AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. MED. LARS S. MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Schlafbezogene Atmungsstörungen und Inzidenz von Malignomen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Längsschnittanalyse der DIACORE-Studie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sarah M. Driendl

2022

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
PROF. DR. MED. LARS S. MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Schlafbezogene Atmungsstörungen und Inzidenz von Malignomen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 – Längsschnittanalyse der DIACORE-Studie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sarah M. Driendl

2022

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Helllwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Arzt
2. Berichterstatter:	PD Dr. Sebastian Haferkamp
Tag der mündlichen Prüfung:	09.11.2022

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis 6

2. Einleitung 7

2.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen 7

2.2 Diabetes mellitus Typ 2 15

2.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Malignome 17

2.3.1 Pathophysiologie und experimentelle Studien 17

2.3.2 Tumormortalität bei schlafbezogenen Atmungsstörungen 21

2.4 Fragestellung 25

3. Material und Methoden 26

3.1 Studiendesign 26

3.2 Studienpopulation 28

3.3 Schlafapnoemonitoring und schlafbezogene Parameter 29

3.4 Endpunkt 31

3.5 Statistische Analyse 33

4. Ergebnisse 34

4.1 Patientencharakteristika 34

4.2 Schlafapnoeparameter 36

4.3 Malignome 37

4.4 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Malignom-inzidenzen 39

4.4.1 Gesamte Studienpopulation 39

4.4.2 Stratifizierung nach Geschlecht 45

4.4.3 Stratifizierung nach Alter 50

4.5 CPAP-Therapie 51

4.6 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Malignominzidenzen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs 52

4.7 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Malignominzidenzen mit zensiertem erstem Follow-up-Jahr 55
5. Diskussion 57
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse 57
5.2 Vergleich mit bisherigen Studien 57
5.2.1 Ergebnisse der Gesamtkohorte und der nach Geschlecht stratifizierten Kohorte 57
5.2.2 Ergebnisse der nach Alter stratifizierten Kohorte 61
5.2.3 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und spezifischen Tumorentitäten 62
5.2.4 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und hautassoziierten Malignomen 63
5.2.5 CPAP-Therapie 64
5.2.6 Analyse mit zensiertem erstem Jahr 64
5.3 Stärken und Limitationen 70
6. Zusammenfassung und Ausblick 72
7. Anhang 73
7.1 Abbildungsverzeichnis 73
7.2 Tabellenverzeichnis 74
8. Literaturverzeichnis 75
9. Danksagung 84
10. Erklärung 85

Teile dieser Arbeit wurden bereits vorab in folgenden Artikeln publiziert:

Driendl S, Arzt M, Zimmermann CS, et al. Sleep apnoea and incident malignancy in type 2 diabetes. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00036-2021 [https://doi.org/10.1183/2312 0541.00036-2021] (1)

Driendl, S., Arzt, M., Stadler, S. Schlafapnoe – ein Risikofaktor für Malignome? *Somnologie* 23**,** 291–298 (2019). [https://doi.org/10.1007/s11818-019-00224-w] (2)

1. Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
BMI	Body-Mass-Index
CI	Konfidenzintervall
(C)PAP	(Continuous) positive airway pressure; dt. kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
DIACORE	DIAbetes COhORtE
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
HIF	Hypoxie-induzierter Faktor
HR	Hazard Ratio
ICD-9-CM	International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification, dt. Internationale Klassifikation der Krankheiten
IH	Intermittierende Hypoxie
ODI	Oxygen-Desaturation-Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
ROS	Reactive oxygen species, dt. reaktive Sauerstoffspezies
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SDB	Sleep-disordered breathing, dt.: schlafbezogene Atmungsstörung
TSat90%	Anteil des Nachtschlafs in Prozent mit einer peripheren Sauerstoff-sättigung <90%
VEGF	Vascular endothelial growth factor, dt. vaskulärer endothelialer Wachs-tumsfaktor

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personen-bezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

2. Einleitung

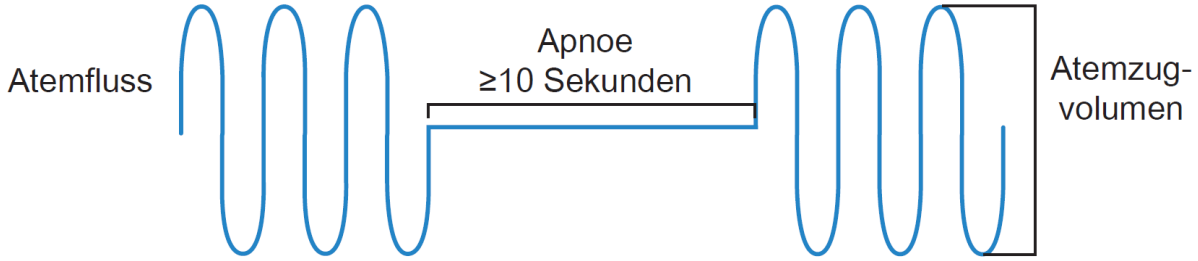
2.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) werden je nach zugrunde liegendem Pathomechanismus und den Mustern der Atmungsstörung in fünf Kategorien unterteilt (3). Neben obstruktiven und zentralen Schlafapnoesyndromen werden schlafbezogene Hypoventilationen, die schlafbezogene Hypoxie und isolierte Symptome/Normvarianten wie Schnarchen unterschieden (3). SBAS treten ausschließlich bzw. überwiegend während des Schlafs auf und führen zu einem gestörten und damit nicht-erholsamen Schlaf (3). SBAS sind durch Apnoen und Hypopnoen während des Schlafs gekennzeichnet. Eine Apnoe ist eine vollständige Unterbrechung des Atemflusses für ≥10 Sekunden (Abbildung 1a), eine Hypopnoe eine Reduktion des Atemflusses um mindestens 30% der vorbestehenden Baseline für ≥10 Sekunden, kombiniert mit einem arteriellen Sättigungsabfall um ≥3% oder einer Aufwachreaktion, einem sogenannten Arousal (Abbildung 1b) (4).

SBAS haben eine hohe Prävalenz in der Bevölkerung und zeigen eine steigende Tendenz (5). Während von 1989-1999 14% der Männer und 7% der Frauen von 50 bis 70 Jahren von einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) betroffen waren, waren es im Zeitraum von 2007-2010 17% der Männer und 9% der Frauen (5). Je nach Altersstufe, Geschlecht und Schweregrad der OSA zeigte sich eine relative Zunahme von 14 bis 55% (5). Hierbei ist zu erwarten, dass die Prävalenz weiter zunehmen wird. Neuere Daten schätzen die Prävalenz von moderater und schwerer SBAS auf bis zu 49% bei Männern und 23% bei Frauen (6).

Die obstruktive und die zentrale Schlafapnoe unterscheiden sich in ihrer Pathophysiologie. Bei der selteneren zentralen Schlafapnoe sind Störungen der Atmungsregulation bzw. der Übertragung der Impulse auf das thorakoskelettale System ursächlich für die Atmungsstörung (3). Die OSA hingegen ist durch einen repetitiven Kollaps der oberen Atemwege gekennzeichnet. Während der Patient wach ist, verhindert der Muskeltonus das Zurückfallen der Schlundmuskulatur während der Inspiration (Abbildung 2, oben) (7, 8). Im Schlaf hingegen kollabieren die Atemwege und die Zunge sowie der weiche Gaumen obstruieren den Luftweg (Abbildung 2, Mitte) (7, 8). Dieser Kollaps wird durch anatomische Faktoren wie z.B. Übergewicht und funktionelle Faktoren wie Alkoholkonsum bedingt und verstärkt (3, 9).

a)



b)

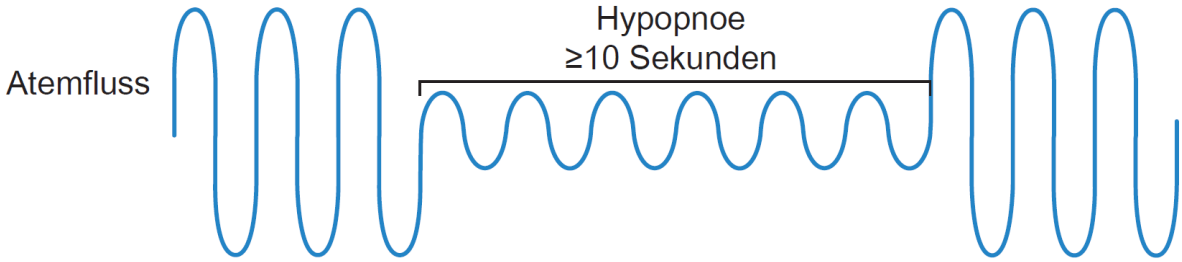


Abbildung 1. Atemflusssignal mit konstantem Atemzugvolumen, gefolgt von einer a) Apnoe bzw. b) Hypopnoe

(10)

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Elsevier aus: Michael Arzt. ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin. Kapitel 6 – Schlafbezogene Atmungsstörungen. Elsevier Books 2019 (10)
(Lizenz 5324651070814)

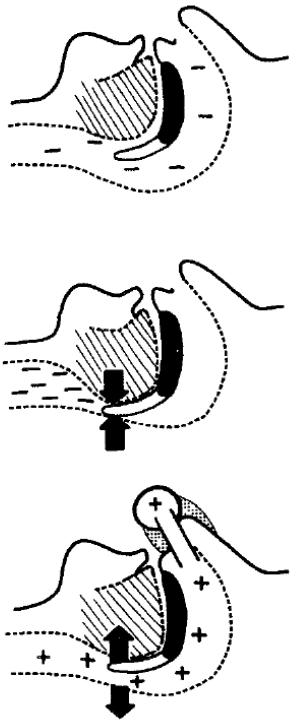


Abbildung 2. Mechanismus des Verschlusses des oberen Atemwegs und dessen Prävention durch positive Atemwegsdrucktherapie
(8)

Im wachen Zustand verhindert der Muskeltonus das Zurückfallen der Schlundmuskulatur während der Inspiration (oben), im Schlaf hingegen kollabieren die Atemwege, und die Zunge sowie der weiche Gaumen obstruieren den Luftweg (Mitte). Positive Atemwegsdrucktherapie verhindert dies durch pneumatische Schienung des Luftweges (unten) (8).

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Elsevier aus: Sullivan et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. The Lancet 1981 (8) (Lizenz 5320780954221)

Um die Offenheit der Atemwege wiederherzustellen, kommt es zu rezidivierenden Arousals, welche mit einer erhöhten sympathischen Aktivierung einhergehen (7). Hauptrisikofaktoren speziell für die OSA sind Übergewicht, männliches Geschlecht, höheres Alter sowie kraniofaziale Besonderheiten (z.B. Makroglossie) (7, 9). Übergewicht ist hierbei der wichtigste Risikofaktor, da dieser bei über 70% aller betroffenen Patienten vorliegt und dazu der einzige reversible Faktor der Hauptrisikofaktoren ist (7). Weitere Risikofaktoren sind Alkoholkonsum, Rauchen sowie die Menopause (7, 11).

Klinisch äußert sich eine SBAS vor allem durch exzessive Tagesschläfrigkeit aufgrund nicht-erholsamen Schlafs, oft vergesellschaftet mit unfreiwilligem Einschlafen (3). Schnarchen, durch Zeugen beschriebene nächtliche Atemaussetzer und Hypertension stellen weitere anamnestische und klinische Symptome dar (7). Als Folge kommt es zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie der Lebensqualität allgemein (3). Schlafapnoe ist zudem ein wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre (12–16) und neurologische Erkrankungen (17–19) wie arterielle Hypertension, koronare Herzkrankheit und Schlaganfall.

Die Diagnostik der SBAS besteht aus einer ausführlichen Anamnese zu Symptomen wie Schnarchen und Tagesschläfrigkeit, wobei eine Fremdanamnese des Bettpartners als besonders aussagekräftig eingeschätzt wird (9). Als apparative Diagnostik werden eine Polysomnographie (PSG) oder eine Polygraphie (PG) angewendet, wobei die PG meist ambulant durchgeführt wird. Die PSG stellt den Goldstandard der Diagnostik einer SBAS dar (3). Während bei einer PG i.d.R. Atemfluss, Sauerstoffsättigung (Oxymetrie), Thoraxexkursionen, Schlafdauer und Schnarchen erfasst werden, umfasst die PSG weiterhin ein Elektrokardiogramm, Elektroenzephalographie, Augenbewegungen mittels Elektrookulographie und eine Messung der Muskelaktivität mittels Elektromyographie (Abbildung 3) und wird in der Regel an zwei aufeinanderfolgenden Tagen stationär durchgeführt (3). Bei einer PG kann demnach keine Aussage über Schlafstadien und Schlaffragmentierung getroffen werden. Ein Beispiel einer solchen PSG wird in Abbildung 4 dargestellt.

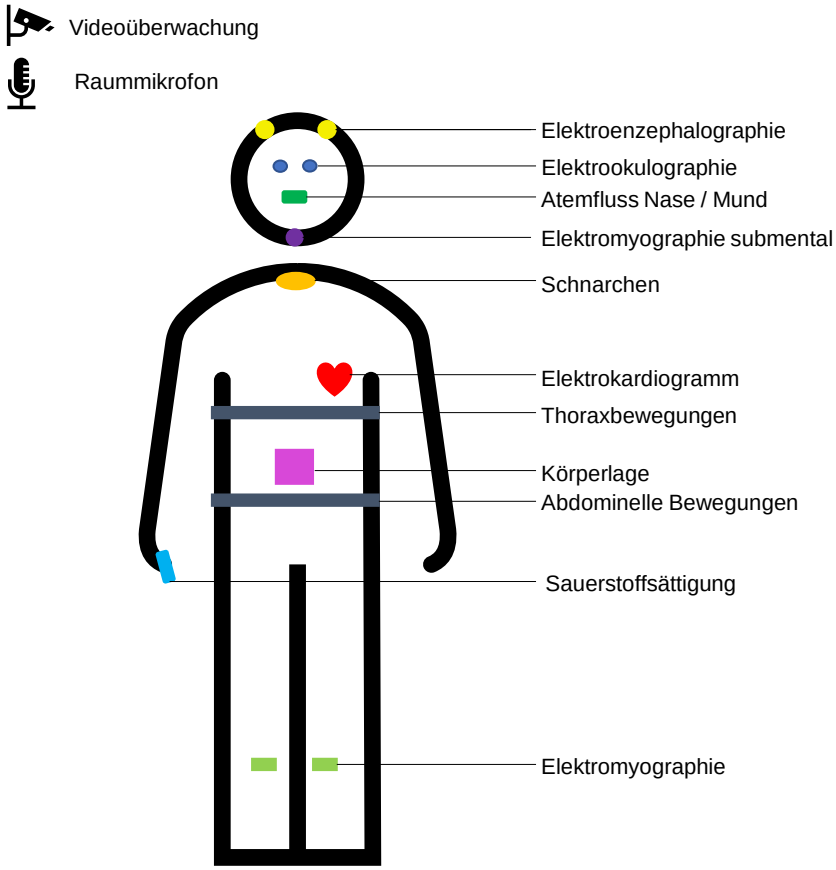


Abbildung 3. Montage bei einer nächtlichen Schlafuntersuchung (Polysomnografie)

Graphik in Anlehnung an Roland Popp. ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin. Kapitel 3 – Diagnostik von Schlafstörungen. Elsevier Books 2019 (20)

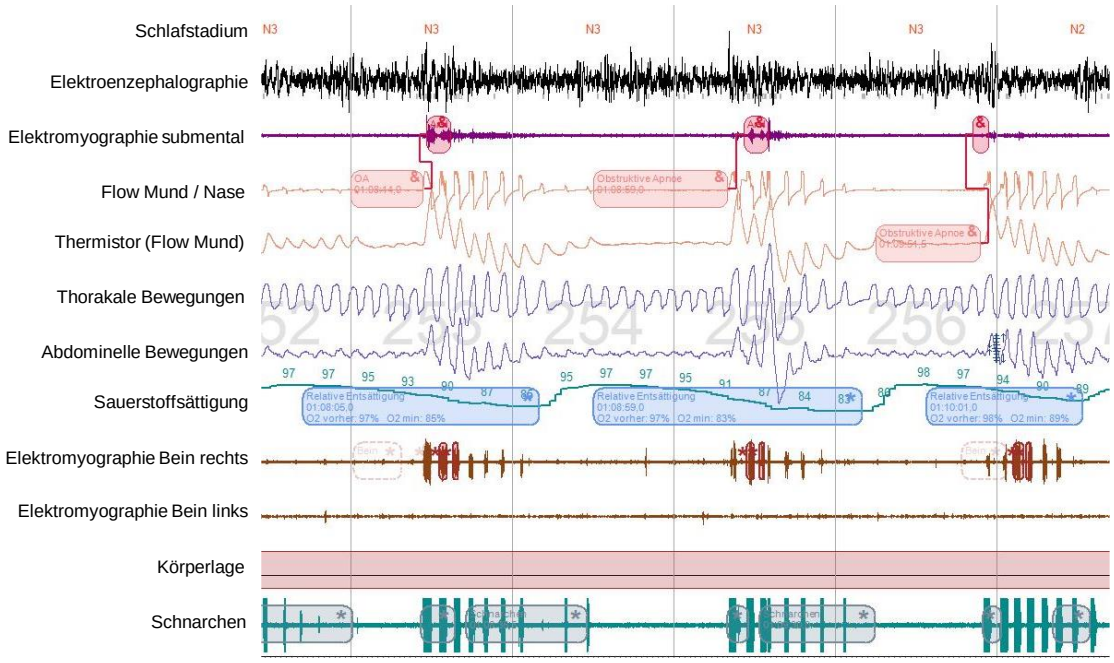


Abbildung 4. Ausschnitt aus einer diagnostischen Polysomnografie eines 59-jährigen Patienten mit obstruktiven Apnoen und Entsättigungen

Die Einteilung des Schweregrads der SBAS erfolgt über den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, [Events/h]), welcher die durchschnittliche Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf erfasst. Dabei werden folgende Schweregrade definiert: keine Schlafapnoe für AHI <5/h, milde Schlafapnoe von 5 bis <15/h, moderate bzw. mittelgradige Schlafapnoe von 15 bis <30/h und schwere Schlafapnoe für ≥30/h (3). Durch die Oxymetrie können nächtliche Hypoxämien nachgewiesen werden, womit weitere Parameter wie die TSat90% berechnet werden können, die den Anteil der Zeit mit einer peripheren Sauerstoffsättigung unter 90% beschreibt.

Eine Therapie der SBAS ist bei einem AHI ≥15/h bzw. bei einem AHI ≥5/h und gleichzeitigem Vorliegen von Symptomen bzw. Begleiterkrankungen wie einer starken Tagesschläfrigkeit, kognitiven Einschränkungen oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen indiziert (3). Jedoch ist zu beachten, dass die Indikationsstellung zur Therapie nicht nur von der Ausprägung der SBAS abhängt, sondern auch maßgeblich von der Symptomatik des Patienten und dem daraus resultierenden Leidensdruck (3). Ziel der Therapie ist eine Senkung der Apnoen und Hypopnoen auf unter 15 pro Stunde Schlafzeit ohne Symptome von Tagesschläfrigkeit und eine mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung von mehr als 90% (3, 9). Durch eine Normalisierung der Atmung wird meist eine Reduktion der Arousals sowie eine Normalisierung des Tiefschlafanteils erreicht (9). Die häufigste Therapieform für alle Schweregrade ist die nächtliche Überdruckatmung (PAP-Therapie, „positive airway pressure“) in Form des kontinuierlichen PAP-Modus (CPAP, „continuous PAP“) (3), bei der durch positive Druckausübung die Atemwegsdurchgängigkeit aufrechterhalten wird (Abbildung 2, unten) (8, 21). Die CPAP-Maske muss hierbei jede Nacht und während der gesamten Schlafzeit angewendet werden, um den maximalen Therapieeffekt zu erreichen (9). Verschiedene Studien konnten eine durch die CPAP-Therapie verbesserte subjektive Tagesschläfrigkeit, eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit und eine Steigerung der Lebensqualität und hierbei vor allem der physischen Aktivität sowie der Vitalität nachweisen (21–25).

Als ergänzende Nicht-CPAP-Verfahren stehen Unterkieferprotrusionsschienen, eine nächtliche Sauerstofftherapie, Lagetherapie und ggf. eine operative und medikamentöse Therapie zur Verfügung (3). Zu letzterer ist die Datenlage noch uneinheitlich und kann derzeit noch nicht empfohlen werden (3). Zur Behandlung einer residualen Tagesschläfrigkeit unter CPAP-Therapie bei OSA kann gegebenenfalls Modafinil „off-label“ erwogen werden (3). Eine weitere wichtige Maßnahme besteht in

einer Gewichtsreduktion (3). Diese sollte bei allen adipösen Patienten und bei übergewichtigen Patienten mit relevanten Komorbiditäten, z.B. Diabetes mellitus Typ 2 oder arterieller Hypertonie, angestrebt werden. Als alleinige Therapiemaßnahme ist die Gewichtsreduktion allerdings in der Regel nicht ausreichend (3, 9).

2.2 Diabetes mellitus Typ 2

Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) ist eine Stoffwechselerkrankung, die durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel gekennzeichnet ist. Sie macht 90-95% aller Diabeteserkrankungen aus (26). Ursache des DM2 ist eine Insulinresistenz, also ein vermindertes Ansprechen der Körperzellen auf Insulin, und eine verminderte Insulinsekretion durch Funktionseinschränkung der Betazellen des Pankreas (26, 27). DM2 wird schon heute als eines der größten Gesundheitsprobleme weltweit gesehen und die Erkrankung wird Berechnungen zufolge in den kommenden Jahren weiter zunehmen (28–30).

