

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus der Asklepios Klinik Wandsbek

Akademisches Lehrkrankenhaus des Universitätsklinikums Hamburg

Abteilung für Neurologie

Chefarzt Prof. Dr. med. Christian Arning

**Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten mit transitorisch
ischämischer Attacke und nicht behinderndem Schlaganfall**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
dem Fachbereich Medizin vorgelegt von

Dietmar Rose

Hamburg, 2014

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg am: 16.12.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss: der Vorsitzende: Prof. Dr. C. Arning

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter: Prof. Dr. C. Krüger

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 Arbeitshypothese und Fragestellung	1
2 Einleitung.....	2
2.1 Der ischämische Schlaganfall	2
2.2 Schweregrad des Schlaganfalls	4
2.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen	4
2.4 Die obstruktive Schlafapnoe	4
2.4.1 Definition der Apnoe und Hypopnoe	4
2.4.2 Schweregradeinteilung der obstruktiven Schlafapnoe	5
2.4.3 Epidemiologie	5
2.4.4 Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe	6
2.4.5 Klinische Symptome der obstruktiven Schlafapnoe	9
2.4.6 Einfluss- und Risikofaktoren der obstruktiven Schlafapnoe	10
2.4.6.1 Gewicht	10
2.4.6.2 Alter	11
2.4.6.3 Geschlecht	11
2.4.6.4 Einflüsse von Geschlechtshormonen	12
2.4.6.5 Anatomische Prädispositionen	13
2.4.6.6 Familiäre und genetische Aspekte	13
2.4.6.7 Nikotin	14
2.4.6.8 Alkohol und sedierende Substanzen	14
2.4.6.9 Hypothyreose.....	15
2.4.7 Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe.....	15
2.4.7.1 Fragebögen zur Selbstauskunft	16
2.4.7.2 Kardiorespiratorische Polygraphie	18
2.4.8 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe	19
2.4.9 Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und kardiovaskulären sowie zerebrovaskulären Erkrankungen	21
2.4.9.1 Pathophysiologische Mechanismen.....	21
2.4.9.2 Hypertonus	24
2.4.9.3 Koronare Herzkrankheit.....	25
2.4.9.4 Herzinsuffizienz	25
2.4.9.5 Vorhofflimmern.....	26
2.4.9.6 Insulinresistenz und Diabetes mellitus	26
2.4.9.7 Dyslipidämie	27
2.4.9.8 Ischämischer Schlaganfall.....	27

3 Methoden	31
3.1 Patienten.....	31
3.1.1 Einschlusskriterien	31
3.1.2 Ausschlusskriterien	31
3.1.3 Diagnostisches Programm	31
3.2 Polygraphie	33
3.3 Statistische Auswertung.....	35
3.4 Ethikkommission.....	35
4 Ergebnisse	36
4.1 Auswertbare Daten	36
4.2 Patientendaten und klinische Befunde.....	36
4.3 Daten des Screening-Fragebogens	37
4.4 Häufigkeit der obstruktiven Schlafapnoe im untersuchten Kollektiv	38
4.5 Häufigkeit der obstruktiven Schlafapnoe im untersuchten Kollektiv, verglichen mit der Häufigkeit in der Normalbevölkerung.....	39
4.6 Die Häufigkeit der obstruktiven Schlafapnoe im Vergleich zwischen Patienten mit TIA und minor stroke und Patienten mit stroke mimics ...	44
5 Diskussion	44
5.1 Limitationen der Studie	50
6 Zusammenfassung	52
7 Literaturverzeichnis	54
8 Abbildungsverzeichnis	75
9 Tabellenverzeichnis	76
10 Anhang.....	77
10.1 Patientenfragebogen	77
10.2 Auswertungsprotokoll einer kardiorespiratorischen Polygraphie	81
11 Danksagung	83
12 Lebenslauf.....	84
13 Eidesstattliche Versicherung.....	85

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe Hypopnoe Index
BMI	Body Mass Index
BQ	Berlin Questionnaire
CIMT	Carotis Intima Media Thickness
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CT	Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
KHK	Koronare Herzkrankheit
MRT	Magnetresonanztomographie
NADPH	Nicotinamidadenindinucleotidphosphat
nCPAP	nasal Continuous Positive Airway Pressure
NIH-SS	National Institute of Health – Stroke Scale
NREM	Non Rapid Eye Movement
OSA	Obstruktive Schlaf Apnoe
PG	kardiorespiratorische Polygraphie
PSG	Polysomnographie
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
TIA	Transitorisch Ischämische Attacke
TOAST	Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik

