

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik V
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor Prof. Dr. Jürgen Behr

EINFLUSS HYPOBARER HYPOXIE (HÖHENAUFENTHALT) AUF DIE NÄCHTLICHE
ATEMREGULATION BEI PATIENTEN MIT NÄCHTLICHER OBSTRUKTIVER
SCHLAFAPNOE UND VERÄNDERUNGEN DURCH INTERMITTIERENDE
SAUERSTOFFAPPLIKATION

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Georg Franz - Xaver Landendinger
AUS VILSBIBURG
2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Rudolf Maria Huber
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. Dr. Berend Feddersen Prof. Dr. Dr. Angela Schuh
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD. Dr. med. Rainald Fischer
Dekan:	Prof. Dr. med. Dr.h.c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	27.02.2014

MEINEN ELTERN

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Stand der Forschung	2
2.1. Schlafbezogene Atemstörungen	2
2.1.1. Diagnostik	2
2.1.2. Obstruktive Schlafapnoe	3
2.1.3. Zentrale Schlafapnoe	5
2.1.4. Gemischte Schlafapnoe	8
2.1.5. Therapie der schlafbezogenen Atemstörungen	8
2.2. Physiologische Veränderungen unter hypobarer Hypoxie (Höhenaufenthalt)	10
2.2.1. Druckverhältnisse in Höhe	10
2.2.2. Physiologische Veränderungen bei Höhenaufenthalt	11
3. Fragestellung	15
4. Methoden und Material	16
4.1. Studiendesign	16
4.2. Probandenkollektiv	16
4.2.1. Einschlusskriterien	16
4.2.2. Ausschlusskriterien	17
4.3. Anamnese und Voruntersuchungen	18
4.3.1. Anamnese und Fragebogen	19
4.3.2. Körperliche Untersuchung	19
4.3.3. Lungenfunktionsmessung	19
4.3.4. Hypoxic Ventilatory Response	19
4.4. Polysomnographie	20
4.4.1. Allgemein	20
4.4.2. Besonderheiten auf dem Schneefernerhaus	22
4.4.3. Auswertung	24
4.5. Intermittierende Sauerstoffapplikation	25

4.6. Interkostal-EMG	25
4.6.1. Klebetechnik	26
4.6.2. Auswertung	27
4.7. Ergänzende Messungen	27
4.7.1. Lungenfunktionsmessung	27
4.7.2. Fragebögen	27
4.8. Statistische Methoden	28
5. Ergebnisse	29
5.1. Anthropometrische Daten	29
5.2. Schlafdaten aus der Talmessung	31
5.3. Hinweise für Höhenkrankheit	31
5.4. Lungenfunktionsmessung	32
5.5. Unterscheidbarkeit respiratorischer Ereignisse per EMG-Signal	33
5.6. Veränderungen des Schlafes am Berg	33
5.6.1. Veränderungen der Schlafqualität	33
5.6.2. Nächtliche Atemstörungen	35
5.6.3. Berücksichtigung von Schlafdaten einer Vorstudie	37
5.7. Vergleich der Phasen mit und ohne Sauerstoffapplikation	39
5.8. Auswirkungen der O ₂ -Applikation auf die gesamte Messnacht	42
5.8.1. Vergleich der Ausgangsnacht mit der gesamten O ₂ -Nacht	42
5.8.2. Vergleich des Talschlafes mit der Bergnacht unter O ₂ -Applikation	43
5.9. Phasen ohne Sauerstoffgabe in der Sauerstoffnacht	45
5.10. Vergleich nach Ätiologie	45
6. Diskussion	49
6.1. Methodik	49
6.1.1. Auswahl des Probandenkollektivs	49
6.1.2. Anamnesegespräch und Voruntersuchung	49
6.1.3. Polysomnographie	50
6.1.4. Unterscheidung von CSA und OSA mittels interkostalem EMG	51
6.1.5. Kapilläre Sauerstoffsättigung und Herzfrequenzmessung	52
6.1.6. Lake Louise Acute Mountain Sickness Score	52
6.1.7. Probandensicherheit	53

6.1.8. Auswertung der Schlafdaten	53
6.1.9. Fragebögen und Epworth Sleepiness Scale	53
6.1.10. Intermittierende Sauerstoffapplikation	54
6.2. Fehlende Hinweise für Höhenkrankheit	54
6.3. Lungenfunktionsparameter	55
6.4. Schlafveränderungen am Berg	56
6.4.1. Schlafqualität in der Höhe	56
6.4.2. Nächtliche Atemstörungen	58
6.4.3. Erhöhung des Raumsauerstoffgehalts	62
6.5. Ausblick	67
Abbildungsverzeichnis	68
Tabellenverzeichnis	69
Literaturverzeichnis	70
Anhang	84
A. Fragebogen und Untersuchungsprotokoll	84
B. Patientenflyer	93
C. Studienprotokoll	94
D. Beispiel eines Zeitplans einer Messeinheit am Schneefernerhaus	100
Danksagung	101

1. Einleitung

Mit den seit einigen Jahrzehnten immer weiter anwachsenden Touristenströmen kommen auch vermehrt jene Personen in alpine Lagen, die in ihrer körperlichen Integrität durch Erkrankungen oder Behinderungen eingeschränkt sind. In der medizinischen Fachliteratur liegen bislang aber hauptsächlich Berichte über physiologische und auch pathologische Veränderungen bei gesunden und körperlich fitten Probanden vor. Aus vielen Studien wissen wir, dass der Schlaf auch bei Gesunden unter Höhenexposition in seiner Qualität eingeschränkt und die nächtliche Erholung nicht mit der in Tallagen vergleichbar ist. Dies mag zum einen an widrigen Umständen des Nachtlagers wie Kälte und Lärm in einem vom Sturm umwehten Zelt sowie psychischen Beeinträchtigungen liegen, ist aber teilweise z.B. auch im Hotelzimmer in größeren Höhen zu beobachten.

Menschen, die unter einer nächtlichen obstruktiven Atemstörung leiden, werden meist mit einem CPAP-Gerät therapiert. Leider wurden diese Geräte nicht in Höhenlagen getestet, so dass der Therapieerfolg bei Aufenthalt in Höhe nicht klar ist.

Die Unterscheidung zentraler von obstruktiven Atemstörungen, erfolgt lege artis mit einer Ösophagusdruckmessung. Da dieser Messmethode die meisten Patienten und Ärzte trotz erwiesenermaßen nur leicht verminderter Schlafqualität skeptisch gegenüber stehen, versuchen wir die Differenzierung mittels Messung der interkostalen Muskelaktivität per EMG weiter zu etablieren. Durch Sauerstoffgabe kann bei Patienten mit vornehmlich zentral bedingten Atempausen ein Sistieren der Apnoen teilweise erreicht werden. Ebenso kann in Höhenlagen bei gesunden Probanden die Beeinträchtigung des nächtlichen Schlafes durch kontinuierliche Sauerstoffgabe vermindert werden. In unserer Messreihe soll nun der Einfluß intermittierender Sauerstoffapplikation auf die Atemregulation bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe untersucht werden.

2. Stand der Forschung

2.1. Schlafbezogene Atemstörungen

Die schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS) werden nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin in Störungen mit (sog. obstruktive Ereignisse) und Störungen ohne (sog. zentrale Ereignisse) pharyngealer Obstruktion eingeteilt. Es existieren auch Apnoen, die aus einer Kombination aus beiden Störungen resultieren (sog. gemischte Apnoen).

2.1.1. Diagnostik

Eine große Anzahl verschiedenster Symptome können den Hinweis auf eine nächtliche Atemstörung geben. Lautes und unregelmäßiges Schnarchen mit Atemstillständen und übermäßige Tagesmüdigkeit sind obligate Symptome der obstruktiven Schlafapnoe (bei zentralen Atemstörungen fehlt das Schnarchen meist). In vielen Fällen kann auch der Bettpartner wertvolle anamnestische Hinweise zum Schlafverhalten des Patienten geben. Weitere vielfältige Symptome wie intellektuelle Leistungsminderung, Veränderungen der Persönlichkeit, depressive Verstimmungen, morgendliche Kopfschmerzen und auch Potenzstörungen treten fakultativ auf. [2], [43]

Auffällige Werte bei ersten orientierenden Messungen der nächtlichen Sauerstoffsättigungen oder in der ambulanten Schlaflatenzmessung fordern eine weiterreichende Diagnostik: Die Diagnose einer nächtlichen Atemstörung kann nur mit Hilfe einer Polysomnographie erfolgen. Dabei werden neben EEG-Ableitungen und EOG-Ableitung, Muskulus Mentalis- und Muskulus Tibialis anterior-EMG, eine EKG-Ableitung, Messungen des Luftflusses an Mund und Nase, eine Ösophagusdrucksonde, Ableitungen der Thorax- und Abdomenbewegung, eine Pulsoxymetrie sowie eine CO₂-Messung und eine Anzeige der Körperposition als Standard gefordert. [35]

2.1.2. Obstruktive Schlafapnoe

Definition

Die obstruktive Schlafapnoe ist durch eine Obstruktion der oberen Atemwege gekennzeichnet. Man unterscheidet das primäre Schnarchen ohne Tagesmüdigkeit und das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS). Beim OSAS treten pro Stunde Schlaf mindestens 5 Obstruktionen des Rachens auf, die von einer Apnoe, Hypopnoe und/oder einer Weckreaktion (Arousal) gefolgt sind. Außerdem leiden die betroffenen Patienten unter Tagesmüdigkeit. Man unterscheidet auch das Upper Airway Resistance Syndrom (UARS, Synonym: Schwerer Schnarcher), bei dem die oberen Atemwege im Tiefschlaf verengt sind, aber maximal fünf Apnoen pro Stunde auftreten. Meist kommt es zu lautem Schnarchen und zu Störungen in der Schlafarchitektur durch Weckreaktionen. Symptome wie Tagesmüdigkeit oder das erhöhte Risiko für Hypertonie ähneln dabei dem OSAS. [38], [24]

Epidemiologie

Die Häufigkeit der OSAS wird in der Altersgruppe von 30 bis 60 Jahren mit 4% bei den Männern und mit 2% bei den Frauen angegeben. Zunehmendes Alter, Fettleibigkeit und Schnarchen erhöhen das Risiko für die Entwicklung eines OSAS zusätzlich. [130] Young et al schätzen, dass etwa 93% aller Frauen und 82% aller Männer mit moderater bis schwerer OSAS klinisch aber nicht diagnostiziert werden. [129] Mit zunehmender Fettleibigkeit in der Bevölkerung wird auch die Prävalenz des OSAS weiter ansteigen. [99] Schlafapnoesyndrome mit Obstruktion der oberen Atemwege machen über 90% aller Schlafapnoesyndrome aus. [43]

Ätiologie und Pathophysiologie

Ein Tonusverlust der Pharynxmuskulatur im Schlaf führt zu einem Kollaps der Schlundmuskulatur (Oro-/Nasopharynx). Die Atemmuskulatur hingegen bleibt aktiv und Atembewegungen bleiben erhalten. Erkrankungen des Oro- und Nasopharynx wie Tonsillenhypertrophie, Nasenpolypen, Nasenseptumdeviation oder Retrognathie können durch eine Einengung des Lumens des Rachenraumes die Entwicklung eines OSAS begünstigen. [34], [36] Durch den Kollaps der oberen Atemwege kommt es zu einem Sistieren des Luftflusses (Apnoe) mit nachfolgender Bradykardie und Senkung des Sauerstoffpartialdrucks

bei Steigerung des CO₂-Gehalts des Blutes. Dies wiederum stimuliert das Atemzentrum und führt so zu verstärkter Atemarbeit, was wiederum eine Weckreaktion (Arousal) bedingt. Dadurch wird der Tonus der pharyngealen Muskulatur wieder groß genug, um die Atemwege zu öffnen und es kommt zur reaktiven Hyperventilation und Tachykardie.

Komplikationen und Komorbiditäten

Durch die nächtlichen Hypoxien kommt es zu bradykarden Herzrhythmusstörungen, die apnoeassoziiert ist: Während der Apnoe kommt es zu einer Sinusbradykardie und mit Beginn der Weckreaktion folgt wieder eine Erhöhung der Herzfrequenz. Die häufigste Komorbidität des OSAS ist die Fettleibigkeit. Über 80% aller Schlafapnoepatienten sind adipös. [43] Shelton et al konnten in einer Studie bei OSAS-Patienten mittels Magnetresonanztomographie eine Korrelation des Fettvolumen im Rachenbereich mit dem AHI ($r = 0.59$, $p < 0.001$) nachweisen. Eine Gewichtsabnahme mit Abnahme des pharyngealen Fettvolumens führte zu einer Abnahme des AHI. [100] Eine weitere sehr häufige Begleiterkrankung ist die arterielle Hypertonie. Es kommt zu gehäuftem Auftreten und zur Verschlimmerung vorbestehender Hypertonien. [16], [85] Oftmals fehlt die nächtliche Absenkung des Blutdrucks. [30], [73] Eine vorbestehende Herzinsuffizienz kann durch ein OSAS aggraviert werden und man findet ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte und apoplektische Insulte. [80], [99], [127] Auch respiratorische Erkrankungen wie respiratorische Globalinsuffizienz, Cor pulmonale durch die pulmonale Hypertonie sowie Polyglobulien werden häufig beobachtet. [10] Ein Übersicht, wie ein OSAS weitere Erkrankungen bedingen kann, gibt Abbildung 2.1.

Die vermehrte Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung bis hin zu vermehrten Unachtsamkeiten im Straßenverkehr mit nachfolgenden Unfällen wegen Sekundenschlafs am Steuer erhöhen das Unfallrisiko für Schlafapnoepatienten. [25] In einer Studie von Masa et al konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem AHI von mindestens 15/h ein sechsfach erhöhtes Risiko für schwere Autounfälle haben. [71] Die Patienten fühlen sich auch subjektiv stark durch ihre Erkrankung beeinträchtigt. Randerath et al fanden in einer Gruppe von 352 Patienten mit OSAS vielfältige Auswirkungen auf das Befinden. So wurde vermehrt über Tagesmüdigkeit, über verminderte körperliche Leistungsfähigkeit oder - wie schon oben erwähnt - über gehäufte Einschlafattacken berichtet. [88] Insgesamt ergibt sich bei einem AHI $> 20/h$ unbehandelt eine Achtjahresmortalitätsrate bis 40%. [41] Dies ist vor allem auf vermehrte Unfälle, Herzinfarkte und Apoplexe

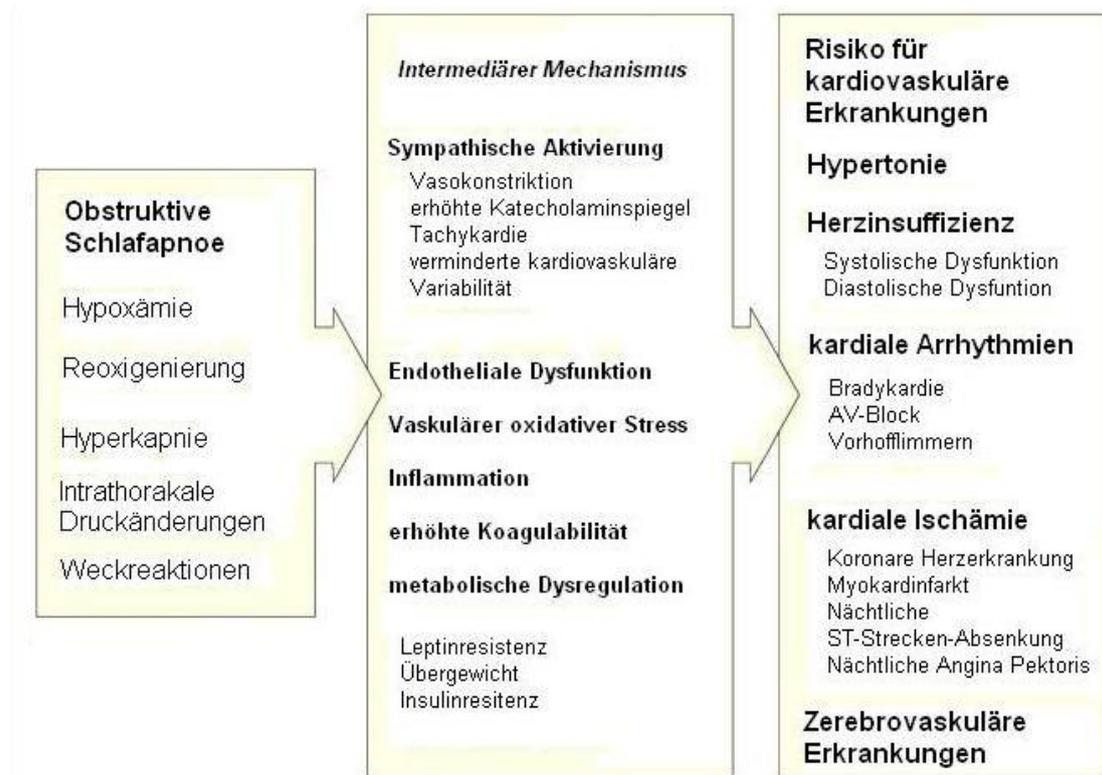


Abbildung 2.1.: Beziehung des OSAS zu kardiovaskulären Erkrankungen; modifiziert nach Shamsuzzaman [99].

zurückzuführen.

2.1.3. Zentrale Schlafapnoe

Definition

Die nicht mit pharyngealer Obstruktion assoziierten Schlafstörungen werden in Schlaf-Hypoventilationssyndrome mit Störungen der Atemregulation und/oder mit Atmungsmuskelinsuffizienz und in das zentrale Schlafapnoe-Hypopnoesyndrom (ZSAS) unterteilt. Hier unterbleibt also die Aktivierung der Atemmuskulatur durch zentrale Strukturen, genauer durch das Atemzentrum in der Medulla oblongata. Folglich fehlt auch eine Bewegung der thorakalen und abdominalen Atemmuskulatur. [108], [22]

Epidemiologie

Nur ein Anteil von weniger als 10% aller Patienten, die sich in der schlafmedizinischen Ambulanz vorstellen, entfällt auf Schlafapnoesynndrome mit überwiegend zentraler Störung. [69] Allerdings ist die genaue Prävalenz des ZSAS unklar, da keine umfassenden Querschnittstudien publiziert wurden.

Ätiologie und Pathophysiologie

Bei zentralen Schlafapnoen fehlt ein suffizienter zentraler Atemantrieb und thorakale wie abdominale Atembewegungen bleiben vollständig aus. Mehrere Erkrankungen können zu zentralen Apnoen oder Hypopnoen führen (s.u.). Dabei kann das Atemzentrum in der Medulla oblongata permanent oder funktionell gestört, sowie durch fehlerhafte Afferenzen von den Chemorezeptoren des Glomus caroticum „gestört“ sein. Eine Okklusion der oberen Atemwege findet sich beim reinen zentralen Schlafapnoesyndrom nicht. Eine fast physiologische Form der zentralen Apnoe tritt bei (gesunden) Menschen auf, die sich in großen Höhen aufhalten. [122] Bereits 1898 hatte Mosso in seinem Werk „Life of Man on the High Alps“ periodische Atemmuster bei Menschen in Höhenlage beschrieben. [74] Hier kommt es infolge von Hypoxie zu einer Hyperventilation mit konsekutiver Hypokapnie. Durch den niedrigen CO_2 -Partialdruck fehlt nun der Atemstimulus und die Atembewegungen flachen eventuell bis zur Apnoe ab. Dann steigt das CO_2 wieder an und eine kompensatorische Hyperventilation folgt. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz kommt es durch eine vagale Malinformation sowie zentrale und periphere Signale der Chemorezeptoren zu einer Hyperventilation, die über den oben erwähnten Mechanismus und durch zyklische Wiederholungen zur sogenannten periodischen Atmung führt. [8] Tkacova et al fanden bei Patienten mit Herzinsuffizienz einen Wechsel von obstruktiven zu zentralen Ereignissen im Verlauf der Messnacht. [115] Die Dauer der Antwort auf eine Atemstörung führt nach White zu einer erneuten Atemstörung. Wenn die Atemstörung bereits einsetzt, wenn die Antwort auf die vorausgegangene Störung noch nicht abgeschlossen ist, kann keine zyklische Atemstörung entstehen. Es ist also eine Phasenverschiebung von 180 Grad notwendig, damit eine Periodizität entsteht. [124], Grafik 2.2. Weitere Erläuterungen zum „Loop Gain“ finden sich auch unter 2.2.2.

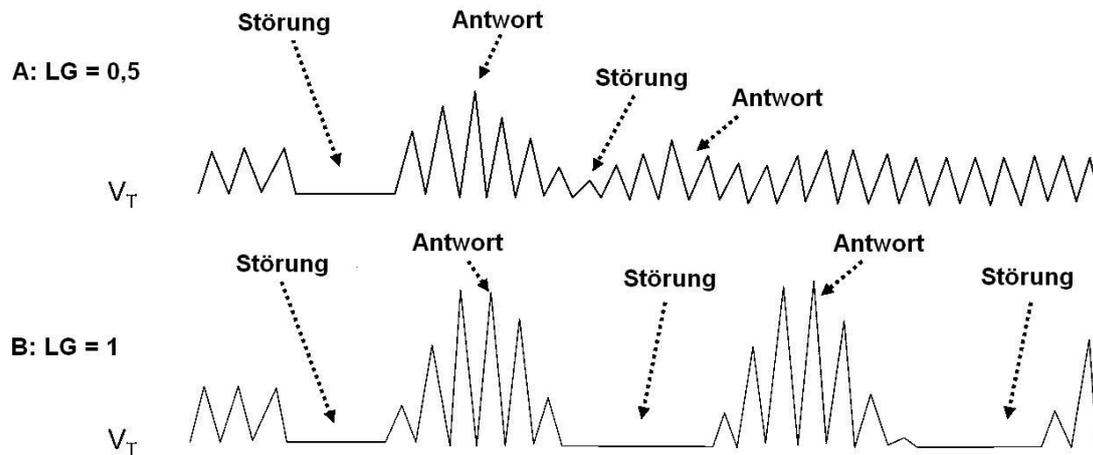


Abbildung 2.2.: Loop Gain (LG), modifiziert nach White [124]

Komplikationen und Komorbiditäten

Etwa die Hälfte aller Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium III¹ hat eine schlafbezogene Atemstörung, etwa 80% davon ein überwiegend zentrales Schlafapnoesyndrom, teilweise mit periodischer Atmung. [47] Dabei kommt zu einem spindelförmigen Wechsel von Hypopnoen, Apnoen und reaktiver Hyperventilation. Man spricht auch von „Cheyne-Stokes-Atmung“. [20] Die ständigen Arousals infolge von Apnoen induzieren einen erhöhten Sympathikotonus, was wiederum zu einer klinischen Verschlechterung der Herzinsuffizienz führt. [70] In diesem Fall sollte die zentrale Schlafapnoe also behandelt werden, um das Risiko für eine tranplantationspflichtige Herzinsuffizienz zu senken, da die Sterblichkeit höher ist, als bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz ohne zentrale Schlafapnoe. [59], [104] Manche Autoren führen die erhöhte Mortalität jedoch auf einen größeren Schweregrad der Herzinsuffizienz mit konsekutiv schwerer zentraler Schlafapnoe zurück. [40]

Patienten, die bereits am Tag sekundäre alveoläre Hypoventilationen z.B. bei chronischen Lungenerkrankungen, sowie bei neuromuskulären und skeletalen Erkrankungen entwickeln, haben oft auch nachts zentrale Apnoen. [69] Im klinischen Alltag beobachtet man zentrale Atemstörungen infolge von Intoxikationen oder Überdosierungen z.B. von Opioiden, iatrogen beim relaxierten Patienten in Narkose oder als Begleiterkrankung bei

¹Einteilung der Herzinsuffizienz nach der New York Heart Association (NYHA); eine genaue Einteilung findet sich beispielsweise bei Hunt et al. [46]

verschiedenen neurologischen Erkrankungen (z.B. relativ häufig bei zerebralen Insulten). [77]

2.1.4. Gemischte Schlafapnoe

Zusätzlich zu obstruktiven und zentralen Schlafapnoen werden häufig gemischte Apnoen beobachtet. Diese beginnen meist mit einer zentralen Komponente und gehen dann in eine obstruktive Phase über, in der schon Atembewegungen, aber noch kein Luftfluß nachgewiesen werden kann.

2.1.5. Therapie der schlafbezogenen Atemstörungen

Therapie des OSAS

Als erste Therapieoption des OSAS gilt die Behandlung präexistenter Risikofaktoren. Einer Gewichtsabnahme kommt vor allem bei sehr adipösen Patienten eine große Rolle zu, aber auch bei nur leicht adipösen Patienten konnte eine Besserung der Symptome nachgewiesen werden. [87], [9] So konnten Pasquali et al in einer heterogenen Gruppe von adipösen Patienten (BMI zwischen 26,6 und 61,0 kg/m²) bei einer Gewichtsabnahme von 18,5 ± 14,7 kg den Apnoe-/Hypopnoeindex auf die Hälfte (von 66,5 ± 23,0/h auf 33,0 ± 26,2/h (p < 0.0001) reduzieren. [82]. Allerdings sollte der Therapieerfolg auch im längeren Intervall kontrolliert werden, da es mit erneuter Gewichtszunahme wieder zu einer Aggravation der Schlafapnoe kommt. [94] Auch kann eine chirurgische Gewichtsreduktion entgegen weit verbreiteter Meinung zwar den Apnoe-Hypopnoe-Index bei primär übergewichtigen OSAS-Patienten reduzieren, meist bleibt jedoch ein obstruktives Schlafapnoesyndrom bestehen. [60]

Ein HNO-Arzt kann eventuelle Atemhindernisse der Nasopharyngealregion aufspüren und beseitigen. Ein weitere Besserung der OSAS kann durch verbesserte Schlafhygiene erreicht werden: So sollen schwere Mahlzeiten und anstrengende Tätigkeiten vor dem zu Bett gehen vermieden werden und ein regelmäßiger Schlafrythmus mit ausreichenden Schlafphasen eingehalten werden. [9] Außerdem sollte darauf geachtet werden, dass vor allem in Seiten- und nicht in Rückenlage geschlafen wird, v.a. wenn obstruktive Ereignisse hauptsächlich in Rückenlage auftreten. [49] Da Alkohol und andere zentral wirksame Substanzen und bestimmte Medikamente (z.B. Sedativa) ein OSAS begünstigen oder verstärken können, sollte auf eine Einnahme verzichtet werden. [106]

Da sich bei vielen Patienten leider Lebensstilinterventionen wie oben beschrieben oft nur schwer dauerhaft umzusetzen lassen, wird bei moderater oder schwerer obstruktiver Schlafapnoe die von Sullivan 1981 erstbeschriebene Methode des „nasal continuous positive airway pressure“ (nCPAP) empfohlen. [112], [63] Durch einen Überdruck von 3 bis 20 mbar bei Inspiration und Expiration kann eine pneumatische Schienung der oberen Atemwege und eine Reduktion von obstruktiven Ereignissen erreicht werden. Der individuelle Druck muss polysomnographisch kontrolliert ermittelt werden. Regelmäßige polysomnographische Kontrollen sollten selbstverständlich sein. Bei konsequenter nCPAP-Therapie wird das erhöhte Mortalitätsrisiko der unbehandelten Patienten auf die Altersnorm gesenkt. [41], [98]

Bei leichten Formen des OSAS oder bei Patienten, die eine nCPAP-Behandlung nicht tolerieren, kann ein „mandibular advanced device“ versucht werden, das ein Zurücksinken des Unterkiefers verhindern und damit das Lumen im Rachenraum vergrößern kann. [61] Nur selten wird eine chirurgische Intervention notwendig. Diese kann beispielsweise bei nasaler Obstruktion erfolgversprechend sein. Eine generelle Indikation zu chirurgischer Intervention kann nicht gestellt werden, da aussagekräftige Studien zu deren Wirksamkeit ausstehen. Bei ausgewählten Patientenkollektiven kann jedoch ein Vorteil nachgewiesen werden. [62], [15]

Es existieren viele weitere Therapieansätze, auf die hier nicht eingegangen wird.

Therapie des ZSAS

Für die Behandlung der Cheyne-Stokes-Atmung ist die nCPAP-Therapie nicht ausreichend. Hierfür kommt ein neues Beatmungsverfahren zur Anwendung, die antizyklisch modulierte Ventilation mit dem AutoSetCS-Gerät, welches das bis dato eingesetzte BiPAP-Verfahren für diese Form der Atemregulationsstörung weitestgehend abgelöst hat. Auch für die Therapie der gemischten Schlafapnoe ist diese Ventilationsform geeignet. AutoSetCS® ist ein System, welches den notwendigen Druck von Atemzug zu Atemzug automatisch reguliert und zur Stabilisierung der Atmung eine variierende Druckunterstützung bereitstellt. Die Applikation des Beatmungsdrucks erfolgt ebenso wie bei nCPAP über ein Maskensystem. Auch für die AutoSetCS-Behandlung sind keine gravierenden Nebenwirkungen bekannt. Die Begleiterscheinungen, die mit dem Gebrauch der Maske verbunden sind, entsprechen denen der nCPAP-Therapie. Alternativ oder begleitend zur AutoSetCS-Therapie kann bei der Behandlung der Cheyne-Stokes-Atmung auch eine

nächtliche nasale Sauerstoffgabe zur Anwendung kommen. [126], [29]

Azetazolamid wird vor allem in der Prävention höhenbedingter zentraler Apnoen eingesetzt und kann bei abendlicher Einmalgabe durch seine atemstimulierende und mild diuretische Wirkung die nächtliche Sauerstoffsättigung und die Müdigkeitssymptome am Tag signifikant verbessern. [28] Auch bei der Herzinsuffizienz wurde eine Besserung der Symptome durch diese Substanz beschrieben. [48]

Temazepam zeigte am Basecamp des Mount Everest (5300 m ü NN) im Rahmen der British Mount Everest Medical Expedition eine Verringerung der Entsättigungen und somit eine Verbesserung der Schlafqualität. Die Autoren führen dies auf einen Rückgang periodischer Atmung zurück. [21]

2.2. Physiologische Veränderungen unter hypobarer Hypoxie (Höhenaufenthalt)

2.2.1. Druckverhältnisse in Höhe

Mit zunehmender Höhe verringert sich der Luftdruck. Auf Meereshöhe beträgt dieser unter Standardbedingungen 760 mmHg. Außerdem fallen mit steigender Höhe auch Temperatur und Luftfeuchtigkeit. Bis zu einer Höhe von ca. 11 km ü NN kann mit einer Temperaturabnahme um $6,5^{\circ}\text{C}$ pro km gerechnet werden. Damit ergibt sich eine Abnahme von 1°C pro ca. 150 m Höhenunterschied. Mit der Temperatur sinkt auch die Luftfeuchtigkeit, da wärmere Gase mit mehr Wasserdampf aufgesättigt werden können. Für eine Höhe von ca. 2650 m ü NN ergibt sich ein Barometerdruck von ca. 550 mmHg.