Die Diagnose eines DM2 erfolgt entweder über die Bestimmung der venösen Plasmaglukose oder über die Bestimmung des HbA_{1c}, des glykierten Hämoglobins:

- Gelegenheitsplasmaglukosewert von ≥11,1 mmol/l (≥200 mg/dl)
- Nüchternplasmaglukose von ≥7,0 mmol/l (≥126 mg/dl)
- Bestimmung des 2-Stunden-Wertes im oralen Glukosetoleranztest von ≥11,1 mmol/l (≥200mg/dl)
- HbA_{1c}-Wert von ≥48 mmol/mol Hb (HbA_{1c}-Wert ≥6,5%) (27).

SBAS und DM2 zeigen in klinischen Studien eine hohe Koinzidenz und tragen beide zur Entstehung der jeweils anderen Erkrankung bei (26). Bei einem großen Anteil der Patienten mit DM2 liegt eine prävalente SBAS vor (31–35), wobei der überwiegende Teil obstruktiven Ursprungs ist (31, 35). Hierbei wird im klinischen Alltag ein Großteil nicht diagnostiziert (32, 36). Sowohl SBAS als auch DM2 ist mit Übergewicht und höherem Alter assoziiert. Adipositas, und vor allem stammbetonte Adipositas, kann ursächlich für die erhöhte Prävalenz von SBAS unter DM2-Patienten sein (34). Auch eine durch DM2 bedingte autonome Neuropathie wird als Ursache diskutiert, weil hier durch eine beeinträchtigte zentrale Kontrolle der Atmung eine Instabilität des oberen Atemwegs während des Schlafs resultiert (35, 37).

Umgekehrt nimmt die Prävalenz eines DM2 mit steigendem Schweregrad einer vorliegenden SBAS zu, wobei Prävalenzen von bis zu 30% genannt werden (38–40). In verschiedenen experimentellen Studien wurde unter intermittierender oder kontinuierlicher Hypoxie eine veränderte Blutglukose beobachtet (41). Auch klinische Studien zeigten, dass Patienten mit einem höheren Schweregrad der SBAS unabhängig von Störfaktoren wie Adipositas, Alter und Diabetesmedikation eine schlechtere Glukosekontrolle und damit einen höheren HbA_{1c}, der als Marker für den

Langzeitblutzucker gilt, aufwiesen (32). Ein höherer Schweregrad der SBAS war zudem mit einer geringeren Insulinsensitivität assoziiert (39). Ein pathophysiologischer Zusammenhang könnte durch die durch SBAS entstehende intermittierende Hypoxie und Arousals bedingte metabolische Dysfunktion bestehen (26).

Bei Patienten mit DM2 wurde in mehreren Studien ein erhöhtes Tumorrisiko beobachtet (42, 43), dieses war in einer 2018 erschienenen Metaanalyse mit über 20 Millionen Patienten bei Frauen signifikant höher als bei Männern (42). Als Ursache für das erhöhte Tumorrisiko bei Patienten mit DM2 werden karzinogene Effekte einer Hyperglykämie durch DNA-Schädigung diskutiert (44), welche durch oxidativen Stress durch selbige resultieren könnten (44). Weiterhin bestehen Hinweise, dass insbesondere durch die Wirkung des Insulins auf die mitochondriale Funktion der Zellen chromosomale Instabilitäten entstehen (45).

2.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Malignome

2.3.1 Pathophysiologie und experimentelle Studien

Die folgenden Abschnitte sowie Abbildung 5 wurden vorab in der Zeitschrift „Somnologie“ im von mir verfassten Review „Schlafapnoe – ein Risikofaktor für Malignome?“ veröffentlicht (2).

Es gibt Hinweise darauf, dass Hypoxie, unabhängig ob intermittierend oder chronisch, einen entscheidenden Einfluss auf die Progression und Dissemination und somit die Aggressivität eines Tumors haben kann (46). Auch die Vaskularisation und die Mikroumgebung des Tumors wird durch Hypoxie verändert und kann zudem Chemo- und Radioresistenzen bewirken (46, 47). Der veränderte Metabolismus stellt einen potenziellen Überlebensvorteil für die Tumorzellen dar (47).

SBAS führen durch Apnoen und Hypopnoen zu einer intermittierenden Hypoxämie (Sauerstoffmangel im arteriellen Blut) und damit zu einer intermittierenden Hypoxie (IH), einem Sauerstoffmangel des Gewebes. Die wiederholten Arousals resultieren in einer Fragmentierung des Schlafs. Die IH wiederum führt durch oxidativen Stress zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (reactive oxygen species, ROS) sowie zu systemischer Inflammation mit Ausschüttung von inflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-6, Interleukin-8 und Tumornekrosefaktor (48). Außerdem wird durch die Ausschüttung von Hypoxie-induzierten Faktoren (HIF-1α und -2α) über die Ausschüttung von Zytokinen und vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) eine Neovaskularisation bewirkt (48). Eine zusätzliche Immundefizienz im Zusammenhang mit der Schlaffragmentierung wird diskutiert (49). Diese Zusammenhänge werden in Abbildung 5 dargestellt.

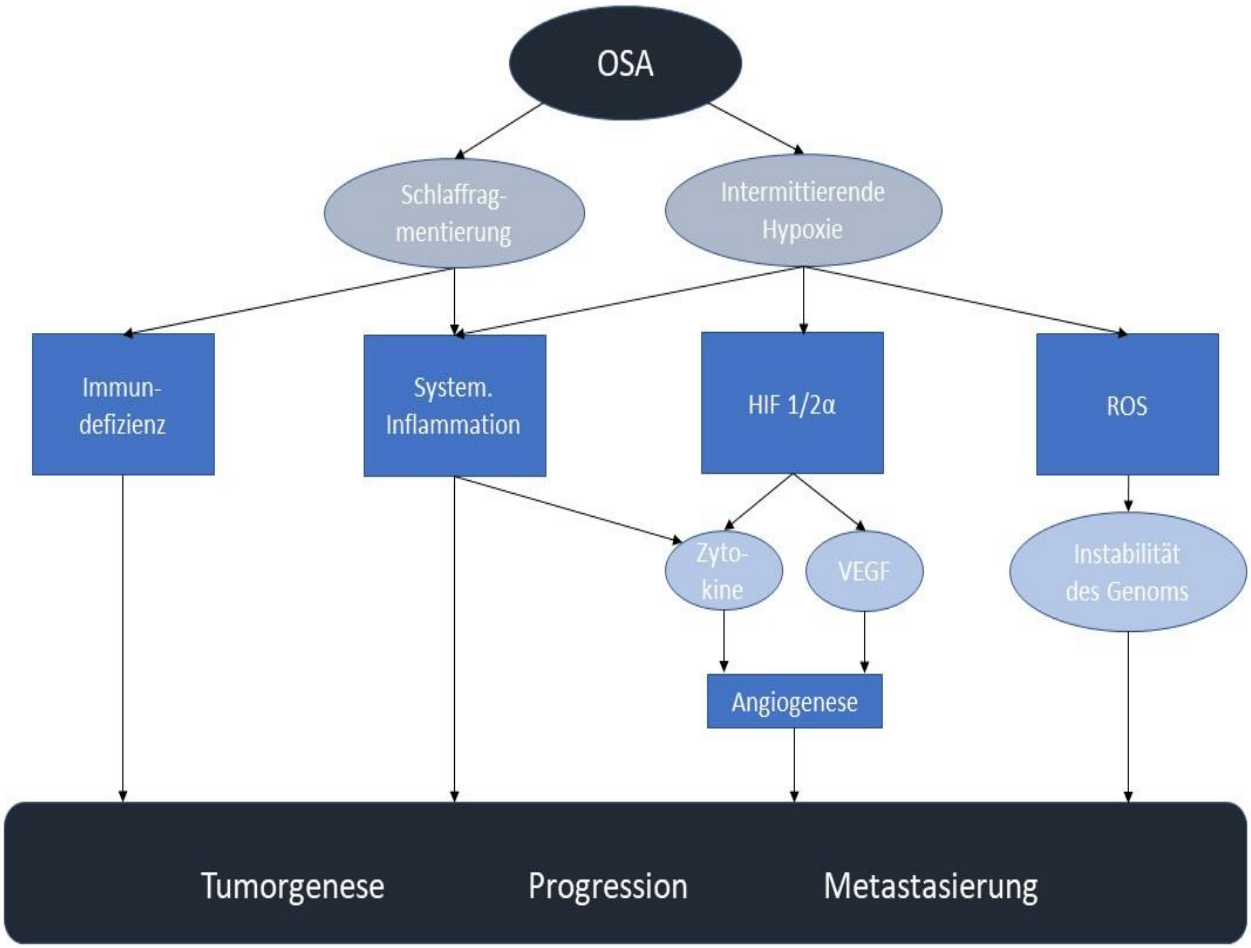


Abbildung 5. Pathophysiologie

HIF Hypoxie-induzierter Faktor, OSA obstruktive Schlafapnoe, ROS reaktive Sauerstoffspezies, System. Systemische, VEGF vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature aus: Driendl et al. Schlafapnoe – ein Risikofaktor für Malignome? Somnologie 2019 (2) (Lizenz 5063591421898)

Ob die SBAS als Ursache der IH Einfluss auf den Verlauf einer Krebserkrankung hat oder sogar die Entstehung von Malignomen beeinflusst, ist Gegenstand aktueller Forschung. Als Pathomechanismen stehen durch die Reoxygenierung resultierender oxidativer Stress (49–51), eine systemische Inflammation (49, 51, 52) und die IH selbst (49, 53) im Fokus.

Experimentelle Tierstudien stützen die These, dass eine SBAS maligne Prozesse herbeiführt und bestehende Tumoren in Progression und Metastasierung beeinflusst. Gallego-Martín et al. untersuchten die Krebsinzidenzrate bei Mäusen einer milden (12% O_2 -Gehalt in der Atemluft) sowie einer schweren (7.5% O_2) Hypoxie- und einer Kontrollgruppe, wobei sich für die Kontrollgruppe bzw. die Gruppe mit leichter Hypoxie Inzidenzen von 36% bzw. 39%, für die Gruppe mit schwerer Hypoxie hingegen eine Malignominzidenz von 62% zeigte (54).

Auch das Tumorwachstum zeigte sich in verschiedenen Studien gesteigert, bei Almendros et al. wurde nach 14 Tagen eine doppelt so hohe Tumormasse des malignen Melanoms in der Hypoxie- im Vergleich zur Kotrollgruppe beobachtet (55). Übergewicht und IH verstärkten jeweils das Tumorwachstum, zeigten jedoch keine synergistischen Effekte (56). Auch Lungentumoren wiesen bei Mäusen der Hypoxiegruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nach 28 Tagen ein um 84% erhöhtes Gewicht auf (57). Zudem zeigte sich hier eine Umverteilung vom M1- zum M2-Phänotyp der tumorassoziierten Makrophagen, was auf eine erhöhte Invasivität und Progression des Tumors hinweist (57). Die beobachtete Umverteilung zum M2-Phänotyp konnte durch die Gabe von Celecoxib, einem Inhibitor der Cyclooxygenase-Typ 2 (COX-2) vermindert werden, was eine zentrale Rolle des COX-2-Signalweges im Zusammenhang mit der durch IH gesteigerten Malignität des Tumors suggeriert (58). Marker der ribosomalen RNA-Transkription (Ki-67) und der DNA-Synthese (PCNA) waren in der Hypoxiegruppe signifikant erhöht, was auf eine verstärkte Malignität durch IH hinweist (59), und auch tumorfördernde Exosomen führten in einem in-vitro-Versuch zu einer erhöhten Malignität der TC1-Lungentumorzellen, was sich durch eine erhöhte Proliferation, Migration und Invasivität des Tumors darstellte (60).

Auch die Tumormetastasierung war in experimentellen Tierstudien verstärkt. So war die Zahl der Lungenmetastasen in der Hypoxiegruppe beim malignen Melanom signifikant erhöht, Anti-VEGF führte zu einer verringerten Inzidenz von Metastasen sowie einer Abnahme der Dichte der Mikrogefäße im Primärtumor (61). Beim malignen Melanom wurde zudem eine deutliche Zunahme von pMel17 RNA im Blut sowie in der

Lunge bei Tieren der Hypoxiegruppe gemessen, was auf eine erhöhte Intravasation von Tumorzellen sowie eine erhöhte Metastasierung hinweist (62).

Der Zusammenhang von IH und Metastasierung durch oxidativen Stress wurde im Mausmodell ebenso mittels injizierten Melanom-Zellen untersucht (63). Neben einer Hypoxie- und einer Kontrollgruppe wurde zusätzlich eine Gruppe gebildet, in der die Mäuse mit Tempol, einem Antioxidans, behandelt wurden, bevor sie der IH ausgesetzt wurden. Dabei zeigte sich eine erhöhte Anzahl und Gewicht der Lungenmetastasen in der Hypoxiegruppe, allerdings war sowohl Anzahl als auch Gewicht der Metastasen der Tempol-Gruppe geringer, was auf einen hemmenden Einfluss des Antioxidans auf die Metastasierung hinweist (63). Auch die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies war durch IH signifikant erhöht, wurde aber durch Gabe von Tempol reduziert (63).

Neben der IH spielt auch die Schlaffragmentierung eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der OSA (7). Nur eine experimentelle Studie beschäftigte sich bisher mit dem Zusammenhang von Schlaffragmentierung und Aspekten der Tumorerkrankung. Hierbei wurde ein Teil der Versuchstiere für 12 Stunden pro Tag alle 2 Minuten einer Unterbrechung des Schlafs durch einen automatisierten taktilen Reiz ausgesetzt (64). Nach 28 Tagen wiesen die Lungentumore der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Tumorgewicht sowie ein beschleunigtes Wachstum auf, und die Invasivität in benachbartes Muskelgewebe war gesteigert (64). Auch in dieser Studie konnte eine Umverteilung zu tumorassoziierten Makrophagen des M2-Phänotyps beobachtet werden, was beides auf eine stärkere Progression des Tumors schließen lässt (64).

2.3.2 Tumormortalität bei schlafbezogenen Atmungsstörungen

Teile des folgenden Abschnitts sowie Tabelle 1 wurden vorab in der Zeitschrift „Somnologie“ im von mir verfassten Review „Schlafapnoe – ein Risikofaktor für Malignome?“ veröffentlicht (2). Tabelle 1 zeigt eine auf den aktuellen Stand der Forschung aktualisierte Übersicht der wichtigsten klinischen Studien zum Zusammenhang zwischen SBAS und Tumormortalität.

Unabhängig von der Inzidenz wird auch ein Zusammenhang zwischen SBAS und einer schlechteren Prognose von Tumorerkrankungen diskutiert. In einer 2022 erschienenen Metaanalyse war eine schwere nächtliche Hypoxämie, definiert durch eine TSat90% >12%, mit einer über 2.5-fach erhöhten Tumormortalität assoziiert (65). Moderate nächtliche Hypoxämie und der AHI waren nicht mit einer erhöhten Tumormortalität assoziiert (65).

In der Wisconsin Sleep Cohort Study, einer prospektiven Kohortenstudie mit 1522 zufällig ausgewählten Personen, zeigte sich nach einem Beobachtungszeitraum von 22 Jahren und nach Adjustierung für die Störfaktoren Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI) und Rauchen eine beinahe 5-fach erhöhte Tumormortalität für Patienten mit schwerer Schlafapnoe (AHI ≥30/h) (66). Bei einer TSat90% >11.2% war die Mortalität 8-fach erhöht. Mit steigendem Schweregrad der SBAS nahm die Tumormortalität zu (66). Durch Adjustierung für weitere Einflussfaktoren wie physische Aktivität, Alkoholkonsum, Bildung, Diabetes mellitus, Taillenumfang und Schlafdauer änderte sich das Ergebnis nicht maßgeblich. Dieser Zusammenhang verstärkte sich noch leicht, wenn OSA-Patienten mit nächtlicher positiver Atemwegsdrucktherapie von der Analyse ausgeschlossen wurden (66). Auch Marshall et al. beobachteten in der prospektiven Busselton Health Study Kohorte eine 3-fach erhöhte Tumormortalität bei Patienten mit moderater bis schwerer Schlafapnoe (Respiratory Disturbance Index ≥15/h) bei insgesamt 39 durch Krebs bedingten Todesfällen (67). Das Spanish Sleep Network veröffentlichte 2014 eine Studie mit 5427 Patienten, in der sich nach einem Follow-Up von durchschnittlich 4.5 Jahren für Patienten mit einer TSat90% >13% ein doppelt so hohes Risiko ergab, an einem Malignom zu versterben (68). Für den AHI ergab sich kein signifikanter Unterschied. Nach Unterteilung der Kohorte in Altersgruppen zeigte sich für Patienten <65 Jahren mit einer TSat90% >13% ein 14-fach erhöhtes Risiko (68). Auch für den AHI ergab sich für diese Patientengruppe ein signifikantes Ergebnis mit einer Hazard Ratio (HR) von 2.8 für einen AHI von 19-44.5/h und 4.0 für einen AHI >44.5/h (68). In einer 2022 erschienenen Studie an 2222

Patienten mit prävalenten Malignomen waren nächtliche Hypoxämie und Schlaffragmentierung nach einer medianen Beobachtungszeit von 5.6 Jahren mit einer erhöhten tumorassoziierten Mortalität assoziiert nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Alkoholabhängigkeit, vorbestehende Herzinsuffizienz, chronische obstruktive Lungenerkrankung, Hypertension, Diabetes, Therapie der Schlafapnoe, Klinikstandort, Jahr der Schlafanalyse und Zeit seit der Krebsdiagnose (69). Im Gegensatz zu den vorhergehenden Studien fanden Gozal et al. bei Patienten mit OSA kein erhöhtes Risiko für Tumormortalität (70). Für einige Tumorarten zeigte sich stattdessen ein leicht erniedrigtes Risiko (Blase, Cervix, Colon, Leber, Lunge, Pankreas) (70).

Tabelle 1. Übersicht über die wichtigsten klinischen Studien zum Zusammenhang zwischen SBAS und Tumormortalität (2)

Studie	Population (n)	Design	Follow-Up	OSA-Diagnostik	Outcome	Ergebnisse	Einschränkungen
Metaanalyse							
Tan et al., 2022 (65)	22 281	Metaanalyse	3.5-22 Jahre	PSG, PG	Tumormortalität	Assoziation zwischen schwerer nächtlicher Hypoxämie (TSat90% >12%) und erhöhter Tumormortalität	
Prospektiv							
Nieto et al., 2012 (66)	1522	Prospektive Kohortenstudie	22 Jahre	PSG	Tumormortalität (n=50)	Assoziation zwischen schwerer Schlafapnoe und erhöhter Tumormortalität	Geringe Anzahl an tumorbedingten Todesfällen
Marshall et al., 2014 (67)	390	Prospektive Kohortenstudie	20 Jahre	PG	Tumormortalität (n=39)	Assoziation zwischen moderater und schwerer Schlafapnoe und erhöhter Tumormortalität	Geringe Population Geringe Anzahl an tumorbedingten Todesfällen Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Tumormortalität Keine Information über CPAP-Therapie
Retrospektiv							
Martínez-García et al., 2014 (68)	5427	Retrospektive Kohortenstudie	4.5 Jahre	PSG (34%) PG (66%)	Tumormortalität (n=90)	Assoziation zwischen TSat90% und erhöhter Tumormortalität Stärkere Assoziation für Patienten <65 J.	Überwiegend PG Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Tumormortalität

Gozal et al., 2016 (70)	5.6 Mio.	Retrospektive Kohortenstudie	3.2-3.9 Jahre	Nach ICD-9-CM	Tumormortalität (n=699.448)	Keine Assoziation zwischen OSA und Tumormortalität	Potenzielle Verzerrung durch Datenbank einer Versicherung Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Tumormortalität
Kendzerska et al., 2022 (69)	2222	Retrospektive Kohortenstudie	5.6 Jahre	PSG	Krebsmortalität (n=261)	Assoziation zwischen TSat90% und Schlaffragmentierung und erhöhter Tumormortalität	

Aktualisierte Version. Gedruckt mit freundlicher Genehmigung von Springer Nature aus: Driendl et al. Schlafapnoe – ein Risikofaktor für Malignome? Somnologie 2019 (2) (Lizenz 5063591421898)

2.4 Fragestellung

Patienten mit SBAS haben nicht nur ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen, sondern experimentelle Studien legen nahe, dass ein Zusammenhang zwischen SBAS und malignen Erkrankungen besteht. SBAS könnten durch oxidativen Stress, systemische Inflammation und intermittierende Hypoxie einen Einfluss auf die Aggressivität und Progression eines Malignoms haben. Klinische Studien beobachteten bei Patienten mit SBAS ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz eines Malignoms, jedoch fehlt Evidenz. Deshalb ist dieser Zusammenhang im klinischen Alltag noch weitgehend unbeachtet.

SBAS und DM2 zeigen eine hohe Koinzidenz. Eine SBAS ist ein Risikofaktor für viele Erkrankungen, und auch Patienten mit DM2 weisen viele Komorbiditäten und ein erhöhtes Tumorrisiko auf. Gerade diese Patientengruppe wurde hinsichtlich des Zusammenhangs von SBAS und Malignominzidenz noch nicht untersucht. Dies ist insofern von hoher Relevanz, um bei diesen Patienten ein durch SBAS gegebenenfalls noch gesteigertes Risiko zu erfassen.

Die Fragestellung der vorliegenden Studie lautet somit:

- Sind SBAS in einer Kohorte mit Patienten mit DM2 mit einer erhöhten Malignominzidenz assoziiert?
- Liegen Unterschiede bei Alter oder Geschlecht vor?
- Zeigen bestimmte Malignome eine stärkere Assoziation?

Das Ziel der Studie war folglich, Malignominzidenzen zu erfassen und Gruppen mit unterschiedlichem Schweregrad der SBAS bzw. die nach Alter und Geschlecht stratifizierte Kohorte hinsichtlich der Inzidenzen zu vergleichen. Die Daten können dazu beitragen, weitere Evidenz über den Zusammenhang von SBAS und malignen Erkrankungen zu gewinnen und im klinischen Alltag Bewusstsein für das Vorliegen über selbigen zu schaffen.