1 Arbeitshypothese und Fragestellung

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) gilt als unabhängiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle (Go et al. 2012). Es liegen bisher nur wenige Daten vor über die Prävalenz der OSA bei Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke (TIA), so dass dieser Risikofaktor möglicherweise im Hinblick auf eine effektive Sekundärprävention nicht ausreichend berücksichtigt wird. Die Tabelle 1 zeigt eine Aufstellung der Fallzahlen untersuchter TIA-Patienten in den gegenwärtig vorliegenden Studien. Die Fallzahl von TIA-Patienten ist gering (Bassetti et al. 1996, Bassetti und Aldrich 1999, Parra et al. 2000, McArdle et al. 2003, Wierzbicka et al. 2006; Rola et al. 2007, Bravata et al. 2010) und die Mehrzahl der aufgeführten Studien wurden mit heterogenen Gruppen durchgeführt, d.h. sie umfassen Patienten sowohl mit behinderndem Schlaganfall als auch Patienten mit nicht behinderndem Schlaganfall sowie Patienten mit transitorisch ischämischer Attacke und in einigen Kollektiven auch Patienten mit hämorrhagischem Infarkt (Johnson und Johnson 2010).

Tabelle 1: Fallzahlen von TIA Patienten zur Frage vorhandener Schlafapnoe

Autor	Jahr	n gesamt	n TIA
Bassetti	1996	59	23
Bassetti	1999	80	32
Parra	2000	161	39
McArdle	2003	86	86
Wierzbicka	2006	43	6
Rola	2007	70	15
Bravata	2010	70	70

Klinische Kriterien wie Adipositas und Tagesschläfrigkeit allein sind zum Screening auf eine OSA nicht geeignet (Young et al. 1997). Zudem sind Schlaganfallpatienten nicht die „typischen“ OSA-Patienten (männlich, mittleres Lebensalter, übergewichtig und tagesschläfrig), sondern unterscheiden sich gerade hinsichtlich des Body Mass Index (bei Schlaganfall geringere Indexwerte) und Tagesschläfrigkeit (bei Schlaganfall geringer ausgeprägt) von den „klassischen“ OSA-Patienten (Bassetti et al. 2006, Wessendorf et al. 2000, Arzt et al. 2010, Young et al. 2002 b). Gerade bei kleinen Schlaganfällen und transitorisch ischämischen Attacken sollten alle Möglichkeiten der

Sekundärprävention in Erwägung gezogen und genutzt werden, um dem Auftreten eines schweren Schlaganfalls mit bleibenden Behinderungen vorzubeugen. Somit sollte möglicherweise bei diesen Patienten ein OSA-Screening generell in Betracht gezogen werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Prävalenz der OSA bei Patienten mit TIA und minor stroke festzustellen. Als weiteres Ziel sollte bestimmt werden, ob die OSA bei Patienten mit TIA und minor stroke häufiger vorkommt als in der Allgemeinbevölkerung.

2 Einleitung

2.1 Der ischämische Schlaganfall

Der ischämische Schlaganfall macht etwa 85 % aller Schlaganfälle aus (Broderick et al. 1998). Die verbleibenden 15 % entfallen auf hämorrhagische Schlaganfälle: spontane intrazerebrale Blutungen und Subarachnoidalblutungen. Der ischämische Schlaganfall ist in den meisten Regionen der Erde die Erkrankung, die beim Erwachsenen am häufigsten zu einer dauerhaften Behinderung führt (Truelsen T. et al 2006). Auch bei den Ursachen der Todesfallstatistik nimmt der ischämische Schlaganfall weltweit einen der führenden Plätze ein (World Health Organisation 2010). Der ischämische Schlaganfall beruht auf einer umschriebenen Durchblutungsstörung des Gehirns und manifestiert sich durch plötzliches Auftreten fokaler neurologischer Ausfälle. Pathophysiologische Grundlage des ischämischen Schlaganfalls ist das Sistieren der Blut- und damit Sauerstoffversorgung des Hirngewebes, wodurch es zunächst zu einem Verlust der Funktion kommt und nachfolgend zu einer strukturellen Gewebsschädigung mit Absterben von Hirngewebe kommen kann. Das morphologische Korrelat einer entstehenden Nekrose wird als Hirninfarkt bezeichnet. Dessen Nachweis ist heute mit Hilfe bildgebender Methoden bereits in vivo möglich (Velkamp et al. 2012). Die klinischen Symptome des Schlaganfalls sind abhängig vom jeweils betroffenen Gefäßversorgungsgebiet und können deshalb sehr unterschiedlich sein, besonders häufig treten Lähmungen, Gefühlsstörungen und Sprachstörungen auf. Auch der zeitliche Verlauf der Symptompräsentation ist sehr variabel: die Symptome können kurz andauern, manchmal nur wenige Minuten oder Stunden (transitorisch ischämische Attacke), oder sie können dauerhaft fortbestehen: Auch bei länger anhaltenden oder