Bei der Einatmung wird das eingeatmete Gas auf 37°C erwärmt und mit Wasserdampf aufgesättigt. Dieser Wasserdruck beträgt (bei 37°C unabhängig von der Höhe) 47 mmHg. Da aber der inspiratorische Sauerstoffpartialdruck (p_{IO_2}) ein konstanter Anteil (nämlich 20,94%) des atmosphärischen Drucks (p_{a}) abzüglich des Wasserdrucks ist, ergibt sich für p_{IO_2} etwa:

$$p_{\text{IO}_2} = 0,2094 \times (p_{\text{a}} - 47 \text{ mm Hg}) \quad [123]$$

Für die Höhe von 520 m ü NN (München) ist also etwa $p_{\text{IO}_2} = 137 \text{ mmHg}$ und für 2650 m ü NN (Schneefernerhaus) etwa $p_{\text{IO}_2} = 105 \text{ mmHg}$.²

²gerundete Werte bei Luftdruck München $p_{\text{a}} = 700 \text{ mmHg}$ und Luftdruck Schneefernerhaus $p_{\text{a}} = 550 \text{ mmHg}$

2.2.2. Physiologische Veränderungen bei Höhengaufenthalt

Definition Höhe

Leider existiert keine einheitliche wissenschaftliche Definition des Begriffs Höhe. Ich verwende im vorliegenden Manuskript die Definition von Pollard und Murdoch, die Lagen über 2500 m ü NN als Höhe bezeichnen. Bereits ab mittleren Höhen von 1500 bis 2500 ü NN kommt es zu physiologischen Reaktionen auf die hypobare Hypoxie sowie vereinzelt zu Symptomen der Höhenkrankheit. Bei raschem Aufstieg in Höhen im Bereich von 2500 bis 3500 m ü NN treten Symptome der Höhenkrankheit gehäuft auf. Da die Daten dieser Studie in einer Höhenlage von 2650 m ü NN erhoben wurden, wird hier auf sehr große (3500 bis 5800 m ü NN) und extreme Höhen (> 5800 m ü NN) nicht näher eingegangen. [86]

Akklimatisation und Trainingseffekt

Durch den verminderten inspiratorischen Sauerstoffpartialdruck ist der Körper gezwungen, einige Parameter, die die Atmung sowie das Herz-Kreislaufsystem betreffen, zu verändern. Dadurch akklimatisiert sich der Körper und kann die Leistungsfähigkeit trotz verminderten Sauerstoffangebots aufrechterhalten oder zumindest nur leicht eingeschränkt erhalten. Dieser Prozess der Akklimatisation beginnt sofort nach Einsetzen der Hypoxie und dauert bis zu mehrere Monate an. Außerdem konnte gezeigt werden, dass ethnische Gruppen, die in höheren Lagen wie z.B. im Himalaya oder in den Anden leben, sich durch evolutionäre Selektion weiter an die Höhe anpassen. Dieser Vorgang wird Adaptation genannt und stellt sich im Lauf von Jahrzehnten und Generationen ein.

Kurzfristig wird durch vermehrte Atmung, erhöhte Herzfrequenz sowie die sogenannte Höhendiuress die Sauerstoffversorgung des Gewebes sichergestellt. Erst im Lauf einiger Tage werden durch vermehrte Erythropoetinausschüttung in der Niere mehr Erythrozyten gebildet, so dass pro Milliliter Blut mehr Sauerstoffträger zur Verfügung stehen und mehr Sauerstoff zu den Zellen transportiert werden kann. Für weitere Effekte, die zu verbesserter Akklimatisation führen, wird der geneigte Leser auf weiterführende Literatur verwiesen (z.B. High Altitude Medicine and Physiology von John B. West et al [123]).

Leistungsfähigkeit am Tag

Atmung und Lunge Einer der wichtigsten Mechanismen der Anpassung an die Höhe betrifft die Ventilation. Über eine Steigerung der Atemfrequenz und des Atemzugvolumens (ab einer Höhe von ca. 1500 m ü NN) kann der Organismus seine Sauerstoffversorgung aufrechterhalten. Durch die vermehrte Ventilation kommt es zu Hypokapnie und einer respiratorischen Alkalose, die im Lauf der Akklimatisation renal durch die vermehrte Ausscheidung von Bikarbonat kompensiert wird. [86] Die Wichtigkeit der respiratorischen Anpassung unterstreicht die Tatsache, dass vor allem Patienten mit Lungenerkrankungen wie COPD oder pulmonaler Hypertension größere Schwierigkeiten in moderaten Höhen haben, als beispielsweise Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung. [26] Die wichtigste pathologische Veränderung des Atemsystems, die durch Höheneinfluß eintreten kann, ist das Höhenlungenödem. Dieses tritt bevorzugt nach raschen Aufstieg in Höhen über 4000 m ü NN auf. Unter 3000 m ü NN tritt es fast nur bei Patienten mit teils unerkannten Erkrankungen des Kreislaufsystems auf. [97]

Herz-Kreislaufsystem Auch das Herz-Kreislaufzentrum passt sich den veränderten Anforderungen der Umwelt in Höhe auf den Organismus an. Die Herzfrequenz wird bei körperlicher Aktivität und in Ruhe erhöht. Über eine vermehrte Diurese wird der flüssige Anteil des Blutes verringert und somit der relative Anteil an korpuskulären Bestandteilen erhöht. Somit stehen pro ml Blut mehr Erythrozyten zur Verfügung ohne primär die absolute Anzahl zu verändern. Erst im Verlauf einiger Tage stehen durch die gesteigerte Erythropoese absolut mehr Erythrozyten im Kreislauf zur Verfügung. Somit wirkt bei kurzen Höhenaufenthalten nur die Diurese, nicht aber die Erythropoese hämatokritsteigernd. [86]

Kognitive Veränderungen Die kognitiven Leistungen werden (beim unklimatisiertem Probanden) mit steigender Höhe zunehmend eingeschränkt. Merkfähigkeit und Konzentrationsfähigkeit nehmen ab und können in sehr großen Höhen bis zu Halluzinationen oder zum Delir mit nachfolgendem Tod infolge zerebraler Hypoxie und/oder Hirnödem führen. [97] Leichtere kognitive Einbußen können bereits in relativ geringen Höhen nachgewiesen werden. [4] Eine Anreicherung der Raumluft mit Sauerstoff kann diese Defizite allerdings wirkungsvoll mindern. [121]

Veränderungen im Schlaf bei gesunden Probanden

Der Schlaf in großen Höhen ist auch bei gesunden Probanden meist schlechter als in Talagen. Dabei werden tiefe Schlafstadien seltener erreicht und es kommt zu periodischer Atmung mit hauptsächlich zentralen Ereignissen. Periodische Atmung sei vor allem im NREM-Schlaf zu finden. [90] Milde obstruktive Schlafapnoe wird durch zentrale Apnoen ersetzt. Diese kann subjektiv kaum bis extrem störend wahrgenommen werden. Durch die nächtlichen Atemstörungen kommt es zu vermehrten Weckreaktionen. [12], [45] Nach einem Modell von Khoo et al kommt es folgendermaßen zu periodischer Atmung: Durch einen „Aulöser“ kommt es zu einer Störung im System einer stabilen Atmung. Eine gegengerichtete Reaktion folgt, um die ursächliche Störung zu beheben. Beispielsweise kommt es bei einer Weckreaktion nach einem Seufzer (also einer Steigerung der Atmung) durch den Abfall des Kohlendioxidpartialdrucks zu einer reaktiven Reduktion der Ventilation durch Auswirkungen auf periphere und zentrale Chemorezeptoren. Wenn nun die Amplitude der Korrektur die des auslösenden Ereignis übersteigt (diese Differenz wird als „Loop Gain“ bezeichnet), kann es zu einem periodischen Zyklus kommen, wenn dabei eine Phasenverschiebung von 180 Grad auftritt. Die Loop Gain kann durch eine große hypoxische Atemantwort („Hypoxic ventilatory response“, HVR), Hyperventilation oder durch eine funktionelle Verringerung des Lungenvolumens im Liegen vergrößert werden. Dies erkläre, warum beispielsweise Sherpas, die einen niedrigen HVR aufweisen als akklimatisierte Personen aus niedrigeren Wohngegenden, deutlich weniger oft periodische Atmung zeigen. [51], [57]

Bei Personen, die sich ständig in Höhenlage aufhalten, gewöhnen sich offensichtlich an die veränderten Bedingungen. So konnten Hernandez-Zenteno et al bei Einwohnern von Mexico City (2240 m ü NN) zwar leicht erniedrigte Sauerstoffsättigungen im Vergleich zu niedrigeren Höhenlagen feststellen, jedoch nur wenige Entsättigungen sowie gleiche Atem- und Herzfrequenzen. [42] Nicht immer muss eine Weckreaktion einer Phase periodischer Atmung vorausgehen, wie eine spätere Arbeit von Khoo et al zeigt. [50]

Küpper et al bezeichnen die periodische Atmung bis zu einer Höhe von 3000 bis 3500 m ü NN als Benefit, mit dem die Sauerstoffsättigung auf einem relativ hohem Level gehalten werden kann. In größeren Höhen seien die negativen Auswirkungen größer, da vermehrte Weckreaktionen einen guten Schlaf verhindern und den Betroffenen mental und physisch beeinträchtigen. [54] So führte periodische Atmung in 5050 m ü NN bei 5 gesunden Probanden nur noch zu einer geringen Verbesserung der Sauerstoffsättigung, während

die Weckreaktionen im Vergleich zu Phasen mit normaler Atmung vermehrt waren. [93] Außerdem komme es zu sehr niedrigen Sauerstoffpartialdrücken nach den Apnoen. Bergsteiger mit einem großen HVR in Meereshöhe zeigen auch eine große Tendenz, am Berg in periodische Atmung zu rutschen. Allerdings verhindere ein großer HVR auch größere Ent-sättigungen. [117] Bei gesunden Probanden, die ein höhenbedingtes Lungenödem (high altitude pulmonal edema, HAPE) entwickeln, zeigt sich auch konsekutiv eine vermehrte Neigung zu periodischer Atmung. Dies sei vermutlich am ehesten auf den eingeschränkten pulmonalen Gasaustausch und die dadurch bedingte Hypoxie zurückzuführen. [23]

Durch die Gabe von Azetazolamid, welches die Atmung in Höhenlage stimuliert, kann die Häufigkeit von Weckreaktionen reduziert werden. Wahrscheinlich wirkt Azetazolamid stimulierend auf die Atmung, weil es eine metabolische Azidose induziert und mild diuretisch wirkt. Dieses Medikament reduziert außerdem die Inzidenz akuter Höhenkrankheit. [117], [26], [39] Die Gabe von Sedativa wie Diazepam oder Temazepam werden kontrovers diskutiert, weil zwar periodische Atmung weniger häufig auftritt, jedoch auch größere Ent-sättigungen zu finden sind. [117]

3. Fragestellung

Die vorliegende Studie untersucht die Ätiologie und Ausprägung nächtlicher Atemstörungen bei Patienten mit bekanntem obstruktivem Schlafapnoesyndrom unter hypobarer Hypoxie (Höhenaufenthalt) sowie den Einfluß einer intermittierenden nasalen Sauerstoffapplikation auf die Art der auftretenden Atemstörung.

4. Methoden und Material

4.1. Studiendesign

Für alle Probanden wurden folgende Daten erhoben: Zuerst fanden die sogenannten Diagnosenächte zur Diagnosestellung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms statt, darauf folgte eine Episode der nCPAP-Therapie. Geeignete Personen wurden dann zu den Voruntersuchungen ins Klinikum der Universität München - Campus Innenstadt eingeladen. Es folgte die Aufklärung und Einverständniserklärung. Der Transport von München ins Werdenfelser Land erfolgte mit öffentlichem Nahverkehr oder mit Privat-PKW. An der Talstation der Zugspitzzahnradbahn wurden die Studienteilnehmer von der Studienleitung abgeholt und während der Fahrt zum Schneefernerhaus bereits erste medizinische Daten erhoben. Nach der Ankunft in der Umweltforschungsstation wurden wiederum eine kurze Eingangsuntersuchung vorgenommen sowie eine kleine Brotzeit und später ein warmes Abendessen angeboten. Anschließend erfolgte die Vorbereitung für die Polysomnographie und die Probanden gingen gegen 22 Uhr zu Bett. Am nächsten Morgen führten wir wiederum einige medizinische Tests durch, bevor die Patienten nach einem ausgiebigen Frühstück wieder ins Tal begleitet wurden. Eine zweite Untersuchungsnacht fand nicht vor einem Zeitintervall von drei Wochen statt und folgte dem selben Ablauf. Die Einzelheiten werden in den folgenden Kapiteln erläutert. Siehe auch Anhänge C und D.

4.2. Probandenkollektiv

4.2.1. Einschlusskriterien

Um als Proband für die Studie zugelassen zu werden, musste jede der folgenden Kriterien erfüllt werden:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) zwischen 25/h und 45/h in der Diagnosemessung im Tal (Schlaflabor in der Medizinischen Klinik, Ziemssenstraße München; 520 m ü NN)

- Gutes Ergebnis unter nCPAP-Therapie (AHI < 10/h)
- Regelmäßige Verwendung der nCPAP-Geräte

Die Probanden wurden aus der klinikinternen Datenbank der Schlaflaborpatienten im Klinikum der Universität München - Campus Innenstadt anhand der oben genannten Kriterien ausgewählt und mündlich oder telefonisch zur Teilnahme an der Studie eingeladen. Außerdem wurde mit Flyern in verschiedenen Münchner Schlaflaboren auf die Studie aufmerksam gemacht. Siehe Anhang B.



Abbildung 4.1.: Klinikum der Universität München - Campus Innenstadt; 520 m ü NN

4.2.2. Ausschlusskriterien

Probanden konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Massive Adipositas (BMI > 35kg/m²)
- Schwere Begleiterkrankungen (z. B. KHE, Diabetes mellitus, AVK, starke arterielle Hypertonie)
- Teilnahme an einer anderen Studie

- Deutliche Lungenfunktionseinschränkungen (FEV1 in % v. Soll < 30 %, PaO₂ in Ruhe < 55 mmHg, pCO₂ > 50 mmHg)
- Klinische oder echokardiographische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz
- Massive klinische Verschlechterung unter Simulation der höhenbedingten Hypoxie durch Gabe eines normobaren Luft-Sauerstoff-Gemischs mit 15% Volumenanteil Sauerstoff in der Hypoxic Ventilatory Response-Messung (s.u.)
- Schwangere und stillende Mütter

Vor Einschluss in die Studie wurden alle potentiellen Kandidaten über Sinn und Zweck der Behandlung in vollem Umfang aufgeklärt. Die verwendete schriftliche Probandeninformation und die Einwilligungserklärung wurden der Ethikkommission zur Beratung vorgelegt. Das Aufklärungsprotokoll enthielt eine detaillierte und umfassende Beschreibung des Behandlungsplans und Hinweise darauf, dass die Belange der ärztlichen Schweigepflicht im Rahmen dieses Behandlungsplans gewährleistet sind, dass staatliche Gesundheitsbehörden jedoch ggf. Einblick in die Krankenunterlagen erhalten können. Aufklärung und Einwilligungserklärung wurden entsprechend den Anforderungen der Deklaration von Helsinki von 1996 und den gesetzlichen Anforderungen des jeweiligen Landes abgefasst und durch die Ethikkommission der Ludwig Maximilians Universität genehmigt.

Sobald die Information an den Probanden weitergegeben wurde und der Studienarzt überzeugt war, dass der einzelne Kandidat die Bedeutung der Teilnahme an der Studie versteht, wurde der Proband nach seiner Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie gefragt. Personen, die eine solche Einwilligung nicht geben können (z.B. nicht geschäftsfähig infolge geistiger Behinderung), konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Einwilligung erfolgte schriftlich durch eigenhändiges Datieren und Unterschreiben des Aufklärungsprotokolls.

4.3. Anamnese und Voruntersuchungen

Alle Patienten wurden von der Studienleitung anhand eines Fragebogens anamnestiziert und orientierend klinisch untersucht.

4.3.1. Anamnese und Fragebogen

Dabei wurden Fragen zur Auswirkung der schlafbezogenen Atemstörungen auf das Alltagsleben (Epworth-Schläfrigkeitsskala), Fragen zum Schlafverhalten, zu schlafbezogener Beschwerdesymptomatik und zu Gründen für die Schlafstörungen gestellt. Außerdem wurden vom Partner bemerkte Atemstillstände und Schnarchen, morgendliche Ausgeruhtheit, Kopfschmerzsymptomatik und Gebrauch von Medikation, insbesondere Schlafmittelgebrauch sowie Anwendung von sedierenden Genussmitteln (v.a. abendlicher Alkoholenuss) erfragt. Weitere Faktoren, wie Rauchen, Alkohol Bluthochdruck, Operationen im HNO-Bereich, die ein OSAS beeinflussen können, wurden ebenfalls ermittelt. Des Weiteren wurden klinische Symptome einer möglichen Herzinsuffizienz (geschwollene Beine, nächtliches Wasserlassen) und Luftnotsymptomatik bei unterschiedlicher Belastung eruiert. Zur Sicherheit bei der Durchführung der Studie wurden die Patienten nach Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Allergien, Unverträglichkeiten usw. explizit befragt. Ferner schloss sich eine ausführliche Anamnese zu vergangenen Höhengängen und Langstreckenflügen sowie zu damit eventuell verbundenen Anzeichen von Höhenkrankheit an. Der gesamte Fragebogen findet sich im Anhang A.

4.3.2. Körperliche Untersuchung

Nach der Anamnese wurden die Probanden orientierend internistisch, neurologisch sowie orthopädisch untersucht, um schwere Krankheiten (siehe Ausschlusskriterien) so weit wie möglich ausschließen zu können.

4.3.3. Lungenfunktionsmessung

Anschließend wurde eine Bodyplethysmographie mit dem Lufu Master Screen Body, Oxygen Alpha (VIASYS) durchgeführt. Diese diente der Bestätigung des respiratorischen Zustands der Probanden.

4.3.4. Hypoxic Ventilatory Response

Anschließend wurde der Hypoxic Ventilatory Response gemessen, der als Prädiktionsparameter für das Auftreten zentraler Apnoen bei Höhenexposition evaluiert werden soll. Der Hypoxic Ventilatory Response lässt sich durch Einatmen eines hypoxischen Atemgases (15 Volumen% Sauerstoff und 85 Volumen% Stickstoff), das eine Hypoxie unter

normobaren Verhältnissen simuliert, ermitteln. Durch Analyse des Atemzugvolumens, der endexpiratorischen CO₂-Konzentration und mehrmaliger Blutgasanalyse sollte eine Vorhersage für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens zentraler Apnoen in der Höhe getroffen werden. Die Ergebnisse der Hypoxic Ventilatory Response-Messung sind Gegenstand der Dissertation von Frau Annika Behr und werden hier nicht weiter erwähnt. Die Hypoxic Ventilatory Response-Messung diente uns auch als grober klinischer Selektionsparameter bei der Auswahl der Patienten. So musste ein sehr adipöser Proband (BMI 41,3 kg/m²) auch wegen massiver klinischer Verschlechterung während der Hypoxic Ventilatory Response-Messung von der Studie ausgeschlossen werden.

4.4. Polysomnographie

4.4.1. Allgemein

Alle Probanden waren außerhalb dieser Studie bereits mehrfach polysomnographisch untersucht worden. Dabei verbrachten die Patienten nach allgemeinen Kriterien jeweils zwei aufeinander folgende Nächte zur Polysomnographie im Schlaflabor. Die erste Nacht diente dabei vor allem der Gewöhnung an die Messgeräte, die zweite Nacht hauptsächlich der eigentlichen Messung. Nach Eintreffen in der Klinik wurden die Patienten kurz mit Hilfe von Fragebögen befragt und dann ausführlich in die folgenden Messungen eingeführt.

Die Einstellung der nCPAP-Therapie erfolgte in zwei konsekutiven polysomnographisch überwachten Nächten gemäß den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, Sektion Nächtliche Atmungs- und Kreislaufregulationsstörungen von 1993 und der American Sleep Disorders Association 1995. [19], [96] Hierbei wurde unter polysomnographischer Kontrolle individuell der CPAP-Druck ermittelt, mit dem Apnoen, Hypopnoen und Sauerstoffentsättigungen verhindert, sowie eine Normalisierung der Schlafarchitektur und Beseitigung von zentralnervösen Weckreaktionen (Arousals) erreicht werden konnte.

Alle Messungen wurden mit dem Schlaflaborsystem Sleep Lab 1000p von Viasys Healthcare durchgeführt und aufgezeichnet: Nach den Richtlinien von Rechtschaffen und Kales wurden je zwei Elektroencephalogramme (EEG)- und Elektrookulogramme (EOG) und ein submentales Elektromyogramm zur Bestimmung der Schlafstadien abgeleitet. [89] Die Elektroden wurden wie folgt angebracht:

- Das submentales Elektromyogramm (Kinn-EMG) wurde mit Hilfe von zwei selbstklebenden Elektroden abgeleitet.
- Das Elektroenzephalogramm wurde an den Punktepaaren C3-A2 und Cz-O2 nach den allgemeinen Standards zur EEG-Ableitung aufgezeichnet, die verwendete Zeitkonstante war 0,3 sec., der Filter lag bei 70 Hertz und die Verstärkung bei $7,5\mu\text{V}/\text{mm}$.

Die Atmung wurde mit einem Nasen-Mund-Thermistor registriert. Hierbei wird durch den Luftstrom eine Temperaturveränderung verursacht, die zu einer messbaren Potentialänderung an einem Elektrodenpaar führt. Mit Hilfe von zwei induktionsplethysmographischen Gurten wurden die respiratorischen Bewegungen von Thorax und Abdomen getrennt und als Summe aufgezeichnet. Ein etwa zwei Querfinger oberhalb des Jugulum aufgeklebtes Larynxmikrophon erlaubte die Aufnahme von Schnarchgeräuschen. Mittels Elektrokardiogramm (EKG) (modifizierte Extremitätenableitung II nach Einthoven) und Pulsoxymeter am Finger wurden Puls und arterielle Sauerstoffsättigung kontinuierlich aufgezeichnet.

Zum Erkennen eines Periodic-Leg-Movement-Syndroms und von anderen Beinbewegungen wurden an beiden Musculi tibiales anteriores EMG-Sensoren angelegt. Tabelle 4.1 zeigt zusammenfassend die verwendeten Zeitkonstanten, Filtereinstellungen und Verstärkung der einzelnen Ableitungen.

Alle Ableitpunkte wurden mit einer Paste (skin pure - Skin preparation Gel für bioelectrical Measurement, Nihonkohden Corporation, Tokyo, Japan) leicht aufgeraut und mit Hilfe eines mit Aceton (Aceton, SAV LP, Feldkirchen, Deutschland) getränkten Tupfers gereinigt. Dann wurde je nach Ableitung Goldcupelektroden (Gold Disc Electrodes, Astro-Med Inc., West Warwick, USA) mit Kontaktgel (Sonavelle-elektroden Kontaktgel Gel, Elefant-chemie, 30559 Hannover, Deutschland) gefüllt und mit Hilfe eines Stücks MoltoFix angeklebt (EEG, EOG, KinnEMG, InterkostalEMG) oder selbstklebende Elektrodenaufkleber (EKG, Tibia EMG) verwendet (AMBU Blue Sensor, Ambu A/S ECG-Elektroden, DK-2750 Ballerup, Dänemark bzw. Skintact ECG Electrodes, Leonhard Lang GmbH, 6020 Innsbruck, Österreich). Sodann wurden alle Elektroden mit kurzen Pflasterstreifen gesichert um einerseits ein „Verhängen“ des Patienten auszuschließen und andererseits ein Loslösen der Elektroden zu verhindern, das ein erneutes Anbringen der Elektroden durch die überwachende Hilfskraft mit eventuellem Erwecken des Probanden zur Folge gehabt hätte. Die Patienten wurden mit Hilfe einer Infrarotkamera, die

Ableitung	Abtastrate [Hz]	Auflösung [Hz]	Unterer Filter [Hz]	Oberer Filter [Hz]	Verstärkung [μ V/mm]
C4A1 & C3A2	128	16	0,1	60,0	7,5
EOG	128	16	0,3	35,0	15
Kinn-EMG	256	16	10,0	75,0	5
Tibialis-EMG	256	16	10,0	75,0	7,5
EKG	256	16	10,0	75,0	150
Atemfluß Nase	16	8	8	-	-
Atemfluß CPAP	16	8	32	-	-
CPAP-Druck	1	8	-	-	-
Schnarchmikrophon	16	8	1	-	-
Atemexkursionen	16	8	8	-	-
IC-EMG	256	16	10,0	75,0	5
O ₂ -Sättigung	1	8	-	-	-
Puls	1	8	-	-	-
Körperlage	1	8	-	-	-

Tabelle 4.1.: Einstellungen Polysomnograph

kontinuierlich per VHS-Video aufgenommen wurde, einer Sprechverbindung zum Überwachungsraum und durch direktes Monitoring der polysomnographischen Kurven durch die Hilfskraft während der ganzen Nacht überwacht.

4.4.2. Besonderheiten auf dem Schneefernerhaus

Die Probanden erhielten allesamt Einzelzimmer, die durch zwei Türen vom Gang getrennt waren. So konnte der Studienleiter vom Gang aus den Schlaf der Probanden auf einem Monitor überwachen (s.u.) ohne dass dabei Laute in die Schlafräume gelangen konnten. Wegen der Bergumgebung waren selbstverständlich auch keine Geräusche von außen innerhalb der Probandenzimmer zu hören. Aus logistischen Gründen mussten wir bei den Messungen auf die „große“ Schlaflaboraausstattung verzichten. So verwendeten wir anstatt des Sleep Lab 1000p den Sleep-Screener (Fa. Jaeger, Deutschland). Alle Elektrodenkabel wurden am Patientenmodul des SleepScreeners abgeschlossen; nur ein LAN-Kabel verband Patient und Speichermodul, sodass weitestgehende Bewegungsfreiheit gewährleistet



Abbildung 4.2.: Umweltforschungsstation Schneefernerhaus; 2650 m ü NN am Südhang der Zugspitze

war. Die Überwachung der Probanden erfolgte mit Hilfe einer Online-Übertragung der Daten in den Gang vor den Probandenzimmern. Dort wurde anhand des Online-Monitors (Fa. Jaeger, Deutschland) die Messung verfolgt. So konnte ein eventuelles Ablösen von Elektroden schnell entdeckt und beseitigt werden, sowie ein Toilettengang schnell ermöglicht werden. Außerdem konnte der CPAP-Druck vom Vorraum aus ohne Störung des Probanden verändert sowie intermittierend Sauerstoff appliziert werden (siehe 4.5). Zusätzlich zu den im Tallabor verwendeten Ableitungen ergänzten wir das Messmodul um zwei Elektrodenpaare zur Ableitung der interkostalen Muskelaktivität (Interkostal-EMG; siehe Punkt 4.6). Im Gegenzug mussten wir leider auf die Ableitung des Tibialis-EMG verzichten.

In der ersten der beiden Studienächte am Schneefernerhaus wurde nach Anlegen der Messelektroden die Verbindung zum Onlinemonitor überprüft und die Kanäle jeweils

geeicht und einzeln mit verschiedenen klinischen Übungen der Probanden getestet. Gegen 22 Uhr gingen die Probanden zu Bett, die Messungen wurden dann gegen 6 Uhr am nächsten Morgen beendet. Beim zweiten Aufenthalt wurde die Messnacht in zwei Hälften geteilt: Zuerst erfolgte eine Messung mit intermittierender Sauerstoffapplikation bis etwa 2 Uhr (siehe 4.5), dann wurde die Sauerstoffmaske gegen ein AutoSetCS-Gerät getauscht und eine neue Messung begonnen. Die Ergebnisse aus der Messung der zweiten Nachthälfte sind Gegenstand der Dissertation von Frau Annika Behr und werden hier nicht weiter diskutiert.

4.4.3. Auswertung

Alle polysomnographischen Messungen wurden von einer Medizinisch Technischen Assistentin mit langjähriger Erfahrung in der Auswertung von Schlafdaten durchgeführt. Die Daten waren dabei verblindet, d.h. die MTA kannte weder Patientendaten oder klinische Zusatzinformationen, noch hatte sie Informationen über das Vorhandensein oder das Fehlen einer Sauerstoffapplikation.

Zur Beurteilung des Schlafstadiums wurden dabei die allgemein anerkannten Kriterien von Rechtschaffen und Kales angewandt. [89] Die Auswertung der Atemkurve erfolgt visuell anhand internationaler Richtlinien nach folgenden Klassifikationen [37]: Wenn sich die an Mund oder Nase gemessene Atemamplitude für wenigstens 10 Sekunden um mindestens 75% verringert, spricht man von einer Apnoe. Um eine Hypopnoe handelt es sich, wenn eine Abnahme der Atemkurven von mindestens 50% und eine gleichzeitige Reduktion der Sauerstoffsättigung um mindestens vier Prozentpunkte beobachtet werden. Die Anzahl der Apnoen bzw. Hypopnoen pro Stunde Schlaf bestimmt den sogenannten Apnoe- bzw. Hypopnoe-Index. Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) errechnet sich aus der Summe von Apnoe- und Hypopnoe-Index. Analog kann für die jeweiligen Apnoe- und Hypopnoeformen jeweils ein obstruktiver, zentraler oder gemischter Apnoeindex, Hypopnoeindex sowie Apnoe-Hypopnoe-Index bestimmt werden. In dieser Arbeit wird die Ätiologie der Atemstörung bei der Erläuterung der Ergebnisse explizit angegeben, ansonsten gilt jeweils der Wert ohne Unterscheidung der Ätiologie der Atemstörung.