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die 1415 untersuchten Patienten waren Teilnehmer der DIACORE (DIAbetes COhoRtE)-SDB (Sleep-disordered breathing)-Substudie (71). Die DIACORE-Studie ist eine prospektive Kohortenstudie mit Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 europäischer Herkunft, die an zwei universitären Zentren in Deutschland durchgeführt wird und 2010 begann (72). Anhand der Studie sollen mikro- und makrovaskuläre Komplikationen des DM2, Malignität und Hospitalisierung durch standardisierte Fragebögen sowie biochemische und genetische Analysen untersucht werden (72).

Da die SDB-Substudie nur in Regensburg durchgeführt wurde, wurden alle Teilnehmer des Studienzentrums Regensburg eingeladen, an der DIACORE-SDB-Substudie teilzunehmen. 492 Patienten (16%) lehnten die Teilnahme ab. Wie in Abbildung 6 dargestellt, nahmen weitere Teilnehmer aus den folgenden Gründen nicht teil: Kein Screeningangebot am Studienzentrum, zum Zeitpunkt der Erhebung bestehende CPAP-Therapie, Studienabbruch und keine Durchführung des Monitorings.

Die SDB-Substudie begann im November 2011 und die Patienten wurden für die vorliegende Studie bis April 2018 alle zwei Jahre nachuntersucht. Den Studienablauf der SDB-Substudie als Unterstudie der DIACORE-Studie stellt Abbildung 7 dar. Aufgrund des späteren Beginns der SDB-Substudie erhielt ein Teil der Patienten das SDB-Monitoring-Angebot erst bei ihrer DIACORE-Visite 2, wodurch sich bei diesem Teil der Patienten die Follow-up-Zeit bis zum Ende des Untersuchungszeitraums „Malignominzidenz“ verkürzte.

Die DIACORE-Studie beinhaltete standardisierte Online-Fragebögen, Blut-untersuchungen und klinische Untersuchungen. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung wurden Parameter wie Körpergröße und -gewicht in standardisierten Verfahren gemessen. Zudem wurde ein Schlafapnoe-Monitoring anhand eines ambulanten Schlafapnoe-Monitoringgeräts durchgeführt (Apnea-Link®, ResMed, Australien, Sydney).

Die Studie wurde von den Ethikkommissionen der beiden teilnehmenden Institute genehmigt und wurde in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Die Studie ist beim Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS00010498) sowie auf der Internationalen Registrierplattform für Klinische Studien der Weltgesundheitsorganisation registriert. Eine Studienteilnahme erfolgte nur nach schriftlicher Einwilligung durch den volljährigen Patienten (72).

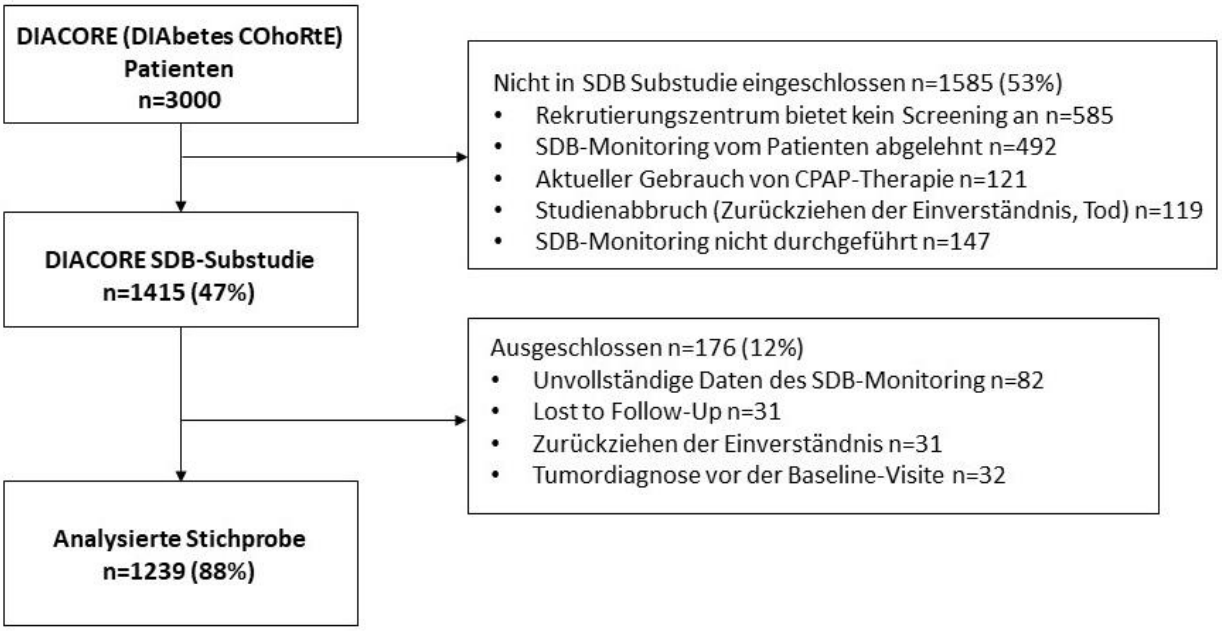


Abbildung 6. Studienflowchart (1)

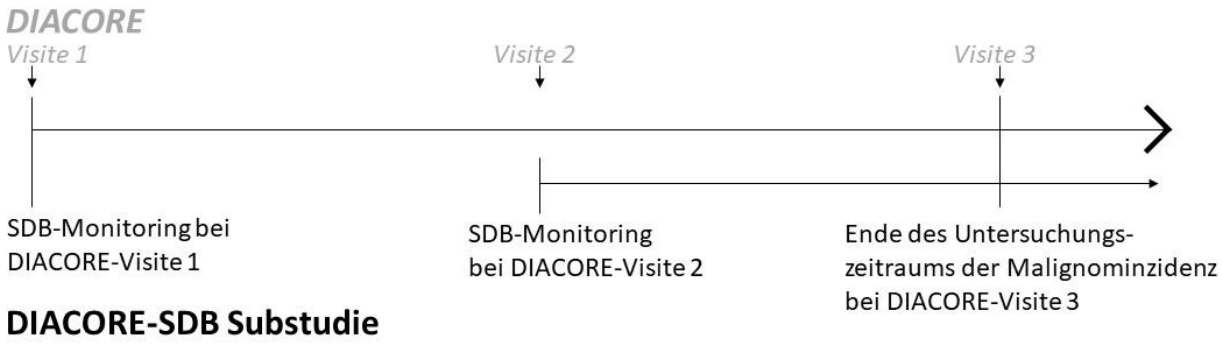


Abbildung 7. Ablauf der SDB-Substudie als Unterstudie der DIACORE-Studie

3.2 Studienpopulation

Alle Patienten mit DM2, die in den Regionen um Regensburg und Speyer lebten, waren zur Teilnahme an der DIACORE-Studie berechtigt (72). Seit Anfang 2010 wurden Einladungen an alle Patienten mit DM2 versendet, die bei fünf Krankenversicherungen im entsprechenden Jahr registriert waren. Zudem wurden alle ambulanten Patienten zweier Diabetologen in Regensburg angeschrieben, die die Praxis in den letzten sechs Monaten besucht hatten. Außerdem wurden Patienten eingeladen, die sich im Zeitraum der letzten zwei Jahre vor Versenden der Einladungen in stationärer Behandlung der Inneren Medizin des Universitätsklinikums Regensburg befanden (72).

Weitere Einschlusskriterien der DIACORE-Studie waren die Fähigkeit zum vollen Verständnis der Studieninhalte, eine schriftliche Einverständniserklärung, Volljährigkeit, eine hellhäutige Ethnizität sowie eine vorliegende Diagnose Diabetes mellitus Typ 2 (72). DM2 wurde hierbei definiert als das Benötigen von Blutglukose-senkenden Medikamenten, Nüchternplasmaglukose ≥126mg/dl in mindestens zwei Messungen oder ein 2-Stunden-Wert im oralen Glukosetoleranztest von >200mg/dl (72).

Patienten wurden ausgeschlossen bei einer aktiven Krebserkrankung innerhalb der letzten fünf Jahre bzw. der letzten zwei Jahre bei Prostatakrebs sowie bei Vorliegen von Hämochromatose, akuter Infektion oder Fieber, chronischer viraler Hepatitis oder HIV-Infektion, einer potenziell die Nierenfunktion beeinträchtigende Autoimmun-erkrankung und chronischer Nierenersatztherapie (72).

Für die SDB-Substudie wurden nur Patienten eingeschlossen, die einem SDB-Monitoring zustimmten. Patienten, die zum aktuellen Zeitpunkt eine CPAP-Therapie erhielten, wurden ausgeschlossen (71).

In standardisierten Fragebögen wurden Alkoholkonsum (Anzahl der Getränke pro Woche), Raucherstatus (aktuell, ehemalig oder nie), körperliche Aktivität (definiert als leichte körperliche Aktivität ≥3Mal/Woche) und der sozioökonomische Status erfasst. Letzterer wurde in vier Gruppen von 1 (niedrigster) bis 4 (höchster) unterteilt und umfasst Schulbildung, berufliche Bildung und Einkommen (nach Robert Koch Institut (73)).

3.3 Schlafapnoemonitoring und schlafbezogene Parameter

Das Schlafapnoemonitoring wurde durch Polygraphie mit ApneaLink® (ResMed, Australien, Sydney) durchgeführt, anhand dessen der nasale Atemfluss sowie die periphere Sauerstoffsättigung gemessen wurde (Abbildung 8). ApneaLink® wurde vom Patienten selbst im bekannten Umfeld des Patienten zuhause angewendet. Die Patienten wurden dazu im Voraus von speziell geschultem Personal anhand einer standardisierten Vorgehensweise über Funktionsweise und Handhabung des Gerätes aufgeklärt (71). Da kein Brustgurt angelegt wurde, konnte nicht endgültig zwischen obstruktiver und zentraler Apnoe unterschieden werden.

ApneaLink® wurde in mehreren Studien für die Testung von schlafbezogenen Atmungsstörungen validiert (74–77). Im Vergleich zum Goldstandard Polysomnographie wurde eine Sensitivität von 73 – 94% und eine Spezifität von 85 – 95% berichtet (78).

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) entspricht der durchschnittlichen Anzahl an Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf. Der Oxygen-Desaturation-Index (ODI) misst die durchschnittliche Anzahl der respiratorischen Events pro Stunde, bei denen das Blutsauerstofflevel um mindestens 3% im Vergleich zum direkt vorhergehenden basalen Wert sank (4). Der Anteil der totalen Aufnahmezeit mit einer peripheren Sauerstoffsättigung unter 90% (TSat90%) wurde berechnet. Für die Definition von Apnoe und Hypopnoe wurden die Standardeinstellungen von ApneaLink® verwendet: eine Apnoe wurde definiert als ein Abfall des Luftflusses um mindestens 80% für ≥10 Sekunden und eine Hypopnoe wurde definiert als ein Abfall des Luftflusses um ≥50-80% im Vergleich zur Baseline für ≥10 Sekunden, gefolgt von einem Abfall der Sauerstoffsättigung um ≥4% (71).

Alle Patienten wurden über die Ergebnisse des SDB-Monitorings informiert, aber weitere Diagnostik und Therapie war nicht Teil des Protokolls von DIACORE. Eine im weiteren Verlauf neu begonnene CPAP-Therapie wurde durch standardisierte Fragebögen als Teil des DIACORE-Studienprotokolls erfasst. Der CPAP-Status war bei 1133 Patienten verfügbar.

Zudem wurden die Patienten über standardisierte Fragebögen zu Schlafgewohnheiten und Tagesschläfrigkeit befragt, letztere wurde über die Epworth Sleepiness Scale (ESS) erfasst (79). Hierbei wurden die Patienten befragt, wie hoch sie die Wahrscheinlichkeit einschätzten, in acht verschiedenen Alltagssituationen einzuschlafen, wie beispielsweise beim Fernsehen, im Sitzen während einer

Unterhaltung oder im Sitzen nach dem Essen (79). Die Skala enthält Werte von 0 (keine Tagesschläfrigkeit) bis 24 (höchste Tagesschläfrigkeit). Erhöhte Tagesschläfrigkeit wurde definiert als Wert 11 oder höher (71). Des Weiteren wurden Informationen zu Schlafgewohnheiten wie Schlafdauer und Durchschlafen, Mittagsschlaf, nächtliches Aufstehen, nächtliches Wasserlassen, Schnarchen und weitere erfragt.

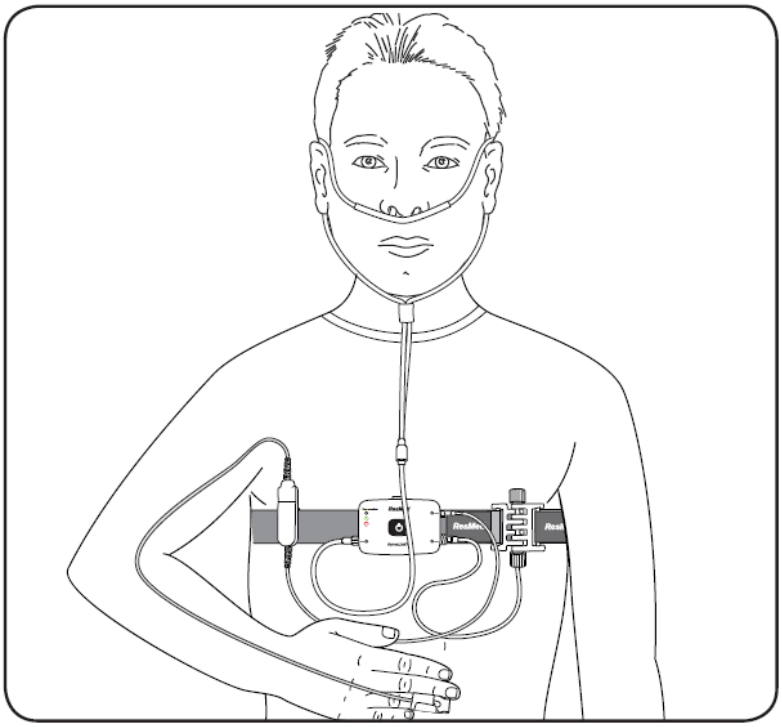


Abbildung 8. Illustration des ApneaLink® - Monitoringgerätes

Copyright ResMed Ltd. (80)

3.4 Endpunkt

Der Endpunkt der Studie ist die Inzidenz eines Malignoms, definiert als das erste Vorliegen eines Malignoms zu jedem Zeitpunkt zwischen dem SDB-Monitoring (ab November 2011) und der letzten durchgeführten DIACORE-Visite (April 2018). Die Malignominzidenzen wurden durch das DIACORE Endpunkt-Komitee anamnestisch erfragt und anhand von Arztbriefen des Patienten validiert (72). Abbildung 9 zeigt die standardisiert anamnestisch erfragten Punkte im Wortlaut. Arztbriefe wurden bis zu drei Mal beim behandelnden Hausarzt angefordert und die Diagnose anhand des Arztbriefes durch einen erfahrenen Arzt validiert. Des Weiteren wurde die Art des Malignoms und das Datum der Diagnosestellung erfasst (Abbildung 9). Konnte ein anamnestisch angegebener Endpunkt nicht durch eine verfügbare Dokumentation bestätigt werden oder war keine medizinische Dokumentation verfügbar, so wurde dieser Endpunkt als „nicht validiert“ kodiert und als „kein Malignom“ analysiert. Basalzellkarzinome wurden von der Analyse ausgeschlossen, da diese nur sehr selten metastasieren und eine geringe Mortalität aufweisen.

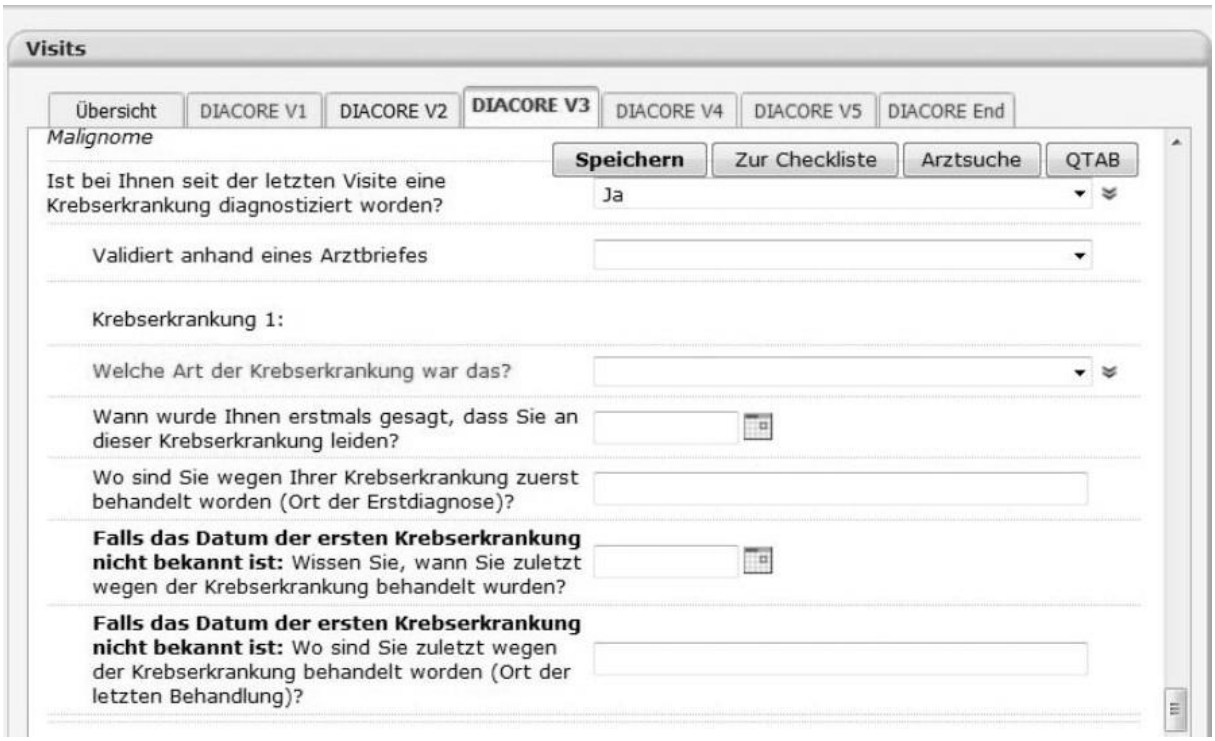


Abbildung 9. Standardisiert anamnestisch erfragte Punkte bezüglich einer neu aufgetretenen Krebserkrankung im Wortlaut

3.5 Statistische Analyse

Die deskriptiven Daten werden als Mittelwert und Standardabweichung für normalverteilte Variablen bzw. als Median und Interquartilabstände für nicht-normalverteilte Variablen dargestellt. Kontinuierliche Variablen wurden anhand des t-Tests und kategoriale Variablen anhand des Chi-Quadrat-Tests verglichen. AHI, ODI und TSat90% wurden als Stellvertreter des Schweregrads der Schlafapnoe herangezogen, jeweils als kontinuierliche Variablen und in Kategorien. Die Schweregrade der SBAS wurden anhand des AHI nach Leitlinie definiert (3): keine Schlafapnoe für AHI <5/h, leichte Schlafapnoe von AHI 5 bis <15/h, moderate Schlafapnoe von AHI 15 bis <30/h und schwere Schlafapnoe für AHI ≥30/h. Da kein klinisch etablierter Cut-off für die TSat90% existiert, wurde der Median zur Dichotomisierung herangezogen. Cox-Regressionen (auch proportionales Hazard-Modell, engl. Cox proportional hazard regression) wurden durchgeführt, um die Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenzen zu berechnen. Risikofaktoren für eine Tumorentstehung wie Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum und sozioökonomischer Status sowie der HbA_{1c}, stellvertretend für die Schwere des DM2, wurden als Kovariablen herangezogen. Durch Stratifizierung der Kohorte wurden geschlechts- und altersspezifische Assoziationen zwischen SBAS und der Inzidenz von Malignomen analysiert. Die Ergebnisse werden als Hazard Ratios (HR) mit 95% Konfidenzintervall (CI) dargestellt. Kumulative Hazards der multivariablen Analysen wurden berechnet und in Abbildungen visualisiert. Ein p-Wert <0.05 wurde als statistisch signifikant definiert. In den Subgruppen-Analysen des Geschlechts und hohen versus niedrigen Alters wurde eine Bonferroni-Korrektur für zwei unabhängige Tests durchgeführt und ein strengeres Signifikanzniveau von p-Wert <0.05/2=0.025 angewendet. Die statistische Analyse wurde mit der Statistiksoftware SPSS (SPSS 25.0, IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) durchgeführt.

4. Ergebnisse

Teile der Ergebnisse wurden bereits vorab publiziert (1).

4.1 Patientencharakteristika

Von den 1415 auf SBAS untersuchten Patienten konnten 176 (12.4%) nicht in die finale Analyse eingeschlossen werden. Ursachen können Abbildung 6 entnommen werden und beinhalten Loss to Follow-up, Zurückziehen des Einverständnisses oder ein zum Monitoring-Zeitpunkt vorliegendes Malignom.

Die Patientencharakteristika zum Baselinezeitpunkt sind in Tabelle 2 dargestellt. Patienten mit einer schweren Schlafapnoe (AHI ≥30/h) waren häufiger männlich, haben aktuell bzw. früher häufiger geraucht und waren häufiger adipös als Patienten ohne schwere Schlafapnoe. Die zwei Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Alters, der Waist-Hip-Ratio, der physischen Aktivität, des Alkoholkonsums sowie der exzessiven Tagesschläfrigkeit.

Die mediane Follow-up-Zeit war 2.7 Jahre (Interquartilabstand 2.2; 4.5).