dauerhaft vorhandenen Ausfällen ist in den ersten Tagen oder Wochen häufig eine Rückbildungstendenz erkennbar; die Ausprägung der Defizite kann insbesondere im Frühstadium des Schlaganfalls aber auch zunehmen (Veltkamp et al. 2012). In bis zu 30 % der Fälle geht dem manifesten ischämischen Schlaganfall eine transitorisch ischämische Attacke voraus (Hankey et al 1999). Umgekehrt beträgt das Risiko, nach einer TIA einen manifesten ischämischen Schlaganfall zu erleiden, etwa 15% innerhalb von 90 Tagen nach dem TIA-Ereignis (Sander und Conrad 2006).

Zerebrale Ischämien werden nach der zugrunde liegenden Pathogenese klassifiziert, da sich hieraus unmittelbar Konsequenzen für Diagnostik und Behandlung ergeben. Für die Klassifizierung sind bildgebende Verfahren (CT und MRT) wichtig, da die unterschiedlichen Pathomechanismen jeweils verschiedene Infarktmuster verursachen bzw. unterschiedliche Hirnregionen betreffen (Adams et al. 1993). Folgende drei Infarktmuster werden nach ihrer Pathogenese unterschieden:

- **Lakunäre Infarkte** bei Mikroangiopathie: Hier liegen kleine Läsionen in Stammganglien, Pons oder Marklager (meist unterhalb des Balkenniveaus) vor, niemals im Kortex.
- **Häodynamisch bedingte Endstrom- und Grenzzoneninfarkte („low flow“-infarkte)** bei offenem Hirngefäß, aber erheblichem Druckabfall durch vorgeschaltete Gefäßstenose und unzureichende Kollateralversorgung. Häodynamisch bedingte Infarkte sind oberhalb des Balkenniveaus lokalisiert.
- **Territorialinfarkte** durch meist embolischen Verschluss der Hirnbasisarterien oder ihrer Äste. Typisch ist eine Beteiligung des Kortex, kleine territoriale Infarkte können aber auch subkortikal oder in der weißen Hirnsubstanz lokalisiert sein. Die Größe des Infarkts hängt ab von der Lokalisation des Gefäßverschlusses (Hauptstamm, Arterienast).

Die Klassifikation erfolgt hauptsächlich nach Kriterien der Bildgebung, ergänzend werden aber auch klinische Kriterien berücksichtigt (Endres und Prinz 2012). So sprechen kortikale Symptome wie neuropsychologische Störungen oder Gesichtsfeldstörungen für eine territoriale Ischämie, fluktuierende oder gleichartig rezidivierende Symptome sprechen für eine häodynamisch bedingte Ischämie und rein motorische oder rein sensible Ausfälle einer Körperhälfte sprechen für eine Mikroangiopathie.

2.2 Schweregrad des Schlaganfalls

Zur Graduierung der Schwere des Schlaganfalls hat sich die Stroke Scale des National Institute of Health (NIH-SS) zur einheitlichen Beurteilung behandlungsrelevanter Unterschiede von Schlaganfallpatienten international durchgesetzt. Sie berücksichtigt folgende Parameter: Bewusstsein, Orientierung, Sprachverständnis, Sprach- und Sprechvermögen, Augenbewegung, Gesichtsfeld, Gesichtslähmung, motorisches Defizit an Armen und Beinen, sensibles Defizit an Gesicht, Stamm, Armen und Beinen, Bewegungskoordination, Neglect (fehlende Körperwahrnehmung). Je nach Befund werden unterschiedliche Punktwerte jeweils von 0 bis 3 vergeben. Die minimal erreichbare Summe sind 0 Punkte (kein neurologisches Defizit) und die maximale Summe (schwerstes neurologisches Defizit) 30 Punkte (Lyden 2001).

