2003 Schyren-Gymnasium, Pfaffenhofen
Sept. 2003 - Juli 2005 Hockerill Anglo-European College, Bishop's Stortford,
Großbritannien; Degree of the International Baccalaureate

Studium:

Okt. 2005 - Mai 2012 Studium der Humanmedizin an der Universität Regensburg
März 2008 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
Mai 2012 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Praktisches Jahr:

Feb. 2011 - Juni 2011 Chirurgie im Hospital Universitario „La Paz“, Madrid,
Spanien
Juni 2011 - Aug. 2011 Innere Medizin im District General Hospital, Eastbourne,
England
Aug. 2011 - Okt. 2011 Innere Medizin im Universitätsklinikum, Regensburg
Okt. 2011 - Jan. 2012 Frauenheilkunde und Geburtshilfe im Caritas-Krankenhaus
St. Josef, Regensburg

A.3. Danksagung

Ganz herzlich bedanke ich mich bei all denjenigen, die auf vielfältige Weise zu dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke Prof. Dr. Rainer Rupprecht, Prof. Dr. Göran Hajak, Prof. Dr. Jürgen Zully und Prof. Dr. Helfried Klein, die mir die Möglichkeit gaben meine Dissertation im Schlafmedizinischen Zentrum des Bezirksklinikums Regensburg zu realisieren.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Peter Geisler für seine hervorragende Betreuung. Er hat mich vom Anfang bis zum Ende der Arbeit durch seine wertvollen Ratschläge, konstruktiven Anmerkungen und Verbesserungsvorschläge begleitet. Für die vielen Stunden, die er dafür investiert hat, möchte ich mich ganz herzlich bedanken. Außerdem danke ich dem ganzen Team des Schlafmedizinischen Zentrums am Bezirksklinikum Regensburg für die tatkräftige Unterstützung. Hervorheben möchte ich Karin Völlner und Sabine Suttner, die mir bei der Durchführung der Tests und der Kontaktierung der Patienten eine unerlässliche Hilfe gewesen sind.

Diese Studie wäre ohne die daran teilnehmenden Patienten nicht durchführbar gewesen. Aus diesem Grund möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die zum Teil lange Anfahrtswege in Kauf nahmen, um zum Bezirksklinikum zu gelangen. Die bereitwillige Teilnahme an der in dieser Studie durchgeführten Kontrolluntersuchung spiegelt die große Dankbarkeit der Patienten sowohl für die gute Betreuung und Anbindung an das Bezirksklinikum als auch die positive Auswirkung der Therapie wider.