Tabelle 2. Baseline-Charakteristika der 1239 Patienten; gesamt, nach Schwere der SBAS und nach Geschlecht (1)

Variablen	**Gesamt-kohorte**	**AHI <30/h**	**AHI ≥30/h**	**Männer**	**Frauen**
n (%)	1239	1111 (89.7)	128 (10.3)	728 (58.8)	511 (41.2)
Alter [Jahre]	67 ± 9	66 ± 9	68 ± 8	66 ± 8	66 ± 9
Geschlecht (weiblich), n (%)	511 (41.2)	482 (43.4)	29 (22.7)	-	-
BMI [kg/m^2]	30.9 ± 5.3	30.5 ± 5.2	33.6 ± 5.9	30.4 ± 4.9	31.6 ± 5.8
Waist-Hip-Ratio	0.95 ± 0.08	0.95 ± 0.08	1.00 ± 0.08	1.00 ± 0.06	0.89 ± 0.06
Übergewicht, n (%)	622 (50.2)	533 (48.0)	89 (69.5)	334 (45.9)	288 (56.4)
HbA_{1c} [mmol/mol]	51 ± 11	51 ± 12	50 ± 9	52 ± 12	50 ± 10
Frühere o. aktuelle Raucher, n (%)	701 (56.6)	624 (56.2)	77 (60.2)	509 (69.9)	192 (37.6)
Hoher Alkohol-konsum, n (%)	353 (28.5)	309 (27.8)	44 (34.4)	302 (41.5)	51 (10.0)
Sozioökonomischer Status	2 [1; 2]	2 [1; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 3]	1 [1; 2]
Physische Inaktivität, n (%)	699 (56.4)	620 (55.8)	79 (61.7)	385 (52.9)	314 (61.4)
Follow-up-Zeit [Jahre]	2.7 [2.2; 4.5]	2.8 [2.2; 4.5]	2.4 [2.1; 4.5]	2.9 [2.2; 4.5]	2.5 [2.2; 4.5]
Exzessive Tages-schläfrigkeit, n (%)	87 (7.1)	77 (7.0)	10 (7.8)	56 (7.7)	31 (6.1)
AHI [/Stunde]	10 [5; 19]	9 [4; 15]	44 [36; 52]	12 [6; 21]	8 [4; 14]
ODI [/Stunde]	9 [5; 19]	8 [5; 15]	39 [33; 49]	11 [6; 20]	8 [4; 14]
TSat90%	10.4 [2.5; 30.6]	8.8 [2.1; 28.4]	23.5 [13.7; 45.4]	11.6 [3.2; 35.4]	8.6 [1.9; 25.7]

Die Ergebnisse sind dargestellt als Mittelwert ± Standardabweichung für normalverteilte und als Median [Interquartilabstand] für nicht-normalverteilte Variablen. Hoher Alkoholkonsum ist definiert als ≥3 Getränke pro Woche; Sozioökonomischer Status nach Robert Koch-Institut (73) unterteilt in vier Gruppen von 1 [niedrigster] bis 4 [höchster] und umfasst Bildung, Berufsqualifikation und Einkommen; Exzessive Tagesschläfrigkeit ist definiert als Epworth Sleepiness Scale ≥11; physische Inaktivität ist definiert als leichte körperliche Aktivität ≤2 Mal/Woche.

4.2 Schlafapnoeparameter

SBAS wurde anhand von eventbasierten Parametern wie AHI und ODI sowie mit zyklischer und nicht-zyklischer nächtlicher Hypoxämie (TSat90%) beschrieben.

Von den 1239 analysierten Patienten hatten 292 (24%) keine SBAS, 521 (42%) hatten eine milde SBAS, 298 (24%) eine moderate SBAS und 128 (10%) eine schwere SBAS (Abbildung 10).

Erwartungsgemäß wiesen Patienten mit einer schweren SBAS eine höhere TSat90% auf.

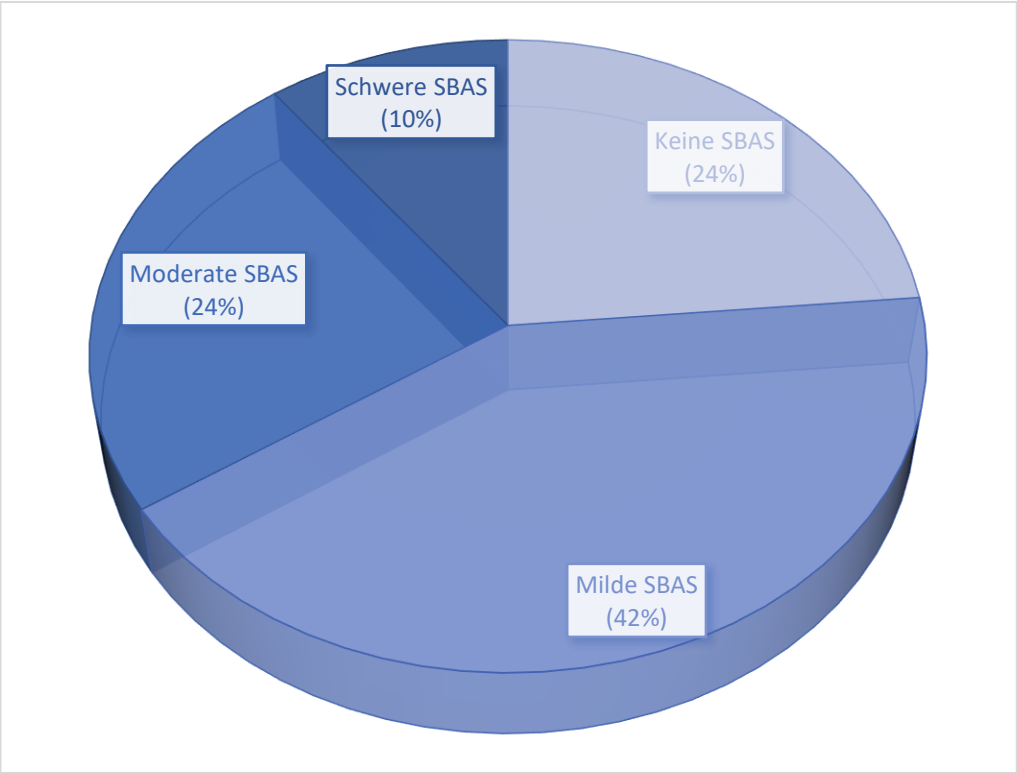


Abbildung 10. Graphische Darstellung der Schweregrade der SBAS nach AHI in der analysierten Kohorte

4.3 Malignome

Von den 1239 Patienten entwickelten 79 (6.4%) ein Malignom. Tabellen 3a-c zeigen die aufgetretenen Tumorentitäten in der Gesamtkohorte, bei Männern und bei Frauen. In der Gesamtkohorte war hierbei der größte Anteil mit 25% hautassoziierte Malignome (malignes Melanom und spinozelluläre Karzinome). Weitere häufige Tumore waren das Prostatakarzinom, kolorektale Karzinome sowie das Pankreaskarzinom. Auch bei Männern waren die häufigsten Tumorentitäten hautassoziierte Tumore, Prostatakarzinome und kolorektale Karzinome, bei Frauen waren die häufigsten Entitäten neben hautassoziierten Tumoren Mammakarzinome und Tumore der weiblichen Genitalorgane.

Unter „Sonstige“ sind Tumore zusammengefasst, die nur einzelne Patienten betrafen wie beispielsweise Lebertumore, Speicheldrüsentumore oder Meningeome.

Tabelle 3. Tumorentitäten der Gesamtkohorte (a, n=1239), bei 728 Männern (b) und 511 Frauen (c) (1)

a)

Tumorentität	**N (%)**
Hautassoziierte Tumore	20 (25.3)
Prostatakarzinom	9 (11.5)
Kolorektales Karzinom	7 (8.9)
Pankreaskarzinom	7 (8.9)
Mammakarzinom	5 (6.3)
Lungenkarzinom	5 (6.3)
Malignom des blutbildenden und lymphatischen Systems	5 (6.3)
Malignom der weiblichen Genitalorgane	5 (6.3)
Malignom der Harnorgane	5 (6.3)
Sonstige	11 (13.9)
GESAMT	79 (100)

b)

Tumorentität	**Männer (%)**
Hautassoziierte Tumore	15 (28.3)
Prostatakarzinom	9 (17.0)
Kolorektales Karzinom	7 (13.2)
Malignom der Harnorgane	5 (9.4)
Lungenkarzinom	4 (7.5)
Pankreaskarzinom	3 (5.7)
Malignom des blutbildenden und lymphatischen Systems	2 (3.8)
Sonstige	8 (15.1)
GESAMT	**53 (100)**

c)

Tumorentität	**Frauen (%)**
Hautassoziierte Tumore	5 (19.2)
Mammakarzinom	5 (19.2)
Malignom der weiblichen Genitalorgane	5 (19.2)
Pankreaskarzinom	4 (15.4)
Malignom des blutbildenden und lymphatischen Systems	3 (11.6)
Lungenkarzinom	1 (3.8)
Sonstige	3 (11.6)
GESAMT	**26 (100)**

4.4 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Malignom-inzidenzen

4.4.1 Gesamte Studienpopulation

Die Malignom-Inzidenzraten in den nach SBAS-Schweregrad unterteilten Gruppen betrugen 6.3%, 5.4% und 9.4% für die Gruppen mit keiner oder milder, moderater und schwerer SBAS (in dieser Reihenfolge, Chi-Quadrat-Test p=0.294). Tabelle 4 zeigt die Hazard Ratios für die Malignominzidenz für kontinuierliche und dichotomisierte SBAS-Parameter der Gesamtkohorte. Alle Analysen wurden für potenzielle Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status und HbA_{1c} adjustiert. Es zeigte sich für keinen Parameter eine Assoziation mit der Malignominzidenz in der Gesamtkohorte. Auch zeigte sich kein erhöhtes kumulatives Risiko („Cumulative Hazard“) für Patienten mit schwerer SBAS, wie die Abbildungen 11a-c darstellen.

Es zeigte sich keine Assoziation zwischen weiteren Parametern wie der mittleren und minimalen peripheren Sauerstoffsättigung, exzessiver Tagesschläfrigkeit, Mittags-schlaf, der Dauer des Nachtschlafs oder der Schlafeffizienz (Anzahl der Stunden Schlaf pro Anzahl der Stunden im Bett) und der Malignominzidenz (p-Werte zwischen 0.090 und 0.993)

Tabelle 4. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 (Events: 79) (1)

SBAS Kategorien	**Adjustierte HR (95% CI)**	**p-Wert**
AHI, Events/h		
AHI (kontinuierlich)	1.01 (0.99 – 1.03)	0.416
AHI ≥30	1.30 (0.64 – 2.62)	0.473
ODI, Events/h		
ODI (kontinuierlich)	1.00 (0.98 – 1.02)	0.799
ODI ≥30	1.24 (0.57 – 2.68)	0.584
TSat90%		
TSat90% (kontinuierlich)	1.00 (1.00 – 1.01)	0.395
TSat90% ≥10.4%	1.59 (0.94 – 2.68)	0.085

Gezeigt sind die Hazard Ratios (HR) der Cox-Regressions-Analyse und 95% Konfidenzintervalle (95% CI). Die multivariablen Analysen wurden für Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status und HbA_{1c} adjustiert.

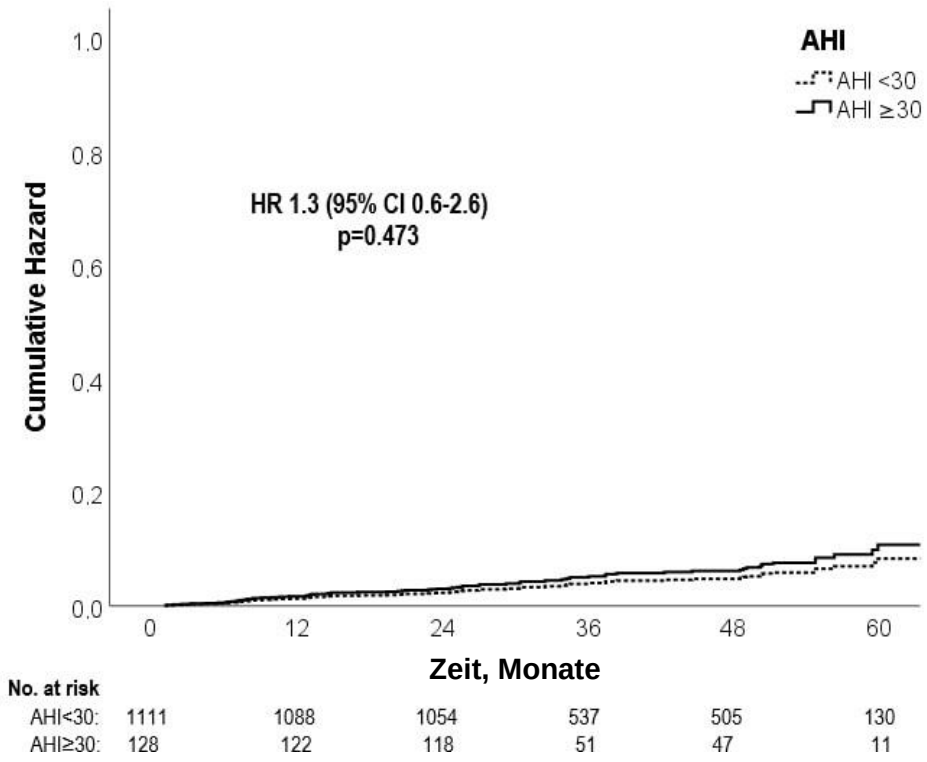
Abbildung 11. Kumulatives Risiko für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2

a) Apnoe-Hypopnoe-Index <30/h versus ≥30/h,

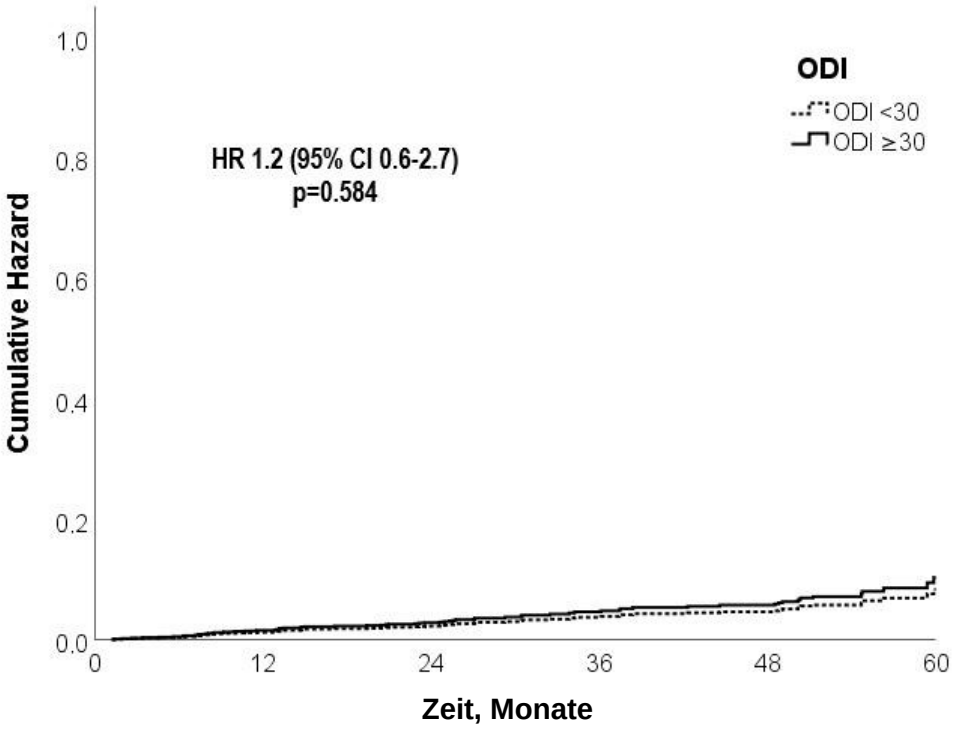
b) Oxygen-Desaturation-Index <30/h versus ≥30/h und

c) Anteil des Nachtschlafs mit einer Sauerstoffsättigung <90% von <10.4% versus ≥10.4% (1)

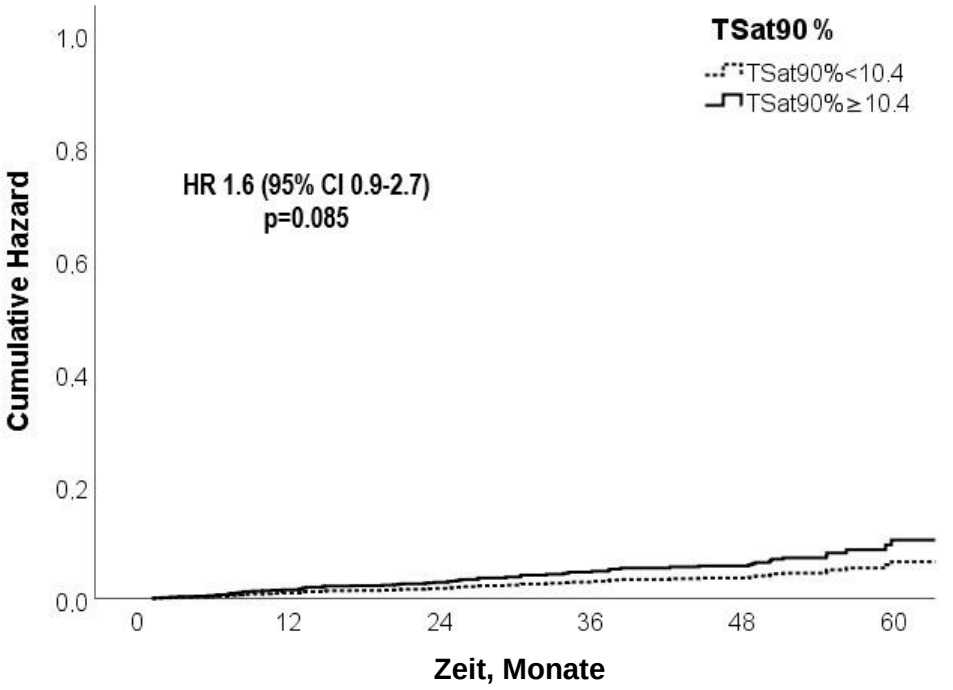
a)



b)


ODI
ODI <30
ODI ≥30
HR 1.2 (95% CI 0.6-2.7)
p=0.584
Cumulative Hazard
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
12
24
36
48
60
Zeit, Monate

c)


TSat90 %
TSat90%<10.4
TSat90%≥10.4
HR 1.6 (95% CI 0.9-2.7)
p=0.085
Cumulative Hazard
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
12
24
36
48
60
Zeit, Monate

Der HbA_{1c}-Wert ist als glykiertes Hämoglobin ein Marker für den Langzeitblutzucker und damit ein Marker für die Schwere des DM2. In allen multivariablen Analysen wurde der HbA_{1c} als Störvariable (Confounder) betrachtet und somit für diesen Wert adjustiert. Da die Kohorte aus Patienten mit DM2 besteht, wurden Sensitivitätsanalysen anhand der nach HbA_{1c} stratifizierten Kohorte durchgeführt, um auszuschließen, dass ein Zusammenhang nur bei gut bzw. nur bei schlecht eingestelltem DM2 vorliegt. Bei Betrachtung des HbA_{1c} als Effektmodifier und Stratifizierung der Kohorte nach HbA_{1c} (HbA1c <6.5% versus HbA_{1c} ≥6.5%) zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich einer Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenz (Tabelle 5a und b). Die Grenze von 6.5% wurde gewählt, da in der klinischen Diagnostik bei einem Wert ≥6.5% ein DM2 diagnostiziert wird (27).

Tabelle 5. Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 stratifiziert nach HbA_{1c} a) <6.5% und b) ≥6.5%

a) HbA_{1c} <6.5%

SBAS Kategorien	**HR (95% CI)**	**p-Wert**
AHI, Events/h		
AHI (kontinuierlich)	1.01 (0.98-1.04)	0.586
AHI ≥30	1.60 (0.55-4.66)	0.387
ODI, Events/h		
ODI (kontinuierlich)	1.01 (0.98-1.04)	0.684
ODI ≥30	2.04 (0.70-6.01)	0.194
TSat90%		
TSat90% (kontinuierlich)	1.01 (0.99-1.01)	0.495
TSat90% ≥10.4%	1.60 (0.71-3.64)	0.261

b) HbA_{1c} ≥6.5%

SBAS Kategorien	**HR (95% CI)**	**p-Wert**
AHI, Events/h		
AHI (kontinuierlich)	1.01 (0.99-1.03)	0.403
AHI ≥30	1.33 (0.50-3.55)	0.568
ODI, Events/h		
ODI (kontinuierlich)	1.02 (0.98-1.03)	0.879
ODI ≥30	0.87 (0.26-2.94)	0.818
TSat90%		
TSat90% (kontinuierlich)	1.00 (0.99-1.01)	0.867
TSat90% ≥10.4%	1.63 (0.81-3.26)	0.168

4.4.2 Stratifizierung nach Geschlecht

In Subanalysen wurde die Kohorte nach Geschlecht bzw. Alter stratifiziert. Bei Frauen waren alle sechs Parameter (kontinuierlicher AHI, ODI und TSat90% sowie deren Dichotomisierung) mit Malignominzidenz assoziiert (Tabelle 6). Schwere SBAS definiert als AHI ≥30/h und ODI ≥30/h zeigte auf einem Bonferroni-korrigierten Signifikanzniveau von p=0.025 eine signifikante Assoziation mit der Malignominzidenz. Jedoch zeigten auch die restlichen Parameter konsistente Ergebnisse. Die HR für schwere SBAS von 2.57 bis 5.64 verdeutlichen das erhöhte Risiko eines Malignoms bei Frauen. Abbildung 12a-c zeigt das kumulative Risiko im Geschlechtsvergleich. Bei Männern zeigte sich keine Assoziation zwischen der SBAS und Malignominzidenz (Tabelle 6, Abbildung 12).