4.5. Intermittierende Sauerstoffapplikation

Zur Simulation einer (hypobaren) Normoxie applizierten wir in der zweiten Messnacht auf dem Schneefernerhaus 2,5 l/min Sauerstoff über eine Nasenbrille. Der Sauerstoff wurde mit Hilfe eines Sauerstoffkonzentrators (Sauerstoffkonzentrator Millennium M5, RESPIRONICS, Heinen + Löwenstein, Bad Ems, Deutschland) im Vorraum aus der Raumluft angereichert und über ein Schlauchsystem in die Probandenzimmer geleitet. Dabei war das Brummen des Sauerstoffgeräts im Zimmer nicht zu hören, da sich zwei Türen zwischen Vorraum und Probandenzimmer befanden. Über ein Ventilsystem konnten wir viertelstündlich die Sauerstoffzufuhr abbrechen und nach 15 min wieder starten. Die exakten Zeiten der Sauerstoffzufuhr wurden mit der Onlinemessung abgeglichen und ins Schlafprotokoll übernommen. Jeweils drei Minuten vor und drei Minuten nach dem Beginn der Sauerstoffzufuhr wurde die kapilläre Sauerstoffsättigung abgelesen. In Phasen von Apnoen wurden hierbei jeweils die höchsten gemessenen Sauerstoffwerte, d.h. in Phasen zwischen den Apnoen gewertet, um eine genauere Abschätzung der Änderung zu erzielen.



Technische Spezifikationen	
Elektrische Anforderungen (Wechselspannung)	220 V 60 Hz
Durchflussmenge	Variabel 0,5 bis 5 l/min
Sauerstoffkonzentration	92% bei 5 l/min 94% bei 0,5 bis 4 l/min
Prüfzertifikat	CSA / NRTL

Abbildung 4.3.: Sauerstoffkonzentrator Millennium M5

4.6. Interkostal-EMG

Die Ableitung des interkostalen EMG-Signals erfolgte exakt nach der Methode, die auch im Somnolab Dortmund von Stoohs et al entwickelt worden war. Der Studienleiter erhielt dazu eine Schulung im Somnolab Dortmund durch den dortigen Technischen Leiter des Schlaflabors.

4.6.1. Klebetechnik

Nach Stoohs et al wurden je zwei Elektrodenpaare im Abstand von ca. 5 cm im siebten und achten Interkostalraum in der vorderen Axillarlinie aufgeklebt. Zur Reduzierung der Störung des EMG-Signals durch elektrische Potentialänderungen des Arbeitsmyokards wählten wir die rechte Thoraxseite. Dazu wurde die Haut des Probanden an den Ableitpunkten mit einer Paste (skin pure - Skin preparation Gel für bioelectrical Measurement, Nihonkohden Corporation, Tokyo, Japan) sanft aufgeraut und mit Aceton weitgehend von feinen oberflächlichen Fettschichten befreit. Auf die so vorbereitete Haut klebten wir die mit Kontaktgel gefüllten Goldelektroden mit Hilfe eines Stückes Moltotfix Stretch der Größe 2x4 cm. Die ableitenden Kabelstränge wurden mit weiteren Klebestreifen gesichert und zum Patientenmodul des Sleep-Screener geführt. [109]

Die Elektroden für das Interkostal-EMG wurden zur Sicherheit und zum Test der Technik jeweils doppelt, d.h. in Paaren zu je zwei verwendet. Dazu wurde jeweils der siebte und achte Interkostalraum aufgesucht und jeweils zwei Elektroden im Abstand von etwa vier bis fünf Zentimetern in der oben beschriebenen Technik angebracht. Die Kabel wurden jeweils zusätzlich mit Klebestreifen gesichert und zum Verteilerkästchen geführt. Abbildung 4.4 zeigt die Technik bei einer sehr adipösen Patientin, bei der zum Finden der Interkostalräume sogar drei Elektrodenpaare angebracht und dann anhand der gewonnenen Signale die beiden optimal scheinenden Paare aufgezeichnet wurden.

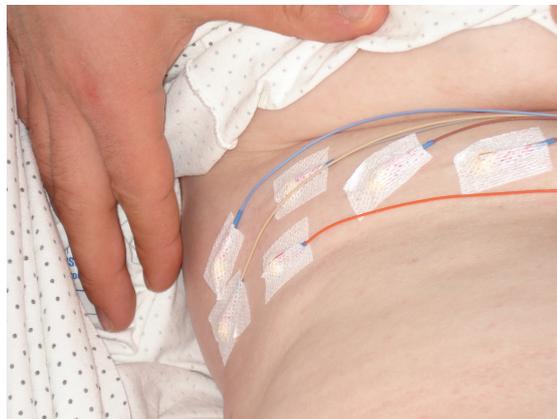


Abbildung 4.4.: Klebetechnik Interkostal-EMG

4.6.2. Auswertung

Das Signal wurde mit 256 Hertz abgetastet und zwischen 10 und 75 Hertz gefiltert. Die Verstärkung lag bei $5 \mu V/mm$. Die Speicherung erfolgte zusammen mit allen anderen polysomnographischen Daten kontinuierlich.

Alle gewonnenen Daten wurden mit der systemimmanenten Software auf der Speicherkarte des Sleepscreeners transformiert und dann mittels der Software Matrix Import in die Matrix Sleep Analysis importiert. Weiters wurden mit dem EDF-Konverter von Viasys Healthcare die Daten in das europäisch anerkannte European Data Format (EDF) übertragen und so mit der Software von Riccardo Stoohs weiter untersucht.

4.7. Ergänzende Messungen

Zusätzlich zu den polysomnographischen Messungen führten wir noch weitere medizinische Tests und Untersuchungen durch:

4.7.1. Lungenfunktionsmessung

Wie bei der Voruntersuchung wurden alle Probanden einer Lungenfunktionsmessung unterzogen. Die Messung erfolgte am Morgen nach der Messnacht kurz nach dem Aufstehen nüchtern. Wie im Tal wurde eine Bodyplethysmographie mit dem Bodyplethysmographen der Firma Viasys durchgeführt.

4.7.2. Fragebögen

Die Probanden wurden mehrmals während der Messreihen gebeten, kurze Fragebogen auszufüllen und einige Fragen zu ihrem Befinden zu beantworten:

Fragebogen zur Schlafqualität

Alle Probanden wurden jeweils direkt nach der Studiennacht zur Qualität des Nachtschlafes befragt. Hier wurde im speziellen auch darauf eingegangen, ob Unterschiede zu anderen Aufenthalten bestanden haben. Siehe Anhang A.

Mountain Sickness Score

Die Probanden wurden mehrmals gebeten, Fragen zu eventuellen Anzeichen einer Höhenkrankheit zu beantworten. Dabei erfolgte die Befragung erstmals bei Beginn der Zahnradbahnfahrt aufs Schneefernerhaus an der Bahnstation Eibsee, dann bei Ankunft am Schneefernerhaus, sowie direkt vor und nach der Messnacht. Die Antworten wurden entsprechend dem Lake Louise Acute Mountain Sickness Score bewertet. [113] Eine detaillierte Arbeit über Zusammenhänge des Lake Louise Scores mit nächtlichen Atemstörungen gibt die 2004 erschienene Arbeit von Burgess et al. [13]

4.8. Statistische Methoden

Statistische Analysen wurden unter Zuhilfenahme von SPSS 11.0 für Windows (Spss Inc.) durchgeführt. Dabei wurde $p < 0,05$ als statistisch signifikant angesehen. Die gemessenen Daten aus den durchgeführten Polysomnographien, die anamnestischen Angaben, die klinischen Symptome und die Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik wurden teilautomatisiert in eine Microsoft-Excel®-Datei übertragen, in das Statistikprogramm SPSS®(statistical package for the social science PC) für Windows übertragen und von diesem ausgewertet. Zum Vergleich abhängiger Stichproben wurde wegen der relativ kleinen und nicht normalverteilten Stichprobe der Wilcoxon-Test herangezogen. Da es sich um gerichtete Hypothesen handelte, wurde einseitig getestet. Zum Beweis einer nicht statistischen Veränderung wurde zweiseitig getestet und $p > 0,20$ gefordert. Beim Vergleich unabhängiger Stichproben wurde wegen der ebenfalls recht kleinen Stichproben der U-Test nach Mann-Whitney verwendet. Als Signifikanzniveau wurde ebenfalls $p < 0,05$ bzw. $-1,96 < Z < 1,96$ gefordert, zum Beweis nicht signifikanter Veränderungen $p > 0,20$.

Schlussbemerkung: Da nicht für alle Probanden die kompletten Messergebnisse vorliegen (weil beispielsweise einige nur einmal am Berg waren) wurden für die Vergleiche von je zwei Messergebnissen immer nur die Probanden ausgewählt, für die in diesen beiden Messungen auch tatsächlich Ergebnisse vorliegen. Dies hat zur Folge, dass die Mittelwerte und Varianzen für die einzelne Messung etwas differieren, je nachdem, welche Messungen verglichen werden, weil auch die Teilmenge der Probanden differiert, die in den Vergleich eingeschlossen werden konnten.

5. Ergebnisse

Hinweis: Ergebnisse aus einer Vorstudie werden primär nicht berücksichtigt und sind separat im Kapitel 5.6.3 erläutert.

5.1. Anthropometrische Daten

Die Probanden wurden nach der Reihenfolge ihrer Einverständniserklärung in die Studie HYPNOS (Effekte der milden hypobaren **Hypoxie** auf die nächtliche Atemregulation bei Patienten mit **nächtlicher obstruktiver Schlafapnoe** und gesunden Kontrollpersonen) aufgenommen und durchnummeriert. Fehlende Nummern entsprechen dabei Probanden, bei denen zwar eine Voruntersuchung stattfand, die aber nach Anamnese und Voruntersuchung nicht in die Studie aufgenommen werden konnten. Siehe z.B. auch 4.3.4. Tabelle 5.2 zeigt eine Zusammenschau der Daten, Tabelle 5.1 gibt einen Überblick über die einzelnen Probanden.

Gesunde Probanden

In der Studie nahmen als Vergleichsgruppe 10 gesunde Probanden (vier Frauen, sechs Männer) teil. Der durchschnittliche Bodymassindex lag in dieser Gruppe bei $24,9 \pm 4,4$ kg/m², das Alter $36,3 \pm 13,9$ Jahren.

OSAS-Patienten

Es nahmen 18 Probanden (sechs Frauen, zwölf Männer) mit vordiagnostizierter und adäquat mit CPAP-Gerät therapierter obstruktiver Schlafapnoe an der Studie teil. Der mittlere BMI betrug $28,5 \pm 4,0$ kg/m², das Alter $60,6 \pm 7,8$ Jahre. Zusätzlich finden sich in Kapitel 5.6.3 polysomnographische Daten von neun weiteren Patienten, die genau wie die eben erwähnten 18 Probanden die Eingangsvoraussetzungen erfüllten und zwei Jahre vor unserer Studie in den gleichen Schlaflaboren in München und am Schneefernerhaus im Rahmen einer anderen Studie der gleichen Forschungsgruppe untersucht wurden. Dabei waren neben anderen Messungen auch jeweils eine polysomnographische Messung in München und am Schneefernerhaus ohne Intervention durchgeführt worden. Leider liegen

OSAS-Patienten				Gesunde Probanden			
N°	Alter	Sex	BMI [kg/m ²]	N°	Alter	Sex	BMI [kg/m ²]
13	71	♂	23,4	2	25	♀	23,5
15	63	♀	40,6	3	54	♀	28,8
16	68	♂	24,2	4	53	♀	21,3
17	71	♂	26,0	5	26	♀	20,4
18	62	♂	33,6	6	26	♂	23,4
19	59	♂	26,0	31	54	♂	24,6
20	47	♀	29,4	35	26	♀	23,0
21	61	♀	29,7	36	23	♂	22,8
22	64	♀	29,0	37	48	♂	35,4
25	51	♂	23,0	39	28	♂	25,4
26	47	♂	29,6				
27	64	♂	27,8				
28	55	♂	27,2				
29	57	♂	23,0				
32	73	♂	27,8				
33	54	♂	29,1				
34	54	♂	28,1				
38	65	♀	29,3				

Tabelle 5.1.: Anthropometrische Daten

zu diesen Probanden außer den polysomnographischen Daten keine weiteren klinischen Informationen vor. Diese Daten waren bisher noch nicht veröffentlicht worden.

Untergruppe OSAS-Patienten mit Intervention

Von den eingangs erwähnten 18 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe wurden 13 Probanden (drei Frauen, zehn Männer) in die Gruppe derer aufgenommen, bei denen eine zweite Studiennacht mit Sauerstoffapplikation sowie in der zweiten Nachthälfte eine CPAP-Therapie durchgeführt wurde. Der Altersdurchschnitt lag bei $59,7 \pm 8,4$ Jahren und der BMI bei durchschnittlich $27,7 \pm 2,9$ kg/m². Diese Gruppe wies keine signifikanten Unterschiede bezüglich Alter oder BMI im Vergleich zu der Gruppe der nicht zweimal

gemessenen Probanden auf ($p = 0,46$ für das Alter, sowie $p = 0,30$ für den BMI).

	Anzahl	BMI	Alter	Geschlecht	
	n	[kg/m ²]	[Jahre]	♀	♂
Gesunde Probanden	10	24,9 ± 4,4	36,3 ± 13,9	4	6
OSAS-Patienten	18	28,5 ± 4,0	60,6 ± 7,8	6	12
<i>davon mit Intervention</i>	13	27,7 ± 2,9	59,7 ± 8,4	3	10

Tabelle 5.2.: Zusammenfassung der anthropometrischen Daten

5.2. Schlafdaten aus der Talmessung

Tabelle 5.3 zeigt eine Übersicht polysomnographischer Ergebnisse der OSAS-Patienten im Vergleich zu unseren gesunden Probanden in der Talmessung:

Tal	OSAS-Patienten (n = 18)	Gesunde Probanden (n = 10)
AHI [/h]	33,7 ± 22,1	2,2 ± 1,9
AHI NREM [/h]	34,8 ± 23,4	2,2 ± 2,2
AHI REM [/h]	22,6 ± 23,1	1,9 ± 1,9
obstruktiver AI [/h]	9,8 ± 11,0	0,1 ± 0,1
gemischter AI [/h]	1,7 ± 4,5	0,0 ± 0,0
zentraler AI [/h]	5,3 ± 11,6	0,7 ± 0,7
Schlafphasen [in % des Gesamtschlafes]		
REM	11,2 ± 5,0	11,0 ± 8,9
Stadium 1+2	79,7 ± 11,9	74,5 ± 12,5
Stadium 3+4	9,1 ± 10,7	14,5 ± 6,9

Tabelle 5.3.: Polysomnographische Daten der Talmessung

5.3. Hinweise für Höhenkrankheit

Bei keinem der Probanden konnten in den Fragebögen sowie z.B. durch Untersuchungsbe-
funde oder etwaiges auffälliges Verhalten Hinweise für die Entwicklung einer Höhenkrank-

heit gefunden werden. Lediglich leichte Kopfschmerzen wurden von einigen Probanden angegeben. Bei der Erfassung des Lake Louise Acute Mountain Sickness Score fanden wir bei nur einem Probanden einmalig einen Score von 3 (was einer beginnenden Höhenkrankheit entspricht), ansonsten stiegen die Werte zwar signifikant von durchschnittlich $0,5 \pm 0,7$ bei Ankunft am Schneefernerhaus auf $1,3 \pm 0,9$ am nächsten Morgen ($p = 0,006$), erreichten jedoch keine pathologischen Werte. Siehe Tabelle 5.4

OSAS-Patienten (n = 18)	Ankunft SFH	nächster Tag	
Acute Mountain Sickness Score	$0,5 \pm 0,7$	$1,3 \pm 0,9$	$p = 0,006$

Tabelle 5.4.: Veränderung des Acute Mountain Sickness Score; exaktes Testverfahren nach Wilcoxon

Eine vermehrte Atemarbeit war bei allen Probanden klinisch sichtbar, führte jedoch zu keiner weiter gehenden subjektiven Einschränkung, vielleicht auch, weil auf Untersuchungen unter körperlicher Belastung verzichtet wurde. Beim Transport der Probanden ab der Zugstation Eibsee (etwa 970 m ü NN) sank die kapilläre Sauerstoffsättigung signifikant von durchschnittlich $94,3 \pm 1,8\%$ auf $90,3 \pm 2,8\%$ ($p < 0,001$) bei Ankunft am Schneefernerhaus. Siehe Tabelle 5.5. Die Herzfrequenz blieb hingegen fast gleich: Sie stieg von $79,7 \pm 12,2/\text{min}$ auf $82,3 \pm 14,8/\text{min}$ an ($p = 0,31$).

OSAS-Patienten (n = 18)	Eibsee	Schneefernerhaus	
Kapilläre SaO ₂ [%]	$94,3 \pm 1,8$	$90,3 \pm 2,8$	$p < 0,001$
Herzfrequenz [/min]	$79,7 \pm 12,2$	$82,3 \pm 14,8$	$p = 0,31$

Tabelle 5.5.: Veränderung der Vitalparameter beim Transport aufs Schneefernerhaus

5.4. Lungenfunktionsmessung

Die Werte der gemessenen Lungenfunktionsparameter Intrathorakales Gasvolumen (ITGV) (Mean 3,3l bzw. 3,6l; $p = 0,377$), der Totalen Lungkapazität (TLC) (Mean 6,7l bzw. 6,7l; $p = 0,433$), der Vitalkapazität (VC) (Mean 4,6l bzw. 4,0l; $p = 0,118$) unterschieden sich zwischen Tal- und Bergmessung nicht signifikant. Auch das forcierte expiratorische Volumen (FEV1; Atemstoßtest nach Tiffeneau) (Mean 3,5l/sec bzw. 3,3l/sec; $p = 0,250$) und der Anteil der FEV1 an der VC (FEV1 / VC, Tiffeneau-Index)

(Mean 76,3%/sec bzw. 83,0%/sec; $p = 0,368$) änderten sich mit der Ortsänderung nicht. Siehe Tabelle 5.6.

OSAS-Patienten (n = 18)	Tal	Berg	
IGTV (l)	3,3 ± 1,2	3,6 ± 0,8	p = 0,337
TLC (l)	6,7 ± 1,7	6,7 ± 1,2	p = 0,433
VC (l)	4,6 ± 1,3	4,0 ± 1,5	p = 0,118
FEV1 (l/sec)	3,5 ± 1,2	3,3 ± 1,1	p = 0,250
FEV1/VC (%/sec)	76,3 ± 5,7	83,0 ± 19,7	p = 0,368

Tabelle 5.6.: Lungenfunktionsmessung

5.5. Unterscheidbarkeit respiratorischer Ereignisse per EMG-Signal

Zur Unterscheidung zentraler von obstruktiven Ereignissen wurde zusätzlich zu den Standardtechniken der Thorax- und Abdomenexkursionsaufzeichnung und der Messung des nasalen und oralen Atemflusses per Thermistor eine Ableitung der interkostalen EMG-Aktivität aufgezeichnet. Die Technik entsprach der, die auch Stoohs im Somnolab in Dortmund verwendet. Der so erhaltene Datensatz wurde wie oben beschrieben transformiert (siehe 4.6.2) und Herrn Stoohs zur weiteren Bearbeitung zugesandt. Aufgrund zu großer Störsignale durch Artefakte und das EKG-Signal konnten jedoch diese Daten nicht weiterverarbeitet werden.

5.6. Veränderungen des Schlafes am Berg

5.6.1. Veränderungen der Schlafqualität

Subjektives Befinden

Die Hälfte der Probanden gab an, auf dem Schneefernerhaus schlechter geschlafen zu haben als im eigenen Bett, der Rest schlief gleich gut. Dies wurde zumeist auf die fehlende CPAP-Maske zurückgeführt. Objektivierbar zeigte sich bei den Probanden, die angaben, am Berg schlechter geschlafen zu haben, auch ein mit $40,7 \pm 47,1/h$ signifikant höherer AHI als im Tal: AHI Tal $18,4 \pm 25,0/h$ ($p = 0,043$). Bei den restlichen Probanden, die

einen gleich guten Schlafangaben veränderte sich der AHI nicht signifikant von $34,0 \pm 14,4/h$ im Tal auf $45,1 \pm 26,5/h$ am Berg ($p = 0,484$). Die Gruppe mit dem am Berg subjektiv schlechteren Schlaf zeigte einen signifikant niedrigeren AHI im Tal: Mittlerer Rang nach Mann-Whitney 7,20 vs. 12,38 ($Z = -2,044$, $p = 0,020$). Der AHI am Berg hingegen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen: Mittlere Ränge 8,50 vs. 10,75 ($Z = -0,889$, $p = 0,408$).

Je etwa ein Drittel der Probanden hatte im Vergleich zu anderen Nächten im Schlaflabor gleich gut, schlechter oder besser geschlafen. Gründe hierfür konnten nicht gegeben werden. Diejenigen Probanden, die einen Vergleich zu anderen Höheng Aufenthalten ziehen konnten, gaben keine Unterschiede bei der Schlafqualität an.

Objektivierbare Veränderungen der Schlafarchitektur

Wir konnten im Gesamtkollektiv keinen Unterschied bei den Anteilen der Schlafzeit zeigen, die im Tiefschlaf verbracht wurden. So verbrachte die Hälfte aller 28 Probanden in der Höhenlage mehr Anteile in den Schlafstadien III und IV, die andere Hälfte in der Tallage ($p = 0,67$).

Auch in der Subgruppenanalyse der OSAS-Patienten zeigten 9 von 18 am Berg mehr PhaseIII- und PhaseIV-Schlaf, die 9 anderen im Tal ($p = 0,97$). Der Anteil im REM-Schlaf fiel bei den OSAS-Patienten signifikant von $12,3 \pm 5,4\%$ auf $10,5 \pm 12,0\%$ ab ($p = 0,024$).

Bei den OSAS-Patienten sank die Schlafeffizienz von $86,8 \pm 9,9\%$ im Tal auf $80,2 \pm 15,9\%$ am Berg ($p = 0,039$). Der Arousalindex hingegen zeigte keine Veränderung: $19,0 \pm 16,9/h$ im Tal sowie $14,7 \pm 11,3/h$ am Berg ($p = 0,327$).

Die gesunden Probanden zeigten keine signifikanten Veränderungen: Die Schlafeffizienz war im Tal bei $72,2 \pm 19,9\%$ und am Berg bei $86,5 \pm 7,7\%$ ($p = 0,110$). Auch der Arousalindex zeigte keine signifikante Veränderung: $11,3 \pm 10,7/h$ im Tal sowie $7,8 \pm 4,4/h$ am Berg ($p = 0,441$). In der Zusammenschau aller Probanden zeigte sich jedoch bei den Arousals ein signifikanter Abfall von $19,0 \pm 15,7/h$ im Tal sowie $12,3 \pm 9,7/h$ am Berg ($p = 0,029$). Bei unseren gesunden Probanden sowie bei den OSAS-Patienten war diese Änderung angedeutet, jedoch nicht signifikant gewesen (s.o.). Siehe Tabelle 5.7.

	Tal	Berg	
Alle Probanden (n = 28)			
REM [%]	10,9 ± 6,2	9,5 ± 10,0	p = 0,230
NREM Stadium 1+2 [%]	78,9 ± 12,3	79,6 ± 14,4	p = 0,572
NREM Stadium 3+4 [%]	10,3 ± 10,0	10,8 ± 10,2	p = 0,934
Schlafeffizienz [%]	81,3 ± 14,4	83,1 ± 12,5	p = 0,769
Arousals [/h]	19,0 ± 15,7	12,3 ± 9,7	p = 0,029
OSAS-Patienten (n = 18)			
REM [%]	12,3 ± 5,2	10,5 ± 12,0	p = 0,024
NREM Stadium 1+2 [%]	78,7 ± 11,2	80,4 ± 12,9	p = 0,647
NREM Stadium 3+4 [%]	9,0 ± 10,3	9,1 ± 6,9	p = 0,879
Schlafeffizienz [%]	86,8 ± 9,9	80,2 ± 15,9	p = 0,039
Arousals [/h]	19,0 ± 16,9	14,7 ± 11,3	p = 0,327
gesunde Probanden (n = 10)			
REM [%]	11,0 ± 8,9	8,9 ± 6,9	p = 0,859
NREM Stadium 1+2 [%]	74,5 ± 12,5	72,7 ± 16,7	p = 0,767
NREM Stadium 3+4 [%]	14,5 ± 6,6	18,4 ± 13,8	p = 0,678
Schlafeffizienz [%]	72,2 ± 19,9	86,5 ± 7,7	p = 0,110
Arousals [/h]	11,3 ± 10,7	7,8 ± 4,4	p = 0,441

Tabelle 5.7.: Schlafqualität

5.6.2. Nächtliche Atemstörungen

OSAS-Patienten

Eine Veränderung der nächtlichen Atemstörungen war nur in den NREM-Phasen nachzuweisen. Der AHI stieg im NREM-Schlaf von $29,4 \pm 22,5/h$ im Tal auf $49,4 \pm 37,3/h$ am Berg ($p = 0,027$). Im REM-Schlaf hingegen war wohl wegen der insgesamt kürzeren und weniger Phasen außer einer geringen Zunahme der gemischten Apnoen von $0,0 \pm 0,1/h$ auf $1,4 \pm 5,6/h$ ($p = 0,047$) keine signifikanten Änderungen des AHI nachweisbar $p = 0,557$. Im NREM-Schlaf nahm der Index der obstruktiven Schlafapnoen (OSA) in Berglage im Vergleich zum Tal nicht signifikant ab, während die zentralen Apnoen (ZSA) von $0,7 \pm 0,8$ auf $8,7 \pm 11,3$ ($p = 0,002$) und die zentral mitbedingten gemischten Apnoen

(MSA) von $1,3 \pm 2,4$ auf $8,4 \pm 16,5$ ($p = 0,024$) deutlich zunahmen. Insgesamt wurde auch der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) signifikant größer. Siehe dazu Tabelle 5.8.

Der Entsättigungsindex stieg von $24,4 \pm 21,3/h$ auf $60,9 \pm 30,0/h$ ($p = 0,000$), die mittlere Sauerstoffsättigung sank von $92,1 \pm 3,4\%$ auf $81,2 \pm 4,3\%$ ($p = 0,000$) und der minimale Wert der Sauerstoffsättigung fiel von $79,8 \pm 7,6\%$ auf $69,0 \pm 6,4\%$ ($p = 0,000$). Siehe ebenfalls Tabelle 5.8.

OSAS-Patienten (n = 18)	Tal	Berg	
AHI Schlaf	$28,7 \pm 21,4$	$47,6 \pm 36,2$	$p = 0,019$
AHI NREM	$29,4 \pm 22,5$	$49,4 \pm 37,3$	$p = 0,027$
AHI REM	$23,8 \pm 22,6$	$23,7 \pm 36,7$	$p = 0,557$
OSA-Index	$10,5 \pm 11,2$	$7,6 \pm 16,1$	$p = 0,349$
MSA-Index	$1,3 \pm 2,5$	$8,5 \pm 16,6$	$p = 0,020$
ZSA-Index	$0,8 \pm 0,9$	$8,8 \pm 11,4$	$p = 0,002$
oHyp-Index	$17,5 \pm 19,6$	$4,2 \pm 7,5$	$p = 0,008$
mHyp-Index	$0,5 \pm 1,9$	$0,7 \pm 1,8$	$p = 0,477$
zHyp-Index	$2,0 \pm 2,8$	$8,5 \pm 17,6$	$p = 0,125$
NREM-Index OSA	$9,9 \pm 11,2$	$7,2 \pm 16,3$	$p = 0,528$
NREM-Index MSA	$1,3 \pm 2,4$	$8,4 \pm 16,5$	$p = 0,024$
NREM-Index ZSA	$0,7 \pm 0,8$	$8,7 \pm 11,3$	$p = 0,002$
REM-Index OSA	$2,9 \pm 7,2$	$0,4 \pm 1,2$	$p = 0,124$
REM-Index MSA	$0,0 \pm 0,1$	$1,4 \pm 5,6$	$p = 0,047$
REM-Index ZSA	$0,1 \pm 0,3$	$0,2 \pm 0,2$	$p = 0,583$
Entsättigungsindex	$24,4 \pm 21,3$	$60,9 \pm 30,0$	$p = 0,000$
Mittlere SaO ₂ [%]	$92,1 \pm 3,4$	$81,2 \pm 4,3$	$p = 0,000$
Minimale SaO ₂ [%]	$79,8 \pm 7,6$	$69,0 \pm 6,4$	$p = 0,000$
Angaben pro Stunde Schlaf [/h]			

Tabelle 5.8.: OSAS-Patienten im Vergleich Tal vs. Berg (ohne Intervention)

Gesunde Probanden

Wie bei den OSAS-Patienten konnten bei den gesunden Probanden vermehrt nächtliche Atemstörungen im Vergleich zu Tallagen nachgewiesen werden: Der AHI stieg von $2,2 \pm$

1,9/h auf $14,8 \pm 15,4/h$ ($p = 0,006$). Auch hier vollzog sich die Veränderung hauptsächlich im Bereich des NREM-Schlafes: Hier erreichte der AHI im Tal $2,2 \pm 2,2/h$ und am Berg $15,6 \pm 16,5/h$ ($p = 0,008$). Der NREM-Schlaf überwog ebenfalls stark den REM-Schlaf, in dem keine Änderung des AHI nachweisbar war. Im NREM-Schlaf wiederum zeigte sich eine klare Zunahme zentraler Ereignisse von $0,6 \pm 0,7/h$ auf $9,8 \pm 13,3/h$ ($p = 0,008$), die obstruktiven Ereignisse blieben hingegen auf klinisch nicht relevanten Werten von $0,1 \pm 0,1/h$ im Tal bzw. $0,2 \pm 0,5/h$ am Berg ($p = 0,715$). Der Entsättigungsindex stieg signifikant von $3,8 \pm 6,7/h$ auf $11,0 \pm 11,7/h$ an ($p = 0,004$), während die mittlere Sauerstoffsättigung um fünf Prozentpunkte abfiel ($p = 0,008$). Die minimale Sauerstoffsättigung fiel sogar um gut 8 Prozentpunkte von $87,0 \pm 6,1\%$ auf $78,6 \pm 4,4\%$ ($p = 0,011$). Siehe Tabelle 5.9.