2.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Die Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD-2, International Classification of Sleep Disorders) unterteilt die schlafbezogenen Atmungsstörungen in 4 Kategorien. Hierzu zählen die zentralen Schlafapnoesynndrome, die obstruktiven Schlafapnoesynndrome, die schlafbezogenen Hypoventilations-/ Hypoxämiesynndrome, die schlafbezogene Hypoventilation/ Hypoxämie durch körperliche Erkrankungen und andere schlafbezogene Atmungsstörungen. Allen gemeinsam ist ein nahezu ausschließliches Auftreten während des Schlafes aufgrund zentralnervöser und/ oder neuromuskulärer Prozesse mit Störung der zentralen Atmungsregulation einerseits und Störung des Muskeltonus der oberen Atemwege andererseits. Die von Guilleminault 1976 beschriebene obstruktive Schlafapnoe (Guilleminault et al. 1976) ist unter den schlafbezogenen Atmungsstörungen die am häufigsten vorkommende Erkrankung.

2.4 Die obstruktive Schlafapnoe

2.4.1 Definition der Apnoe und Hypopnoe

Die in dieser Arbeit verwendeten Definitionen für Apnoe und Hypopnoe beziehen sich auf die Kriterien der American Academy of Sleep Medicine Task Force (AASM) (Iber et al 2007), wonach die einzelne obstruktive Apnoe definiert ist als das Sistieren des

Atemflusses für eine Dauer von mindestens 10 Sekunden bei erhaltener thorakaler und abdomineller Atemanstrengung. Eine zentrale Apnoe ist demnach ein Sistieren des Atemflusses von wenigstens 10 Sekunden Dauer und fehlender Atemanstrengung sowohl thorakal als auch abdominal. Für eine Hypopnoe wird eine mindestens 50 % ige Reduktion des Atemflusses vom Ausgangsvolumen gefordert, die ebenfalls wenigstens 10 Sekunden anhält und zudem von einem Abfall der Sauerstoffsättigung um wenigstens 4 % begleitet wird.

2.4.2 Schweregradeinteilung der obstruktiven Schlafapnoe

Für die Einteilung in Schweregrade wird im Wesentlichen der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) verwendet. Dieser gibt die Anzahl der aufgetretenen Apnoen und Hypopnoen pro Stunde an. Bei der Polysomnographie wird der AHI pro Stunde Schlaf, bei der Polygraphie pro Stunde der Ableitedauer angegeben. Ein allgemeiner Konsens über die Höhe des AHI, die eindeutig als pathologisch zu werten und somit therapiebedürftig ist, existiert bislang nicht. Als verbreitete Einteilung kann folgende Graduierung gelten (Mayer et al. 2009):

- keine Schlafapnoe: $AHI < 5$,
- milde Schlafapnoe: $AHI 5 \text{ bis } < 15$,
- moderate Schlafapnoe: $AHI 15 \text{ bis } < 30$ und
- schwere Schlafapnoe: $AHI \geq 30$

2.4.3 Epidemiologie

Innerhalb der schlafbezogenen Atemregulationsstörungen ist die obstruktive Schlafapnoe die am häufigsten vorkommende Störung. Der Vergleich von Prävalenzstudien untereinander wird durch unterschiedlich festgelegte AHI-Cut-Off-Werte, unterschiedliche Populationszusammensetzung und unterschiedliche Diagnostikmethoden erschwert. Dennoch konnten sowohl für Nordamerika (Young T. et al. 1993, Bixler et al 1998, Bixler et al. 2001) und Europa (Duran et al. 2001) als auch Australien (Bearpark et al 1995) und Teile Asiens (Ip et al. 2001, Ip et al. 2004, Kim et al. 2004) im Wesentlichen ähnliche Prävalenzen nachgewiesen werden, wonach nahezu jeder fünfte Erwachsene einen AHI größer 5 und etwa jeder fünfzehnte einen AHI größer 15 aufweist (Young T. et al. 2002 a). Dabei sind Männer etwa zwei- bis dreimal

häufiger betroffen als Frauen (Strohl und Redline 1996). Die obstruktive Schlafapnoe kann grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten. Die Prävalenz steigt jedoch mit zunehmendem Lebensalter an (Stradling et al. 1995, Young T. et al. 2002 a) und scheint ab dem 65. Lebensjahr dann eine Plateauphase zu erreichen, nach der die Häufigkeit nicht weiter anzusteigen scheint (Young T. et al. 2002 a).