Um einen zufälligen Unterschied zwischen Männern und Frauen auszuschließen, wurden Interaktionsterme berechnet. Hierbei zeigte sich, dass die Assoziationen sich signifikant zwischen Männern und Frauen für den kontinuierlichen AHI (Interaktionsterm p=0.049), AHI ≥30/h (Interaktionsterm p=0.033) und ODI ≥30/h (Interaktionsterm p=0.009) unterscheiden, jedoch nicht für den kontinuierlichen ODI (Interaktionsterm p=0.060) und kontinuierliche und dichotomisierte TSat90% (Interaktionsterme p=0.097 und p=0.0320).

Tabelle 6. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 stratifiziert nach Geschlecht (1)

SBAS Kategorien	**Adjust. HR (95% CI)**	**p-Wert**	**Adjust. HR (95% CI)**	**p-Wert**
Stratifizierung nach Geschlecht	**Männer (n=728)** (Events: 53)		**Frauen (n=511)** (Events: 26)	
AHI, Events/h				
AHI (kontinuierlich)	1.00 (0.97 – 1.02)	0.659	1.03 (1.00 – 1.06)	0.028
AHI ≥30	0.76 (0.31 – 1.87)	0.550	4.19 (1.38 – 12.77)	0.012
ODI, Events/h				
ODI (kontinuierlich)	0.99 (0.96 – 1.01)	0.357	1.04 (1.00 – 1.07)	0.032
ODI ≥30	0.62 (0.22 – 1.79)	0.380	5.64 (1.78 – 17.90)	0.003
TSat90%				
TSat90% (kont.)	1.00 (0.99 – 1.01)	0.670	1.02 (1.00 – 1.03)	0.035
TSat90% ≥10.4%	1.28 (0.66 – 2.46)	0.467	2.57 (1.03 – 6.41)	0.043

Gezeigt sind die Hazard Ratios (HR) der Cox-Regressions-Analyse und 95% Konfidenzintervalle (95% CI). Die multivariablen Analysen wurden für Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status und HbA_{1c} adjustiert (adjust.).

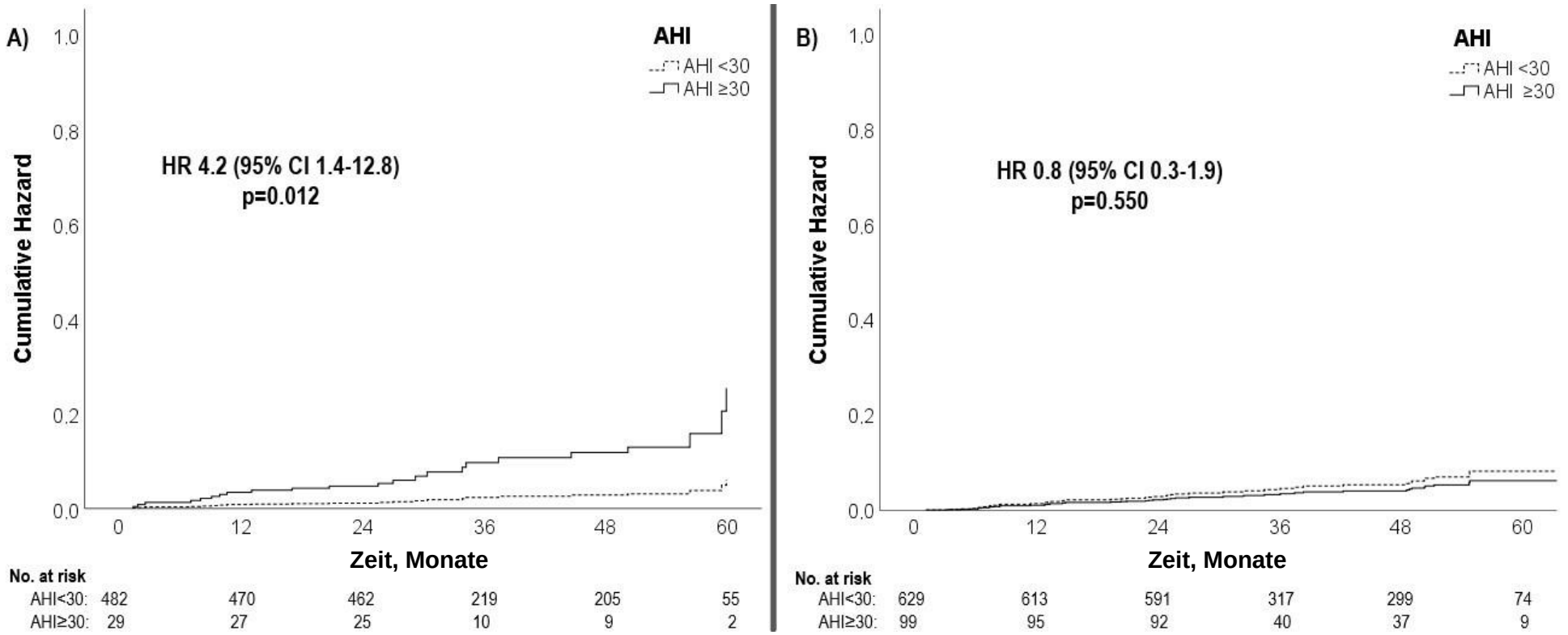
Abbildung 12. Kumulatives Risiko für die Inzidenz von Malignomen bei A) 511 Frauen und B) 728 Männern mit DM2

a) Apnoe-Hypopnoe-Index <30/h versus ≥30/h,

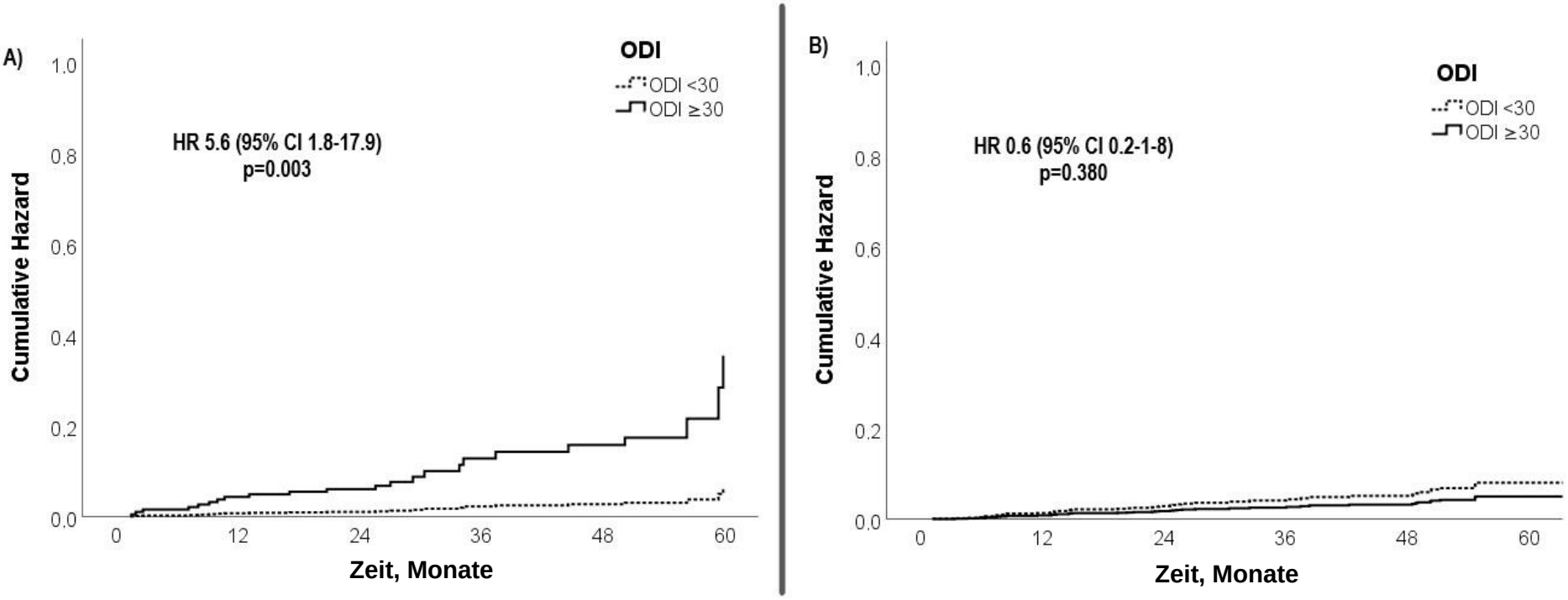
b) Oxygen-Desaturation-Index <30/h versus ≥30/h und

c) Anteil des Nachtschlafs mit einer Sauerstoffsättigung <90% <10.4% versus ≥10.4% (1)

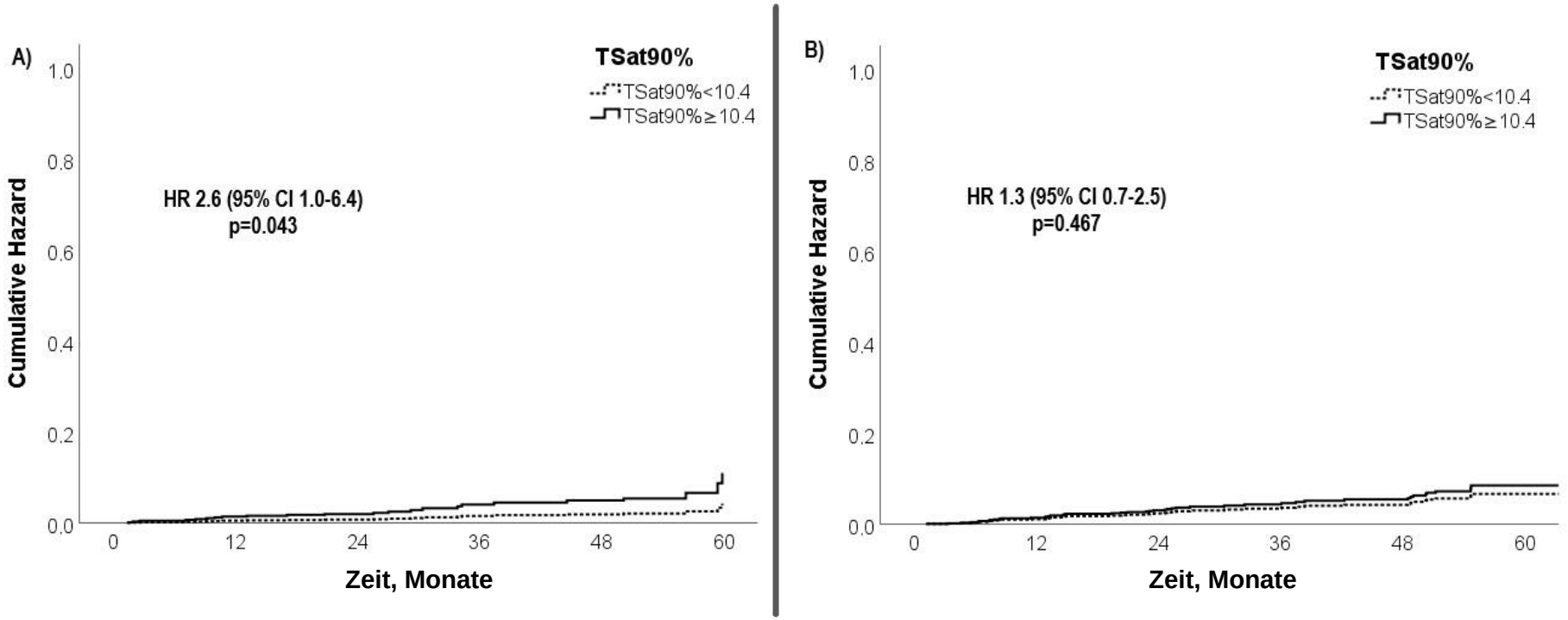
a)


A)
AHI
AHI <30
AHI ≥30
HR 4.2 (95% CI 1.4-12.8)
p=0.012
Cumulative Hazard
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
12
24
36
48
60
Zeit, Monate
No. at risk
AHI<30: 482 470 462 219 205 55
AHI≥30: 29 27 25 10 9 2
B)
AHI
AHI <30
AHI ≥30
HR 0.8 (95% CI 0.3-1.9)
p=0.550
Cumulative Hazard
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
0
12
24
36
48
60
Zeit, Monate
No. at risk
AHI<30: 629 613 591 317 299 74
AHI≥30: 99 95 92 40 37 9

b)


A)
ODI
ODI <30
ODI ≥30
HR 5.6 (95% CI 1.8-17.9)
p=0.003
Cumulative Hazard
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
12
24
36
48
60
Zeit, Monate
B)
ODI
ODI <30
ODI ≥30
HR 0.6 (95% CI 0.2-1-8)
p=0.380
Cumulative Hazard
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
12
24
36
48
60
Zeit, Monate

c)


A)
TSat90%
TSat90%<10.4
TSat90%≥10.4
HR 2.6 (95% CI 1.0-6.4)
p=0.043
Cumulative Hazard
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
12
24
36
48
60
Zeit, Monate
B)
TSat90%
TSat90%<10.4
TSat90%≥10.4
HR 1.3 (95% CI 0.7-2.5)
p=0.467
Cumulative Hazard
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
12
24
36
48
60
Zeit, Monate

4.4.3 Stratifizierung nach Alter

Eine weitere Subgruppenanalyse betrachtete die Kohorte stratifiziert nach hohem (≥70 Jahre) bzw. niedrigem Alter (<70 Jahre). Hier zeigte eine erhöhte HR für TSat90% ≥10.4% bei Patienten <70 Jahren, jedoch zeigte sich keine signifikante Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenz unter dem Signifikanzniveau von p=0.025 (Tabelle 7).

Tabelle 7. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 stratifiziert nach Alter (1)

SBAS Kategorien	**Adjust. HR (95% CI)**	**p-Wert**	**Adjust. HR (95% CI)**	**p-Wert**
Stratifizierung nach Alter	**≥70 Jahre (n=472)** (Events: 43)		**<70 Jahre (n=767)** (Events: 36)	
AHI, Events/h				
AHI (kontinuierlich)	1.00 (0.98 – 1.03)	0.751	1.01 (0.98 – 1.03)	0.538
AHI ≥30	1.21 (0.48 – 3.09)	0.686	1.28 (0.44 – 3.78)	0.651
ODI, Events/h				
ODI (kontinuierlich)	1.00 (0.97 – 1.03)	0.933	1.00 (0.97 – 1.03)	0.972
ODI ≥30	1.34 (0.53 – 3.36)	0.539	0.88 (0.20 – 3.83)	0.863
TSat90%				
TSat90% (kont.)	1.00 (0.99 – 1.01)	0.912	1.01 (1.00 – 1.02)	0.236
TSat90% ≥10.4%	0.91 (0.51 – 2.11)	0.913	2.43 (1.09 – 5.42)	0.030

Gezeigt sind die Hazard Ratios (HR) der Cox-Regressions-Analyse und 95% Konfidenzintervalle (95% CI). Die multivariablen Analysen wurden für Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status und HbA_{1c} adjustiert.

4.5 CPAP-Therapie

Während des Follow-ups begannen 74 Patienten eine neue CPAP-Therapie (Abbildung 13). 30 Patienten hiervon hatten eine schwere SBAS und 72 Patienten mindestens eine milde SBAS im Schlafmonitoring im Rahmen der DIACORE-SDB-Studie. Von den 72 Patienten mit mindestens milder SBAS wurde bei 6.9% ein neues Malignom diagnostiziert, bei 5.3% der 799 Patienten mit milder SBAS ohne neu begonnene CPAP-Therapie.

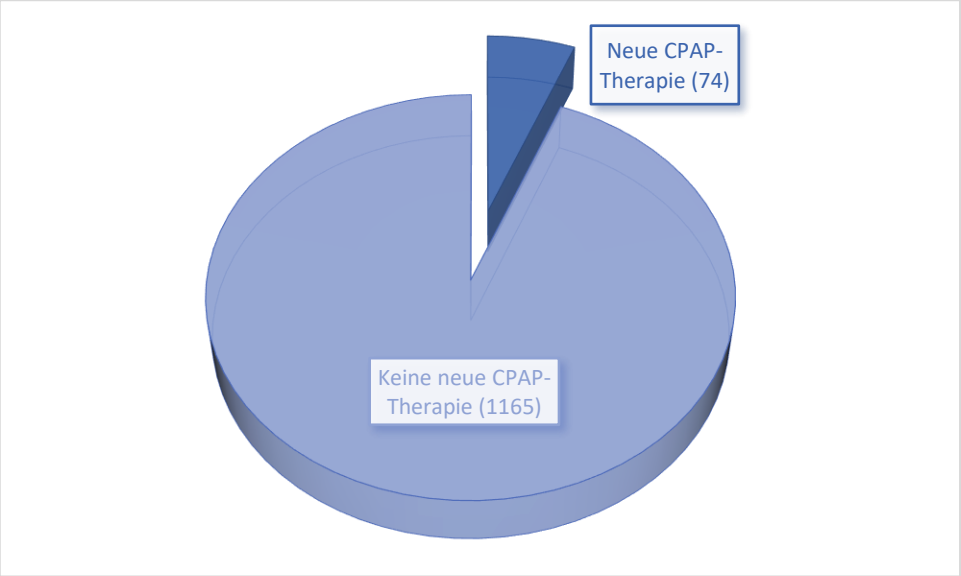


Abbildung 13. Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit neu begonnener CPAP-Therapie

4.6 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Malignominzidenzen ohne nicht-melanotischen Hautkrebs

In allen Analysen wurden Basalzellkarzinome nicht mit in die Analysen einbezogen, da diese nur selten metastasieren und eine geringe Mortalität aufweisen. Da aber, wie oben beschrieben, für hautassoziierte Malignome eine pathophysiologische Verbindung besteht, sind in den vorangehenden Analysen auch spinozelluläre Karzinome inbegriffen. Im Folgenden wurden Analysen durchgeführt, bei denen nur maligne Melanome als Hautkrebs gezählt wurden und spinozelluläre Karzinome als „kein Malignom“. Tabelle 8 zeigt die HR für die Gesamtkohorte und Tabelle 9 die HR für die nach Geschlecht stratifizierte Kohorte. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse: Während in der Gesamtkohorte keine Assoziationen zwischen SBAS und Malignominzidenz zu beobachten sind, zeigte sich die HR bei Frauen für alle SBAS-Parametern erhöht. Unter dem korrigierten Signifikanzniveau von p=0.025 war nur eine schwere SBAS mit ODI ≥30/h signifikant mit einer Malignominzidenz assoziiert.

Tabelle 8. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (1)

SBAS Kategorien	**Adjustierte HR (95% CI)**	**p-Wert**
AHI, Events/h		
AHI (kontinuierlich)	1.00 (0.98-1.02)	0.731
AHI ≥30	1.23 (0.56-2.69)	0.607
ODI, Events/h		
ODI (kontinuierlich)	1.00 (0.97-1.02)	0.776
ODI ≥30	1.06 (0.44-2.56)	0.899
TSat90%		
TSat90% (kontinuierlich)	1.00 (0.99-1.01)	0.681
TSat90% ≥10.4%	1.43 (0.81-2.53)	0.217

Gezeigt sind die Hazard Ratios (HR) der Cox-Regressions-Analyse und 95% Konfidenzintervalle (95% CI). Die multivariablen Analysen wurden für Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status und HbA_{1c} adjustiert.

Tabelle 9. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 stratifiziert nach Geschlecht ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (1)

SBAS Kategorien	**Adjust. HR (95% CI)**	**p-Wert**	**Adjust. HR (95% CI)**	**p-Wert**
Stratifizierung nach Geschlecht	**Männer (n=728)**		**Frauen (n=511)**	
AHI, Events/h				
AHI (kontinuierlich)	0.99 (0.96-1.01)	0.303	1.03 (1.00-1.06)	0.044
AHI ≥30	0.72 (0.27-1.93)	0.519	3.24 (0.92-11.43)	0.067
ODI, Events/h				
ODI (kontinuierlich)	0.97 (0.94-1.01)	0.110	1.04 (1.00-1.07)	0.039
ODI ≥30	0.50 (0.15-1.67)	0.260	4.52 (1.25-16.43)	0.022
TSat90%				
TSat90% (kont.)	0.99 (0.98-1.01)	0.342	1.02 (1.00-1.03)	0.050
TSat90% ≥10.4%	1.08 (0.52-2.26)	0.837	2.30 (0.90-5.87)	0.081

Gezeigt sind die Hazard Ratios (HR) der Cox-Regressions-Analyse und 95% Konfidenzintervalle (95% CI). Die multivariablen Analysen wurden für Alter, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status und HbA_{1c} adjustiert (adjust.).

4.7 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und Malignominzidenzen mit zensiertem erstem Follow-up-Jahr

Eine weitere Sensitivitätsanalyse wurde durchgeführt, die alle Malignome ausschloss, die im ersten Untersuchungsjahr auftraten. So wurden nur Malignome gewertet, die mindestens 12 Monate nach dem Baselinezeitpunkt auftraten. Auch hier zeigten sich erhöhte HR für Frauen, allerdings war kein Parameter statistisch signifikant. Tabelle 10 zeigt die HR für die Gesamtkohorte und Tabelle 11 die HR für die nach Geschlecht stratifizierte Kohorte.

Tabelle 10. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 ohne Berücksichtigung von im ersten Jahr aufgetretenen Malignomen

SBAS Kategorien	**Adjustierte HR (95% CI)**	**p-Wert**
AHI, Events/h		
AHI (kontinuierlich)	1.00 (0.98-1.03)	0.854
AHI ≥30	1.38 (0.59-3.22)	0.453
ODI, Events/h		
ODI (kontinuierlich)	1.00 (0.98-1.03)	0.789
ODI ≥30	1.35 (0.55-3.32)	0.511
TSat90%		
TSat90% (kontinuierlich)	1.00 (0.99-1.01)	0.689
TSat90% ≥10.4%	1.59 (0.86-2.95)	0.139

Gezeigt sind die Hazard Ratios (HR) der Cox-Regressions-Analyse und 95% Konfidenzintervalle (95% CI). Die multivariablen Analysen wurden für Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status und HbA_{1c} adjustiert.