Vergleich NonREM-Phasen vs. REM-Phasen

Der AHI war bei den OSAS-Patienten im NonREM-Schlaf signifikant höher als in den REM-Phasen. Dieser Unterschied fand sich sowohl bei den obstruktiven Apnoen als auch bei den zentralen und gemischten Apnoen. Siehe Tabelle 5.10.

5.6.3. Berücksichtigung von Schlafdaten einer Vorstudie

Bereits zwei Jahre vor unseren Messungen wurden OSAS-Patienten mit gleichen Zugangsbedingungen in eine Studie aufgenommen und im Tal sowie auf dem Schneefernerhaus polysomnographisch untersucht. Dabei wurden jeweils Messungen ohne Intervention durchgeführt. Die Rohdaten dieser Messungen von insgesamt neun zusätzlichen Patienten werden nun im folgenden Kapitel mit unseren Daten gepoolt, um eine größere Probandenanzahl für die Messungen ohne Intervention zu erhalten. Da diese Patienten keiner weiteren Messnacht mit Sauerstoffgabe zugeführt werden konnten, werden die Daten hier separat vorgestellt und gehen beispielsweise nicht in die Mittelwertberechnungen und Vergleiche mit den Messungen unter intermittierender Sauerstoffgabe ein.

Schlafqualität

Dem Autor dieser Zeilen liegen keine Angaben zur subjektiven Schlafqualität der zusätzlichen OSAS-Patienten aus der vorausgegangenen Studie vor. Jedoch seien im folgenden die Daten zur objektiven Schlafqualität im Vergleich zwischen Tal- und Bergmessung dargestellt: Ähnlich wie im Kollektiv unserer Messungen zeigen sich im Gesamtkollektiv

Gesunde Probanden (n = 10)	Tal	Berg	
AHI Schlaf	2,2 ± 1,9	14,8 ± 15,4	p = 0,006
AHI NREM	2,2 ± 2,2	15,6 ± 16,5	p = 0,008
AHI REM	1,9 ± 1,9	4,8 ± 4,8	p = 0,139
OSA-Index	0,1 ± 0,1	0,2 ± 0,5	p = 0,715
MSA-Index	0,0 ± 0,0	0,1 ± 0,1	p = 0,180
ZSA-Index	0,7 ± 0,7	9,3 ± 13,0	p = 0,008
oHyp-Index	0,8 ± 1,5	0,3 ± 0,5	p = 0,866
mHyp-Index	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,1	p = 0,317
zHyp-Index	0,7 ± 0,8	3,1 ± 3,6	p = 0,345
NREM-Index OSA	0,0 ± 0,1	0,2 ± 0,5	p = 0,655
NREM-Index MSA	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,1	p = 0,317
NREM-Index ZSA	0,6 ± 0,7	9,8 ± 13,3	p = 0,008
REM-Index OSA	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	p = 0,180
REM-Index MSA	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,1	p = 0,317
REM-Index ZSA	0,1 ± 0,2	0,3 ± 0,5	p = 0,144
Entsättigungsindex	3,8 ± 6,7	11,0 ± 11,7	p = 0,004
Mittlere SaO ₂ [%]	92,7 ± 3,0	87,1 ± 2,5	p = 0,008
Minimale SaO ₂ [%]	87,0 ± 6,1	78,6 ± 4,4	p = 0,011

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]

Tabelle 5.9.: Gesunde Probanden im Vergleich Tal vs. Berg (ohne Intervention)

OSAS-Patienten (n = 18)	NonREM	REM	
AHI	49,4 ± 37,3	23,7 ± 36,7	p = 0,001
obstruktiver AI	7,2 ± 16,3	0,4 ± 1,2	p = 0,002
gemischter AI	8,4 ± 16,5	1,4 ± 5,6	p = 0,002
zentraler AI	8,7 ± 11,3	0,2 ± 0,2	p = 0,001

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]

Tabelle 5.10.: NonREM- vs. REM-Schlaf

aller 27 OSAS-Patienten lediglich eine verringerte Anzahl von Arousals in der Bergmessung, während Schlaffeffizienz und die Anteile, die in den verschiedenen Schlafstadien

verbracht wurden, gleich blieben. Siehe Tabelle 5.11.

OSAS-Patienten (n = 27)	Tal	Berg	
Schlafphasen [in % des Gesamtschlafes]			
REM	11,2 ± 5,1	10,3 ± 10,8	p = 0,130
NREM Stadium 1+2	79,7 ± 11,9	80,1 ± 14,4	p = 0,456
NREM Stadium 3+4	9,2 ± 10,7	9,5 ± 10,1	p = 0,755
Schlafeffizienz [%]	85,1 ± 10,3	84,4 ± 9,4	p = 0,581
Arousals [/h]	22,0 ± 16,4	13,8 ± 10,2	p = 0,023

Tabelle 5.11.: Schlafqualität bei den OSAS-Patienten (inkl. Daten einer Vorstudie)

Nächtliche Atemstörungen

Der Apnoe-Hypopnoe-Index stieg vor allem im NREM-Schlaf beim Wechsel vom Tal auf den Berg signifikant von $34,8 \pm 22,4/h$ auf $46,5 \pm 33,3/h$ an ($p = 0,049$). Dabei fiel jedoch der obstruktive Apnoeindex signifikant von $9,8 \pm 11,0/h$ auf $5,9 \pm 13,1/h$ ($p = 0,048$), während die gemischten Ereignisse signifikant und die zentralen Ereignisse mäßig zunahmen. Hierbei sei erwähnt, dass die neun zusätzlichen Probanden in der Talmessung deutlich mehr zentrale Ereignisse aufwiesen als die ursprüngliche Probandengruppe, so dass sich insgesamt ein ZSA-Index von $5,3 \pm 11,6/h$ im Tal ergab. Der Index zentraler Ereignisse war jedoch auch hier $8,3 \pm 9,6/h$, ähnlich wie im Kollektiv der nur 18 primären Probanden, die einen ZSA-Index von $8,8 \pm 11,4/h$ am Berg aufwiesen. Folglich konnte keine signifikante Zunahme zentraler Ereignisse nachgewiesen werden ($p = 0,135$). Bei der Sauerstoffsättigung zeigte sich dabei ein deutlicher Rückgang sowohl der mittleren als auch minimalen Sauerstoffsättigung um jeweils etwa elf Prozentpunkte (jeweils $p = 0,000$). Der Entsättigungsindex stieg analog zum AHI signifikant von $28,8 \pm 24,5/h$ auf $66,7 \pm 33,8/h$ an ($p = 0,000$). Siehe Tabelle 5.12.

5.7. Vergleich der Phasen mit und ohne Sauerstoffapplikation

Durch die Sauerstoffapplikation änderte sich die kapilläre Sauerstoffsättigung durchschnittlich von 84% drei Minuten vor der Gabe um 9 Prozentpunkte auf 93% drei Mi-

OSAS-Patienten (n = 27)	Tal	Berg	
AHI Schlaf	33,7 ± 22,1	45,1 ± 32,2	p = 0,034
AHI NREM	34,8 ± 22,4	46,5 ± 33,3	p = 0,049
AHI REM	22,6 ± 23,1	23,5 ± 33,2	p = 0,990
OSA-Index	9,8 ± 11,0	5,9 ± 13,1	p = 0,048
MSA-Index	1,7 ± 4,5	7,7 ± 14,3	p = 0,001
ZSA-Index	5,3 ± 11,6	8,3 ± 9,6	p = 0,135
NREM-Index OSA	9,3 ± 11,0	5,5 ± 13,3	p = 0,166
NREM-Index MSA	1,6 ± 4,0	7,4 ± 14,0	p = 0,001
NREM-Index ZSA	5,2 ± 11,5	7,8 ± 9,4	p = 0,122
REM-Index OSA	2,0 ± 6,0	0,4 ± 1,1	p = 0,314
REM-Index MSA	0,1 ± 0,6	1,1 ± 4,6	p = 0,014
REM-Index ZSA	0,2 ± 0,3	0,5 ± 1,1	p = 0,215
Entsättigungsindex	28,8 ± 24,5	66,7 ± 33,8	p = 0,000
Mittlere SaO ₂ [%]	92,1 ± 3,4	81,7 ± 3,9	p = 0,000
Minimale SaO ₂ [%]	79,1 ± 9,0	68,3 ± 6,2	p = 0,000

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]

Tabelle 5.12.: OSAS-Patienten (inkl. Daten einer Vorstudie)

nuten nach Beginn der Sauerstoffzufuhr ($p = 0,001$). Grafik 5.1 zeigt ein typisches Bild der Sauerstoffsättigungskurve bei bei Anschalten der Sauerstoffzufuhr mit zweieinhalb Litern Sauerstoff pro Minute über die Nasenbrille.

Dennoch konnten wir in der HYPNOS-Studie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der gemessenen Apnoen zwischen der Phasen mit und ohne Sauerstoffapplikation nachweisen:

Der AHI veränderte sich nicht: Bei normaler Raumluft ergab sich ein Wert von $30,9 \pm 26,5/h$, bei Applikation von 2,5l Sauerstoff pro Minute war der AHI $28,7 \pm 26,8/h$ ($p = 0,917$). Der obstruktive Apnoeindex in Raumluft von $10,0 \pm 12,0/h$ blieb ebenfalls unter Sauerstoffapplikation bei $13,3 \pm 18,7/h$ ($p = 0,530$). Auch beim zentralen Apnoeindex von $2,9 \pm 5,9/h$ in Raumluft war der Unterschied zu Phasen mit Sauerstoffapplikation $2,0 \pm 2,3/h$ nicht verschieden ($p = 0,754$). Lediglich die insgesamt sehr wenigen gemischten Apnoen sanken von $0,4 \pm 1,0/h$ auf $0,1 \pm 0,2$ ($p = 0,022$). Siehe Tabelle 5.13.

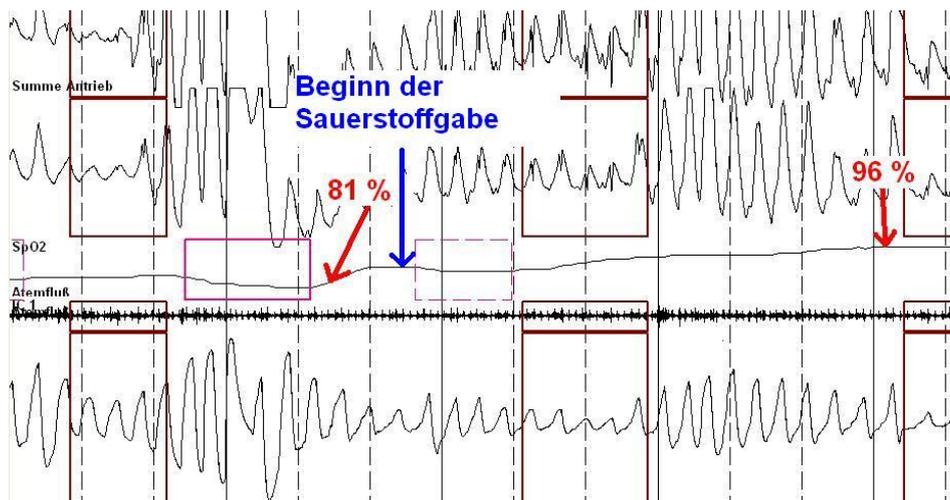


Abbildung 5.1.: Beginn einer Sauerstoffphase im polysomnographischen Bild

OSAS-Patienten (n = 13)	Raumluft	O ₂ -Applikation	
AHI	30,9 ± 26,5	28,7 ± 26,8	p = 0,917
obstruktiver AI	10,0 ± 12,0	13,3 ± 18,7	p = 0,530
gemischter AI	0,4 ± 1,0	0,1 ± 0,2	p = 0,022
zentraler AI	2,9 ± 5,9	2,0 ± 2,3	p = 0,754
oHyp-Index	15,9 ± 15,1	11,5 ± 14,6	p = 0,422
mHyp-Index	0,1 ± 0,2	0,1 ± 0,3	p = 1,000
zHyp-Index	1,5 ± 1,6	1,8 ± 2,0	p = 0,530

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]

Tabelle 5.13.: Raumluft vs. O₂-Applikation

Nachfolgend werden die nächtlichen Atemstörungen noch getrennt nach REM- sowie NonREM-Schlaf betrachtet:

REM-Phasen

In der separaten Betrachtung der REM-Phasen zeigte sich eine moderate Erhöhung des AHIs. Diese Veränderung wurde vor allem durch die vermehrten obstruktiven Apnoen in der Zeit der Sauerstoffapplikation getragen, die aber nicht signifikant erhöht waren. Siehe Tabelle 5.14.

OSAS-Patienten (n = 13)	Raumluft	O ₂ -Applikation	
AHI	4,9 ± 7,3	9,4 ± 16,1	p = 0,249
obstruktiver AI	2,1 ± 4,3	3,3 ± 7,1	p = 0,109
gemischter AI	0,0 ± 0,1	0,0 ± 0,0	p = 0,317
zentraler AI	0,4 ± 1,0	1,6 ± 3,6	p = 0,273

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]

Tabelle 5.14.: REM-Phasen

NonREM-Phasen

Die Betrachtung der NREM-Phasen brachte auch keine signifikanten Unterschiede zu Tage. Wie bei Betrachtung der gesamten Nacht verringern sich die gemischten Apnoen knapp signifikant von $0,4 \pm 1,0/h$ auf $0,1 \pm 0,2/h$ ($p = 0,034$). Siehe Tabelle 5.15.

OSAS-Patienten (n = 13)	Raumluft	O ₂ -Applikation	
AHI	31,6 ± 26,8	29,2 ± 29,8	p = 0,753
obstruktiver AI	9,9 ± 12,2	14,1 ± 19,7	p = 0,480
gemischter AI	0,4 ± 1,0	0,1 ± 0,2	p = 0,034
zentraler AI	3,3 ± 7,0	1,5 ± 2,3	p = 0,508

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]

Tabelle 5.15.: NREM-Phasen

5.8. Auswirkungen der O₂-Applikation auf die gesamte Messnacht

Betrachtet man jedoch nicht die einzelnen Phasen der Sauerstoffapplikation versus der Phasen mit normaler Raumluft, sondern betrachtet man die Gesamtindices der Nacht, in der (phasenweise) Sauerstoff appliziert worden war, ergibt sich folgendes Bild:

5.8.1. Vergleich der Ausgangsnacht mit der gesamten O₂-Nacht

Die Schlaffeffizienz, die Verteilung der einzelnen Schlafstadien sowie der Arousalindex verändern sich nicht. Siehe Tabelle 5.16.

OSAS-Patienten (n = 13)	Berg	O ₂ -Nacht (gesamt)	
Schlafeffizienz [%]	84,1 ± 11,4	85,2 ± 17,5	p = 0,279
Arousalindex [/h]	16,5 ± 12,6	16,4 ± 13,3	p = 0,650
Schlafstadien [in % des Gesamtschlafes]			
REM	12,4 ± 13,6	11,9 ± 15,3	p = 0,861
NREM Stadium 1+2	78,6 ± 13,6	80,3 ± 18,5	p = 0,650
NREM Stadium 3+4	9,1 ± 7,0	7,9 ± 8,1	p = 0,972

Tabelle 5.16.: Schlafqualität bei phasenweiser O₂-Applikation

Bei den respiratorischen Ereignissen zeigen sich jedoch signifikante Veränderungen. Die mittlere Sauerstoffsättigung stieg in der Nacht mit Sauerstoff von $81,2 \pm 4,3\%$ auf $87,2 \pm 3,5\%$ ($p = 0,001$), der Entsättigungsindex sank von $60,9 \pm 30,0/h$ auf $37,9 \pm 22,9/h$ ($p = 0,005$), während die minimale Sauerstoffsättigung von $69,0 \pm 6,4\%$ auf $70,6 \pm 5,1\%$ anstieg ($p = 0,020$). Der Rückgang der respiratorischen Ereignisse war hierbei vor allem in den NREM-Phasen nachweisbar: Der AHI sank von $49,9 \pm 42,1/h$ auf $30,6 \pm 20,7/h$ ($p = 0,020$). Hierbei zeigte sich ein signifikanter Rückgang der zentralen ($p = 0,038$) und gemischten Ereignisse ($p = 0,003$), während die obstruktiven unverändert blieben ($p = 0,814$). Siehe Tabelle 5.17

Noch deutlicher werden die Unterschiede, wenn man nur die Phasen der Sauerstoffapplikation im NREM-Schlaf der zweiten Messnacht mit dem der ersten Messnacht vergleicht: Die obstruktiven Ereignisse bleiben wiederum gleich ($p = 0,530$), während bei den zentralen ($p = 0,013$) und bei den gemischten Ereignissen ein noch etwas deutlicherer Abfall nachweisbar ist ($p = 0,003$). Abermals ist dies nur in den NonREM-Phasen zu zeigen, während in den REM-Phasen keine Veränderung eintrat. Siehe Tabelle 5.17.

5.8.2. Vergleich des Talschlafes mit der Bergnacht unter O₂-Applikation

In der Schlafarchitektur lassen sich keine Alterationen zwischen des Nächten im Tal und der Bergnacht unter intermittierender Sauerstoffapplikation zeigen. Siehe Tabelle 5.18.

Vergleicht man die respiratorischen Ereignisse zwischen der Talmessung und der Bergnacht mit Sauerstoffgabe ergeben sich (abgesehen von den absolut gesehen sehr wenigen gemischten Apnoen in den NonREM-Phasen) im NREM-Schlaf ebenfalls keine Änderungen. Im REM-Schlaf sinkt der AHI signifikant von $25,9 \pm 23,8/h$ auf $7,9 \pm 10,8/h$ (p

OSAS-Patienten (n = 13)	Berg	O ₂ -Nacht (gesamt)		nur O ₂ -Phasen	
AHI Schlaf	47,6 ± 36,2	30,2 ± 20,5	p = 0,028	28,7 ± 26,8	p = 0,017
AHI NREM	49,4 ± 37,3	30,6 ± 20,7	p = 0,020	29,2 ± 29,8	p = 0,020
AHI REM	23,7 ± 36,7	7,9 ± 10,8	p = 0,272	9,4 ± 16,1	p = 0,374
OSA-Index	7,6 ± 16,1	9,9 ± 10,9	p = 0,937	13,3 ± 18,7	p = 0,530
MSA-Index	8,5 ± 16,6	0,3 ± 0,6	p = 0,002	0,1 ± 0,2	p = 0,002
ZSA-Index	8,8 ± 11,4	2,2 ± 3,7	p = 0,042	2,0 ± 2,3	p = 0,013
oHyp-Index	4,2 ± 7,5	13,9 ± 12,7	p = 0,173	11,5 ± 14,6	p = 0,594
mHyp-Index	0,7 ± 1,8	0,1 ± 0,2	p = 0,025	0,1 ± 0,3	p = 0,025
zHyp-Index	8,5 ± 17,6	1,6 ± 1,5	p = 0,136	1,8 ± 2,0	p = 0,136
NREM-Index OSA	7,2 ± 16,3	9,1 ± 11,1	p = 0,814	14,1 ± 19,7	p = 0,530
NREM-Index MSA	8,4 ± 16,5	0,3 ± 0,6	p = 0,003	0,1 ± 0,2	p = 0,003
NREM-Index ZSA	8,7 ± 11,3	2,1 ± 3,5	p = 0,038	1,5 ± 2,3	p = 0,013
REM-Index OSA	0,4 ± 1,2	0,8 ± 2,2	p = 0,500	3,3 ± 7,1	p = 0,225
REM-Index MSA	1,4 ± 5,6	0,0 ± 0,1	p = 0,022	0,0 ± 0,0	p = 0,022
REM-Index ZSA	0,2 ± 0,2	0,2 ± 0,3	p = 0,735	1,6 ± 3,6	p = 0,345
Entsättigungsindex	60,9 ± 30,0	37,9 ± 22,9	p = 0,005		
Mittlere SaO ₂ [%]	81,2 ± 4,3	87,2 ± 3,5	p = 0,001		
Minimale SaO ₂ [%]	69,0 ± 6,4	70,6 ± 5,1	p = 0,020		

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]

Tabelle 5.17.: OSAS-Patienten Berg ohne Intervention vs. O₂-Nacht vs. O₂-Phasen

= 0,042) bei insgesamt jedoch nur geringen REM-Schlaf-Anteilen (12,1 bzw. 11,8 % der Gesamtschlafzeit). Siehe Tabelle 5.18. Nur der Entsättigungsindex steigt signifikant in der Bergnacht, außerdem fallen die mittlere sowie minimale Sauerstoffsättigung in der Höhe.

Bei separater Betrachtung nur der Phasen, in denen Sauerstoff appliziert wurde zeigen sich hinsichtlich respiratorischer Ereignisse ebenso keine Veränderungen zur Talnacht. Siehe Tabelle 5.19.

OSAS-Patienten (n = 13)	Tal	O ₂ -Nacht (gesamt)	
Schlafeffizienz [%]	86,2± 9,9	85,2 ± 17,5	p = 0,917
Arousalindex [/h]	18,8± 16,4	16,4 ± 13,3	p = 0,311
Schlafstadien [in % des Gesamtschlafes]			
REM	12,1± 5,1	11,9 ± 15,3	p = 0,133
NREM Stadium 1+2	79,2± 11,1	80,3 ± 18,5	p = 0,753
NREM Stadium 3+4	8,7± 10,1	7,9 ± 8,1	p = 0,530

Tabelle 5.18.: Schlafqualität im Tal und bei phasenweiser O₂-Applikation

5.9. Phasen ohne Sauerstoffgabe in der Sauerstoffnacht

Da sich die Phasen der Sauerstoffgabe und der Atmung von Raumluft nicht signifikant unterschieden werden nun konsequenterweise auch die Raumluftphasen mit der Talmessung und der Bergnacht ohne Intervention verglichen. Dabei fallen folgende Ergebnisse ins Auge: Die Phasen der Raumluftgabe unterscheiden sich bezüglich der obstruktiven Apnoen nicht von der Talmessung. Zentrale Apnoen (sowohl im Gesamtschlaf als auch in der getrennten Betrachtung der NREM-Phasen) sind in den Phasen der Atmung von Raumluft gleich häufig wie in Tallage, jedoch deutlich niedriger als in der Bergnacht ohne Intervention. Bei den gemischten Apnoen ergibt sich ein ähnliches Bild, jedoch unterschreitet die Anzahl der gemischten Apnoen in den Phasen der Raumluftatmung noch die der Anzahl in Tallage. Siehe Tabelle 5.20

Wie aus den Tabellen 5.17 und 5.19 ersichtlich wird, ließen sich ähnliche Ergebnisse für die Phasen der Sauerstoffgabe zeigen (s.o.). Jedoch war bei Betrachtung nur der Sauerstoffphasen ein Rückgang des AHIs im Vergleich zur Bergmessung evident, was in den Phasen der Raumluftatmung zwar angedeutet wurde, aber keine Signifikanz erreichte.

5.10. Vergleich nach Ätiologie

Zusammenfassend wurden alle respiratorischen Ereignisse nochmals getrennt nach der Ätiologie analysiert. Dabei werden nur die Daten der OSAS-Patienten berücksichtigt. Für obstruktive, zentrale und gemischte Ursachen wurde jeweils der Apnoe- und Apnoe-Hypopnoe-Index berechnet und für folgende Messungen gegenübergestellt: Talmessung,

OSAS-Patienten (n = 13)	Tal	O ₂ -Nacht (gesamt)		nur O ₂ -Phasen	
AHI Schlaf	30,2 ± 21,8	30,2 ± 20,5	p = 0,507	28,7 ± 26,8	p = 0,753
AHI NREM	30,9 ± 22,8	30,6 ± 20,7	p = 0,507	29,2 ± 29,8	p = 0,507
AHI REM	25,9 ± 23,8	7,9 ± 10,8	p = 0,042	9,4 ± 16,1	p = 0,110
OSA-Index	10,2 ± 11,0	9,9 ± 10,9	p = 0,861	13,3 ± 18,7	p = 0,583
MSA-Index	2,4 ± 5,2	0,3 ± 0,6	p = 0,011	0,1 ± 0,2	p = 0,004
ZSA-Index	2,1 ± 5,5	2,2 ± 3,7	p = 0,388	2,0 ± 2,3	p = 0,169
oHyp-Index	17,5 ± 19,6	13,9 ± 12,7	p = 0,196	11,5 ± 14,6	p = 0,279
mHyp-Index	0,5 ± 1,0	0,1 ± 0,2	p = 0,034	0,1 ± 0,3	p = 0,128
zHyp-Index	2,0 ± 2,8	1,6 ± 1,5	p = 0,875	1,8 ± 2,0	p = 0,722
NREM-Index OSA	9,5 ± 11,0	9,1 ± 11,1	p = 0,972	14,1 ± 19,7	p = 0,433
NREM-Index MSA	2,2 ± 4,6	0,3 ± 0,6	p = 0,004	0,1 ± 0,2	p = 0,004
NREM-Index ZSA	1,9 ± 5,3	2,1 ± 3,5	p = 0,248	1,5 ± 2,3	p = 0,314
REM-Index OSA	2,9 ± 7,0	0,8 ± 2,2	p = 0,401	3,3 ± 7,1	p = 0,779
REM-Index MSA	0,2 ± 0,7	0,0 ± 0,1	p = 0,655	0,0 ± 0,0	p = 0,317
REM-Index ZSA	0,2 ± 0,3	0,2 ± 0,3	p = 0,499	1,6 ± 3,6	p = 0,345
Entsättigungsindex	26,2 ± 22,2	37,9 ± 22,9	p = 0,042		
Mittlere SaO ₂ [%]	92,1 ± 3,3	87,2 ± 3,5	p = 0,001		
Minimale SaO ₂ [%]	79,2 ± 7,8	70,6 ± 5,1	p = 0,003		

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]; Vergleich der O₂-Phasen mit der Talnacht

Tabelle 5.19.: Tal vs. O₂-Nacht

Bergmessung ohne Intervention („Berg“) sowie die gesamte Messnacht, in der intermittierend Sauerstoff appliziert worden war („O₂“). Beim Vergleich der AHIs zwischen der gesamten Messnacht mit intermittierender Sauerstoffapplikation und der getrennten Betrachtung der Phasen mit Sauerstoffgabe zeigten sich keine signifikanten Änderungen. In den folgenden Absätzen wird deshalb nur jeweils der Vergleich zur gesamten Sauerstoffnacht aufgezeigt. (Eine getrennte Analyse ergab ähnliche Ergebnisse, die allesamt in die gleiche Richtung signifikant waren.) Bei den obstruktiven Ereignissen zeigt sich dabei ein signifikanter Abfall von $28,8 \pm 22,3/h$ auf $14,4 \pm 21,0/h$ in der Bergmessung ($p = 0,017$). Bei Sauerstoffgabe stiegen die obstruktiven Ereignisse wieder auf Werte von $23,8$

OSAS-Patienten (n = 13)	nur Raumlufte Tal			Berg		
AHI Schlaf	30,9 ± 26,5	30,2 ± 21,8	p = 0,552	47,6 ± 36,2	p = 0,196	
AHI NREM	31,6 ± 26,8	30,9 ± 22,8	p = 0,463	49,4 ± 37,3	p = 0,173	
AHI REM	4,9 ± 7,3	25,9 ± 23,8	p = 0,014	23,7 ± 36,7	p = 0,117	
OSA-Index	10,0 ± 12,0	10,2 ± 11,0	p = 0,972	7,6 ± 16,1	p = 0,382	
MSA-Index	0,4 ± 1,0	2,4 ± 5,2	p = 0,011	8,5 ± 16,6	p = 0,002	
ZSA-Index	2,9 ± 5,9	2,1 ± 5,5	p = 0,388	8,8 ± 11,4	p = 0,042	
oHyp-Index	15,9 ± 15,1	17,5 ± 19,6	p = 0,025	4,2 ± 7,5	p = 0,050	
mHyp-Index	0,1 ± 0,2	0,5 ± 1,0	p = 0,025	0,7 ± 1,8	p = 0,018	
zHyp-Index	1,5 ± 1,6	2,0 ± 2,8	p = 0,025	8,5 ± 17,6	p = 0,035	
NREM-Index OSA	9,9 ± 12,2	9,5 ± 11,0	p = 0,600	7,2 ± 16,3	p = 0,507	
NREM-Index MSA	0,4 ± 1,0	2,2 ± 4,6	p = 0,004	8,4 ± 16,5	p = 0,003	
NREM-Index ZSA	3,3 ± 7,0	1,9 ± 5,3	p = 0,328	8,7 ± 11,3	p = 0,038	
REM-Index OSA	2,1 ± 4,3	2,9 ± 7,0	p = 0,674	0,4 ± 1,2	p = 0,225	
REM-Index MSA	0,0 ± 0,1	0,2 ± 0,7	p = 0,655	1,4 ± 5,6	p = 0,138	
REM-Index ZSA	0,4 ± 1,0	0,2 ± 0,3	p = 0,686	0,2 ± 0,2	p = 0,866	

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]; Vergleiche jeweils mit den Phasen der Raumlufatmung

Tabelle 5.20.: Raumlufatmung vs. Talmessung und vs. Bergmessung ohne Intervention

± 21,8/h in der gesamten Nacht (mit $p = 0,044$ nur schwach signifikant) bzw. $24,8 \pm 27,3$ /h nur in den Phasen der Sauerstoffapplikation und waren damit nicht mehr signifikant verschieden zur Ausgangsmessung im Tal ($p = 0,422$). Mit Sauerstoffgabe änderte sich am Berg der obstruktive AHI nicht signifikant. Die zentralen Ereignisse stiegen im Vergleich von Tal- und Bergmessung deutlich an ($p = 0,003$), um dann bei Sauerstoffgabe wieder auf ein vom Ausgangswert nicht verschiedenes Niveau zurückzufallen ($p = 0,917$). Der Abfall mit der Sauerstoffgabe war wiederum stark signifikant gegenüber der ersten Bergnacht ($p = 0,020$). Die gemischten Ereignisse verhielten sich ähnlich wie die zentralen Ereignisse: Sie stiegen signifikant beim Wechsel vom Tal auf den Berg ($p = 0,038$) und fielen bei Sauerstoffgabe wieder auf Werte, die sogar noch signifikant unter denen der Talmessung lagen ($p = 0,008$). Siehe Tabelle 5.21 und auch Kapitel 5.8.