2.4.4 Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe

Für das Auftreten von obstruktiven Apnoen sind zwei Faktoren wesentlich: Erstens der Schlaf und zweitens eine Prädisposition für verengte extrathorakale Atemwege (Dempsey et al. 2010). Dies können sowohl knöcherne Begebenheiten wie eine reduzierte Länge des Mandibularkörpers, rückverlagerte Maxilla, tiefere Lage des Os hyoideum, hoch gelegener und enger harter Gaumen (Rivlin et al. 1984, Bacon et al. 1990) als auch Veränderungen der Weichteile sein wie ein vergrößerter/ verlängerter weicher Gaumen, vergrößerte Zunge, verdickte Pharynxwände (Ciscar et al. 2001, Huang et al. 2005, Schwab et al. 1995). Desweiteren scheint auch das Lungenvolumen eine Rolle zu spielen, insbesondere bei adipösen Patienten in liegender Position. Es kommt offenbar aufgrund des verringerten Lungenvolumens zu einem geringeren "Zug" an der Trachea und damit zu einem Rückstau und Verbreiterung der pharyngealen Muskulatur (Dempsey et al. 2010). Schließlich werden Mechanismen diskutiert, die aufgrund eines sogenannten Rostral-Fluid-Shift zu einer ödematösen Auftreibung der pharyngealen Weichteile führen können (Redolfi et al. 2009, Chiu et al. 2006). Der physiologische ungestörte und erholsame Schlaf führt aufgrund einer Tonusabnahme der überwiegend tonisch innervierten pharyngealen Muskulatur zu einer Verengung und damit zu einem erhöhten Atemwegswiderstand der extrathorakalen Atemwege, ohne dass es zu einem Kollaps derselben käme. Während bei vielen Säugetieren das Os hyoideum noch am Processus styloideus des Schädels fixiert ist und damit eine Schienung der extrathorakalen Atemwege bewirkt (Morgan und Remmers 2007), ist dies beim Menschen aufgrund der evolutionären Veränderungen mit Anforderungen des Pharynx u.a. für die Stimmmodulation nicht mehr der Fall (Young J.W. und McDonald 2004). Der Mensch ist somit darauf angewiesen, dass der pharyngeale Abschnitt der Atemwege durch Muskeltonus offen gehalten wird. Während dies im Wachzustand kein Problem darstellt, kann es mit Einsetzen des Schlafes zu einem Ungleichgewicht gegensätzlich wirkender Kräfte kommen, wenn der für die Inflation der Atemluft benötigte negative inspiratorische Druck und der umgebende Gewebedruck die Kräfte

der dilatatorischen Muskulatur übersteigen, was zu einer weiteren Verengung und schließlich zum Verschluss des pharyngealen Querschnittes führen kann (Stuck et al. 2009). Neben dem Modell des Kräfteungleichgewichtes kann das System auch mit dem Modell eines Starling Resistors beschrieben werden (Schwartz et al. 1988), in dem ein fixes oberes und unteres Röhrensystem verbunden ist mit einem kollabierbaren Schlauch, der sich innerhalb eines abgeschlossenen Raumes befindet. Der Schlauch ist durchgängig, solange der intraluminale Druck größer ist als der umgebende Gewebedruck. Unter der Voraussetzung eines gleichbleibenden Gewebedruckes kommt es also zum Kollaps, wenn der intraluminale Druck unter den umgebenden Gewebedruck absinkt und somit ein kritischer Verschlussdruck erreicht wird (Gold et al. 1996). Neben den anatomisch-mechanischen Bedingungsfaktoren liegen Hinweise vor, die als weiteren Faktor auf eine Schädigung der neuromuskulären Kontrolle hinweisen. Die tonische und phasische Aktivität des M. genioglossus und des M. tensor veli palatini (pharyngeale Atemwegsdilatoren) nehmen stetig ab beim Wechsel vom Wachzustand in den NREM-Schlaf und weiter zum REM-Schlaf und kann begleitend zu dem phasischen Auftreten der Rapid-eye-movements vollständig inhibiert werden (Lu et al. 2006, Eckert et al. 2009, Lo et al. 2007). Die neuromuskuläre Kontrolle verhindert also im Wachzustand den pharyngealen Kollaps. Bei OSA-Patienten zeigte sich im Wachzustand sogar eine deutliche Überaktivität des M. genioglossus (Mezzanotte et al. 1992), so dass die schlafinduzierte Tonusabnahme angesehen werden kann als eine "Genehmigung zum Verschluss" in einem bereits anatomisch vorgeschädigten bzw. beeinträchtigten System. Neuromuskuläre Faktoren spielen eine bedeutende Rolle in der dynamischen Regulation zwischen zwei Atemzügen und in der Regulation des oberen Atemwegskalibers innerhalb eines Atemzuges (Schwab et al. 2005). Dies geschieht offenbar durch Rückkoppelungsmechanismen, die durch Veränderungen an propriozeptiven und chemosensitiven Rezeptoren ausgelöst werden. Während der Inspiration verengt sich der passive Pharynx, wenn der intraluminale Druck fortschreitend abnimmt (Schwab et al. 2005). Dies geschieht durch Energieverlust, durch ansteigenden Atemwegsreibungswiderstand und durch den Anstieg der Flussgeschwindigkeit als Folge des Bernoulli-Effektes in abnehmenden Querschnitten (Schwab et al. 2005). Opponiert wird dieser Kollapseffekt während der Inspiration durch eine Reduktion der dynamischen Compliance, welche durch eine Aktivierung der dilatorischen Pharynxmuskulatur (u.a. M. genioglossus, M. tensor veli palatini) mittels Reflex hervorgerufen wird (Malhotra et al. 2000, Schneider et al. 2002). Die