Tabelle 11. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 ohne Berücksichtigung von im ersten Jahr aufgetretenen Malignomen stratifiziert nach Geschlecht

SBAS Kategorien	**Adjust. HR (95% CI)**	**p-Wert**	**Adjust. HR (95% CI)**	**p-Wert**
Stratifizierung nach Geschlecht	**Männer (n=728)**		**Frauen (n=511)**	
AHI, Events/h				
AHI (kontinuierlich)	0.99 (0.96-1.02)	0.505	1.03 (0.99-1.07)	0.122
AHI ≥30	1.04 (0.38-2.85)	0.945	3.15 (0.68-14.71)	0.144
ODI, Events/h				
ODI (kontinuierlich)	0.99 (0.96-1.02)	0.568	1.03 (0.99-1.08)	0.103
ODI ≥30	0.93 (0.31-2.77)	0.896	4.14 (0.84-20.36)	0.080
TSat90%				
TSat90% (kont.)	1.00 (0.98-1.01)	0.671	1.01 (1.00-1.03)	0.159
TSat90% ≥10.4%	1.45 (0.68-3.10)	0.334	2.14 (0.70-6.53)	0.181

Gezeigt sind die Hazard Ratios (HR) der Cox-Regressions-Analyse und 95% Konfidenzintervalle (95% CI). Die multivariablen Analysen wurden für Alter, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozioökonomischer Status und HbA_{1c} adjustiert (adjust.).

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit wurde die Assoziation zwischen verschiedenen Parametern der SBAS und der Inzidenz von Malignomen analysiert. Eine zum Baselinezeitpunkt vorliegende SBAS war nicht mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Malignoms während des Nachuntersuchungszeitraums assoziiert. Jedoch zeigten weiterführende Analysen der stratifizierten Kohorte, dass nur bei Frauen eine SBAS mit einer Malignominzidenz assoziiert war. Diese Assoziation zeigte sich unabhängig von anderen bekannten Risikofaktoren eines Malignoms wie Alter, BMI, Raucherstatus, Alkoholkonsum, sozioökonomischem Status und HbA_{1c}, stellvertretend für die Schwere des DM2. Frauen hatten ein um 3% erhöhtes Risiko pro Einheit erhöhtem AHI sowie eine HR von 4.2 für eine Malignominzidenz bei einer schweren SBAS mit AHI ≥30/h. Für Männer zeigte sich kein erhöhtes Risiko. SBAS und Malignominzidenzen waren nicht mit höherem (≥70 Jahre) oder niedrigerem Alter (<70 Jahre) assoziiert.

Die Malignominzidenzrate der vorliegenden Kohorte betrug 1.9% pro Jahr im Vergleich zu 1.1% in der deutschen Gesamtpopulation mit einem Anteil von Personen mit DM2 von etwa 7-8% (81, 82).

5.2 Vergleich mit bisherigen Studien

5.2.1 Ergebnisse der Gesamtkohorte und der nach Geschlecht stratifizierten Kohorte

Tabelle 12 zeigt eine Übersicht über die wichtigsten bisher vorliegenden Studien über einen Zusammenhang zwischen SBAS und Malignominzidenz.

Sechs Metaanalysen untersuchten den Zusammenhang von SBAS und Malignominzidenz, jedoch fanden diese widersprüchliche Ergebnisse. Während die erste Metaanalyse aus fünf Studien von Shantha et al. 2015 ein um etwa 50% erhöhtes Risiko für die Inzidenz eines Malignoms bei Patienten mit SBAS im Vergleich zu Patienten ohne SBAS fanden (83), fanden Zhang et al. bei sieben Studien mit 86 460 Patienten keine Assoziation einer SBAS mit einer erhöhten Malignominzidenz (84). Neuere Metaanalysen zeigen einen klaren Zusammenhang zwischen SBAS und Malignominzidenz. Bei der Metaanalyse von Cheng et al. mit 862 820 Patienten aus 12 Studien bestand eine erhöhte Malignominzidenz bei Patienten mit OSA im Vergleich zur Gesamtpopulation (85) und auch in der Metaanalyse von Cheng und Li mit 184 915 Patienten aus 12 Studien lag bei Patienten mit OSA ein im Vergleich zur

Normalbevölkerung 1,5-fach erhöhtes Risiko für die Inzidenz eines Malignoms vor (86)**.** Patienten mit moderater und schwerer OSA hatten hierbei ein höheres Risiko als Patienten mit milder OSA (86). In einer 2022 erschienenen Metaanalyse aus 20 Studien mit insgesamt 5,3 Millionen Patienten hatten Patienten mit schwerer Schlafapnoe (HR 1.18, 95% CI [1.03–1.35]) sowie Patienten mit schwerer nächtlicher Hypoxämie (TSat90% >12%, HR 1.43, 95% CI [1.16–1.76]) ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz eines Malignoms (65). In der fast zeitgleich publizierten Metaanalyse von Cao et al., die 22 Studien mit über 32 Millionen Patienten einschloss, zeigte sich für Patienten mit OSA ein 1,5-fach erhöhtes Risiko für die Prävalenz eines Malignoms (87).

In der vorliegenden Studie waren SBAS in der Gesamtkohorte nicht mit einer Malignominzidenz assoziiert. Diese Beobachtung ist vergleichbar mit weiteren klinischen Studien (88, 89) und einer Studie, die retrospektiv keinen Zusammenhang von Symptomen einer SBAS und Malignominzidenz fand (90).
Bei Campos-Rodriguez et al., einer retrospektiven multizentrischen Kohortenstudie an 4910 Patienten mit einer mutmaßlichen OSA, war eine nächtliche Hypoxämie (TSat90% >12%) signifikant mit einem erhöhten Risiko einer Malignominzidenz assoziiert (91). Diese Assoziation beschränkte sich jedoch auf Männer (HR 1.11, 95% CI [1.04-1.17]) und Patienten unter 65 Jahren (HR 1.13, 95% CI [1.06-1.21]) (91). Hierbei unterscheidet sich die vorliegende Studie von der Studie von Campos-Rodriguez et al. Zunächst bestehen Unterschiede in der Zusammensetzung der Kohorte. Während in der vorliegenden Studie ausschließlich Patienten mit DM2 eingeschlossen wurden, wurden bei Campos-Rodriguez et al. Patienten aus sieben Kliniken eingeschlossen, bei denen eine mutmaßliche OSA vorlag (91). Dass dadurch vor allem symptomatische Patienten eingeschlossen wurden, zeigt der hohe Anteil an Patienten mit einer PAP-Therapie (57.9%) (91). Wie hoch der Anteil an Patienten mit DM2 in dieser Kohorte war, ist nicht ersichtlich. Weiterhin fand die DIACORE-Studie eine Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenz sowohl für ereignisgesteuerte Parameter (AHI, ODI) als auch für zyklische und kontinuierliche nächtliche Hypoxämie (TSat90%), während Campos-Rodriguez et al. nach Adjustierung nur einen Zusammenhang für nächtliche Hypoxämie (TSat90%) fanden (91). Auch wenn Patienten mit einer respiratorischen Insuffizienz oder einer dauerhaften Sauerstofftherapie von der Studie ausgeschlossen wurden, bleibt die Ätiologie der

nächtlichen Hypoxämie unklar (91). So könnte neben einer OSA beispielsweise Übergewicht bzw. Adipositas oder eine Lungenerkrankung als Ursache vorliegen. Des Weiteren war der ODI als spezifischer Marker für intermittierende Hypoxie nicht verfügbar, weswegen Effekte der kontinuierlichen Hypoxämie nicht auszuschließen waren (91).

Auch Justeau et al. konnten in einer Studie an 8748 Patienten nach Adjustierung für verschiedene Störfaktoren keine Assoziation zwischen einer OSA und einer erhöhten Malignominzidenz in der Gesamtkohorte feststellen (92). Jedoch war nach Adjustierung eine nächtliche Hypoxämie (TSat90% ≥ 13%) mit der Inzidenz eines Malignoms assoziiert (HR 1.33, 95% CI [1.05-1.68]) (92).

In einer multizentrischen, retrospektiven Studie mit 33 997 Patienten war eine schwere OSA (AHI ≥30/h, HR 1.15, 95% CI [1.02-1.30]) und eine schwere Hypoxämie (TSat90% >30%) mit einem erhöhten Risiko für die Inzidenz eines Malignoms assoziiert (HR 1.32, 95% CI [1.08–1.61]) (93). Auch in der vorliegenden DIACORE-Studie zeigte eine erhöhte TSat90% ≥10.4% einen Trend in der Gesamtkohorte (HR 1.59, 95% CI [0.94-2.68]), was auf eine Ähnlichkeit zur Studie von Campos-Rodriguez et al., Justeau et al. und Kendzerska et al. hinweist. Dieses Ergebnis war nicht statistisch signifikant, was auf die geringe Power zurückzuführen sein könnte. Weiterhin zeigten Frauen bei einer erhöhten TSat90% ein erhöhtes Risiko für ein Malignom, allerdings unterschied sich dies nicht signifikant zwischen Männern und Frauen (Interaktionsterm $p>0.05$).

Zwei prospektive Kohortenstudien untersuchten bisher den Zusammenhang zwischen SBAS und Malignominzidenz. In der Studie von Huang et al. mit 65 330 amerikanischen weiblichen Krankenschwestern zeigte sich nach einem Follow-up von 8 Jahren keine generell erhöhte Tumorinzidenz in der Gesamtkohorte (94), aber ein erhöhtes Risiko für raucherassoziierte Tumorentitäten wie Lungen-, Blasen- und Nierenkarzinome unabhängig vom Raucherstatus (94). Die Busselton Health Study Cohort beobachtete nach einer Beobachtungszeit von 20 Jahren bei einer Bevölkerungsstichprobe mit 390 Probanden unter 65 Jahren 125 neu aufgetretene Malignome (67). Hierbei zeigte sich, dass Teilnehmer mit einer moderaten bis schweren SBAS ein 2.5-fach erhöhtes Risiko einer Malignominzidenz hatten (67). Ein Geschlechtsunterschied lag hierbei nicht vor. Allerdings zeigten sich erhöhte HR für Frauen, die aber nicht statistisch signifikant waren (67). Ein Grund hierfür könnte die

kleine Stichprobe sein, da die Analyse der Gruppe mit moderater bis schwerer SBAS nur fünf Frauen enthielt (67).
In einer Querschnittsstudie der Europäischen Schlafapnoe-Datenbank (European Sleep Apnoea Database, ESADA), einer multizentrischen, multinationalen Studie an 19 556 Patienten mit mutmaßlicher SBAS, war die Prävalenz eines Malignoms bei Frauen mit Schlafapnoe und nächtlicher Hypoxämie erhöht (95). Aufgrund einer Krebsprävalenz in der Kohorte von nur 2% könnte dieser Zusammenhang noch unterschätzt sein (95). In dieser Studie zeigte sich auch für nächtliche Hypoxämie ein erhöhtes Risiko eines prävalenten Malignoms in der Gesamtkohorte (95). In der kürzlich erschienenen Metaanalyse von Cheng et al. lag bei Frauen mit OSA eine statistisch signifikant höhere Tumorinzidenz als bei Männern mit OSA vor (4.0% vs. 3.5%, p-Wert <0.001) (85).

In der vorliegenden Studie zeigte sich der Zusammenhang zwischen SBAS und Malignominzidenz nur bei Frauen. Gründe hierfür sind unklar. Eine mögliche Ursache könnte sein, dass Frauen regelmäßiger Arztbesuche wahrnehmen und dadurch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit die Diagnose eines Malignoms erhalten (96, 97). Zudem könnte bei Frauen eine erhöhte Empfindlichkeit für die SBAS-assoziierten Mechanismen der Karzinogenese vorliegen (95). Potenzielle Faktoren könnten hierbei spezifische Tumorentitäten an sich und hormonelle Einflüsse auf Tumorzellwachstum und Immunantwort sein (95). Jedoch zeigten auch Studien an überwiegend männlichen Patienten eine Assoziation zwischen OSA und erhöhter Malignominzidenz, wie eine retrospektive Studie an etwa 1,4 Millionen überwiegend männlichen Veteranen, bei der ein fast doppelt so hohes Risiko der Inzidenz eines Malignoms (HR 1.97; 95% CI [1.94-2.00]) bei Patienten mit OSA als bei Patienten ohne OSA beobachtet wurde (98).
Die vorliegende Studie wurde an Patienten mit DM2 durchgeführt. In Studien wurde bei Frauen mit DM2 im Vergleich zu Männern mit DM2 ein erhöhtes Tumorrisiko beobachtet (42). Zudem wurde in einer Metaanalyse gezeigt, dass Frauen deutlich länger einem Prädiabetes und einer gestörten Nüchternglukose und damit einer meist nicht therapierten Hyperinsulinämie ausgesetzt sind als Männer (99). Es stellt sich die Frage, ob ein durch Hyperglykämie (44) und Hyperinsulinämie (45) resultierender oxidativer Stress durch die Mechanismen der SBAS weiter verstärkt wird.

So sind weitere Studien notwendig, um pathophysiologische Ursachen der in der vorliegenden Studie beobachteten Assoziation zwischen einer SBAS und Malignominzidenz bei Frauen zu ermitteln.

Christensen et al. untersuchten zusätzlich den Zusammenhang von Müdigkeit und Malignominzidenz (90). Für Patienten mit einer exzessiven Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale 16-24 von insgesamt 24 Punkten) wurde ein erhöhtes Risiko für alkoholassoziierte sowie virus-/immunbedingte Malignome beobachtet (90). In der vorliegenden DIACORE-Studie konnte kein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Tagesschläfrigkeit und Malignominzidenz beobachtet werden.

5.2.2 Ergebnisse der nach Alter stratifizierten Kohorte

Campos-Rodriguez et al. fanden bei Patienten unter 65 Jahren mit SBAS ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz eines Malignoms (91), Brenner et al. bei Patienten unter 45 Jahren (89). In der vorliegenden Studie konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang von SBAS und Malignominzidenz bei jüngeren oder älteren Patienten beobachtet werden, jedoch zeigte sich ein Trend mit einer erhöhten HR für TSat90% ≥10.4% bei Patienten <70 Jahre (HR 2.43, 95% CI [1.09 – 5.42]). Es ist möglich, dass dieser Effekt durch die geringe Beobachtungszeit und fehlende statistische Power abgeschwächt wird, da in einigen Studien ein durch das zunehmende Alter abnehmender kardiovaskulärer Effekt der SBAS durch die Aktivierung von protektiven und adaptiven Mechanismen gegen die intermittierende Hypoxämie beobachtet wurde (100, 101). Sollte diese sogenannte Hypothese der ischämischen Präkonditionierung (oder auch Ischämietoleranz) zutreffen, könnte ein ähnlicher Schutzmechanismus gegen die intermittierende Hypoxämie vor der Entstehung eines Malignoms bestehen. Im Gegensatz hierzu wurde bei Justeau et al. ein stärkerer Zusammenhang zwischen TSat90% und Malignominzidenz in der Gruppe der Patienten >60 Jahre als in der Gruppe der jüngeren Patienten ≤60 Jahre beobachtet (92), was verdeutlicht, dass weitere Studien mit längerer Beobachtungszeit und größeren Stichproben hierzu indiziert sind.

5.2.3 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und spezifischen Tumorentitäten

Weitere Studien untersuchten, ob bei SBAS für bestimmte Tumorentitäten ein erhöhtes Risiko vorliegt. So zeigte sich in zwei Metaanalysen aus acht bzw. sechs Studien jeweils ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz eines Mammakarzinoms bei Patientinnen mit OSA (102, 103). Gao et al. konnten in einer genomweiten Assoziationsstudie sogar nachweisen, dass eine genetische Prädisposition für ein höheres OSA-Risiko einen kausalen Effekt auf das Risiko für ein Mammakarzinom hat (104). In einer weiteren Studie wurde ein erhöhtes Risiko für Tumoren des zentralen Nervensystems bei Patienten mit OSA beobachtet (105). In einer Querschnittsstudie war ein erhöhter AHI, nächtliche Hypoxämie (TSat90%) und erhöhter ODI und einem erhöhten Risiko für ein Lungenkarzinom assoziiert (106). In einer weiteren retrospektiven Studie aus Daten einer Krankenversicherung zeigten bei Patienten mit OSA ein erhöhtes Risiko für die Inzidenz eines Schilddrüsenkarzinoms (107). Große epidemiologische Studien beobachteten, dass SBAS nur mit der Inzidenz von spezifischen Tumorentitäten assoziiert sind wie beispielsweise dem malignen Melanom, Nieren-, Pankreas-, Uterus und Mammakarzinom (70, 108, 109). Huang et al. zeigten in einer Kohorte von Frauen mit einem mittleren Alter von 73 Jahren ein erhöhtes Risiko für Lungen-, Blasen- und Schilddrüsenkarzinomen bei Patientinnen mit OSA (94). In dieser Studie konnte allerdings keine Stratifizierung nach OSA-Schweregrad vorgenommen werden, da der OSA-Status über Selbsteinschätzungsfragebogen erhoben wurde und dieser nur mit „ja“ oder „nein“ angegeben wurde, sodass eine gegebenenfalls vorliegende Assoziation zwischen schwerer OSA und einer erhöhten Tumorinzidenz unterschätzt sein könnte (94).

Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien könnten erklärt werden durch die verschiedenen Limitationen wie limitierte Power, retrospektives Design, fehlende Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome und potenzielle Verzerrung durch das Heranziehen administrativer Datensätze. In der vorliegenden DIACORE-Studie konnten keine Zusammenhänge der SBAS mit spezifischen Tumorentitäten analysiert werden, da die Anzahl der beobachteten Malignome für ein statistisch signifikantes Ergebnis nicht ausreichend war.

5.2.4 Zusammenhang von schlafbezogenen Atmungsstörungen und hautassoziierten Malignomen

In der vorliegenden Studie waren hautassoziierte Tumore die häufigste Tumorentität insgesamt (n=20, 25% aller Malignome), sowie auch in der Gruppe der Männer (n=15, 28.3%) und der Gruppe der Frauen (n=5, 19.2%). Diese Beobachtung unterscheidet sich von der erwarteten Verteilung von Malignomen in Deutschland, bei welcher hautassoziierte Malignome (maligne Melanome und spinozelluläre Tumoren) bei Männern an zweiter Stelle hinter dem Prostatakarzinom und bei Frauen an zweiter Stelle hinter dem Mammakarzinom zu erwarten wären (81). Um die Ergebnisse besser mit vorherigen Studien vergleichen zu können, wurden weitere Analysen durchgeführt, bei denen nur maligne Melanome als Hautkrebs gezählt wurden und spinozelluläre Karzinome als „kein Malignom“. Hierbei zeigten sich ähnlich erhöhte HR für Frauen, was vermuten lässt, dass die geringe Größe der Kohorte und die geringe Anzahl an malignen Melanomen die Assoziation abschwächt.

Studien beobachteten, dass eine hypoxische Mikroumgebung der Haut zur Transformation von Melanozyten beiträgt (110). In verschiedenen epidemiologischen Studien lag eine Assoziation zwischen einer SBAS und einer erhöhten Inzidenz des malignen Melanoms vor. In einer 2021 erschienen Metaanalyse von sechs Studien mit insgesamt etwa 5,3 Millionen Patienten zeigte sich eine signifikant erhöhte Inzidenz des malignen Melanoms bei Patienten mit OSA im Vergleich zu Patienten ohne OSA (HR 1.71, 95% CI [1.08-2.69] (111). Gozal et al. beobachteten in einer Kohorte von 5,6 Millionen Patienten ein 1.14-fach erhöhtes Risiko für die Inzidenz eines malignen Melanoms (95% CI [1.10-1.18]) (70). Im Hinblick auf die Mortalität lag für das maligne Melanom kein erhöhtes Risiko für Patienten mit OSA vor, gleichzeitig hatten Patienten mit Patienten mit OSA sogar ein signifikant erniedrigtes Risiko für eine Metastasierung des malignen Melanoms im Vergleich zu Patienten ohne OSA (70). Auch Sillah et al. beobachteten bei Patienten mit OSA eine signifikant erhöhte Inzidenz des malignen Melanoms (Inzidenzrate 1.71, 95% CI [1.42-2.03] (109).

In der vorliegenden Studie fehlte aufgrund geringer Anzahl an Melanomen statistische Power, um eine Assoziation zwischen dem Vorliegen einer SBAS und der Inzidenz des malignen Melanoms zu überprüfen.

5.2.5 CPAP-Therapie

Es gibt Hinweise, dass eine CPAP-Therapie bei Patienten mit SBAS bei tumorassoziierten Signalwegen eine abmildernde Wirkung aufweist (112, 113). In der vorliegenden Studie konnte weder ein Unterschied der Malignominzidenz zwischen Patienten mit wenigstens milder SBAS noch bei Patienten mit moderater bis schwerer SBAS mit und ohne PAP-Therapie beobachtet werden. Diese Beobachtung muss mit Vorsicht interpretiert werden. So sollte dies nicht als fehlende Wirksamkeit einer PAP-Therapie bewertet werden, da die Anzahl der Endpunkte in der PAP-Therapiegruppe sehr klein war (n=5 in beiden Analysen). Des Weiteren erachten wir eine SBAS als chronische Erkrankung, bei der intermittierende Hypoxämie und andere Folgen der Erkrankung wahrscheinlich schon einige Jahre vorlagen. Somit hätte eine kurzfristige Therapie von wenigen Monaten keinen sofortigen Effekt auf den Endpunkt einer Malignominzidenz.