Abbildung 5.2 stellt die Daten aus Tabelle 5.21 ergänzend grafisch dar. Es wurden

Messung		obstruktiv	gemischt	zentral
Tal	Apnoen	10,5 ± 11,2	1,3 ± 2,5	0,8 ± 0,9
	AHI	28,8 ± 22,3	2,0 ± 3,3	3,0 ± 3,1
Bergnacht ohne Intervention	Apnoen	7,6 ± 16,1	8,5 ± 16,6	8,8 ± 11,4 *
	AHI	14,4 ± 21,0 *	9,7 ± 18,5 *	22,5 ± 21,5 *
ges. O ₂ -Nacht	Apnoen	9,9 ± 10,9	0,3 ± 0,6	2,2 ± 3,7
	AHI	23,8 ± 21,8 *†	0,4 ± 0,6 *†	3,9 ± 4,4 †
nur O ₂ -Phasen	Apnoen	13,3 ± 18,7	0,1 ± 0,2	2,0 ± 2,3
	AHI	24,8 ± 27,3	0,2 ± 0,4 *†	3,7 ± 4,0 †
nur Luft-Phasen	Apnoen	10,0 ± 12,0	0,4 ± 1,0 *† ‡	2,9 ± 5,9 †
	AHI	25,9 ± 26,0	0,5 ± 1,0 *†	4,5 ± 7,1 †

Angaben pro Stunde Schlaf [/h]; n = 13

* p < 0,05 vs. Talmessung; † p < 0,05 vs. Berg; ‡ p < 0,05 vs. nur O₂.

Alle nicht markierten Werte sind nicht signifikant gegenüber der Talmessung, der Bergmessung ohne Intervention bzw. den Phasen der Sauerstoffapplikation

Tabelle 5.21.: Ätiologie Apnoen und AHI

dabei die Mittelwerte der AHIs (durchgezogene Linie) und der Apnoen (gestrichelte Linie) getrennt nach den verschiedenen Ätiologien aufgezeichnet.

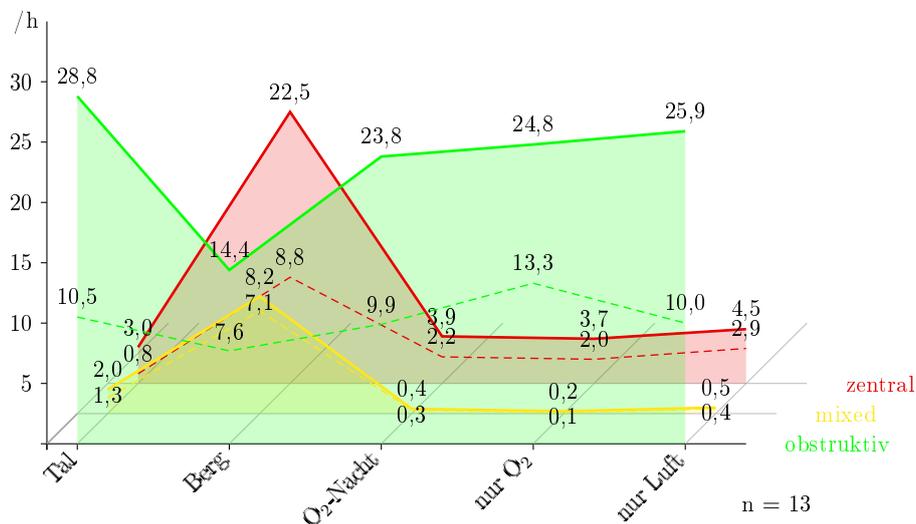


Abbildung 5.2.: Vergleich der Ätiologie der nächtlichen Atemstörungen

6. Diskussion

6.1. Methodik

6.1.1. Auswahl des Probandenkollektivs

Alle Probanden sind Patienten, die im Schlaflabor der Medizinischen Klinik in der Ziemsenstraße der LMU München in den letzten beiden Jahren vor Studienbeginn untersucht worden waren. Von allen Patienten wurden diejenigen ausgewählt, die alle Positivkriterien und keine Negativkriterien aus dem Studienprotokoll erfüllten (siehe auch 4.2.1). So wurden alle 18-75 jährigen Patienten mit einem AHI zwischen 25 und 45/h und mit einem guten Ansprechen unter nCPAP-Therapie ($AHI < 10/h$) und regelmäßiger Verwendung der nCPAP-Geräte nach Ausschluss von Negativkriterien (siehe 4.2.2) per Brief zur Studie eingeladen. Im Anschluss wurden die Probanden nochmals per Telefon kontaktiert und bei Interesse zur Voruntersuchung eingeladen.

Natürlich scheint diese Vorgehensweise vor allem interessierte Probanden zu selektionieren. Allerdings sind dies auch genau die Patienten, die einerseits gesundheitlich überhaupt geeignet sind, sich in Höhenlagen über 1500 m ü NN zu begeben, die dies aber auch tatsächlich tun und damit an einer Verbesserung ihrer Schlafapnoetherapie bei Aufenthalt in Höhenlagen interessiert sind.

Patienten mit stärkeren Beeinträchtigungen des Schlafes (z.B. $AHI > 45/h$) werden dagegen wohl eher keinen Aufenthalt z.B. in einem höher gelegenen Skihotel planen, da sie generell weniger Sport treiben und vermutlich auf anstrengende Bergsportarten komplett verzichten.

6.1.2. Anamnesegespräch und Voruntersuchung

Durch das ausführliche Anamnesegespräch und die orientierende körperliche Untersuchung konnten bereits einige Probanden von der Studie ausgeschlossen werden, bei denen eine gesundheitliche Gefährdung durch die höhenbedingte Hypoxie wahrscheinlich schien. Ein Kandidat musste nach der Hypoxic-Ventilatory-Response-Messung von der Studie ausgeschlossen werden, da sich der transkutan gemessene Sauerstoffsättigungswert sowie der respiratorische Zustand derart verschlechterten, dass eine akute Gefährdung durch den Höhengaufenthalt voraussichtlich eingetreten wäre. Von den ausgewählten Probanden

musste keiner die Studie aus gesundheitlichen Gründen abbrechen. Allerdings konnte bei einigen Teilnehmern eine zweite Messnacht aus persönlichen und terminlichen Gründen nicht mehr durchgeführt werden. Dies schien aber in keinem Zusammenhang mit einer subjektiv besonders belastenden Situation oder der Zufriedenheit mit der Probandenbetreuung während des ersten Aufenthaltes auf dem Schneefernerhaus zu stehen.

6.1.3. Polysomnographie

In beiden Messnächten in der Forschungsstation Schneefernerhaus wurden jeweils die gleichen Ableitungen gewählt, die auch im Schlaflabor in München verwendet worden waren. Lediglich die technische Lösung der Onlineüberwachung der Patienten musste etwas modifiziert werden. So stand auf dem Schneefernerhaus keine Infrarotvideokamera zur Verfügung. Dies wurde aber durch die räumliche Nähe des ständig anwesenden Studienleiters direkt vor den Zimmern der Probanden kompensiert. Auch wurde die Videospur nicht zur Auswertung der Schlafmessung der Talmessung herangezogen.

Die Überwachung der abgeleiteten Signale erfolgte wie in Tallage laufend durch den Studienleiter, so dass beispielsweise abgefallene Elektroden sofort erkannt und wieder befestigt werden konnten. Durch eine sorgfältige Anbringung derselben war dies aber nur extrem selten notwendig, so dass der Schlaf der Probanden dadurch so gut wie gar nicht gestört war.

Die beiden Elektrodenpaare an der rechten Thoraxhälfte wurden von keinem der Probanden als störend empfunden, so dass eine zusätzliche Beeinträchtigung der Schlafqualität hierdurch ausgeschlossen werden konnte.

Auf die in einer Standardpolysomnographie notwendige Ableitung von elektrischen Potentialen des Muskulus Tibialis anterior konnte in dieser Studie verzichtet werden, da ein mögliches Periodic Leg Movement Syndrom nicht primärer Gegenstand unserer Untersuchung war (und in den Voruntersuchungen in Tallage bei unseren Probanden auch ausgeschlossen worden war). Der Luftfluß wurde, wie weithin üblich, mit einem Thermistorsystem gemessen, auch wenn einige Autoren hierfür einen Pneumotachographen als Goldstandard ansehen. [5] Die Brust- und Bauchwandexkursionen wurden mit induktionsplethysmographischen Gurten abgeleitet, was ebenfalls gängigem Standard entspricht. Hierbei kann es vor allem bei stammbetonter Adipositas zu einer Fehleinschätzung kommen, da die Amplitude der aufgezeichneten Brust- oder Bauchwandbewegungen zu gering seien. [107] Dies führt zu einer Überschätzung zentraler Ereignisse, da die vorhandenen

Atembewegungen nicht aufgezeichnet werden können.

6.1.4. Unterscheidung von CSA und OSA mittels interkostalem EMG

Oft wird in der wissenschaftlichen Literatur zur Unterscheidung von zentralen vs. obstruktiven Schlafapnoen der Einsatz einer ösophagealen Druckmessung gefordert. [56] Einflüsse der Ösophagussonde auf die Schlafarchitektur sowie die respiratorischen Veränderungen seien nach Chervin et al zwar nachweisbar, aber so gering, dass Zweifel an der klinischen Relevanz bestünden. [14] Luo et al fanden bei Messungen mit der Ösophagussonde signifikant mehr Mikroarousals als in der konventionellen Polysomnographie, auch wenn eine ausreichende Gesamtschlafzeit und eine gute Schlafeffizienz erreicht wurde. [66] In der täglichen Praxis eines Schlaflabors scheint ein routinemäßiger Einsatz dieser invasiven Maßnahme jedoch weder gerechtfertigt noch notwendig. So konnte Stoohs mittels gleichzeitiger Ösophagusdruckmessung und Ableitung eines interkostalen EMGs eine große Übereinstimmung der beiden Methoden bezüglich Ösophagusdruck und EMG-Signal aufzeigen ($r = 0,896$, $p < 0,00001$). [109] Die Verwendung zweier aufgeklebter, subjektiv nicht störender Elektroden an der Thoraxwand (wie z.B. auch beim Langzeit-Elektrokardiogramm) drängt sich also als Alternative zur Ösophagussonde nahezu auf. Bei hohem intrathorakalem Druck steigt auch der gemessene Ausschlag der Potentiale in der Interkostalmuskulatur, was wiederum bei gleichzeitigem Ausbleiben des Luftstromes an Mund und Nase für eine Obstruktion der Atemwege spricht. Ein fehlendes Ansteigen des Potentials weist hingegen auf eine zentrale Ursache der Apnoe hin (die seinen Ursprung wiederum in vielfältigen Bereichen haben kann; so z.B. die fehlende Stimulation der Atemmuskulatur durch das Atemzentrum).

Jedoch war in unseren Daten kein ausreichend „sauberes“ interkostales EMG-Signal vorhanden, auch wenn der BMI unserer Probandengruppe mit $28,5 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ dem der Probanden von Knaack et al (BMI $28,9 \pm 5,5 \text{ kg/m}^2$) und denen von Stoohs et al ($27,4 \pm 2,6 \text{ kg/m}^2$) entsprach, bei denen mit der selben Methode ein gutes Signal erzielt werden konnte. [53], [110]

Auch Luo et al beschreiben vor allem bei adipösen Patienten Probleme, die durch ausgeprägtes Unterhautfettgewebe und Schwierigkeiten beim Auffinden der externen Ableitungspunkte entstehen. Außerdem sei eine transkutane Ableitung anfällig für Einflüsse extradiaphragmaler Muskulatur und elektromagnetische Störungen, die durch Stromleitungen verursacht werden. [65] Sie konnten zeigen, dass ösophageale Druckmessungen

oder aber ein über den Ösophagus eingebrachter EMG-Katheter, der intern die elektrische Aktivität des Diaphragmas aufzeichnet, exaktere Ergebnisse liefern. In deren Arbeit wird außerdem deutlich, dass etwa ein Drittel aller mit konventionellen Methoden (Plethysmographie) als zentral klassifizierte respiratorische Ereignisse mit ösophagealer Druckmessung oder diaphragmalem EMG nicht nachvollziehbar seien. Dies sei zwar für die Diagnostik des obstruktiven Schlafapnoesyndroms ohne Belang, da hier kaum fälschlicherweise obstruktive Ereignisse diagnostiziert würden. Jedoch sei für die Bestätigung eines zentralen Schlafapnoesyndroms eine zusätzliche Messung entweder per Ösophagusdruckmessung oder Messung der diaphragmalen Muskelaktivität per Ösophaguskatheter obligat, um nicht Patienten eine falsche Therapie anzubieten. So habe einer von 19 Probanden in der konventionellen Polysomnographie ein rein zentrales Schlafapnoesyndrom, das aber in den ösophagealen Messungen nicht bestätigt werden konnte. [66]

6.1.5. Kapilläre Sauerstoffsättigung und Herzfrequenzmessung

Die Messung der kapillären Sauerstoffsättigung mittels transkutaner Pulsoxymetrie ist erwiesenermaßen sehr genau. Nach einer Studie von Tremper und Barker weicht sie nicht mehr als 2 - 3% von den Oxyhämoglobinwerten, die mit Multiwellenoxymetern in vitro bestimmt wurden, ab. [116] Die ebenfalls durch das Pulsoxymeter gewonnenen Pulswerte sind durch die automatisierte Herzfrequenzmessung deutlich genauer und störunanfälliger als die manuelle Pulsbestimmung. Bei allen weiteren Bestimmungen (die nicht während des Schlafes durchgeführt wurden) wurde jeweils das selbe Gerät verwandt, so dass wir auch bei kleinen gerätespezifischen Messungenauigkeiten gute vergleichbare Werte erhielten.

6.1.6. Lake Louise Acute Mountain Sickness Score

Laut Maggiorini et al. hat der Lake Louise Acute Mountain Sickness Score in der Erkennung einer akuten Höhenkrankheit eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 93% für Werte größer 4. [68] Dieser Score erfasst also eventuelle Anzeichen einer Höhenkrankheit hervorragend, teilweise auch bevor die betreffende Person ein ausgeprägtes Unwohlsein verspürt. So wäre eine frühzeitige Therapie der Höhenkrankheit rasch und rechtzeitig durch Abstieg in tiefere Lagen und/oder Sauerstoffapplikation in hyperbarer Umgebung möglich. Keiner unserer Probanden erreichte jedoch pathologische Werte im AMS-Score, so dass hieraus keine therapeutischen Konsequenzen gezogen werden muss-

ten.

6.1.7. Probandensicherheit

Zur Sicherheit der Probanden war während der gesamten Studienphase ein Arzt anwesend, dem auch akutmedizinische Geräte zur Verfügung standen, um eventuelle akute gesundheitliche Probleme sofort behandeln zu können. Schon bei der Fahrt zum Schneefernerhaus wurde jeweils ein medizinischer Notfallkoffer bereitgehalten, mit dem Symptome einer akuten Höhenkrankheit sofort hätten therapiert werden können. Während der Fahrt wurde mehrmals die kapilläre Sauerstoffsättigung und der Puls gemessen, sowie der AMS-Score ermittelt, um Veränderungen zeitnah zu entdecken und gegebenenfalls reagieren zu können. Durch die auch nachts vorhandene Möglichkeit eines Abtransport einer schwerkranken Person über die Zahnradbahn direkt aus dem Schneefernerhaus oder tagsüber per Helikopter vom nahen Zugspitzplatt war eine zeitnahe Versorgung im nächsten Akutkrankenhaus zu jeder Zeit und bei allen Witterungsverhältnissen stets gegeben.

6.1.8. Auswertung der Schlafdaten

Alle Schlafmessungen wurden von einer Medizinisch Technischen Assistentin mit langjähriger Erfahrung in der Auswertung polysomnographischer Daten ausgewertet. So konnte ein systemischer Fehler, der durch verschiedene Untersucher entstehen würde, vermieden werden. Die Übernahme der Daten aus der Schlafsoftware erfolgte computerunterstützt durch einen auswerterunabhängigen Algorithmus, so dass auch hier Übertragungsfehler ausgeschlossen werden konnten. Zur letzten Sicherheit wurden außerdem einige zufällig ausgewählte Werte manuell überprüft und für richtig befunden.

6.1.9. Fragebögen und Epworth Sleepiness Scale

Bloch et al fanden bei deutschsprachigen gesunden Probanden und OSAS-Patienten eine gute Korrelation zwischen der deutschen Übersetzung des ESS und den gemessenen RDIs sowie den Zeiten, die mit einer Sauerstoffsättigung $< 90\%$ verbracht wurden. Dieser Score sei somit ein ausreichend verlässliches Mittel, um ihn zur Untersuchung und Forschung einzusetzen. [6]

6.1.10. Intermittierende Sauerstoffapplikation

Die Gewinnung des Sauerstoffs mittels Sauerstoffkonzentrator erscheint in großen Höhen, sofern ein elektrischer Stromanschluss vorhanden ist, die praktikabelste und ökologisch beste Lösung. Der Konzentrator muss nur einmal an Ort und Stelle gebracht werden, während der Transport von Sauerstoffbehältern mit größeren logistischen Problemen verbunden sein kann. In der „Qualität“ des erzeugten Sauerstoffs lassen sich hingegen keine messbaren signifikanten Unterschiede nachweisen, da bei der verwendeten Durchflußrate eine Sauerstoffkonzentration von mindestens 92% erreicht wird. Siehe Abbildung 4.3.

West rechnet vor, dass mit einer Erhöhung des Raumsauerstoffgehaltes um 1% rechnerisch eine inspiratorische Sauerstoffkonzentration erhalten werden kann, die einer um etwa 300 Höhenmeter niedrigeren Höhe entspricht. Eine Sauerstoffkonzentration von 26% auf 4500 m ü NN entspräche dann in etwa der in 3000 m ü NN. [120] Eine Erhöhung des Raumsauerstoffgehaltes sei in logischer Reihe zur Kontrolle der Temperatur und der Luftfeuchtigkeit zu sehen, um eine angenehme Umgebung zu gewährleisten. Die Brandgefahr sei im Vergleich zu Meereshöhe jedoch nicht erhöht. [119] Bei einer angenommenen Atemfrequenz von 17 pro Minute, einem inspiratorischen Volumen von 500ml und der Gabe von zwei Litern Sauerstoff pro Minute ergibt sich eine ungefähre inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 29 Volumenprozent. Bei niedrigeren Atemfrequenzen oder geringeren Volumina, erhöht sich der prozentuale Sauerstoffanteil durch den konstanten Sauerstoffflow noch. Sicherlich kann diese Faustformel von West nicht unbegrenzt linear angewandt werden (es ergäbe sich eine Sauerstoffkonzentration, die einem um etwa 2400 Höhenmetern niedriger gelegenen Aufenthaltsort entspräche). Es kann aber mit diesem Flow in einer Höhe von 2650 m ü NN annähernd eine hypobare Normoxie und somit ähnliche Bedingungen wie in Tallage erreicht werden.

6.2. Fehlende Hinweise für Höhenkrankheit

Ri-Li et al hatten bei 9 adipösen Patienten (BMI 37 kg/m²), die in einer Druckkammer auf eine simulierten Höhe von 3658 m ü NN gebracht worden waren, im Vergleich zu normalgewichtigen Kontrollpersonen (BMI 25 kg/m²) eine erhöhte Neigung zu Symptomen der Höhenkrankheit gefunden. [91] Honigman et al fanden sogar bei 25% ihrer Probanden Symptome einer akuten Höhenkrankheit in Höhen zwischen etwa 2000 und 3000 m ü NN. [44] Maggiorini fand in einem Kollektiv, das in Höhen unter 4000 m ü NN beobach-

tet wurde, deutlich verschiedene Inzidenzen einer akuten Höhenkrankheit, je nachdem, welcher Score angewandt wurde. Mit dem - auch von uns benutzten - Lake Louise Acute Mountain Sickness Score kam er im gleichen Kollektiv nur auf 7%, während ein klinischer Score, der dem von Honigman ähnlich war, auf 22% kam. [68] In einer Studie von Muhm et al wurde in einer Druckkammer ein 20-stündiger Flug simuliert. Er fand in dieser einfach blinden Studie eine Inzidenz von 7,4% für eine akute Höhenkrankheit. Dieser Wert differierte allerdings nicht zwischen den jeweiligen simulierten Höhen zwischen 198 m ü NN und 2438 m ü NN. Mit zunehmender Höhe stieg jedoch der Grad des Unwohlseins an. Symptome begannen jeweils erst 3 bis 9 Stunden nach Erreichen der jeweiligen Höhe. [75]

So scheint es nicht verwunderlich, dass auch in unserem Kollektiv bei der ersten Messung des Lake Louise Acute Mountain Sickness Score etwa zwei Stunden nach Beginn des Aufstiegs noch keine Symptome nachweisbar waren, aber nach der Testnacht (etwa 20 Stunden nach Beginn des Aufstiegs) signifikant höhere Werte erreicht wurden.

Insgesamt konnten wir bei unseren Probanden keine vermehrten Symptome der Höhenkrankheit wie Ri-Li nachweisen. Dieser Sachverhalt ist wohl einfach zu erklären: Zum einen lag unsere Messstation um etwa 1000 Höhenmeter niedriger und zum anderen untersuchten wir Probanden die mit einem Bodymassindex von $28,5 \pm 4,0 \text{ kg/m}^2$ ein deutlich niedrigeres Übergewicht aufwiesen, so dass wir keine derartigen Veränderungen nachweisen konnten.

In der oben zitierten Arbeit von Muhm fiel die Sauerstoffsättigung mit steigender Flughöhe signifikant ab und erreichte bei 2438 m ü NN Werte, die vier Prozentpunkte unter dem Ausgangswert lagen. [75] Diese Ergebnisse decken sich exakt mit den unseren, wo die Sauerstoffsättigung ebenfalls um vier Prozentpunkte abfiel.

6.3. Lungenfunktionsparameter

Erwartungsgemäß lassen sich bei den wenig veränderlichen, da anatomisch gegebenen Lungenfunktionsparametern keine signifikanten Änderungen erkennen lassen. So bleiben die Vitalkapazität (VC) und die totale Lungkapazität (TLC) im Rahmen der messtechnisch bedingten Ungenauigkeiten gleich. Weiters sind auch bei der FEV1 (Forcierte Einsekundenkapazität) und beim Tiffenaeu-Index keine Veränderungen erkennbar. Dies scheint beim wachen Probanden auch nicht verwunderlich, da die Rachenmuskulatur ebenso aktiviert wird, wie in tieferen Lagen. (Tabelle 5.6). In größeren Höhen sinkt je-

doch die FEV1 und die forcierte Vitalkapazität (FVC) ab, während der Peak Expiratory Flow (PEF) in einer Studie von Fischer et al zuerst bis zu einer Höhe von 4551 m ü NN anstieg und bei weiterem Aufstieg über 5000 m ü NN wieder absank. [27]

6.4. Schlafveränderungen am Berg

6.4.1. Schlafqualität in der Höhe

Subjektive Alterationen des Schlafes

Aus vielen Arbeiten und aus der persönlichen Erfahrung jedes einzelnen ist bekannt, dass die Schlafqualität in der Höhe deutlich vermindert ist. So konnten beispielsweise in der Arbeit von Weil et al subjektiv wie objektiv wahrnehmbare Alterationen nachgewiesen werden. [118] Maggiorini et al fanden in Höhen von 2850, 3050 bzw. 3500 m ü NN in 15, 26 bzw. 44% Schlaflosigkeit und Einschränkungen der Schlafqualität bei gesunden Bergsteigern. [67] Kinsman et al sowie Pedlar et al hingegen fanden trotz nachweisbarer objektiver Veränderungen der Schlafarchitektur bzw. Zunahme der respiratorischen Ereignisse keine Veränderungen der subjektiven Wahrnehmung der Schlafqualität in 2650 bzw. 2500 m ü NN. [52], [84]

Die subjektive Einschätzung einer Hälfte der OSAS-Patienten, dass der Schlaf im eigenen Bett besser sei als in den Messnächten auf dem Schneefernerhaus scheint nicht besonders überraschend, zumal die gewohnte CPAP-Maske auf dem Schneefernerhaus nicht verfügbar war. Außerdem sei auf die eigenen Erfahrungen des Lesers verwiesen, der sicherlich wie der Autor dieser Zeilen in fremden Betten schlechter schläft als in der gewohnten Umgebung. Da eine Zulassungsbegrenzung zur Studie die möglichst optimale CPAP-Einstellung und damit normalisierte Schlafarchitektur sowie kaum residuelle nächtliche Atemstörungen unter Therapie waren, sind natürlich auch die polysomnographisch objektivierbaren Veränderungen als Grund für den schlechteren Schlaf nachvollziehbar. So zeigte auch die Untergruppe der OSAS-Patienten, die subjektiv einen schlechteren Schlaf am Berg angaben, eine signifikante Erhöhung des AHIs. Der retrospektive Betrachtung des AHIs im Tal in der Subgruppe, die eine Verschlechterung am Berg angegeben hatte im Vergleich mit den Probanden, die subjektiv gleich guten Schlaf angaben, zeigte einen signifikant niedrigeren AHI, während der AHI am Berg nicht unterschiedlich war. Die subjektive Angabe einer Verschlechterung des Schlafes am Berg korreliert also mit der objektiven Verschlechterung des AHIs. Siehe 5.6.1

Je etwa ein Drittel der Probanden hatte im Vergleich zu anderen Nächten im Schlaflabor gleich gut, schlechter oder besser geschlafen. Im Mittel gehen wir also von etwa gleich gutem Schlaf in den verschiedenen Schlaflaboren aus, die Veränderungen könnten durch persönliche Vorlieben oder wegen des nur nominalen Antwortcharakters („besser“, „gleich gut“ oder „schlechter“) auch kaum unterschiedlich und somit im Rahmen der Zufälligkeit erklärbar sein.

Einige wenige Probanden konnten einen Vergleich zu anderen Nächten ziehen, in denen sie ohne CPAP-Gerät ebenfalls in der Höhe (z.B. in Skihotels) schliefen. Dass hierbei keine Unterschiede offenbar wurden, überrascht bei der komfortablen Ausstattung der Betten und der Zimmer nicht. Siehe 4.4.2

Objektivierbare Veränderungen der Schlafarchitektur

Die Schlafeffizienz war bei den OSAS-Patienten in der ersten Diagnosenacht im Tal höher als in der Messnacht am Berg ohne Intervention. Dies mag an der chronischen Einschränkung der Schlafqualität geschuldet sein, die der ersten Messung im Tal vorausging: Vor der ersten Diagnosenacht hatten die Patienten viele Nächte ohne CPAP-Therapie und deshalb vermutlich einigen „Nachholbedarf“. Unsere Bergmessung wurde hingegen nach einer längeren, erfolgreichen Periode mit CPAP-Therapie durchgeführt; ein Erholungsmechanismus musste daher nicht greifen. Dies scheint der Grund für die erniedrigte Schlafeffizienz am Berg zu sein.

Die gesunden Probanden jedoch konnten auf keine Vorgeschichte mit vielen nächtlichen Apnoen zurückblicken, so dass die ungewohnte Umgebung des Schlaflabors sowohl im Tal wie auch am Berg jeweils die Schlafeffizienz einschränkte, sich aber nicht mit der Ortsänderung veränderte.

Wir fanden keine Unterschiede in der Verteilung der einzelnen Schlafstadien zwischen den Tal- und den Bergmessungen. Dies zeigte sich sowohl beim Vergleich zwischen der Talmessung und der Bergmessung ohne Intervention (siehe 5.6.1), zwischen Talmessung und Bergmessung mit Sauerstoffgabe (siehe Tabelle 5.18) und zwischen der Bergmessungen ohne bzw. mit Intervention (siehe Tabelle 5.16). Diese Ergebnisse decken sich unter anderem mit den Arbeiten von Muhm oder Zielinki:

Muhm et al konnten bei jungen Männern keine signifikanten Unterschiede in der Schlafarchitektur in einer simulierten Höhe von 2438 m ü NN nachweisen, obwohl die mittlere

Sauerstoffsättigung sank und insgesamt mehr Schlafzeit mit Sauerstoffsättigungen unter 90% verbracht wurde. [76]

Zielinski et al fanden bei 9 gesunden Probanden keine signifikanten Änderungen der Schlafarchitektur in 3200 m ü NN im Vergleich zum Schlaf in Meereshöhe. Die relativen Zeiten der einzelnen Schlafstadien und die Schlafeffizienz blieben gleich, während die Arousals in der Höhenlage doppelt so hoch waren. [131]

Nach Ward et al sei REM-Schlaf am Berg weniger häufig anzutreffen als im Tal. Dies korreliert mit dem in unserer Studie gefundenen relativ niedrigen Anteil an REM-Schlaf am Berg von $10,5 \pm 12,0\%$. [117]

Der Arousalindex hingegen veränderte sich in unseren beiden Gruppen nicht, auch wenn in den Bergmessung teilweise deutlich höhere Apnoeindices vorhanden waren. Bei Zielinski et al mag der höhere Arousalindex an der um ca. 550m höheren Messstation liegen. Außerdem werden in der Arbeit Phasen von periodischer Atmung beschrieben, die mit einer interindividuellen Streuweite von 0,1 bis 24% der Schlafzeit teilweise ziemlich hoch ausfielen.