In der Studie von Campos-Rodriguez et al. erhielt ein hoher Anteil der Patienten eine PAP-Therapie (57.9%), weswegen diese Gruppe ohne PAP-Therapie zusätzlich analysiert wurde (91). Hierbei zeigten sich jedoch dieselben Ergebnisse wie in der Gesamtkohorte (91). Auch hier sollte von diesem Ergebnis nicht auf eine fehlende Effizienz der Therapie geschlossen werden, da die Studie nicht für diese Fragestellung konzipiert wurde (91). In einer aktuellen Studie wurde in der Gruppe ohne PAP-Therapie (65.4% der Kohorte) eine signifikante Assoziation zwischen einer nächtlichen Hypoxämie (TSat90%) und Malignominzidenz beobachtet, aber nicht in der Gruppe mit adäquater PAP-Therapie der OSA (34.6% der Kohorte) (92). Hierbei war die beobachtete Assoziation der unbehandelten Gruppe stärker als die Assoziation in der Gesamtkohorte (92). Aufgrund des Studiendesigns und einem nicht-signifikanten Interaktionsterms muss auch dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden (92). Weitere Studien sind notwendig, um Evidenz über einen gegebenenfalls präventiven Effekt der PAP-Therapie auf die Malignominzidenz zu gewinnen.

5.2.6 Analyse mit zensiertem erstem Jahr

Da eine mediane Follow-up-Zeit von 2.7 Jahren kürzer als die Beobachtungszeit anderer vergleichbarer Studien ist, wurde zusätzlich eine Analyse durchgeführt, bei der die in den ersten 12 Monaten aufgetretenen Malignome nicht gewertet wurden. So sollte eine umgekehrte Kausalität, bei der ein bereits bestehendes Malignom eine SBAS hervorruft, ausgeschlossen werden. Auch hier zeigten sich ähnliche HR für

Frauen, allerdings erreichte kein Ergebnis statistische Signifikanz. Da eine Verminderung des Beobachtungszeitraumes von einem Jahr allerdings eine deutliche Reduzierung der statistischen Power bedeutet, ist dies nicht verwunderlich. Eine erneute Analyse der Daten nach einem längeren Nachbeobachtungszeitraum erscheint sinnvoll.

Tabelle 12. Assoziation von SBAS und Malignominzidenz+: Vergleich bisheriger Studien

Studie	Population (n)	DM2	Studiendesign	Follow-up	Diagnose der SBAS	Endpunkt	Hauptergebnisse	Limitationen
Diagnose der SBAS mit PSG oder PG								
Prospektiv								
Driendl et al., 2021 (1)	1239 41% weiblich	100%	Prospektive Kohortenstudie	2.7 Jahre	PG	Malignom-inzidenz (n=79)	Assoziation zwischen AHI ≥30/h und Malignominzidenz bei Frauen	Verwendung von PG Kurze Follow-up-Zeit
Huang et al., 2021 (94)	65 330 100% weiblich	14%	Prospektive Kohortenstudie	8 Jahre	Selbstein-schätzung im Fragebogen	Malignom-inzidenz (n=3532)	Erhöhtes Risiko für Lungen-, Blasen- und Schilddrüsenkarzinom bei Patientinnen mit OSA	Diagnose über Selbstein-schätzung Keine Information über OSA-Schweregrad, Ausprägung der Hypoxämie und PAP-Therapie
Marshall et al., 2014 (67)	390 26% weiblich	3%	Prospektive Kohortenstudie	20 Jahre	PG	Malignom-inzidenz (n=125)	Assoziation zwischen erhöhtem Respiratory Disturbance Index (≥15/h) und Malignominzidenz	Kleine Stichprobe Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome Keine Information über PAP-Therapie
Retrospektiv								
Kendzerska et al., 2021 (93)	33 711 42% weiblich	27%	Retrospektive Kohortenstudie, multizentrisch	7 Jahre	PSG	Malignom-inzidenz (n=2498)	Assoziation zwischen AHI ≥30/h sowie nächtlicher Hypoxämie (TSat90% >30%) und Malignominzidenz	Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome Keine Information über PAP-Therapie
Justeau et al., 2020 (92)	8748 36% weiblich	15%	Retrospektive Kohortenstudie, multizentrisch	5.8 Jahre	PSG, PG	Malignom-inzidenz (n=718)	Assoziation zwischen nächtlicher Hypoxämie (TSat90% >13%) und Malignominzidenz	Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome

								Teilweise Verwendung von PG
Campos-Rodriguez et al., 2013 (91)	4910 33% weiblich	N/A	Retrospektive Kohortenstudie, multizentrisch	4.5 Jahre	PSG (32%), PG (68%)	Malignom-inzidenz (n=261)	Assoziation zwischen schwerer OSA (TSat90% >12%) und Malignominzidenz bei Männern und Patienten <65 Jahre	Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome Überwiegend Verwen-dung von PG
Brenner et al., 2018 (89)	5243 26% weiblich	N/A	Retrospektive Kohortenstudie	5.9 Jahre	PSG	Malignom-inzidenz (n=265)	Assoziation zwischen AHI >57/h und Malignominzidenz bei Patienten <45 Jahren	Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome Keine Information über PAP-Therapie
Kendzerska et al., 2014 (88)	10 149 38% weiblich	14%	Retrospektive Kohortenstudie, multizentrisch	7.8 Jahre	PSG	Malignom-inzidenz (n=627)	Keine Assoziation zwischen OSA und Malignominzidenz	
<u>Querschnittsstudie</u>								
Pataka et al., 2019 (95)	19 556 29% weiblich	N/A	Querschnittsstudie, multizentrisch	-	PSG, PG	Malignom-inzidenz (n=388)	Assoziation zwischen Malignomprävalenz und OSA/nächtlicher Hypoxämie bei Frauen	Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome Keine Information über PAP-Therapie
<u>Metaanalysen</u>								
Tan et al., 2022 (65)	5.3 Millionen	N/A	Metaanalyse, 20 Studien	3.5-22 Jahre	PSG, PG	Malignom-inzidenz	Assoziation zwischen schwerer OSA und Malignominzidenz sowie schwerer nächtlicher Hypoxämie und Malignominzidenz	
Cao et al., 2022 (87)	32 Millionen	N/A	Metaanalyse, 22 Studien	1-10 Jahre	PSG, PG	Malignom-inzidenz, Malignom-prävalenz	Bei Patienten mit OSA 1.5-fach erhöhte Prävalenz eines Malignoms im	

							Vergleich zu Patienten ohne OSA	
Cheng und Li, 2021 (86)	184 915	N/A	Metaanalyse, zwölf Studien	4.5-22 Jahre	PSG, PG	Malignom-inzidenz (n=5911)	Ca. 1.5-fach erhöhtes Risiko eines Malignoms bei Patienten mit SBAS im Vergleich zu Patienten ohne SBAS	
Cheng et al., 2021 (85)	862 820	N/A	Metaanalyse, zwölf Studien	3.7-20 Jahre	PSG, PG	Malignom-inzidenz (n= 46243)	Erhöhte Malignominzidenz bei Patienten mit OSA im Vergleich zur Gesamtpopulation Bei Frauen mit OSA höhere Tumorinzidenz als bei Männern mit OSA	
Zhang et al., 2017 (84)	86 460	N/A	Metaanalyse, sechs Studien	4.5-20 Jahre	PSG, PG	Malignom-inzidenz (n=965)	Keine Assoziation zwischen OSA und Malignominzidenz	
Shantha et al., 2015 (83)	112 228	4-22%	Metaanalyse, fünf Studien	4.5-20 Jahre	PSG, PG	Malignom-inzidenz (n=864)	Ca. 50% erhöhtes Gesamtrisiko eines Malignoms bei Patienten mit SBAS im Vergleich zu Patienten ohne SBAS	
Diagnose der SBAS nach ICD-9 oder Symptomen								
Prospektiv								
Christensen et al., 2013 (90)	8783 55% weiblich	N/A	Prospektive Kohortenstudie	13 Jahre	Symptome der OSA	Malignom-inzidenz (n=1.985)	Keine Assoziation zwischen Symptomen der OSA und Malignominzidenz	OSA-Diagnostik über Symptome Keine Information über PAP-Therapie

Retrospektiv								
Fang et al., 2015 (108)	68 422 Patienten mit Malignom, 136844 in Kontrollgruppe 46% weiblich	N/A	Multizentrische Fall-Kontroll-Studie	-	nach ICD-9-CM	Prävalenz von OSA	Erhöhtes Risiko für Brust-, Nasen- und Prostatatumoren bei Patienten mit OSA	Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome Verschiedene OSA-Diagnosen an verschiedenen Zentren Keine Information über PAP-Therapie
Gozal et al., 2016 (70)	5.6 Millionen 50% weiblich	14% in OSA-Gruppe	Retrospektive Kohortenstudie	3.2-3.9 Jahre	nach ICD-9-CM	Malignom-inzidenz (n=167022)	Erhöhtes Risiko für malignes Melanom, Nieren- und Pankreaskarzinom bei Patienten mit OSA Geringeres Risiko für kolorektales, Mamma- und Prostatakarzinom für Patienten mit OSA	Potenzielle Verzerrung durch Verwendung der Datenbank einer Versicherung Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome
Sillah et al., 2018 (109)	34 402 43% weiblich	N/A	Retrospektive Kohortenstudie	5.3 Jahre	nach ICD-9-CM	Malignom-inzidenz (n=1.575)	Erhöhtes Risiko für malignes Melanom, Nieren-, Uterus- und Mammakarzinom bei Patienten mit OSA Geringeres Risiko für kolorektales und Lungenkarzinom bei Patienten mit OSA	Keine Berücksichtigung einiger Risikofaktoren für Malignome Keine Information über PAP-Therapie

[+]Pataka et al., 2019 (95): Prävalenz

AHI Apnoe-Hypopnoe-Index, DM2 Diabetes mellitus Typ 2, ICD-9-CM internationale Klassifikation der Krankheiten, N/A = nicht angegeben, OSA obstruktive Schlafapnoe, PAP positiver Atemwegsdruck, PG Polygraphie, PSG Polysomnographie, SBAS Schlafbezogene Atmungsstörung, TSat90% Anteil des Nachtschlafs in Prozent mit einer peripheren Sauerstoffsättigung <90%

5.3 Stärken und Limitationen

Stärken der vorliegenden Studie umfassen das prospektive Studiendesign und die detaillierte Phänotypisierung der Studienteilnehmer zum Baselinezeitpunkt. Dies garantiert umfassende und genaue Informationen über den Lebensstil, Gewohnheiten und sozioökonomische Faktoren der Patienten, was wiederum die Adjustierung für die wesentlichen Risikofaktoren eines Malignoms ermöglicht. Zudem wurde nur die Diagnose eines Malignoms als solches gewertet, wenn die anamnestisch erfasste Diagnose durch einen Arztbrief validiert werden konnte.

Die Studie hat jedoch Limitationen, die eine vorliegende Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenz nicht abschließend ausschließen lassen (1).

1. Auch wenn ein SBAS-Monitoringgerät, das vom Patienten Zuhause verwendet wird, fest etabliert und für die Beurteilung einer vorliegenden SBAS validiert ist (74, 78), kann durch den fehlenden Bauchgurt nicht zwischen obstruktiver und zentraler Schlafapnoe unterschieden werden. Deshalb ist es möglich, dass die beobachtete Assoziation nur für eine der beiden Schlafapnoeformen besteht. Allerdings erachten wir die obstruktive Schlafapnoe als die hauptverantwortliche pathophysiologische Verbindung zwischen SBAS und Malignominzidenz, und durch das Einschließen der Patienten mit zentraler Schlafapnoe in die Analyse würde eine vorhandene Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenz demnach unterschätzt werden (1). Außerdem war in vorherigen Studien an Patienten mit DM2 die Form der SBAS bei 99% der Patienten obstruktiv (31, 35), was vermuten lässt, dass auch in der vorliegenden Kohorte die vorherrschende Form der SBAS obstruktiver Art ist. Zudem könnte durch ApneaLink® als Screeninggerät die Messung des AHI ungenau erfolgen, was die potenziell vorhandene Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenz abschwächen könnte (1).

2. In der vorliegenden Analyse fehlte die statistische Power, um Assoziationen zwischen der SBAS und spezifischen Tumorentitäten zu untersuchen (1). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein Zusammenhang nur zwischen spezifischen Tumorentitäten wie beispielsweise dem malignen Melanom besteht (70, 109).

3. Die mediane Follow-up-Zeit betrug in der vorliegenden Studie 2.7 Jahre, was für eine Untersuchung der Malignominzidenz im Vergleich zu den bisher genannten Studien eher kurz ist. Auch dies könnte eine potenziell vorhandene Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenz abschwächen (1). Jedoch beobachteten wir

eine Gesamt-Malignominzidenz von 6.4%, was vergleichbar mit vorherigen Studien ist, die die Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenz untersuchten (88, 89, 91).

4. Die Diagnose eines Malignoms war nur möglich, wenn der Patient in einem der Visiten des Follow-ups diese mitteilte und wir daraufhin einen Arztbrief erhielten, um diese vom Patienten selbst mitgeteilte Diagnose zu validieren (1). Sollte ein Patient die Information über ein vorliegendes Malignom vorenthalten, kann dies zu einer Unterschätzung des Zusammenhangs führen.

5. Die ausschließliche Untersuchung von Patienten mit DM2 könnte zu einem Selektions-Bias bzw. einem Referral-Bias führen (1). Dies bedeutet, dass durch das gezielte Anschreiben von Patienten mit einer vorliegenden Erkrankung (hier DM2) diese Teilnehmer mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen Endpunkt erreichen könnten als es Teilnehmer ohne diese Erkrankung würden. Dies führt dazu, dass kein Rückschluss auf die Gesamtbevölkerung getroffen werden kann.

6. Die Anwendung eines Bonferroni-korrigierten p-Wertes für die Subanalysen der nach Geschlecht und Alter stratifizierten Kohorte stellt eine konservative statistische Herangehensweise dar (1).

6. Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Studie wurden 1239 Patienten auf SBAS untersucht und die Inzidenz eines Malignoms im weiteren Verlauf erfasst. Hierbei zeigte sich keine Assoziation zwischen SBAS und Malignominzidenz in der Gesamtkohorte. Allerdings konnte in der stratifizierten Analyse eine signifikante Assoziation von SBAS und Malignominzidenz bei Frauen, aber nicht bei Männern beobachtet werden.

Diese Beobachtungen und die aufgezeigten Limitationen machen die Notwendigkeit deutlich, in weiteren Studien zu untersuchen, welche Gruppen und ob bzw. welche spezifischen Patientencharakteristika bei einer vorliegenden SBAS zu einem erhöhten Risiko für ein Malignom führen und wie ein prävalenter DM2 diese Assoziation beeinflusst. Weiterhin stellt sich die Frage, inwiefern eine frühzeitige, konsequente Therapie der SBAS, beispielsweise durch eine CPAP-Therapie, dieses erhöhte Risiko abmildern kann. In einer Kohorte mit einer größeren Patientenzahl sollte zudem untersucht werden, ob spezifische Tumorentitäten ein erhöhtes Risiko aufweisen oder andere gar ein geringeres. Dadurch, dass SBAS und DM2 eine hohe Koinzidenz aufweisen und eine SBAS bei prävalentem DM2 häufig unterdiagnostiziert wird, sollte auch die Diagnostik von SBAS in dieser Patientengruppe in den Fokus gestellt werden und beispielsweise bei Diagnosestellung eines DM2 auf SBAS gescreent und andersherum bei Diagnosestellung einer SBAS ebenso auf DM2 gescreent werden.

Aufgrund einiger Limitationen, allen voran die geringe Laufzeit der Studie, ist weitere Forschung, darunter longitudinale Analysen und Interventionsstudien notwendig, um zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismen der SBAS auf die Malignominzidenz besser zu verstehen. Sollten weitere Studien gleiche Ergebnisse zeigen, könnte dies in Zukunft Anlass zu frühzeitiger Therapie der SBAS und intensivierten Krebsvorsorgeuntersuchungen bei Patienten mit SBAS geben.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Atemflusssignal mit konstantem Atemzugvolumen, gefolgt von einer a) Apnoe bzw. b) Hypopnoe 8
Abbildung 2. Mechanismus des Verschlusses des oberen Atemwegs und dessen Prävention durch positive Atemwegsdrucktherapie 9
Abbildung 3. Montage bei einer nächtlichen Schlafuntersuchung (Polysomnografie) 11
Abbildung 4. Ausschnitt aus einer diagnostischen Polysomnografie eines 59-jährigen Patienten mit obstruktiven Apnoen und Entsättigungen 12
Abbildung 5. Pathophysiologie 18
Abbildung 6. Studienflowchart (1) 27
Abbildung 7. Ablauf der SDB-Substudie als Unterstudie der DIACORE-Studie 27
Abbildung 8. Illustration des ApneaLink® - Monitoringgerätes 30
Abbildung 9. Standardisiert anamnestisch erfragte Punkte bezüglich einer neu aufgetretenen Krebserkrankung im Wortlaut 32
Abbildung 10. Graphische Darstellung der Schweregrade der SBAS nach AHI in der analysierten Kohorte 36
Abbildung 11. Kumulatives Risiko für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 41
Abbildung 12. Kumulatives Risiko für die Inzidenz von Malignomen bei A) 511 Frauen und B) 728 Männern mit DM2 46
Abbildung 13. Graphische Darstellung des Anteils der Patienten mit neu begonnener CPAP-Therapie 51

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. Übersicht über die wichtigsten klinischen Studien zum Zusammenhang zwischen SBAS und Tumormortalität (2) 23
Tabelle 2. Baseline-Charakteristika der 1239 Patienten; gesamt, nach Schwere der SBAS und nach Geschlecht (1) 35
Tabelle 3. Tumorentitäten der Gesamtkohorte (a, n=1239), bei 728 Männern (b) und 511 Frauen (c) (1) 38
Tabelle 4. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 (Events: 79) (1) 40
Tabelle 5. Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 stratifiziert nach HbA_{1c} a) <6.5% und b) ≥6.5% 44
Tabelle 6. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 stratifiziert nach Geschlecht (1) 46
Tabelle 7. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 stratifiziert nach Alter (1) 50
Tabelle 8. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (1) 53
Tabelle 9. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 stratifiziert nach Geschlecht ohne nicht-melanotischen Hautkrebs (1) 54
Tabelle 10. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 ohne Berücksichtigung von im ersten Jahr aufgetretenen Malignomen 55
Tabelle 11. Adjustierte Hazard Ratios für die Inzidenz von Malignomen bei 1239 Patienten mit DM2 ohne Berücksichtigung von im ersten Jahr aufgetretenen Malignomen stratifiziert nach Geschlecht 56
Tabelle 12. Assoziation von SBAS und Malignominzidenz+: Vergleich bisheriger Studien 66

8. Literaturverzeichnis

1. Driendl S, Arzt M, Zimmermann CS, Jung B, Pukrop T, Böger CA et al. Sleep apnoea and incident malignancy in type 2 diabetes. ERJ Open Res 2021; 7(2):36–2021. doi: 10.1183/23120541.00036-2021.
2. Driendl S, Arzt M, Stadler S. Schlafapnoe – ein Risikofaktor für Malignome? Somnologie 2019; 23(4):291–8. doi: 10.1007/s11818-019-00224-w.
3. G. Mayer, M. Arzt, B. Braumann, J. H. Ficker, I. Fietze, H. Frohnhofen, W. Galetke, J. T. Maurer, M. Orth, T. Penzel, W. Randerath, M. Rösslein, H. Sitter, B.A. Stuck. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. Somnologie 2017; 20(S2):97–180. doi: 10.1007/s11818-016-0093-1.
4. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Journal of Clinical Sleep Medicine 2012; 8(5):597–619. doi: 10.5664/jcsm.2172.
5. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol 2013; 177(9):1006–14. doi: 10.1093/aje/kws342.
6. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. The Lancet Respiratory Medicine 2015; 3(4):310–8. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
7. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. The Lancet 2002; 360(9328):237–45. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09464-3.
8. Sullivan C, Berthon-Jones M, Issa F, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. The Lancet 1981; 317(8225):862–5. doi: 10.1016/S0140-6736(81)92140-1.
9. Wetter T-C, Arzt M, Popp R, Pollmächer T. ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin: Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen. 1. Aufl. München, Deutschland: Urban & Fischer Verlag / Elsevier GmbH; 2019.
10. Arzt M. Schlafbezogene Atmungsstörungen. In: ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin: Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen. 1st ed.: Urban & Fischer / Elsevier GmbH; 2019. S. 77–90.
11. Young T. Menopause, hormone replacement therapy, and sleep-disordered breathing: are we ready for the heat? Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(3 Pt 1):597–8. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.ed09-01a.
12. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2009; 179(12):1159–64. doi: 10.1164/rccm.200712-1809OC.
13. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons From Recent Trials and Need for Team Science. Circulation 2017; 136(19):1840–50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029400.

14. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. European Respiratory Journal 1999; 14(1):179–84. doi: 10.1034/j.1399-3003.1999.14a30.x.

15. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 2000; 342(19):1378–84. doi: 10.1056/NEJM200005113421901.

16. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(1):19–25. doi: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.

17. Culebras A, Anwar S. Sleep Apnea Is a Risk Factor for Stroke and Vascular Dementia. Curr Neurol Neurosci Rep 2018; 18(8):53. doi: 10.1007/s11910-018-0855-1.

18. Culebras A. Sleep apnea and stroke. Curr Neurol Neurosci Rep 2015; 15(1):503. doi: 10.1007/s11910-014-0503-3.

19. Mims KN, Kirsch D. Sleep and Stroke. Sleep Med Clin 2016; 11(1):39–51. doi: 10.1016/j.jsmc.2015.10.009.

20. Popp R. Diagnostik von Schlafstörungen. In: ELSEVIER ESSENTIALS Schlafmedizin: Das Wichtigste für Ärzte aller Fachrichtungen. 1st ed.: Urban & Fischer / Elsevier GmbH; 2019. S. 25–45.

21. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006; (3):CD001106. doi: 10.1002/14651858.CD001106.pub3.

22. White J, Cates C, Wright J. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. Cochrane Database Syst Rev 2002; (2):CD001106. doi: 10.1002/14651858.CD001106.