Nussbaumer-Ochsner et al hingegen stießen bei 34 Patienten mit OSAS in Davos auf 2590 m ü NN auf signifikant höhere Schlafanteile in den NREM-Stadien 1 und 2, während die Schlafanteile in den NREM-Stadien 3 und 4 in der Höhe abnahmen. Außerdem konnte diese Gruppe auch eine signifikante Zunahme des Arousalindex und eine Abnahme der Schlafeffizienz zeigen. Eine Korrelationsanalyse wies darauf hin, dass etwa 45 - 59% der Veränderung des Arousalindex durch den erhöhten AHI verursacht seien. [78] Hier zeigte sich auch ein deutlicher Unterschied zu unseren Messungen: Während bei uns nur ein AHI von 29/h im Tal und 48/h am Berg verzeichnet wurde, waren die Werte mit 51/h im Tal und 90/h in der Schweizer Gruppe in etwas doppelt so hoch. Die NREM-Phasen 3 und 4 waren bei uns im Tal etwas weniger vertreten als in der Schweizer Messung (9 vs. 14% Schlafanteil).

6.4.2. Nächtliche Atemstörungen

Eine Veränderung der nächtlichen Atemstörungen war nur in den NREM-Phasen nachzuweisen. Im REM-Schlaf hingegen war wohl wegen der insgesamt kürzeren und weniger Phasen keine signifikanten Änderungen nachweisbar.

Insgesamt fanden wir deutlich höhere AHIs in den NREM-Phasen als in den REM-Phasen (siehe 5.6.2). Dies mag an der relativ kleinen Probandenzahl sowie am geringen

REM-Schlaf-Anteil von nur $10,5 \pm 12,0\%$ liegen. Siddiqui fand beispielsweise in einer Gruppe von 66 Schlafapnoepatienten nur bei 50% höhere AHIs in den NREM-Phasen als im REM-Schlaf. [102] Er konnte keinen Praediktor eruieren, mit dem in seinem Kollektiv diese Probanden von denen mit höheren AHIs in den REM-Phasen getrennt werden konnte. Nussbaumer-Ochsner et al fanden in der oben zitierten Arbeit in den Bergmessungen ebenfalls höhere AHIs im NREM-Schlaf als in den REM-Phasen. Sie führen dies auf einen bei White et al gefundenen erhöhten hypoxischen und hyperkapnischen Atemantrieb im NREM-Schlaf verglichen mit den REM-Phasen zurück. [78], [125] Nach Ward et al seien Atemstörungen im NREM-Schlaf auch deshalb häufiger, weil REM-Schlaf in Höhenlage generell weniger oft auftrete. [117]

Im NREM-Schlaf nahm der Index der obstruktiven Schlafapnoen (OSA) in Berglage im Vergleich zum Tal nicht signifikant ab, während die zentralen Apnoen (ZSA) und die zentral mitbedingten gemischten Apnoen (MSA) deutlich zunahmen. Insgesamt wurde auch der ApnoeHypopnoeIndex (AHI) signifikant größer. Siehe dazu Tabelle 5.8. Dies deckt sich ebenfalls mit den Ergebnissen von Nussbaumer-Ochsner et al wie der signifikante Anstieg des Entsättigungsindex (bei Nussbaumer-Ochsner von 37/h auf 81/h) und wie der Abfall der mittleren Sauerstoffsättigung (von 94 auf 86%). [78]

Die oben zitierte Arbeit von Zielinski et al fand bei der Betrachtung der nächtlichen Atemstörungen eine signifikante Zunahme der Atemstörungen vornehmlich in den NREM-Phasen: Der AHI stieg von $2,7 \pm 1,9/h$ auf $16,3 \pm 21/h$. Dabei wurden vor allem zentrale Ereignisse registriert. Die mittlere Sauerstoffsättigung fiel von $97,3 \pm 1,9\%$ auf $88,7 \pm 2,6\%$ ($p = 0,001$). [131]

Nussbaumer-Ochsner et al zeigten bei 34 Patienten mit bekannter obstruktiver Schlafapnoe (obstruktiver AHI 39,4/h auf 490 m ü NN) eine deutliche Zunahme zentraler Ereignisse von im Tal 2,4/h auf 25,4/h in 1860 m ü NN bzw. auf 51,3/h in 2590 m ü NN. Die obstruktiven Ereignisse hingegen veränderten sich nicht signifikant, auch wenn die Mittelwerte des obstruktiven AHI - wie in unseren Ergebnissen - leicht abnahmen. Nussbaumer-Ochsner et al führen die gleich bleibende Anzahl der obstruktiven Ereignisse auf ein Gleichgewicht erhöhter dilatierender und verengender Kräfte auf die Atemwege zurück. So sei, wie bei Parisi nachgewiesen, der hypoxische Stimulus verantwortlich für eine stärkere Dilatation, während laut Younes die verstärkte Inspiration mit einem Anstieg des transmuralen Druckgradienten zu einer größeren obstruktiven Kraft führt. [78], [81], [128]

Die Übersichtsarbeit von Dempsey et al zeigt auf, dass es hinreichende Evidenz dafür gebe, dass bei obstruktiven Ereignissen immer auch eine zentrale Komponente vorhanden sei. Dabei führe eine Obstruktion der Atemwege im Schlaf zu einer hyperkapnischen Stoffwechsellage, die über zentrale Mechanismen wie einer Chemorezeptor-induzierten Instabilität der Atmungssteuerung eine (Über-)Aktivierung der Atemmuskulatur antreibe. [18] Umgekehrt haben auch zentrale Apnoen eine obstruktive Komponente, die aber wegen der fehlenden Atembewegung nicht evident werde, wie bronchoskopische Beobachtungen während zentralen Apnoen von Badr et al zeigen. [1] Somit könnte also bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe eine generell erhöhte Neigung im Vergleich zu gesunden Probanden bestehen, auch zentrale Ereignisse zu entwickeln, wenn sie einem hypoxischen Stimulus ausgesetzt werden und durch die hypoxisch bedingte Hyperventilation in eine hypokapnische Stoffwechsellage kommen.

Einige Studien lassen vermuten, dass nach dem Aussetzen einer längeren CPAP-Therapie andere respiratorische Verhältnisse vorliegen als vor dieser Therapie. In den Arbeiten von Leech et al sowie von Kribbs et al führen die Autoren dies unter anderem auf reversible Veränderungen zurück, die im Laufe einer CPAP-Behandlung zurückgehen. Siehe z.B. [58] und [55]. In einer Studie vom Ryan et al, die die oberen Luftwege nach Langzeit-CPAP-Anwendung per Magnetresonanztomographie darstellte, zeigte vergrößerte Atemwege v.a. im Mund-Rachen-Bereich. Dies sei auf einen Rückgang von Ödemen in der Mukosa zurückzuführen. [92] Vergrößerte Atemwege wiederum vermindern das Risiko für obstruktive Apnoen. Boudewyns et al fanden beim Pausieren der CPAP-Therapie nach einem Jahr erfolgreicher Therapie von OSAS-Patienten signifikante Rückgänge der Schwere der Apnoen im Vergleich zu den Messungen vor Therapiebeginn. Er führt dies auf Veränderungen der Atemsteuerung zurück, die zumindest für eine Nacht bestehen blieben. [7] Diese beiden Mechanismen könnten dazu geführt haben, dass die obstruktiven Ereignisse in unserem Kollektiv eher abnahmen. Zentrale und gemischte Ereignisse stiegen hingegen an.

Burgess et al fanden bei 5 Probanden mit mittelschwerer OSAS eine komplette Ersetzung der auf 60 m ü NN beobachteten obstruktiven Ereignisse durch zentrale Ereignisse in einer durch normobare Hypoxie simulierten Höhe von 2750 m ü NN. Die mittlere Sauerstoffsättigung fiel um knapp 10 Prozentpunkte auf 85% ab. Die Autoren führen die Abnahme der obstruktiven Ereignisse auf eine Zunahme des Atemantriebs und des Tonus der oberen Luftwege zurück, wohingegen die Zunahme der zentralen Ereignisse

durch eine Abnahme des Kohlendioxidpartiladruckes im NREM-Schlaf erklärt werden könne. [11] Wir konnten die Verringerung der obstruktiven Apnoen bei unseren 18 Probanden nicht nachvollziehen, während jedoch der obstruktive ApnoeHypopnoeIndex signifikant abfiel. Bei uns stiegen die zentralen Ereignisse hoch signifikant und - etwas geringer - die gemischten Apnoen. Dem entsprechend kam es zu einer starken Zunahme von Enttächtigungen, da auch der AHI signifikant erhöht war. Die mittlere Sauerstoffsättigung fiel ähnlich wie bei Burgess um 11 Prozentpunkte ab. Siehe 5.6.2 und Tabelle 5.21.

Ein inverser Ansatz von Patz et al zeigte bei Probanden mit obstruktiver Schlafapnoe, die auf über 2400 m Meereshöhe lebten und dort einen mittleren AHI von $49,1 \pm 10,5/h$ hatten, einen Rückgang des AHI auf $37,0 \pm 11,2$ ($p = 0,022$) in 1370 m ü NN. Diese Reduktion sei vor allem als Reduktion der zentralen Apnoen und Hypopnoen erfolgt, während die obstruktiven Ereignisse nur wenig verändert worden seien. [83]

Wie bei den OSAS-Patienten konnten bei den gesunden Probanden vermehrt nächtliche Atemstörungen im Vergleich zu Tallagen nachgewiesen werden. Auch hier vollzog sich die Veränderung hauptsächlich im Bereich des NREM-Schlafes, der ebenfalls stark den REM-Schlaf überwog. Wiederum zeigte sich eine klare Zunahme der zentralen Ereignisse, während die obstruktiven Apnoen gleich blieben. Der Enttächtigungsindex stieg signifikant an, während die mittlere Sauerstoffsättigung um fünf Prozentpunkte abfiel. Siehe Tabelle 5.9.

Eine französische Studie zeigte bei gesunden Probanden während einer medizinischen Höhenexpedition an Annapurna (4800 m ü NN) und Mt Sajama (6542 m ü NN) eine Zunahme periodischer Atmung, die mit einer vermehrten Schlafragmentierung einherging. Dabei war das Ausmaß periodischer Atmung interindividuell äußerst verschieden und schien mit dem persönlichen hypoxischen Atemantrieb zu korrelieren. [33] Auch Hackett et al fanden bei gesunden Bergsteigern einen Zusammenhang zwischen dem hypoxischen Atemantrieb und periodischer Atmung auf 4400 m ü NN. Acetazolamid verringerte dabei die Phasen periodischer Atmung und die nächtliche Sauerstoffsättigung stieg an. [39] Auch Fischer et al konnten eine Verringerung zentraler Apnoen und eine Steigerung der Sauerstoffsättigung im Schlaf durch die Applikation von Acetazolamid auf 3454 m ü NN erreichen. [28] Bei 13 gesunden Probanden fanden Burgess et al ebenfalls eine starke Zunahme zentraler Ereignisse beim Aufstieg von Meereshöhe auf eine Höhe von 5500 m ü NN im Verlauf von zwölf Tagen. Die geringe Anzahl von obstruktiven Ereignissen in

Tallage wurde dabei am Berg durch schwere zentrale Schlafapnoe ersetzt. [12] Hoshikawa et al zeigten einen (zwar subklinischen aber signifikanten) Anstieg des AHIs bei gesunden Athleten durch milde Hypoxie (äquivalent zu 2000 m ü NN), der vor allem durch zentrale Ereignisse bedingt gewesen sei. [45] Auch bei unseren gesunden Versuchspersonen (die allerdings überhaupt nur kaum obstruktive oder gemischte Ereignisse im Tal wie am Berg zeigten) nahmen die zentralen Ereignisse deutlich zu. Diesen Effekt konnten wir ähnlich wie Hoshikawa et al schon auf der deutlich geringeren Höhe von 2650 m ü NN nachweisen. Siehe 5.6.2.

6.4.3. Erhöhung des Raumsauerstoffgehalts

Wirkung beim wachen Probanden

Bereits 1909 erkannten Douglas und Haldane, dass Sauerstoffgabe die pathologische Cheyne-Stokes-Atmung unterdrücken kann. [20] Gerard et al. konnten bei 24 nicht klimatisierten Probanden (16 Männer, 8 Frauen; Alter zwischen 20 und 47) auf einer simulierten Höhe von 5000 m ü NN eine Verbesserung der kognitiven Leistungen durch Erhöhung des Sauerstoffgehalts der Raumluft um 6 Prozentpunkte nachweisen. Dabei stieg die Blutsauerstoffsättigung (93,0 vs. 81,6%), die Reaktionszeit verringerte sich, die Auge-Hand-Koordination wurde verbessert und das subjektive Befinden wurde positiver bewertet. [31]

Veränderungen der Schlafqualität

Smith et al sahen bei 12 Patienten mit vornehmlich obstruktiver Schlafapnoe durch die nasale Gabe von 3 Litern Sauerstoff pro Minute weniger Sauerstoffentsättigungen und einen prozentualen Abfall zentraler und gemischter Ereignisse bei insgesamt weniger Atemstörungen. Dadurch verbesserte sich nach den Autoren auch die Schlafqualität, wobei jedoch nur ein Abfall der Wach-Zeiten und eine Zunahme des PhaseI-Schlafs nachweisbar war, die anderen Schlafstadien jedoch gleich blieben. [105] Gold et al konnten in Tallage bei neun Patienten (8 Männer, 1 Frau) mit hauptsächlich zentralen und gemischten Apnoen einen signifikanten Rückgang der zentralen Apnoen von $31,4 \pm 0,6/h$ auf $6,4 \pm 4,3/h$ ($p < 0,02$) und der gemischten Apnoen von $20,9 \pm 5,0/h$ auf $4,9 \pm 1,5/h$ durch nasale Sauerstoffapplikation von 4 Litern pro Minute zeigen. Die Gesamtzahl der Apnoen sank von $66 \pm 7,8/h$ auf $43,0 \pm 10,7/h$ ($p < 0,02$), während die obstruktiven

Apnoen von $13,9 \pm 7,0/h$ auf $32,1 \pm 9,2/h$ ($p < 0,02$) anstiegen. Die Autoren führen dies auf einen Anstieg der mittleren Sauerstoffsättigung von $96,2 \pm 0,5\%$ auf $98,2 \pm 0,5\%$ ($p < 0,02$) und einen geringeren Abfall der Sättigung während der Apnoen zurück. [32]

Andere Studien von z.B. Reite et al konnten bereits 1975 einen großen Rückgang von Schlafapnoen bei gesunden Probanden in großer Höhe durch Sauerstoffapplikation zeigen. [90] Auch bei Patientin mit Herzinsuffizienz und bei Frühgeborenen konnte ein derartiger Rückgang mehrfach bewiesen werden, auch wenn die Langzeit-Sauerstofftherapie wegen der entstehenden Sauerstoffradikale teilweise kontrovers diskutiert wird. [101], [22], [95], [29]

In zwei doppelblinden randomisierten Studien von Luks et al sowie von Barash et al konnte gezeigt werden, dass gesunde Probanden auf 3800 m ü NN durch Anreicherung der Raumluft mit Sauerstoff auf einen Gehalt von 24% (der absolute Sauerstoffpartialdruck entspricht etwa dem in 2800 m ü NN) im Vergleich zum Schlaf mit unveränderter Raumluft deutlich weniger Apnoen hatten und eine geringen Prozentsatz der Schlafzeit in periodischer Atmung verbrachten. Die subjektive Schwere auf dem Acute Mountain Sickness Score war am Morgen nach der Messnacht geringer (p jeweils $< 0,01$). Außerdem wurde ein größerer Anstieg der Blutsauerstoffsättigung im Verlauf der Nacht nachgewiesen. Dadurch verbrachten die Probanden von Barash et al in der mit Sauerstoff angereicherten Umgebung mehr Zeit in tieferen Schlafstadien als Probanden, die der tatsächlichen Raumluft ausgesetzt waren ($17,2 \pm 10,0\%$ vs. $13,9 \pm 6,7\%$; $p < 0,05$ in der gepaarten Analyse), die subjektive Einschätzung der Schlafqualität veränderte sich jedoch nicht. [64], [3]

McElroy et al konnten in einem ähnlichen Setting wie Luks und Barash nachweisen, dass die Sauerstoffsättigung zwar in der Nacht mit Sauerstoffapplikation im Vergleich zur Raumluft stärker anstieg, jedoch einige Stunden nach dem Schlaf nicht mehr nachweisbar war. Auch sei der Atemantrieb auf hypoxische oder hyperkapnische Reize nicht verändert. Die Autoren vermuten, dass also keine Veränderungen der Atemkontrolle, sondern die Behebung subklinischer pulmonaler Pathologien für die Zunahme der Sauerstoffsättigung und die verminderte Anzahl an Apnoen verantwortlich sei. [72]

Phasen ohne vs. mit Sauerstoffapplikation

Uns ist keine Arbeit bekannt, in der kurze Phasen von Sauerstoffapplikation mit Phasen reiner Raumluft im Wechsel auf ihre Auswirkungen auf nächtliche Atemstörungen

untersucht wurden. Primäre Idee unserer Studie war, möglichst viele Wechsel zwischen hypobarer Hypoxie und hypobarer Normoxie darzustellen und im kurzfristigen Wechsel dieser Bedingungen auch kurzfristige Änderungen der Anzahl nächtlicher Atemstörungen zu erzeugen. Es änderte sich zwar die Sauerstoffsättigung deutlich mit der Sauerstoffgabe, dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Anzahl obstruktiver bzw. zentraler Apnoen oder den AHI. Siehe 5.7. Leider konnte aus technischen Gründen keine Analyse der Anteile der jeweiligen Schlafstadien für die 15minütigen Einzelphasen erzeugt werden, sondern nur die ventilatorischen Ereignissen entweder REM- oder NREM-Schlaf-Phasen zugeordnet werden. Wiederum waren die respiratorischen Ereignisse in den NREM-Phasen deutlich öfter nachweisbar. Das von uns erwartete „Ein- und Ausschalten“ hypoxischer Bedingungen bedingte also nicht eine Zunahme zentraler Ereignisse und Abnahme obstruktiver Ereignisse in den Phasen nasaler Sauerstoffapplikation, wie dies vielleicht die Arbeit von Gold et al erwarten hätte lassen. [32]

Effekte phasenweiser Sauerstoffgabe auf die gesamte Messnacht

Erstaunliches förderte jedoch eine Gesamtanalyse der Nacht zu Tage, in der alle 15 Minuten die nasale Sauerstoffgabe zu- bzw. abgeschaltet wurde. Nicht die einzelnen Phasen unterschieden sich voneinander, wie oben erläutert wird, sondern die gesamte Nacht differiert hinsichtlich nächtlicher Atemstörungen im Vergleich zur Bergnacht ohne Intervention, während die Schlafqualität wiederum nicht verschieden ist: Die obstruktiven Apnoen waren gleich häufig in der Talmessung, in der Bergmessung ohne Intervention, in der gesamten Sauerstoffnacht und in den separat betrachteten Sauerstoffphasen, während die zentralen sowie die gemischten Apnoen in der gesamten Sauerstoffnacht und insbesondere in den Phasen mit Sauerstoffapplikation im Vergleich zur ersten Bergnacht ohne Intervention signifikant erniedrigt waren. Die zentralen und gemischten Apnoen fielen sogar bis auf Werte, die denen in der Talmessung entsprachen. Der AHI war in der gesamten Sauerstoffnacht wie in den Phasen der Sauerstoffgabe durch diesen Abfall zentraler Ereignisse niedriger als in der Vergleichsmessung ohne Intervention am Berg und gleich dem in Tallage. Der obstruktive AHI stieg im Gegensatz zu den obstruktiven Apnoen etwas deutlicher. Dies könnte einen ähnlichen Effekt wie in der oben dargestellten Arbeit von Gold et al darstellen, auch wenn der in Grafik 5.2 suggerierte Wechsel von obstruktiven zu zentralen Ereignissen beim Aufstieg und der gegenläufige Effekt bei Sauerstoffgabe nicht derart deutlich - und vor allem bei den Apnoen nicht signifikant - wurde. [32]

Die Sauerstoffsättigung stieg dabei sowohl im Durchschnittswert, als auch in der Betrachtung des minimalen Sauerstoffsättigungswertes signifikant an, war aber noch niedriger als die Werte, die Tallage gemessen worden waren, wo auch mehr Entsättigungen zu verzeichnen waren. Auch war der Sauerstoffsättigungswert jeweils drei Minuten vor der Sauerstoffgabe mit durchschnittlich 84% immer noch höher als die durchschnittliche Sättigung von 81% in der Bergnacht ohne Intervention. Grafik 6.1 zeigt einen über alle Messungen gemittelten Verlauf der Sauerstoffsättigungskurve bei Sauerstoffgabe in Zusammenschau mit dem durchschnittlichen Sauerstoffwert dieser Nacht sowie als Vergleich die mittlere Sauerstoffsättigung der Bergnacht ohne Intervention in der grau markierten Kurve. Eine exemplarische originale Kurve aus einer Polysomnographie findet sich in Grafik 5.1.

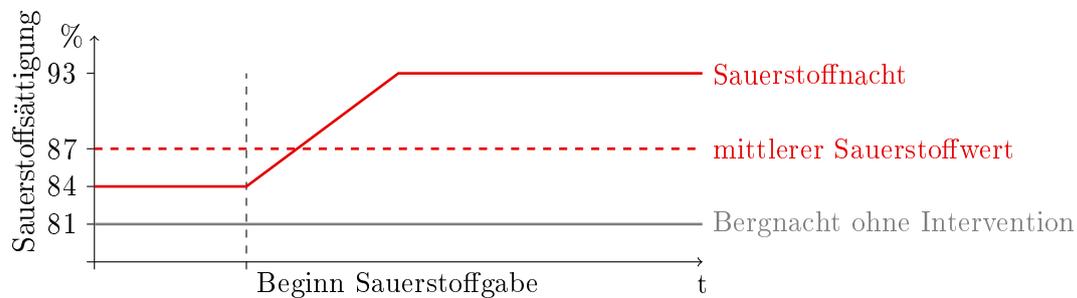


Abbildung 6.1.: Verlauf Sättigungskurve in der Bergnacht ohne Intervention vs. bei Sauerstoffgabe

Ob dies Grund oder Folge der geringeren Anzahl von zentralen Apnoen in Phasen der Atmung von Raumluft war, kann nicht abschließend geklärt werden. Jedoch hilft ein höherer Ausgangswert der Sauerstoffsättigung vermutlich, einen Wechsel in periodische Atemmuster zu verhindern: Durch den höheren Ausgangswert des Sauerstoff, ist eine geringere Hyperventilation notwendig und der durch den höheren Kohlendioxidpartialdruck bedingte Atemstimulus bleibt erhalten. Vergleiche dazu Grafik 2.2.

Selbst die alleinige Betrachtung der Phasen ohne Sauerstoffapplikation zeigt noch einen signifikanten Rückgang zentraler und gemischter Ereignisse im Vergleich zur Bergnacht ohne Intervention. Durch die phasenweise Sauerstoffgabe scheint also zumindest ein kurzfristiges respiratorisches Gedächtnis entstanden zu sein, das auch in den Phasen der Inspiration reiner Raumluft zentrale Apnoen ähnlich gut verhindert wie in den Phasen der Sauerstoffgabe. Eine Sauerstoffreserve, die über die Zeit von 15 Minuten aufrecht erhalten

werden konnte, kommt dabei wohl eher nicht in Betracht, da die ATP-Reserven nur für etwa 10-20 Sekunden ausreichen würden und eine vorübergehende erhöhte Sauerstoffausschöpfung aus dem Blut und durch Inanspruchnahme der Sauerstoffkurzzeitspeicher wie dem Myoglobin nach Silbernagl et al nach einigen Minuten ausgeschöpft sein würde. [103] Vielmehr nimmt durch die Sauerstoffgabe das benötigte Atemminutenvolumen ab und erhöht dadurch den Kohlendioxidpartialdruck im Blut durch die verringerte Abatmung desselben. Somit steigt auch der Atemantrieb durch das Kohlendioxid und es kommt weniger leicht zu zentralen Apnoen. Nach Day und Wilson führe eine chronische Hypokapnie, wie sie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und bei Probanden, die in der Höhe schlafen, auftritt, durch eine negative Interaktion zentraler und peripherer Chemorezeptoren zentral zu einer Abnahme des Atemantriebs und peripher zu einer Steigerung der Atmung. Dieser Mechanismus sei direkt für die Entstehung periodischer Atemmuster verantwortlich. [17]

Ein zu großer Kohlendioxidwert durch die Sauerstofftherapie wird dabei vermutlich nicht erreicht werden, da durch den Höheneinfluß eine hypokapnische Ausgangslage angenommen werden muss. Das Problem einer Hyperkapnie, wie es laut Sturm et al bei Sauerstofftherapie einer in Tallage auftretenden zentralen Schlafapnoe zu beachten ist, wird hier also vermutlich nicht apparent. [111] Laut Orth et al sei die Gefahr eines durch den erhöhten Kohlendioxidpartialdruck verminderten Atemantrieb bis hin zur Kohlendioxidnarkose aus klinischer Sicht ohnehin eher selten. [79] Swenson et al zeigten bei vier Bergsteigern eine Abnahme periodischer Atemmuster durch die Induktion einer milden metabolischen Azidose mit einem renalen Carboanhydraseinhibitor (Benzolamid). Diese Verschiebung zu der eher azidotischen Stoffwechsellaage im Gewebe könnte einen ähnlichen Effekt haben, wie die in unserer Messung verminderte Kohlendioxidabatmung, die ebenfalls zu einem höheren pH-Wert führt. [114] In der Arbeit von Luks et al wurde nach einer Nacht, die in mit Sauerstoff angereicherter Luft verbracht worden war, ein signifikant höherer Anstieg der Sauerstoffsättigung gesehen als beim Schlaf in normaler Raumluft. Die Autoren vermuten eine Änderung der Atemkontrolle oder geringere subklinische Lungenödeme. [64] Beide Effekte könnten auch bei zyklischer Gabe von Sauerstoff ihre Auswirkungen entfalten. Nach Khoo et al wird die Stabilität des respiratorischen System, sprich die Fähigkeit, zyklische Atemmuster zu verhindern, unter anderem durch Hypoxie eingeschränkt. Durch die Gabe von Sauerstoff kann dieser Einflussfaktor also weggenommen werden und das respiratorische System ist stabiler und weniger anfällig,

in periodische Muster umzuschwenken. Auch spiele die Speicherung von Kohlendioxid oder Sauerstoff im Gewebe eine untergeordnete Rolle (s.o.). [51]

Die Veränderung der ventilatorischen Parameter durch die Sauerstoffgabe scheint keine Auswirkungen auf die insgesamt eingeschränkte Schlafqualität zu haben: Schlaffeffizienz, Arousalindex und die Anteile in den verschiedenen Schlafstadien ändern sich nicht. Dies zeigt sich sowohl im Vergleich zur Talnacht als auch zur Bergnacht ohne Intervention. Vermutlich liegt dies im Vergleich zu den Ergebnisse von Barash et al sowie Luks et al (s.o.) an der Tatsache, dass unsere Probanden auch in Tallage eine durch die obstruktive Schlafapnoe alterierten Schlaf hatten, jene jedoch ihre Messungen mit gesunden Probanden durchführten, die im Tal normale Schlafqualität zeigten. Da der Messstandort auf 3800 m ü NN außerdem noch deutlich höher lag als unsere Messstation, dürften die Effekte auf die Schlafqualität noch viel deutlicher gewesen sein. [3], [64] Auch der Effekt der Schlafstadien auf die respiratorische Kontrolle kann nicht zu den oben diskutierten respiratorischen Veränderungen bei Sauerstoffgabe und in den Phasen dazwischen geführt haben, weil ja auch die Schlafstadien in den einzelnen Messnächten nicht unterschiedlich waren.

6.5. Ausblick

Mehrere neue Fragestellungen scheinen nach meiner Ansicht interessant:

- Kann durch ein durchgehendes Blutgasmonitoring und insbesondere des Kohlendioxidpartialdrucks während den Phasen der Raumluftatmung ein Mechanismus gefunden werden, der den anhaltenden Effekt des zuvor applizierten Sauerstoff erklären kann?
- Wie lange hält der Effekt der kurzzeitigen Sauerstoffapplikation an und welche Dauer und Dosis der Sauerstoffgabe ist notwendig?
- Ergeben sich durch das Abschalten der Sauerstoffgabe ungünstige Effekte auf das autonome Nervensystem mit vermehrter Sympatikusaktivität und somit Nachteile für das kardiovaskuläre System?

Abbildungsverzeichnis

2.1. Beziehung des OSAS zu kardiovaskulären Erkrankungen; modifiziert nach Shamsuzzaman [99].	5
2.2. Loop Gain (LG), modifiziert nach White [124]	7
4.1. Klinikum der Universität München - Campus Innenstadt; © http://www.klinikum.uni-muenchen.de/de/Pressestelle/Bildergalerie/In_Med_Klinik.html	17
4.2. Umweltforschungsstation Schneefernerhaus; 2650 m ü NN. © Bernd Rost	23
4.3. Sauerstoffkonzentrator Millennium M5. © http://www.gti-medicare.de/home/index.php?site=produktID&id=62&kat=4	25
4.4. Klebetechnik Interkostal-EMG	26
5.1. Beginn einer Sauerstoffphase im polysomnographischen Bild	41
5.2. Vergleich der Ätiologie der nächtlichen Atemstörungen	48
6.1. Verlauf Sättigungskurve in der Bergnacht ohne Intervention vs. bei Sauerstoffgabe	65

Tabellenverzeichnis

4.1. Einstellungen Polysomnograph	22
5.1. Anthropometrische Daten	30
5.2. Zusammenfassung der anthropometrischen Daten	31
5.3. Polysomnographische Daten der Talmessung	31
5.4. Veränderung des Acute Mountain Sickness Score; exaktes Testverfahren nach Wilcoxon	32
5.5. Veränderung der Vitalparameter beim Transport aufs Schneefernerhaus . .	32
5.6. Lungenfunktionsmessung	33
5.7. Schlafqualität	35
5.8. OSAS-Patienten im Vergleich Tal vs. Berg (ohne Intervention)	36
5.9. Gesunde Probanden im Vergleich Tal vs. Berg (ohne Intervention)	38
5.10. NonREM- vs. REM-Schlaf	38
5.11. Schlafqualität bei den OSAS-Patienten (inkl. Daten einer Vorstudie) . . .	39
5.12. OSAS-Patienten (inkl. Daten einer Vorstudie)	40
5.13. Raumluft vs. O ₂ -Applikation	41
5.14. REM-Phasen	42
5.15. NREM-Phasen	42
5.16. Schlafqualität bei phasenweiser O ₂ -Applikation	43
5.17. OSAS-Patienten Berg ohne Intervention vs. O ₂ -Nacht vs. O ₂ -Phasen . . .	44
5.18. Schlafqualität im Tal und bei phasenweiser O ₂ -Applikation	45
5.19. Tal vs. O ₂ -Nacht	46
5.20. Raumluftatmung vs. Talmessung und vs. Bergmessung ohne Intervention .	47
5.21. Ätiologie Apnoen und AHI	48

Literaturverzeichnis

- [1] BADR, M. S., F. TOIBER, J. B. SKATRUD und J. DEMPSEY: *Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea*. J Appl Physiol, 78(5):1806–1815, May 1995.
- [2] BALLARD, R. D. und R. J. MARTIN: *Sleep apnea—diagnosis and treatment*. West J Med, 145(2):248–250, Aug 1986.
- [3] BARASH, I. A., C. BEATTY, F. L. POWELL, G. K. PRISK und J. B. WEST: *Nocturnal oxygen enrichment of room air at 3800 meter altitude improves sleep architecture*. High Alt Med Biol, 2(4):525–533, 2001.
- [4] BARTHOLOMEW, C. J., W. JENSEN, T. V. PETROS, F. R. FERRARO, K. M. FIRE, D. BIBERDORF, E. FRALEY, J. SCHALK und D. BLUMKIN: *The effect of moderate levels of simulated altitude on sustained cognitive performance*. Int J Aviat Psychol, 9(4):351–359, 1999.
- [5] BERRY, R.B., G.L. KOCH, S. TRAUTZ und M.H. WAGNER: *Comparison of respiratory event detection by a polyvinylidene fluoride film airflow sensor and a pneumotachograph in sleep apnea patients*. Chest, 128(3D3):1331–1338, 2005.
- [6] BLOCH, K. E., O. D. SCHOCH, J. N. ZHANG und E. W. RUSSI: *German version of the Epworth Sleepiness Scale*. Respiration, 66(5):440–447, 1999.
- [7] BOUDEWYNS, A., E. SFORZA, M. ZAMAGNI und J. KRIEGER: *Respiratory effort during sleep apneas after interruption of long-term CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnea*. Chest, 110(1):120–127, Jul 1996.
- [8] BOUNHOURE, JEAN-PAUL, MICHEL GALINIER, ALAIN DIDIER und PAUL LEOPHONTE: *[Sleep apnea syndromes and cardiovascular disease]*. Bull Acad Natl Med, 189(3):445–59; discussion 460–4, Mar 2005.
- [9] BRAVER, H. M., A. J. BLOCK und M. G. PERRI: *Treatment for snoring. Combined weight loss, sleeping on side, and nasal spray*. Chest, 107(5):1283–1288, May 1995.

-
- [10] BUDEV, MARIE M, ALEJANDRO C ARROLIGA, HERBERT P WIEDEMANN und RICHARD A MATTHAY: *Cor pulmonale: an overview*. Semin Respir Crit Care Med, 24(3):233–244, Jun 2003.
- [11] BURGESS, K. R., J. COOPER, A. RICE, K. WONG, T. KINSMAN und A HAHN: *Effect of simulated altitude during sleep on moderate-severity OSA*. Respiriology, 11(1):62–69, Jan 2006.
- [12] BURGESS, K. R., P. L. JOHNSON und N. EDWARDS: *Central and obstructive sleep apnoea during ascent to high altitude*. Respiriology, 9(2):222–229, Jun 2004.
- [13] BURGESS, KEITH R, PAMELA JOHNSON, NATALIE EDWARDS und JACKIE COOPER: *Acute mountain sickness is associated with sleep desaturation at high altitude*. Respiriology, 9(4):485–492, Nov 2004.
- [14] CHERVIN, R. D. und M. S. ALDRICH: *Effects of esophageal pressure monitoring on sleep architecture*. Am J Respir Crit Care Med, 156(3 Pt 1):881–885, Sep 1997.
- [15] CHISHOLM, E. und B. KOTECHA: *Oropharyngeal surgery for obstructive sleep apnoea in CPAP failures*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 264(1):51–55, Jan 2007.
- [16] DART, R. A., J. R. GREGOIRE, D. D. GUTTERMAN und S. H. WOOLF: *The association of hypertension and secondary cardiovascular disease with sleep-disordered breathing*. Chest, 123(1):244–260, Jan 2003.
- [17] DAY, TREVOR A und RICHARD J A WILSON: *A negative interaction between central and peripheral respiratory chemoreceptors may underlie sleep-induced respiratory instability: a novel hypothesis*. Adv Exp Med Biol, 605:447–451, 2008.
- [18] DEMPSEY, JEROME A, CURTIS A SMITH, TADEUEZ PRZYBYLOWSKI, BRUNO CHENUÉL, AILIANG XIE, HIDEAKI NAKAYAMA und JAMES B SKATRUD: *The ventilatory responsiveness to CO₂ below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep*. J Physiol, 560(Pt 1):1–11, Oct 2004.
- [19] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR PNEUMOLOGIE. ARBEITSGRUPPE NÄCHTLICHE ATMUNGS-UND KREISLAUFREGULATIONSSTÖRUNGEN: *Verhandlungsbericht: Tagung der Arbeitsgruppe „Nächtliche Atmungs- und Kreislaufregulationsstörungen“ der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. 12.-13. Juni 1992, Klinikum der Philipps-Universität Marburg*. Thieme, 1993.

-
- [20] DOUGLAS, C. G. und J. S. HALDANE: *The causes of periodic or Cheyne-Stokes breathing.* J Physiol, 38(5):401–419, Jun 1909.
- [21] DUBOWITZ, G.: *Effect of temazepam on oxygen saturation and sleep quality at high altitude: randomised placebo controlled crossover trial.* BMJ, 316(7131):587–589, Feb 1998.
- [22] ECKERT, DANNY J, AMY S JORDAN, PANKAJ MERCHIA und ATUL MALHOTRA: *Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment.* Chest, 131(2):595–607, Feb 2007.
- [23] EICHENBERGER, U., E. WEISS, D. RIEMANN, O. OELZ und P. BÄRTSCH: *Nocturnal periodic breathing and the development of acute high altitude illness.* Am J Respir Crit Care Med, 154(6 Pt 1):1748–1754, Dec 1996.
- [24] EXAR, E. N. und N. A. COLLOP: *The upper airway resistance syndrome.* Chest, 115(4):1127–1139, Apr 1999.
- [25] FINDLEY, L. J., M. E. UNVERZAGT und P. M. SURATT: *Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea.* Am Rev Respir Dis, 138(2):337–340, Aug 1988.
- [26] FISCHER, R.: *[Visiting high altitudes—healthy persons and patients with risk diseases].* MMW Fortschr Med, 146(8):33–4, 36–7, Feb 2004.
- [27] FISCHER, R., S. M. LANG, A. BERGNER und R. M. HUBER: *Monitoring of expiratory flow rates and lung volumes during a high altitude expedition.* Eur J Med Res, 10(11):469–474, Nov 2005.
- [28] FISCHER, R., S. M. LANG, M. LEITL, M. THIÈRE, U. STEINER und R. M. HUBER: *Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude.* Eur Respir J, 23(1):47–52, Jan 2004.
- [29] FRANKLIN, K. A., P. ERIKSSON, C. SAHLIN und R. LUNGGREN: *Reversal of central sleep apnea with oxygen.* Chest, 111(1):163–169, Jan 1997.
- [30] FRIEDMAN, O. und A. G. LOGAN: *The Price of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea: Hypertension and Other Ill Effects.* Am J Hypertens, Mar 2009.

-
- [31] GERARD, A. B., M. K. MCELROY, M. J. TAYLOR, I. GRANT, F. L. POWELL, S. HOLVERDA, N. SENTSE und J. B. WEST: *Six percent oxygen enrichment of room air at simulated 5,000 m altitude improves neuropsychological function.* High Alt Med Biol, 1(1):51–61, 2000.
- [32] GOLD, A. R., E. R. BLEECKER und P. L. SMITH: *A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen.* Am Rev Respir Dis, 132(2):220–223, Aug 1985.
- [33] GOLDENBERG, F., J. P. RICHALET, I. ONNEN und A. M. ANTEZANA: *Sleep apneas and high altitude newcomers.* Int J Sports Med, 13 Suppl 1:S34–S36, Oct 1992.
- [34] GUILLEMINAULT, C.: *Obstructive sleep apnea syndrome. A review.* Psychiatr Clin North Am, 10(4):607–621, Dec 1987.
- [35] GUILLEMINAULT, C.: *Suspicion of sleep-disordered breathing: which test to perform?* Sleep Med, 1(1):73–75, Feb 2000.
- [36] GUILLEMINAULT, C. und V. ABAD: *Obstructive sleep apnea syndromes.* Med Clin North Am, 88(3):611–30, viii, May 2004.
- [37] GUILLEMINAULT, C., M. W. HILL, F. B. SIMMONS und W. C. DEMENT: *Obstructive sleep apnea: electromyographic and fiberoptic studies.* Exp Neurol, 62(1):48–67, Oct 1978.
- [38] GUILLEMINAULT, C., R. STOOHS, A. CLERK, M. CETEL und P. MAISTROS: *A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome.* Chest, 104(3):781–787, Sep 1993.
- [39] HACKETT, P. H., R. C. ROACH, G. L. HARRISON, R. B. SCHOENE und W. J. MILLS: *Respiratory stimulants and sleep periodic breathing at high altitude. Almitrine versus acetazolamide.* Am Rev Respir Dis, 135(4):896–898, Apr 1987.
- [40] HANLY, P. J. und N. S. ZUBERI-KHOKHAR: *Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure.* Am J Respir Crit Care Med, 153(1):272–276, Jan 1996.

- [41] HE, J., M. H. KRYGER, F. J. ZORICK, W. CONWAY und T. ROTH: *Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients.* Chest, 94(1):9–14, Jul 1988.
- [42] HERNÁNDEZ-ZENTENO, RAFAEL J, ROGELIO PÉREZ-PADILLA und JUAN CARLOS VÁZQUEZ: *Normal breathing during sleep at an altitude of 2240 meters.* Arch Med Res, 33(5):489–494, 2002.
- [43] HEROLD, G. et al.: *Innere Medizin - Eine vorlesungsorientierte Darstellung.* Eigenverlag, 2006.
- [44] HONIGMAN, B., M. K. THEIS, J. KOZIOL-MCLAIN, R. ROACH, R. YIP, C. HOUSTON, L. G. MOORE und P. PEARCE: *Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes.* Ann Intern Med, 118(8):587–592, Apr 1993.
- [45] HOSHIKAWA, MASAKO, SUNAO UCHIDA, TAKAYUKI SUGO, YASUKO KUMAI, YOSHITERU HANAI und TAKASHI KAWAHARA: *Changes in sleep quality of athletes under normobaric hypoxia equivalent to 2,000-m altitude: a polysomnographic study.* J Appl Physiol, 103(6):2005–2011, Dec 2007.
- [46] HUNT, S. A., AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY/AMERICAN HEART ASSOCIATION TASK FORCE ON PRACTICE GUIDELINES, INTERNATIONAL SOCIETY FOR HEART, LUNG TRANSPLANTATION und HEART FAILURE SOCIETY OF AMERICA: *ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult.* Circulation, 104(24):2996–3007, Dec 2001.
- [47] JAVAHERI, S., T. J. PARKER, J. D. LIMING, W. S. CORBETT, H. NISHIYAMA, L. WEXLER und G. A. ROSELLE: *Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations.* Circulation, 97(21):2154–2159, Jun 1998.
- [48] JAVAHERI, SHAHROKH: *Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study.* Am J Respir Crit Care Med, 173(2):234–237, Jan 2006.
- [49] JOKIC, R., A. KLIMASZEWSKI, M. CROSSLEY, G. SRIDHAR und M. F. FITZPATRICK: *Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome.* Chest, 115(3):771–781, Mar 1999.

-
- [50] KHOO, M. C., J. D. ANHOLM, S. W. KO, R. DOWNEY, A. C. POWLES, J. R. SUTTON und C. S. HOUSTON: *Dynamics of periodic breathing and arousal during sleep at extreme altitude*. *Respir Physiol*, 103(1):33–43, Jan 1996.
- [51] KHOO, M. C., R. E. KRONAUER, K. P. STROHL und A. S. SLUTSKY: *Factors inducing periodic breathing in humans: a general model*. *J Appl Physiol*, 53(3):644–659, Sep 1982.
- [52] KINSMAN, T. A., C. J. GORE, A. G. HAHN, W. G. HOPKINS, J. A. HAWLEY, M. J. MCKENNA, S. A. CLARK, R. J. AUGHEY, N. E. TOWNSEND und C-M. CHOW: *Sleep in athletes undertaking protocols of exposure to nocturnal simulated altitude at 2650 m*. *J Sci Med Sport*, 8(2):222–232, Jun 2005.
- [53] KNAACK, L., H.C. BLUM, W. HOHENHORST, J. = RYBA, C. GUILLEMINAULT und R.A. STOOHS: *Comparison of diaphragmatic EMG and oesophageal pressure ins obstructed and unobstructed breathing during sleep*. *Somnologie*, 9(3D3):159–165, 2005.
- [54] KÜPPER, T., V. SCHÖFFL und N. NETZER: *Cheyne stokes breathing at high altitude: a helpful response or a troublemaker?* *Sleep Breath*, 12(2):123–127, May 2008.
- [55] KRIBBS, N. B., A. I. PACK, L. R. KLINE, J. E. GETSY, J. S. SCHUETT, J. N. HENRY, G. MAISLIN und D. F. DINGES: *Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea*. *Am Rev Respir Dis*, 147(5):1162–1168, May 1993.
- [56] KUSHIDA, CLETE A, ANGELA GIACOMINI, MATTHIAS K LEE, CHRISTIAN GUILLEMINAULT und WILLIAM C DEMENT: *Technical protocol for the use of esophageal manometry in the diagnosis of sleep-related breathing disorders*. *Sleep Med*, 3(2):163–173, Mar 2002.
- [57] LAHIRI, S., K. MARET und M. G. SHERPA: *Dependence of high altitude sleep apnea on ventilatory sensitivity to hypoxia*. *Respir Physiol*, 52(3):281–301, Jun 1983.

- [58] LEECH, J. A., E. ONAL und M. LOPATA: *Nasal CPAP continues to improve sleep-disordered breathing and daytime oxygenation over long-term follow-up of obstructive sleep apnea syndrome*. Chest, 102(6):1651–1655, Dec 1992.
- [59] LEITE, JOAO J, ALFREDO J MANSUR, HUMBERTO F G DE FREITAS, PAULO R CHIZOLA, EDIMAR A BOCCHI, MARIO TERRA-FILHO, J. ALBERTO NEDER und GERALDO LORENZI-FILHO: *Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation*. J Am Coll Cardiol, 41(12):2175–2181, Jun 2003.
- [60] LETTIERI, C. J., A. H. ELIASSON und D. L. GREENBURG: *Persistence of obstructive sleep apnea after surgical weight loss*. J Clin Sleep Med, 4(4):333–338, Aug 2008.
- [61] LIM, J., T. J. LASSERSON, J. FLEETHAM und J. WRIGHT: *Oral appliances for obstructive sleep apnoea*. Cochrane Database Syst Rev, (1):CD004435, 2006.
- [62] LIN, H.-C., M. FRIEDMAN, H.-W. CHANG und B. GURPINAR: *The efficacy of multilevel surgery of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*. Laryngoscope, 118(5):902–908, May 2008.
- [63] LOUBE, D. I., P. C. GAY, K. P. STROHL, A. I. PACK, D. P. WHITE und N. A. COLLOP: *Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement*. Chest, 115(3):863–866, Mar 1999.
- [64] LUKS, A. M., H. VAN MELICK, R. R. BATARSE, F. L. POWELL, I. GRANT und J. B. WEST: *Room oxygen enrichment improves sleep and subsequent day-time performance at high altitude*. Respir Physiol, 113(3):247–258, Sep 1998.
- [65] LUO, Y. M., J. MOXHAM und M. I. POLKEY: *Diaphragm electromyography using an oesophageal catheter: current concepts*. Clin Sci (Lond), 115(8):233–244, Oct 2008.
- [66] LUO, Y. M., J. TANG, J. STEIER, N. S. ZHONG, J. MOXHAM und M. I. POLKEY: *Distinguishing Obstructive From Central Sleep Apnea Events: Diaphragm Electromyogram and Esophageal Pressure Compared*. Chest, Dec 2008.
- [67] MAGGIORINI, M., B. BÜHLER, M. WALTER und O. OELZ: *Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps*. BMJ, 301(6756):853–855, Oct 1990.

-
- [68] MAGGIORINI, M., A. MÜLLER, D. HOFSTETTER, P. BÄRTSCH und O. OELZ: *Assessment of acute mountain sickness by different score protocols in the Swiss Alps*. Aviat Space Environ Med, 69(12):1186–1192, Dec 1998.
- [69] MALHOTRA, A., R.B. BERRY und D.P. WHITE: *Central sleep apnea*. Clinical sleep disorders, Seiten 331–346, 2004.
- [70] MALONE, S., P. P. LIU, R. HOLLOWAY, R. RUTHERFORD, A. XIE und T. D. BRADLEY: *Obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure*. Lancet, 338(8781):1480–1484, Dec 1991.
- [71] MASA, J. F., M. RUBIO und L. J. FINDLEY: *Habitually sleepy drivers have a high frequency of automobile crashes associated with respiratory disorders during sleep*. Am J Respir Crit Care Med, 162(4 Pt 1):1407–1412, Oct 2000.
- [72] MCELROY, M. K., A. GERARD, F. L. POWELL, G. K. PRISK, N. SENTSE, S. HOLVERDA und J. B. WEST: *Nocturnal O₂ enrichment of room air at high altitude increases daytime O₂ saturation without changing control of ventilation*. High Alt Med Biol, 1(3):197–206, 2000.
- [73] MØLLER, D. S., P. LIND, B. STRUNGE und E. B. PEDERSEN: *Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea*. Am J Hypertens, 16(4):274–280, Apr 2003.
- [74] MOSSO, A.: *Respiration on the mountains*. Life of man on the High Alps. London: Unwin, Seiten 31–50, 1898.
- [75] MUHM, J. MICHAEL, PAUL B ROCK, DIANNE L McMULLIN, STEPHEN P JONES, I. L. LU, KYLE D EILERS, DAVID R SPACE und ALEKSANDRA McMULLEN: *Effect of aircraft-cabin altitude on passenger discomfort*. N Engl J Med, 357(1):18–27, Jul 2007.
- [76] MUHM, J. MICHAEL, T. LEIGH SIGNAL, PAUL B ROCK, STEPHEN P JONES, KARRYN M O'KEEFFE, MATTHEW R WEAVER, SHUYING ZHU, PHILIPPA H GANDER und GREG BELENKY: *Sleep at simulated 2438 m: effects on oxygenation, sleep quality, and postsleep performance*. Aviat Space Environ Med, 80(8):691–697, Aug 2009.

-
- [77] NOPMANEEJUMRUSLERS, CHERDCHAI, YASUYUKI KANEKO, VLASTA HAJEK, VERA ZIVANOVIC und T. DOUGLAS BRADLEY: *Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction*. Am J Respir Crit Care Med, 171(9):1048–1052, May 2005.
- [78] NUSSBAUMER-OCHSNER, YVONNE, NICOLE SCHUEPFER, SILVIA ULRICH und KONRAD E BLOCH: *Exacerbation of sleep apnoea by frequent central events in patients with the obstructive sleep apnoea syndrome at altitude: a randomised trial*. Thorax, 65(5):429–435, May 2010.
- [79] ORTH, M., K. RASCHE und DUCHNA H.-W.: *Konservative Therapie*. In: RASCHE, K. (Herausgeber): *Schlafbezogene Atmungsstörungen in Klinik und Praxis*. Blackwell Wissenschafts-Verlag, 1999.
- [80] PARISH, J. M. und V. K. SOMERS: *Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease*. Mayo Clin Proc, 79(8):1036–1046, Aug 2004.
- [81] PARISI, R. A., T. V. SANTIAGO und N. H. EDELMAN: *Genioglossal and diaphragmatic EMG responses to hypoxia during sleep*. Am Rev Respir Dis, 138(3):610–616, Sep 1988.
- [82] PASQUALI, R., P. COLELLA, F. CIRIGNOTTA, S. MONDINI, R. GERARDI, P. BURATTI, A. RINALDI CERONI, F. TARTARI, M. SCHIAVINA und N. MELCHIONDA: *Treatment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effect of weight loss and interference of otorhinolaryngoiatric pathology*. Int J Obes, 14(3):207–217, Mar 1990.
- [83] PATZ, DAVID, MARK SPOON, RICHARD CORBIN, MICHAEL PATZ, LOUISE DOVER, BRUCE SWIHART und DAVID WHITE: *The effect of altitude descent on obstructive sleep apnea*. Chest, 130(6):1744–1750, Dec 2006.
- [84] PEDLAR, CHARLES, GREGORY WHYTE, STEPHEN EMEGBO, NEIL STANLEY, IAN HINDMARCH und RICHARD GODFREY: *Acute sleep responses in a normobaric hypoxic tent*. Med Sci Sports Exerc, 37(6):1075–1079, Jun 2005.
- [85] PEPPERELL, J. C. T., R. J. O. DAVIES und J. R. STRADLING: *Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea*. Sleep Med Rev, 6(3):157–173, Jun 2002.

-
- [86] POLLARD, A. J. und D. R. MURDOCH: *Bergmedizin - Höhenbedingte Erkrankungen und Gesundheitsgefahren bei Bergsteigern, Aus dem Englischen von H. Michael*. Verlag Hans Huber. PUBLISHER, Bern, 2007.
- [87] PONS, J. PEDRO-BOTET und A. ROCA MONTANARI: *[Efficacy of weight loss in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. Experience in 135 patients]*. Med Clin (Barc), 98(2):45–48, Jan 1992.
- [88] RANDEARTH, W. J., B. KROLL, M. SCHWICKERT, G. GIL und K. H. RÜHLE: *[Self-assessment by patients of impairment caused by obstructive sleep apnea syndrome]*. Dtsch Med Wochenschr, 125(12):348–351, Mar 2000.
- [89] RECHTSCHAFFEN, A., A. KALES et al.: *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. 1968.
- [90] REITE, M., D. JACKSON, R. L. CAHOON und J. V. WEIL: *Sleep physiology at high altitude*. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 38(5):463–471, May 1975.
- [91] RI-LI, GE, PAUL J CHASE, SARAH WITKOWSKI, BRENDA L WYRICK, JEFF A STONE, BENJAMIN D LEVINE und TONY G BABB: *Obesity: associations with acute mountain sickness*. Ann Intern Med, 139(4):253–257, Aug 2003.
- [92] RYAN, C. F., A. A. LOWE, D. LI und J. A. FLEETHAM: *Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive sleep apnea before and after chronic nasal continuous positive airway pressure therapy*. Am Rev Respir Dis, 144(4):939–944, Oct 1991.
- [93] SALVAGGIO, A., G. INSALACO, O. MARRONE, S. ROMANO, A. BRAGHIROLI, P. LANFRANCHI, V. PATRUNO, C. F. DONNER und G. BONSIGNORE: *Effects of high-altitude periodic breathing on sleep and arterial oxyhaemoglobin saturation*. Eur Respir J, 12(2):408–413, Aug 1998.
- [94] SAMPOL, G., X. MUÑOZ, M. T. SAGALÉS, S. MARTÍ, A. ROCA, M. DOLORS DE LA CALZADA, P. LLOBERES und F. MORELL: *Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome*. Eur Respir J, 12(5):1156–1159, Nov 1998.

-
- [95] SCHLÄFKE, M.E. und T. SCHÄFER: *Schlafbezogene Atemstörungen in Klinik und Praxis*. Rasche K, Sanner B, Schäfer T, Schläfke ME, Sturm A, Zidek W, Schultze-Werninghaus G, Blackwell Berlin, Wien 1999.
- [96] SCHMIDT-NOWARA, W., A. LOWE, L. WIEGAND, R. CARTWRIGHT, F. PEREZ-GUERRA und S. MENN: *An American Sleep Disorders Association Review. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review*. *Sleep*, 18(6):501–510, 1995.
- [97] SCHOMMER, K. und P. BÄRTSCH: *Basiswissen für die höhenmedizinische Beratung*. Dtsch Arztebl Int, Seiten 839–48, 2011.
- [98] SCHULZ, R., M. GREBE, H.-J. EISELE, K. MAYER, N. WEISSMANN und W. SEEGER: *[Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease]*. *Med Klin (Munich)*, 101(4):321–327, Apr 2006.
- [99] SHAMSUZZAMAN, A. S. M., B. J. GERSH und V. K. SOMERS: *Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease*. *JAMA*, 290(14):1906–1914, Oct 2003.
- [100] SHELTON, K. E., H. WOODSON, S. GAY und P. M. SURATT: *Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea*. *Am Rev Respir Dis*, 148(2):462–466, Aug 1993.
- [101] SHIGEMITSU, MEIEI, KAZUAKI NISHIO, TARO KUSUYAMA, SEIJI ITOH, NOBORU KONNO und TAKASHI KATAGIRI: *Nocturnal oxygen therapy prevents progress of congestive heart failure with central sleep apnea*. *Int J Cardiol*, 115(3):354–360, Feb 2007.
- [102] SIDDIQUI, FOUZIA, ARTHUR S WALTERS, DAVID GOLDSTEIN, MICHAEL LAHEY und HERSHAL DESAI: *Half of patients with obstructive sleep apnea have a higher NREM AHI than REM AHI*. *Sleep Med*, 7(3):281–285, Apr 2006.
- [103] SILBERNAGL, S., A. DESPOPOULOS, R. GAY und A. ROTHENBURGER: *Taschenatlas der Physiologie*. Thieme Flexible Taschenbücher. Thieme, 2007.
- [104] SIN, D. D., A. G. LOGAN, F. S. FITZGERALD, P. P. LIU und T. D. BRADLEY: *Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration*. *Circulation*, 102(1):61–66, Jul 2000.

-
- [105] SMITH, P. L., E. F. HAPONIK und E. R. BLEECKER: *The effects of oxygen in patients with sleep apnea*. Am Rev Respir Dis, 130(6):958–963, Dec 1984.
- [106] SÁNCHEZ, A. I., P. MARTÍNEZ, E. MIRÓ, W. A. BARDWELL und G. BUELA-CASAL: *CPAP and behavioral therapies in patients with obstructive sleep apnea: Effects on daytime sleepiness, mood, and cognitive function*. Sleep Med Rev, Feb 2009.
- [107] STAATS, BA, HW BONEKAT, CD HARRIS, KP OFFORD et al.: *Chest wall motion in sleep apnea*. The American review of respiratory disease, 130(3D1):59, 1984.
- [108] STAMMNITZ, A.: *Kompendium Schlafmedizin VI-4 Klassifikation der schlafbezogenen Atemstörungen*. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin H. Schulz, 1997.
- [109] STOOHS, R. A., H. C. BLUM, L. KNAACK und C. GUILLEMINAULT: *Non-invasive estimation of esophageal pressure based on intercostal EMG monitoring*. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 5:3867–3869, 2004.
- [110] STOOHS, R. A., H. C. BLUM, L. KNAACK, B. BUTSCH VON-DER HEYDT und C. GUILLEMINAULT: *Comparison of pleural pressure and transcutaneous diaphragmatic electromyogram in obstructive sleep apnea syndrome*. Sleep, 28(3):321–329, Mar 2005.
- [111] STURM, A. und P. CLARENBACH: *Checkliste Schlafstörungen*. Checklisten der aktuellen Medizin. Thieme, 1997.
- [112] SULLIVAN, C. E., F. G. ISSA, M. BERTHON-JONES und L. EVES: *Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares*. Lancet, 1(8225):862–865, Apr 1981.
- [113] SUTTON, J. R., G. COATES und C.S. HOUSTON (EDITORS): *The Lake Louise Consensus on the definition, quantification of altitude illness*. Hypoxia and mountain medicine, Seiten 603–609, 1992.
- [114] SWENSON, E. R., K. L. LEATHAM, R. C. ROACH, R. B. SCHOENE, W. J. MILLS und P. H. HACKETT: *Renal carbonic anhydrase inhibition reduces high altitude sleep periodic breathing*. Respir Physiol, 86(3):333–343, Dec 1991.

-
- [115] TKACOVA, R., M. NIROUMAND, G. LORENZI-FILHO und T. D. BRADLEY: *Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO2 and circulatory delay*. Circulation, 103(2):238–243, Jan 2001.
- [116] TREMPER, K. K. und S. J. BARKER: *Pulse oximetry*. Anesthesiology, 70(1):98–108, Jan 1989.
- [117] WARD, M.P., J.S. MILLEDGE und J.B. WEST: *High altitude medicine and physiology*. University of Pennsylvania Press, 1989.
- [118] WEIL, J. V.: *Sleep at high altitude*. Clin Chest Med, 6(4):615–621, Dec 1985.
- [119] WEST, J. B.: *Oxygen enrichment of room air to relieve the hypoxia of high altitude*. Respir Physiol, 99(2):225–232, Feb 1995.
- [120] WEST, J. B.: *Oxygen enrichment of room air to improve well-being and productivity at high altitude*. Int J Occup Environ Health, 5(3):187–193, 1999.
- [121] WEST, J. B.: *Potential use of oxygen enrichment of room air in mountain resorts*. High Alt Med Biol, 3(1):59–64, 2002.
- [122] WEST, J. B., AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS und AMERICAN PHYSIOLOGICAL SOCIETY: *The physiologic basis of high-altitude diseases*. Ann Intern Med, 141(10):789–800, Nov 2004.
- [123] WEST, J. B., R. B. SCHOENE und J. S. MILLEDGE: *High altitude medicine and physiology*. Hodder Arnold, 2007.
- [124] WHITE, D. P.: *Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 172(11):1363–1370, Dec 2005.
- [125] WHITE, D. P., K. GLEESON, C. K. PICKETT, A. M. RANNELS, A. CYMERMAN und J. V. WEIL: *Altitude acclimatization: influence on periodic breathing and chemoresponsiveness during sleep*. J Appl Physiol, 63(1):401–412, Jul 1987.
- [126] WISSKIRCHEN, T. und H. TESCHLER: *[Central sleep apnea syndrome and Cheyne-Stokes respiration]*. Ther Umsch, 57(7):458–462, Jul 2000.