23. McDaid C, Griffin S, Weatherly H, Durée K, van der Burgt M, van Hout S et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. Health Technol Assess 2009; 13(4):iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274. doi: 10.3310/hta13040.

24. Jing J, Huang T, Cui W, Shen H. Effect on quality of life of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis. Lung 2008; 186(3):131–44. doi: 10.1007/s00408-008-9079-5.

25. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. Sleep 2006; 29(3):381–401. doi: 10.1093/sleep/29.3.381.

26. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. The Lancet Respiratory Medicine 2013; 1(4):329–38. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70039-0.

27. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale VersorgungsLeitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung 2013; (Version 4). Verfügbar unter: www.dm-therapie.versorgungsleitlinien.de.

28. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2·7 million participants. The Lancet 2011; 378(9785):31–40. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60679-X.

29. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care 2004; 27(5):1047–53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.

30. Abegunde DO, Mathers CD, Adam T, Ortegon M, Strong K. The burden and costs of chronic diseases in low-income and middle-income countries. The Lancet 2007; 370(9603):1929–38. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61696-1.

31. Foster GD, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Borradaile KE, Newman AB et al. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009; 32(6):1017–9. doi: 10.2337/dc08-1776.

32. Aronsohn RS, Whitmore H, van Cauter E, Tasali E. Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. Am J Respir Crit Care Med 2010; 181(5):507–13. doi: 10.1164/rccm.200909-1423OC.

33. Einhorn D, Stewart DA, Erman MK, Gordon N, Philis-Tsimikas A, Casal E. Prevalence of sleep apnea in a population of adults with type 2 diabetes mellitus. Endocr Pract 2007; 13(4):355–62. doi: 10.4158/EP.13.4.355.

34. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. Thorax 2006; 61(11):945–50. doi: 10.1136/thx.2005.057745.

35. Laaban J-P, Daenen S, Léger D, Pascal S, Bayon V, Slama G et al. Prevalence and predictive factors of sleep apnoea syndrome in type 2 diabetic patients. Diabetes Metab 2009; 35(5):372–7. doi: 10.1016/j.diabet.2009.03.007.

36. Heffner JE, Rozenfeld Y, Kai M, Stephens EA, Brown LK. Prevalence of diagnosed sleep apnea among patients with type 2 diabetes in primary care. Chest 2012; 141(6):1414–21. doi: 10.1378/chest.11-1945.

37. Ficker JH, Dertinger SH, Siegfried W, König HJ, Pentz M, Sailer D et al. Obstructive sleep apnoea and diabetes mellitus: the role of cardiovascular autonomic neuropathy. European Respiratory Journal 1998; 11(1):14–9. doi: 10.1183/09031936.98.11010014.

38. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. Am J Respir Crit Care Med 2005; 172(12):1590–5. doi: 10.1164/rccm.200504-637OC.

39. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. European Respiratory Journal 2003; 22(1):156–60. doi: 10.1183/09031936.03.00089902.

40. Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Heitman SJ, Hanly PJ, Faris PD, Quan H et al. Obstructive sleep apnoea is associated with diabetes in sleepy subjects. Thorax 2009; 64(10):834–9. doi: 10.1136/thx.2009.115105.

41. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. J Appl Physiol 2005; 99(5):1998–2007. doi: 10.1152/japplphysiol.00695.2005.

42. Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. Diabetologia 2018; 61(10):2140–54. doi: 10.1007/s00125-018-4664-5.

43. Ling S, Brown K, Miksza JK, Howells L, Morrison A, Issa E et al. Association of Type 2 Diabetes With Cancer: A Meta-analysis With Bias Analysis for Unmeasured Confounding in 151 Cohorts Comprising 32 Million People. Diabetes Care 2020; 43(9):2313–22. doi: 10.2337/dc20-0204.

44. Abe R, Yamagishi S. AGE-RAGE system and carcinogenesis. Current Pharmaceutical Design 2008; 14(10):940–5. doi: 10.2174/138161208784139765.

45. Franzke B, Schwingshackl L, Wagner K-H. Chromosomal damage measured by the cytokinesis block micronucleus cytome assay in diabetes and obesity - A systematic review and meta-analysis. Mutat Res Rev Mutat Res 2020; 786:108343. doi: 10.1016/j.mrrev.2020.108343.

46. Muz B, La Puente P de, Azab F, Azab AK. The role of hypoxia in cancer progression, angiogenesis, metastasis, and resistance to therapy. Hypoxia (Auckl) 2015; 3:83–92. doi: 10.2147/HP.S93413.

47. Parks SK, Cormerais Y, Pouysségur J. Hypoxia and cellular metabolism in tumour pathophysiology. J Physiol (Lond) 2017; 595(8):2439–50. doi: 10.1113/JP273309.

48. Almendros I, Wang Y, Gozal D. The polymorphic and contradictory aspects of intermittent hypoxia. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2014; 307(2):L129-L140. doi: 10.1152/ajplung.00089.2014.

49. Gozal D, Farre R, Nieto FJ. Obstructive sleep apnea and cancer: Epidemiologic links and theoretical biological constructs. Sleep Med Rev 2016; 27:43–55. doi: 10.1016/j.smrv.2015.05.006.

50. Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. Chest 2005; 127(5):1674–9. doi: 10.1378/chest.127.5.1674.

51. Gozal D, Farré R, Nieto FJ. Putative Links Between Sleep Apnea and Cancer: From Hypotheses to Evolving Evidence. CHEST 2015; 148(5):1140–7. doi: 10.1378/chest.15-0634.

52. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. Prog Cardiovasc Dis 2009; 51(5):392–9. doi: 10.1016/j.pcad.2008.10.005.

53. Lévy P, Pépin J-L, Arnaud C, Tamisier R, Borel J-C, Dematteis M et al. Intermittent hypoxia and sleep-disordered breathing: current concepts and perspectives. Eur Respir J 2008; 32(4):1082–95. doi: 10.1183/09031936.00013308.

54. Gallego-Martin T, Farre R, Almendros I, Gonzalez-Obeso E, Obeso A. Chronic intermittent hypoxia mimicking sleep apnoea increases spontaneous tumorigenesis in mice. Eur Respir J 2017; 49(2):1602111. doi: 10.1183/13993003.02111-2016.

55. Almendros I, Montserrat JM, Ramirez J, Torres M, Duran-Cantolla J, Navajas D et al. Intermittent hypoxia enhances cancer progression in a mouse model of sleep apnoea. Eur Respir J 2012; 39(1):215–7. doi: 10.1183/09031936.00185110.

56. Almendros I, Montserrat JM, Torres M, Bonsignore MR, Chimenti L, Navajas D et al. Obesity and intermittent hypoxia increase tumor growth in a mouse model of

sleep apnea. Sleep Medicine 2012; 13(10):1254–60. doi: 10.1016/j.sleep.2012.08.012.

57. Almendros I, Wang Y, Becker L, Lennon FE, Zheng J, Coats BR et al. Intermittent hypoxia-induced changes in tumor-associated macrophages and tumor malignancy in a mouse model of sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2014; 189(5):593–601. doi: 10.1164/rccm.201310-1830OC.

58. Campillo N, Torres M, Vilaseca A, Nonaka PN, Gozal D, Roca-Ferrer J et al. Role of Cyclooxygenase-2 on Intermittent Hypoxia-Induced Lung Tumor Malignancy in a Mouse Model of Sleep Apnea. Sci Rep 2017; 7:44693. doi: 10.1038/srep44693.

59. Perini S, Martinez D, Montanari CC, Fiori CZ. Enhanced expression of melanoma progression markers in mouse model of sleep apnea. Rev Port Pneumol (2006) 2016; 22(4):209–13. doi: 10.1016/j.rppnen.2015.11.004.

60. Almendros I, Khalyfa A, Trzepizur W, Gileles-Hillel A, Huang L, Akbarpour M et al. Tumor Cell Malignant Properties Are Enhanced by Circulating Exosomes in Sleep Apnea. Chest 2016; 150(5):1030–41. doi: 10.1016/j.chest.2016.08.1438.

61. Rofstad EK, Gaustad J-V, Egeland TAM, Mathiesen B, Galappathi K. Tumors exposed to acute cyclic hypoxic stress show enhanced angiogenesis, perfusion and metastatic dissemination. Int J Cancer 2010; 127(7):1535–46. doi: 10.1002/ijc.25176.

62. Eubank T, Sherwani S, Peters S, Gross A, Evans R, Magalang UJ. Intermittent hypoxia augments melanoma tumor metastases in a mouse model of sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 2013; (187):A2302.

63. Li L, Ren F, Qi C, Xu L, Fang Y, Liang M et al. Intermittent hypoxia promotes melanoma lung metastasis via oxidative stress and inflammation responses in a mouse model of obstructive sleep apnea. Respir Res 2018; 19(1):28. doi: 10.1186/s12931-018-0727-x.

64. Hakim F, Wang Y, Zhang SXL, Zheng J, Yolcu ES, Carreras A et al. Fragmented sleep accelerates tumor growth and progression through recruitment of tumor-associated macrophages and TLR4 signaling. Cancer Research 2014; 74(5):1329–37. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-3014.

65. Tan BKJ, Teo YH, Tan NKW, Yap DWT, Sundar R, Lee CH et al. Association of obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia with all-cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Sleep Medicine 2022; 18(5):1427–40. doi: 10.5664/jcsm.9772.

66. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(2):190–4. doi: 10.1164/rccm.201201-0130OC.

67. Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. J Clin Sleep Med 2014; 10(4):355–62. doi: 10.5664/jcsm.3600.

68. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Duran-Cantolla J, La Pena M de, Masdeu MJ, Gonzalez M et al. Obstructive sleep apnea is associated with cancer mortality in younger patients. Sleep Medicine 2014; 15(7):742–8. doi: 10.1016/j.sleep.2014.01.020.

69. Kendzerska T, Gershon AS, Povitz M, Boulos MI, Murray BJ, McIsaac DI et al. Polysomnographic Markers of Obstructive Sleep Apnea Severity and Cancer-related Mortality: A Large Retrospective Multicenter Clinical Cohort Study. Annals of the American Thoracic Society 2022; 19(5):807–18. doi: 10.1513/AnnalsATS.202106-738OC.

70. Gozal D, Ham SA, Mokhlesi B. Sleep Apnea and Cancer: Analysis of a Nationwide Population Sample. Sleep 2016; 39(8):1493–500. doi: 10.5665/sleep.6004.

71. Stadler S, Zimmermann T, Franke F, Rheinberger M, Heid IM, Böger CA et al. Association of sleep-disordered breathing with diabetes-associated kidney disease. Ann Med 2017; 49(6):487–95. doi: 10.1080/07853890.2017.1306100.

72. Dörhöfer L, Lammert A, Krane V, Gorski M, Banas B, Wanner C et al. Study design of DIACORE (DIAbetes COhoRtE) - a cohort study of patients with diabetes mellitus type 2. BMC Med Genet 2013; 14:25. doi: 10.1186/1471-2350-14-25.

73. Lampert T, Kroll LE, Müters S, Stolzenberg H. Messung des sozioökonomischen Status in der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell" (GEDA). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 56(1):131–43. doi: 10.1007/s00103-012-1583-3.

74. Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink™ for the Screening of Sleep Apnea: a Novel and Simple Single-Channel Recording Device. Journal of Clinical Sleep Medicine 2007; 3(4):387–92.

75. Clark AL, Crabbe S, Aziz A, Reddy P, Greenstone M. Use of a screening tool for detection of sleep-disordered breathing. J Laryngol Otol 2009; 123(7):746–9. doi: 10.1017/S0022215109004794.

76. Ng SSS, Chan T-O, To K-W, Ngai J, Tung A, Ko FWS et al. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome. Internal Medicine Journal 2009; 39(11):757–62. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01827.x.

77. Ragette R, Wang Y, Weinreich G, Teschler H. Diagnostic performance of single airflow channel recording (ApneaLink) in home diagnosis of sleep apnea. Sleep Breath 2010; 14(2):109–14. doi: 10.1007/s11325-009-0290-2.

78. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. JACC Heart Fail 2016; 4(2):116–25. doi: 10.1016/j.jchf.2015.09.014.

79. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14(6):540–5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540.

80. ResMed Pty Ltd. ApneaLinkAir Patienteninformationen; 2019 [Stand: 09.06.2022]. Verfügbar unter: https://www.resmed.de/medizinisches-fachpersonal/diagnostik/apnealink-air/.

81. Barnes B, Kraywinkel K, Nowossadeck E, Schönfeld I, Starker A, Wienecke A et al. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016. Berlin; 2016.

82. Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG) und diabetesDE – Deutsche Diabetes-Hilfe. Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2016: Die Bestandsaufnahme. Mainz; 2016.

83. Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine 2015; 16(10):1289–94. doi: 10.1016/j.sleep.2015.04.014.

84. Zhang X-B, Peng L-H, Lyu Z, Jiang X-T, Du Y-P. Obstructive sleep apnoea and the incidence and mortality of cancer: a meta-analysis. Eur J Cancer Care (Engl) 2017; 26(2). doi: 10.1111/ecc.12427.

85. Cheng L, Guo H, Zhang Z, Yao Y, Yao Q. Obstructive sleep apnea and incidence of malignant tumors: a meta-analysis. Sleep Medicine 2021; 84:195–204. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.029.

86. Cheng H, Li D. Investigation into the association between obstructive sleep apnea and incidence of all-type cancers: a systematic review and meta-analysis. Sleep Medicine 2021; 88:274–81. doi: 10.1016/j.sleep.2021.05.031.

87. Cao Y, Ning P, Li Q, Wu S. Cancer and obstructive sleep apnea: An updated meta-analysis. Medicine 2022; 101(10):e28930. doi: 10.1097/MD.0000000000028930.

88. Kendzerska T, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G, Gershon AS. Obstructive sleep apnea and the prevalence and incidence of cancer. CMAJ 2014; 186(13):985–92. doi: 10.1503/cmaj.140238.

89. Brenner R, Kivity S, Peker M, Reinhorn D, Keinan-Boker L, Silverman B et al. Increased risk for cancer in young patients with severe obstructive sleep apnea. Respiration 2018; 97(1):15–23. doi: 10.1159/000486577.

90. Christensen AS, Clark A, Salo P, Nymann P, Lange P, Prescott E et al. Symptoms of Sleep Disordered Breathing and Risk of Cancer: A Prospective Cohort Study. Sleep 2013; 36(10):1429–35. doi: 10.5665/sleep.3030.

91. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, Martinez M, Duran-Cantolla J, La Peña Md, Masdeu MJ et al. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187(1):99–105. doi: 10.1164/rccm.201209-1671OC.

92. Justeau G, Gervès-Pinquié C, Le Vaillant M, Trzepizur W, Meslier N, Goupil F et al. Association Between Nocturnal Hypoxemia and Cancer Incidence in Patients Investigated for OSA: Data From a Large Multicenter French Cohort. Chest 2020; 158(6):2610–20. doi: 10.1016/j.chest.2020.06.055.

93. Kendzerska T, Povitz M, Leung RS, Boulos MI, McIsaac DI, Murray BJ et al. Obstructive Sleep Apnea and Incident Cancer: A Large Retrospective Multicenter Clinical Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2021; 30(2):295–304. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0975.

94. Huang T, Lin BM, Stampfer MJ, Schernhammer ES, Saxena R, Tworoger SS et al. Associations of self-reported obstructive sleep apnea with total and site-specific cancer risk in older women: a prospective study. Sleep 2021; 44(3):zsaa198. doi: 10.1093/sleep/zsaa198.

95. Pataka A, Bonsignore MR, Ryan S, Riha RL, Pepin J-L, Schiza S et al. Cancer prevalence is increased in females with sleep apnoea: data from the ESADA study. Eur Respir J 2019; 53(6). doi: 10.1183/13993003.00091-2019.

96. Shalev V, Chodick G, Heymann AD, Kokia E. Gender differences in healthcare utilization and medical indicators among patients with diabetes. Public Health 2005; 119(1):45–9. doi: 10.1016/j.puhe.2004.03.004.

97. Ladwig KH, Marten-Mittag B, Formanek B, Dammann G. Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the German population. European Journal of Epidemiology 2000; 16(6):511–8. doi: 10.1023/a:1007629920752.

98. Jara SM, Phipps AI, Maynard C, Weaver EM. The Association of Sleep Apnea and Cancer in Veterans. Otolaryngology Head and Neck Surgery (United States) 2020; 162(46):581–8. doi: 10.1177/0194599819900487.

99. Bertram MY, Vos T. Quantifying the duration of pre-diabetes. Aust N Z J Public Health 2010; 34(3):311–4. doi: 10.1111/j.1753-6405.2010.00532.x.

100. Lavie L, Lavie P. Ischemic preconditioning as a possible explanation for the age decline relative mortality in sleep apnea. Medical Hypotheses 2006; 66(6):1069–73. doi: 10.1016/j.mehy.2005.10.033.

101. Steiner S, Schueller PO, Schulze V, Strauer BE. Occurrence of coronary collateral vessels in patients with sleep apnea and total coronary occlusion. Chest 2010; 137(3):516–20. doi: 10.1378/chest.09-1136.

102. Wei L, Han N, Sun S, Ma X, Zhang Y. Sleep-disordered breathing and risk of the breast cancer: A meta-analysis of cohort studies. Int J Clin Pract 2021; 75(11):e14793. doi: 10.1111/ijcp.14793.

103. Yap DWT, Tan NKW, Tan BKJ, Teo YH, Tan VKM, See A et al. The Association of Obstructive Sleep Apnea With Breast Cancer Incidence and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. J Breast Cancer 2022:Epub ahead of print. doi: 10.4048/jbc.2022.25.e11.

104. Gao X-L, Jia Z-M, Zhao F-F, An D-D, Wang B, Cheng E-J et al. Obstructive sleep apnea syndrome and causal relationship with female breast cancer: a mendelian randomization study. Aging (Albany NY) 2020; 12(5):4082–92. doi: 10.18632/aging.102725.

105. Chen J-C, Hwang J-H. Sleep apnea increased incidence of primary central nervous system cancers: a nationwide cohort study. Sleep Medicine 2014; 15(7):749–54. doi: 10.1016/j.sleep.2013.11.782.

106. Seijo LM, Pérez-Warnisher MT, Giraldo-Cadavid LF, Oliveros H, Cabezas E, Troncoso MF et al. Obstructive sleep apnea and nocturnal hypoxemia are associated with an increased risk of lung cancer. Sleep Medicine 2019; 63:41–5. doi: 10.1016/j.sleep.2019.05.011.

107. Choi JH, Lee JY, Lim YC, Kim JK, Do Han K, Cho JH. Association between obstructive sleep apnea and thyroid cancer incidence: a national health insurance data study. Eur Arch Otorhinolaryngol 2021; 278(11):4569–74. doi: 10.1007/s00405-021-06896-1.

108. Fang H-F, Miao N-F, Chen C-D, Sithole T, Chung M-H. Risk of Cancer in Patients with Insomnia, Parasomnia, and Obstructive Sleep Apnea: A Nationwide Nested Case-Control Study. J Cancer 2015; 6(11):1140–7. doi: 10.7150/jca.12490.

109. Sillah A, Watson NF, Schwartz SM, Gozal D, Phipps AI. Sleep apnea and subsequent cancer incidence. Cancer Causes Control 2018; 29(10):987–94. doi: 10.1007/s10552-018-1073-5.

110. Bedogni B, Welford SM, Cassarino DS, Nickoloff BJ, Giaccia AJ, Powell MB. The hypoxic microenvironment of the skin contributes to Akt-mediated melanocyte transformation. Cancer Cell 2005; 8(6):443–54. doi: 10.1016/j.ccr.2005.11.005.

111. Tan NKW, Yap DWT, Tan BKJ, Teo YH, Tan EKH, Chan JY et al. The association of obstructive sleep apnea with melanoma incidence and mortality: a meta-analysis of 5,276,451 patients. Sleep Medicine 2021; 88:213–20. doi: 10.1016/j.sleep.2021.10.027.

112. Gharib SA, Seiger AN, Hayes AL, Mehra R, Patel SR. Treatment of obstructive sleep apnea alters cancer-associated transcriptional signatures in circulating leukocytes. Sleep 2014; 37(4):709-14, 714A-714T. doi: 10.5665/sleep.3574.

113. Weaver TE, Mancini C, Maislin G, Cater J, Staley B, Landis JR et al. Continuous positive airway pressure treatment of sleepy patients with milder obstructive sleep apnea: results of the CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP) randomized clinical trial. Am J Respir Crit Care Med 2012; 186(7):677–83. doi: 10.1164/rccm.201202-0200OC.

9. Danksagung

Zuallererst danke ich meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. Michael Arzt für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung, fachlichen Ratschläge, stetige Motivation und geduldige Unterstützung über die gesamte Zeit der Promotion. Herrn PD Dr. Stefan Stadler möchte ich für die großartige Betreuung und Unterstützung und all die aufgewendete Zeit für die vielen Treffen und Telefonate danken. Beide unterstützten mich auch mit großem zeitlichem und fachlichem Aufwand bei den beiden Veröffentlichungen im Zusammenhang mit dieser Arbeit. Vielen Dank!
Ebenso möchte ich Prof. Dr. Lars Meier als Leiter der Klinik für Innere Medizin II danken.

Ein besonderer Dank gilt allen Studienteilnehmern, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben. Außerdem danke ich dem DIACORE-Studienteam, das mich bei der Anforderung fehlender Arztbriefe tatkräftig unterstützte und der Studienärztin Frau Dr. Bettina Jung, die mir bei der Erfassung der Tumordaten aus der DIACORE-Datenbank half.

Besonders angenehm war auch die Zusammenarbeit mit den Doktorandinnen Louisa und Verena, die durch die gegenseitige Hilfe und Motivation zu dieser Arbeit beitrugen. Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden sowie meinem Freund Tassilo danken, die mich über all die Zeit stets unterstützten und motivierten.

10. Erklärung

Ich, Sarah M. Driendl, geboren am 06.09.1995 in Friedberg, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

_____ _____

Ort, Datum Unterschrift