- [127] YAGGI, H., J. CONCATO, W. N. KERNAN, J. H. LICHTMAN, L. M. BRASS und V. MOHSENIN: *Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death*. N Engl J Med, 353(19):2034–2041, Nov 2005.
- [128] YOUNES, MAGDY: *Role of respiratory control mechanisms in the pathogenesis of obstructive sleep disorders*. J Appl Physiol, 105(5):1389–1405, Nov 2008.
- [129] YOUNG, T., L. EVANS, L. FINN und M. PALTA: *Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women*. Sleep, 20(9):705–706, Sep 1997.
- [130] YOUNG, T., M. PALTA, J. DEMPSEY, J. SKATRUD, S. WEBER und S. BADR: *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. N Engl J Med, 328(17):1230–1235, Apr 1993.
- [131] ZIELINSKI, J., M. KOZIEJ, M. MA?KOWSKI, A. S. SARYBAEV, J. S. TURSALIEVA, I. S. SABIROV, A. S. KARAMURATOV und M. M. MIRRAKHIMOV: *The quality of sleep and periodic breathing in healthy subjects at an altitude of 3,200 m*. High Alt Med Biol, 1(4):331–336, 2000.

A. Fragebogen und Untersuchungsprotokoll

Patientenname

Testnacht Nr. ____ Datum: _____

Fragebogen zur Schlafuntersuchung am Schneesfernerhaus Teil 1: vor der Testnacht

Fragebogen Schlaf 1.2.doc, GFKL, 11.02.2007 1:47

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

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

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

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

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

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken			
Im Sitzen lesend	1	2	3	4
Beim Fernsehen	1	2	3	4
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. Theater, Vortrag,...)	1	2	3	4
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	1	2	3	4
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben um auszuruhen	1	2	3	4
Wenn Sie sitzen und sich mit jemandem unterhalten	1	2	3	4
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	1	2	3	4
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	1	2	3	4

Epworth - Schläfrichkeitsskala

Fragebogen zum Schlafverhalten

Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum der vergangenen vier Wochen

Sind Sie tagsüber müde?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft
Schlafen Sie tagsüber spontan ein?				
1 nie	2 Selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft
Fällt es Ihnen schwer, lange konzentriert zu bleiben?				
1 nie	2 selten	3 Gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

1 von 8

Patientenname

Fühlen Sie sich in der letzten Zeit in Ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

Kommt es vor, dass Sie

- abends schlecht einschlafen?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

- mitten in der Nacht aufwachen?				
1 nie	2 Selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

- früher als gewöhnlich aufwachen, ohne wieder einzuschlafen?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

Spüren Sie nachts eine oder mehrere der folgenden Beschwerden?

(Mehrfachnennungen möglich)

- Herzstolpern, Herzrasen				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

- Nassgeschwitztsein				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

- Atemnot, Erstickenngsgefühle				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

- Kopfschmerzen				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

- Längere Hustenanfälle				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

- Lange anhaltender Druck oder Beklemmung im Brustraum oder Oberbauch				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

Falls Sie unter Schlafstörungen leiden, können Sie sich einen Grund für Ihre Schlafstörungen vorstellen?

Nein, ich weiß keinen Grund

Ja, nämlich

- körperliche Beschwerden
- Geräusche, Lärm
- Arbeitsprobleme
- Schicht- oder Nachtarbeit
- Aufregung / Nervosität
- Anderes:

Patientenname

Müssen Sie nachts Wasser lassen?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft
Sind abends Ihre Beine angeschwollen?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

Sind Sie durch Luftnot in Ihrer Belastbarkeit eingeschränkt,

- wenn Sie schwere körperliche Arbeit verrichten?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft
- wenn Sie leichte körperliche Arbeit verrichten?				
1 Nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft
- wenn Sie keinerlei körperliche Arbeit verrichten?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

Hat Ihr Partner Atemstillstände bei Ihnen bemerkt?

- Ja
 Nein
 Weiß nicht / Habe keinen Partner?

Erwachen Sie morgens frisch und ausgeruht?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft
Fühlen Sie sich am Morgen schlapp und wie gerädert?				
1 nie	2 selten	3 Gelegentlich	4 oft	5 sehr oft
Haben Sie morgens Kopfschmerzen?				
1 nie	2 Selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft
Schnarchen Sie laut und unregelmäßig?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft
Nehmen Sie Schlafmittel?				
1 nie	2 selten	3 gelegentlich	4 oft	5 sehr oft

Wenn Sie oft oder sehr oft angegeben haben, tragen Sie bitte Name und Dosierung der Medikamente ein:

Patientenname

Nehmen Sie sonst irgendwelche Medikamente (Blutdruckmittel, Insulin, Schilddrüsenpräparate...) oder „Hausmittelchen“ (Baldrian, Schmerztabletten,...)?

Nein

Ja, nämlich: _____

Haben Sie Bluthochdruck? (Hypertonie)

Ja

Nein

Weiß nicht

Rauchen Sie?

Nein

Nicht mehr seit: _____

Ja, durchschnittlich _____ Zigaretten pro Tag

Wie viel Alkohol konsumieren Sie?

Wurde bei Ihnen schon mal eine Operation im Hals-Nasen-Ohren-Bereich oder eine Behandlung der Schilddrüse durchgeführt?

Nein

Ja, nämlich: _____

Hatten / Haben Sie sonstige Erkrankungen oder Operationen (Atemwegserkrankungen, Herz-Kreislaufkrankungen, Allergien, Unverträglichkeiten...)? Bitte geben Sie auch das Jahr an!

Bitte geben Sie Ihr Körpergewicht und Ihre Größe an:

- Körpergewicht: ca. _____ cm

- Körpergröße: ca. _____ kg

Geschlecht:

weiblich ♀

männlich ♂

Alter: _____ Jahre

Patientenname

Sind Sie berufstätig?

Ja, als _____

Nein.

Was beschreibt Ihre Situation am besten?

Hausfrau

Rentner

Wehr-/Zivildienstleistender

arbeitslos

sonstiges: _____

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre letzten Aufenthalte in höheren Lagen:

Wann und wo war Ihr letzter Höhengaufenthalt?

Hatten Sie bei einem Ihrer Höhengaufenthalte Beschwerden (Luftnot, Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Übelkeit,...)?

Nein

Ja, nämlich:

Haben Sie schon mal in großer Höhe (über ca. 1000 m ü NN) eine Nacht verbracht?

Nein

Ja, nämlich: _____

Hatten Sie Beschwerden (Einschlafprobleme,...)?

Nein

Ja, nämlich: _____

Wann und wohin war Ihr letzter Langstreckenflug?

Patientenname

**Fragebogen zur Schlafuntersuchung am Schneefernerhaus
Teil 2: nach der Testnacht**

Fragebogen Schlaf 1.2.doc, GFXL, 11.02.2007 1:47

Wie haben Sie geschlafen?				
1	2	3	4	5
gar nicht	schlecht	mäßig gut	gut	sehr gut

- im Vergleich zum Schlaf in Ihrem eigenen Bett

- besser
 gleich gut
 schlechter

Warum? _____

- im Vergleich zu Ihrer Diagnosenacht im Schlaflabor in München

- besser
 gleich gut
 schlechter

Warum? _____

- im Vergleich zu anderen Nächten in höheren Lagen

- besser
 gleich gut
 schlechter
 weiß nicht

Warum? _____

Zum Ablauf der Studie:

Wir bitten Sie, uns ein kurzes Feedback zu geben, damit wir die Rahmenbedingungen für unsere Probanden optimieren können:

Die Betreuung war allgemein				
1	2	3	4	5
schlecht	mäßig	durchwachsen	gut	empfehlenswert
Ich wusste, was auf mich zukommt.				
1	2	3	4	5
gar nicht	Schlecht	mäßig gut	gut	sehr gut
Das Essen war				
1	2	3	4	5
ungenießbar	schlecht	mäßig gut	gut	sehr gut

Hier ist noch Platz für ein paar zusätzliche Kommentare:

Was hat Ihnen gefallen? Was hat Ihnen NICHT gefallen? Was können wir besser machen?

Vielen Dank für Ihre Mithilfe.

Patientenname

Fragebogen zur Schlafuntersuchung am Schneefernerhaus
Teil 3: AMS Protokoll

Version 1.1, GFXL, 29.12.06

1. Subjektive Einschätzung

		Garmisch	Eibsee	SFH	SFH	SFH	Garmisch /Eibsee
	Zeit						
Kopfschmerz	0 kein 1 gering 2 mäßig 3 massiv/ immobilisierend						
GI-Trakt	0 keine Symptome 1 Appetitlosigkeit/leichte Übelkeit 2 mässige Übelkeit/Erbrechen 3 schwere Übelkeit/ Erbrechen						
Müdigkeit / Schwäche	0 keine Müdigkeit/Schwäche 1 geringe Müdigkeit/Schwäche 2 mässige Müdigkeit/Schwäche 3 schwere Müdigkeit/Schwäche						
Schwindel	0 kein 1 gering 2 mässig 3 schwer/immobilisierend						
Schlaf	0 normal, wie gewöhnlich 1 ungewohnt gestört 2 schwer gestört, häufig wach 3 Insomnia						
Symptom-Score							

Patientenname

2. Objektive Beurteilung (klinische Resultate)

Bewusstsein	0 ungestört 1 Lethargie/Apathie 2 Verwirrtheit/ Desorientiertheit 3 Somnolenz/ Bewusstlosigkeit 4 Koma						
Ataxie (Fersen- Zehen-Gang)	0 keine Gleichgewichtsstörung 1 leichte Gleichgewichtsstörung 2 aus der Linie treten 3 Hinfallen 4 nicht stehfähig						
Periph. Ödeme	0 keine peripheren Ödeme 1 Ödeme an einer Stelle 2 Ödeme an mehreren Stellen						
Klinischer Score							

Ein subjektiver Score, der grösser gleich 3 ist, gilt als AMS. Kopfschmerz ist ein obligates Symptom, Schlafstörung hingegen fakultativ.

3. Funktionstest (fakultativ)

Leistung	0 uneingeschränkt 1 gering eingeschränkt 2 mässiger plötzl. Leistungsabfall 3 schwerer plötzl. Leistungsabfall						
----------	---	--	--	--	--	--	--

B. Patientenflyer

Klinikum der Universität München
Medizinische Klinik – Innenstadt
Kommissarischer Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke
Pneumologie
Leiter: Prof. Dr. Rudolf M. Huber

_____ **LMU**
Ludwig _____
Maximilians –
Universität _____
München _____

Einladung zur Teilnahme an einer medizinischen Studie!

Leiden sie an einem Obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS) und werden bereits mit einer CPAP-Therapie behandelt?

Wenn ja, würden wir Sie recht herzlich einladen an unserer
Studie teilzunehmen!

Sie hätten die einmalige Gelegenheit unter ärztlicher Aufsicht
eine Nacht in der Forschungsstation Schneefernerhaus auf der
Zugspitze zu verbringen.

Wir würden in ca. 2650m Höhe die gleichen Untersuchungen
durchführen, wie Sie es schon aus dem Schlaflabor kennen.
Zusätzlich würden wir noch eine kurze Voruntersuchung in der
Medizinischen Klinik in der Ziemsenstrasse vornehmen.

Durch die Ergebnisse versprechen wir uns genauere
Informationen darüber, wie sich die Höhe auf Ihren Schlaf
auswirkt und wie wir die Therapie des OSAS verbessern
können. Somit könnten wir Ihnen auch individuelle
Empfehlungen für einen evtl. Langstreckenflug oder einen
Höhenaufenthalt mit auf den Weg geben!

Sind Sie interessiert? Dann melden Sie sich direkt bei uns!

Agnes Mühlfeldner +49 (0)89 5160-7545

agnes.muehlfeldner@med.uni-muenchen.de

A. Behr 0162/4248867; G. Landendinger 089/778645

Die Teilnahme an der Studie wird nicht bezahlt! Die Kosten für die Reise
und Verpflegung übernehmen selbstverständlich wir!



C. Studienprotokoll

Klinische Studie der pneumologischen Abteilung der LMU München in
Zusammenarbeit mit der Umweltforschungsstation
Schneefernerhaus (2650m üNN)

Effekte milder hypobarer Hypoxie auf die nächtliche Atemregulation bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und gesunden Kontrollpersonen

Studienprotokoll

1. Hintergrund und Einleitung

Es sollen die Effekte von hypobarer Hypoxie auf Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS) demonstriert und quantifiziert werden. Ferner sollen die Mechanismen, die für diese Beeinflussung verantwortlich sind, analysiert werden und eine Methode zur besseren Differenzierung von zentralen und obstruktiven Apnoen entwickelt und erprobt werden. Es soll geprüft werden, ob sich das individuelle Ausmaß des Auftretens zentraler Apnoen und Phasen der periodischen Atmung in der Höhe durch die Hypoxic ventilatory Response (HVR) vorhersagen lässt. Es soll die Effizienz des Auto-BiPaP Geräts der Fa. Heinen & Löwenstein unter hypobarer Hypoxie geprüft werden. Die Frage, ob sich periodische Atmung damit detektieren sowie auch therapieren lässt, soll beantwortet werden.

2. Studienziele

- Es soll die Diagnostik von zentralen und obstruktiven Apnoen im Rahmen der polysomnographischen Untersuchung verbessert werden können.
- Eine Software soll zur real-time Analyse der durch die Polysomnographen (SleepScreen) erhobenen respiratorischen Kanäle entwickelt werden.
- Es sollen Parameter zur Prädiktion nächtlicher periodischer Atmung in der Höhe bei Gesunden und OSAS Patienten analysiert werden.
- Die Beeinflussbarkeit der nächtlichen Atemregulation und die Differenzierung des Einflusses der Hypobarie und der Hypoxie soll durch die gesteuerte Applikation von Sauerstoff näher untersucht werden.
- Durch Festlegen eines individuellen Niveaus oder individueller Sauerstoffinjektionen der Hypoxie sollen zentrale und obstruktive Ereignisse minimiert werden können.
- Zur sicheren Differenzierung zentraler und obstruktiver respiratorischer Ereignisse sollen Interkostal-EMGs entwickelt und erprobt werden.

- Es sollen prädiktive Parameter (z.B. HVR), die in Korrelation zum Auftreten von Phasen periodischer Atmung oder einer Zunahme von nächtlichen zentralen respiratorischen Ereignissen stehen, evaluiert werden.

3. Patientenkollektiv

Es ist der Einschluss von 10 Patienten in die Studie geplant.

a) Einschlusskriterien

Um als Proband für die Studie zugelassen zu werden, müssen alle der folgenden Kriterien erfüllt werden:

- Alter zwischen 18 und 75 Jahren
- Apnoe-Hypopnoe-Index (x/h) zwischen 25 und 45 in der Diagnosemessung im Tal
- Gutes Ergebnis unter nCPAP-Therapie (AHI < 10/h)
- Regelmäßige Verwendung der nCPAP-Geräte

b) Ausschlusskriterien

Probanden können nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Massive Adipositas (BMI > 35)
- Schwere Begleiterkrankungen (z. B. KHE, Diabetes mellitus, AVK, starke arterielle Hypertonie)
- Teilnahme an einer anderen Studie
- Deutliche Lungenfunktionseinschränkungen (FEV1 in % v. Soll < 30 %, PaO2 in Ruhe < 55 mmHg, pCO2 > 50 mmHg)
- Klinische oder echokardiographische Zeichen der Rechtsherzinsuffizienz

4. Studiendesign

Es handelt sich um eine unizentrische (Ort: Klinikum Innenstadt, LMU-München und Umweltforschungsstation Schneefernerhaus, Zugspitze) klinische Studie.

Das Forschungsvorhaben ist eine rein wissenschaftliche Studie, fällt nicht unter das Arzneimittelgesetz und beinhaltet keine Kontrollgruppe.

5. Studienprotokoll

Es sollen für dieses Projekt Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom für eine Dauer von einer Nacht auf eine Höhe von 2650 m gebracht werden.

Vor Höhenexposition soll die Hypoxic Ventilatory Response (HVR) gemessen werden, als Prädiktionsparameter für das Auftreten zentraler Apnoen bei Höhenexposition. Die HVR lässt sich durch Einatmen eines hypoxischen Atemgas, das eine Hypoxie unter normobaren Verhältnissen simuliert, ermitteln. Durch Analyse des Atemzugvolumens und der endexpiratorischen CO₂-Konzentration soll eine Vorhersage für die Wahrscheinlichkeit des Auftretens zentraler Apnoen in der Höhe getroffen werden.

In der Höhe soll mittels einer Polysomnografie als auch der Anlage eines Interkostal-EMGs zur Erfassung von Thorax- und Abdomenbewegungen zwischen zentralen und obstruktiven Apnoen unterschieden werden.

Durch die Applikation von Sauerstoff sollen die zentralen Apnoen beseitigt werden können.

Bei den Patienten, bei denen es zum Auftreten von zentralen Apnoen in der Höhe gekommen ist, soll eine zweite Nacht in einem Abstand von 3 Wochen oder länger auf dem Schneefernerhaus erfolgen.

Im Rahmen dieses Aufenthalts sollen mit Hilfe eines neuen Auto-BiPaP Geräts der Fa. Heinen & Löwenstein zentrale Apnoen beseitigt werden. Die Indikation zur Verwendung dieses Gerätes besteht derzeit in zentralen Apnoen bei Patienten mit Herzinsuffizienz einerseits zu erkennen als auch zu behandeln.

Eine erweiterte Indikation zur Verwendung dieses neuen BiPaP Gerätes soll das Auftreten von zentralen Apnoen in der Höhe darstellen.

Folgende Messungen werden im Tal durchgeführt:

- Lungenfunktionsdiagnostische Untersuchung: Spirometrie (Messung der Vitalkapazität (VC_{max}), des Peak-Flows (PEF), der Einsekundenkapazität (FEV_1), des Tiffeneau-Index) Bodyplethysmographie (Widerstand, spez. Widerstand, intrathorakales Gasvolumen, Residualvolumen, totale Lungenkapazität)
kapilläre Blutgasanalyse aus dem arterialisierten Blut des Patienten
- Messung der Sauerstoffsättigung (SaO_2) mittels Pulsoximetrie
- Serumuntersuchungen (Entzündungsparameter)
- Messung der Hypoxischen Atemantwort (Messung des Atemzugvolumens, der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration und der O_2 -Sättigung mittels Pulsoximetrie)
- Symptomenscore (ESQ-II-Bogen, deutsche Version)

Folgende Messungen werden auf dem Schneefernerhaus durchgeführt:

- Lungenfunktion (Spirometrie, Fluß-Volumen-Kurve, Impulsoszillometrie)
- Kontinuierliche Messung der SaO_2
- Serumuntersuchungen (Serum wird abzentrifugiert und eingefroren)
- Kapilläre Blutgase
- Symptomenscore (ESQ-II-Bogen, deutsche Version)
- Polysomnografie bestehend aus Elektrokardiogramm (EKG), Elektromyogramm (EMG), Elektrookulogramm (EOG), Atemflussmessung, O_2 -Sättigungsmessung
- Polysomnografie bei Anlage eines Auto-BiPaP-Geräts

Sollte sich der Zustand eines Patienten während des Versuchs akut verschlechtern, kann der Versuch unter- bzw. abgebrochen, eine Notfalltherapie eingeleitet oder, im schlimmsten Falle, der Patient unter Sauerstoffgabe mittels normaler Verkehrsmittel oder Luftrettung ins Tal bzw. Krankenhaus gebracht werden. Der Studienleiter ist erfahrener Notfallmediziner, eine vollständige Notfalleusrüstung steht zur Verfügung.

Der Transport erfolgt mit der Deutschen Bahn und die Transportdauer beträgt pro Fahrt ca. 3 Stunden.

Die Probanden treffen sich mit dem Studienleiter am Hauptbahnhof München zur Abfahrt nach Garmisch-Patenkirchen um 13.32 Uhr. Nach Ankunft (14.57 Uhr) und einem Fußweg von etwa 5 min. erfolgt die weitere Fahrt zur Station Eibsee (Ankunft 15.30 Uhr);

Von der Station Eibsee kann mit der Zahnradbahn direkt auf das Zugspitzplatt (Ankunft 16.30 Uhr) gefahren werden oder man gelangt mit der Gondel via Zugspitzgipfel dorthin. Eine hauseigene Gondel transportiert die Passagiere vom Zugspitzplatt zum Schneefernerhaus. Einige Meter müssen zu Fuß zurückgelegt werden. Es bietet sich bei den Patienten an, den Weg auf das Zugspitzplateau via Zahnradbahn zu nehmen. Das hat den Vorteil, dass die Patienten langsamer das Schneefernerhaus erreichen und sich während der Fahrt etwas an die Höhe adaptieren können und außerdem nicht bis zum Zugspitzgipfel, der 314 m höher liegt, gebracht werden müssen.

Die Übernachtung einschließlich einer polysomnografischen Messung erfolgt auf dem Schneefernerhaus.

Die Rückfahrt nach München erfolgt vom Zugspitzplatt am nächsten Tag um 10.30 Uhr, die Ankunft am Münchener Hauptbahnhof um 13.27 Uhr.

Änderungen des Prüfplans, die das Studiendesign, das Patientenkollektiv oder den Studienablauf betreffen, benötigen einen schriftlichen Nachtrag (Amendment) zum Prüfplan. Diese Nachträge werden der Ethikkommission vorgelegt. Ausgenommen davon sind redaktionelle Änderungen, die als kleine Korrekturen und/oder Umformulierungen definiert werden, und durch die die Durchführung der Studie selbst nicht berührt wird.

6. Statistik

Neben deskriptiver Statistik intraindividuell mit t-Test für gepaarte Stichproben, interindividuell mit t-Test für unabhängige Stichproben; Varianzanalyse univariat mit Bonferoni-Post-hoc-Testung.

7. Administration

a) Probandeninformation und Einverständniserklärung des Probanden

Vor Rekrutierung und Behandlungsbeginn werden alle potentiellen Kandidaten über Sinn und Zweck der Behandlung in vollem Umfang aufgeklärt. Die verwendete schriftliche Probandeninformation und die Einwilligungserklärung (siehe Anhang) werden der Ethikkommission zur Beratung vorgelegt. Das Aufklärungsprotokoll muss eine detaillierte und umfassende Beschreibung des Behandlungsplans enthalten und Hinweise darauf, dass die Belange der ärztlichen Schweigepflicht im Rahmen dieses Behandlungsplans gewährleistet sind, dass staatliche Gesundheitsbehörden jedoch ggf. Einblick in die Krankenunterlagen erhalten können. Aufklärung und Einwilligungserklärung müssen entsprechend den Anforderungen der Deklaration von Helsinki von 1996 und den gesetzlichen Anforderungen des jeweiligen Landes abgefasst sein.

Sobald die Information an den Probanden weitergegeben wurde und der Arzt überzeugt ist, dass der einzelne Kandidat die Bedeutung der Teilnahme an der Studie versteht, wird der Proband nach seiner Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie gefragt. Personen, die eine solche Einwilligung nicht geben können (z.B. nicht geschäftsfähig infolge geistiger Behinderung), können nicht in die Studie aufgenommen werden. Die Einwilligung muss schriftlich durch eigenhändiges Datieren und Unterschreiben des Aufklärungsprotokolls erfolgen.

b) Einhalten des Studienprotokolls

Die Studie soll nach dem Protokoll durchgeführt werden; Ausnahmen stellen Notfallsituationen dar, in denen die Sorge um den Patienten eine alternative Behandlung erfordern. Jede Abweichung vom Protokoll muss aber berichtet und erklärt werden.

c) Datendokumentation

Im Rahmen der klinischen Prüfung werden die Daten der Probanden einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße verschlüsselter Form (pseudonymisiert), d.h. der Verschlüsselungscode enthält weder den Namen noch die Initialen noch das exakte Geburtsdatum und zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung der Studie dem Auftraggeber der Studie zur Verfügung gestellt.

Zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der klinischen Prüfung ist es dem autorisierten Vertreter des Auftraggebers der Studie sowie in- und ausländischen Überwachungsbehörden gestattet, Einblick in die beim Prüfarzt vorhandenen, personenbezogenen Daten zu nehmen, soweit sie für die Studie relevant sind.

Der Zugang zum Verschlüsselungscode ist auf folgende Personen beschränkt: Prof. Dr. R. Huber, Dr. R. Fischer, A. Mühlfeldner. Die Unterlagen werden – im Klinikum der Universität München, Ziemssenstr. 1, 80336 München voraussichtlich dreißig Jahre aufbewahrt

Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit der persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

d) Verantwortliche Personen

Antragsteller:

Prof. Dr. med. Rudolf M. Huber
Pneumologie, Medizinische Klinik, Innenstadt
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
Ziemssenstr. 1
80336 München

Verantwortlicher Leiter der Studie:

Dr. med. Rainald Fischer
Pneumologie
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
Ziemssenstr. 1
80336 München

Koordination der Studie:

Dr. med. Rainald Fischer (s.oben)

Agnes Mühlfeldner
Pneumologie, Medizinische Klinik, Innenstadt
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität
Ziemssenstr. 1
80336 München

e) Finanzierung und Versicherung

Nach Absprache mit der Rechtsabteilung des Klinikums haftet für Patienten bei Nicht-AMG-Studien die Klinik für eventuell auftretende Schäden.

Für möglicherweise auftretende Unfälle, die auf dem Weg in die Klinik oder auf das Schneefernerhaus eintreten und nicht auf eine bekannte Vorerkrankung zurückzuführen sind, haftet eine Unfallwegeversicherung (Versicherungs-Nr.:xxxxxx) (Gerling-Konzern Allgemeine Versicherungs-AG, Kundenservice Firmen und privat GmbH, Postfach 25 03 09, 90128 Nürnberg).

Die Versicherungssummen betragen je Person nach Vollendung des 18. Lbj. bis zur Vollendung des 65. Lbj. 50 000 Euro für den Todesfall, 100 000 Euro für den Invaliditätsfall bzw bei Vollinvalidität.

Die Versicherungssummen betragen je Person nach Vollendung des 65. Lbj. bis zur Vollendung des 70. Lbj. 37 500 Euro für den Todesfall, 75 000 Euro für den Invaliditätsfall bzw bei Vollinvalidität.

Die Versicherungssummen betragen je Person nach Vollendung des 70. Lbj. bis zur Vollendung des 75. Lbj. 25 000 Euro für den Todesfall, 50 000 Euro für den Invaliditätsfall bzw bei Vollinvalidität.

Es wurde zudem eine Versicherung über Gerling (Vertrieb Industrie Deutschland GmbH, Ganghoferstr. 39, 80339 München, Versicherungsschein-Nr.: xxxx) abgeschlossen, die die Patienten im Falle einer Schädigung im Rahmen der Studie absichert.

f) Abschlussbericht und Publikation

Nach Abschluss der Studie erfolgen eine statistische Auswertung sowie ein Abschlussbericht. Es werden außerdem Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften angestrebt.

D. Beispiel eines Zeitplans einer Messeinheit am Schneefernerhaus

München, den 02.01.07

Schlafuntersuchungen Schneefernerhaus 2.-5.1.07
Messungen mit Probanden

Zeitplan

02.01.07

12.45 Uhr Treffpunkt Garmisch Zugspitzbahnhof
13.15 Uhr Abfahrt am Zugspitzbahnhof Garmisch
14.28 Uhr Ankunft Zugspitzplatt
ca. 15 Uhr Ankunft Schneefernerhaus
BGA; Bezug der Zimmer, Kaffee
17.30 Uhr Kochen, LuFu, Blutabnahme + Zentrifugieren
18.30 Uhr Abendessen
Mountainsicknesstest, ...
20 Uhr Aufbau und Programmierung der Sleepscreeener
ab 21 Uhr Anlegen der Elektoden, Bioeichung, Impedanzmessungen
Kontrolle der Netzwerkfunktion

MESSNACHT

6.30 Uhr Wecken
Abbau der Messelektroden, Desinfektion der Geräte
7.00 Uhr Vorbereitungen Frühstück
7.30 Uhr Frühstück
9.30 Uhr erste Bahn ab Zugspitzplatt ins Tal, dann jeweils mind. stündlich

TODOs TAGSÜBER

Desinfektion und Instandsetzung Geräte
Datenanalyse, Sicherung der Daten
Evtl. Fehlersuche und Behebung
Mittagessen

03./04.01.07

Abfahrt in Garmisch immer um viertel nach, spätestens 14.15 Uhr

Letzte Talfahrt jeweils um 16.30 Uhr ab Zugspitzplatt

Danksagung

Abschließend möchte ich allen danken, die mich bei der Erstellung der vorliegenden Arbeit in vielerlei Weise unterstützt haben. Der Dank gilt meinem Mentor und Betreuer Privatdozent Dr. Rainald Fischer sowie Herrn Professor Rudolf Maria Huber, beide Klinikum Innenstadt der Ludwigs-Maximilian-Universität zu München, meiner Kollegin Anni Behr, die mit mir zusammen die Studie geleitet hat und mit der ich unzählige Stunden und Tage auf dem Schneefernerhaus verbracht habe.

Ferner danke ich dem Team auf dem Schneefernerhaus, allen Medizinisch Technischen Assistentinnen aus dem Schlaflabor in der Klinik an der Ziemssenstraße München, die uns in die Kunst der schlafmedizinischen Diagnostik eingeweiht haben und besonders Frau Huber, die alle polysomnographischen Daten dieser Studie gewissenhaft und in zusätzlicher Arbeitszeit beurteilt hat.

Zu guter Letzt ein herzliches Vergelt 's Gott meinen Eltern und Geschwistern, die mich immer wieder aufgemuntert haben, nicht doch alles liegen zu lassen und vor allem meiner lieben Frau Magdalena und meinen Söhnen Jeremias und Sebastian, die so oft auf den Mann und Papa verzichten mussten, wenn er sich wieder mal zu seiner Doktorarbeit zurückgezogen hat.