Reflexaktivierung findet als Antwort auf negative Drücke an Mechanorezeptoren statt, die überwiegend im Larynx, geringer auch in oberflächlichen Schichten der Pharynxwand lokalisiert sind. Diese führen afferente Projektionen im N. laryngeus superior, N. glossopharyngeus und N. trigeminus (Schneider et al 2002). Große Veränderungen des negativen intraluminalen Druckes der oberen Atemwege lösen einen dualen Schutzreflex aus mit dem Ziel der Wiederherstellung eines größeren Lumens durch Aktivierung der dilatorischen Pharynxmuskulatur und Inhibition der diaphragmalen Muskelaktivität (Harms et al. 1996, Mathew 1984). Durch den N. vagus vermittelte Einflüsse auf den Larynx sowie auf Zungen- und hyoidale Muskulatur wirken einem Kollaps ebenfalls entgegen und werden reflexartig als Feedback durch pulmonale Dehnungsrezeptoren vermittelt, wenn sich die Rate der Lungeninflation aufgrund eines erhöhten Atemwegswiderstandes verlangsamt (Kuna 1986). Eine Rekrutierung der oberen Atemwegsmuskulatur wird schließlich auch über Chemorezeptoren vermittelt (Onal et al. 1981, Weiner et al. 1982). In Bezug auf Kohlendioxid zeigt sich jedoch für die Motoneurone der oberen Atemwege im Vergleich zu den Motoneuronen des Diaphragma, eine höhere Schwelle sowohl für die Inhibition (mittels Hypokapnie) als auch für die Aktivierung (mittels Hyperkapnie) (Weiner et al. 1982).

Nasopharyngoskopische Untersuchungen (Badr et al. 1995, Morrell et al. 1998) haben gezeigt, dass sich Verengungen und Verschlüsse sowohl endexpiratorisch als auch während der Inspiration ereignen können. Es lässt sich vermuten, dass je nach Atemereignis dem Verschluss jeweils unterschiedliche vorausgehende Mechanismen zugrunde liegen können. Der endexpiratorische Verschluss ereignet sich ohne die Notwendigkeit, eine weitere Atemanstrengung generieren zu müssen und ohne negativen intraluminalen Druck. Er reflektiert damit, dass am Ende der Expiration die Atemwege nicht mehr durch eine inspiratorisch phasische Muskelaktivierung oder durch positiven intraluminalen Druck offen gehalten werden (Badr et al. 1995, Morrell et al. 1998). Dem gegenüber zeigt der Verschluss während der Inspiration eine Imbalance zwischen den dilatierenden Kräften der Pharynxmuskulatur und dem exzessiven intraluminalen Sog durch die Brustwandatemmuskeln an (Remmers et al. 1978, Schwab et al 2005, Suratt et al. 1984). Die Umstände, die zu einem eher expiratorischen oder eher inspiratorischen Verschluss führen, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. In Tierversuchen zeigt sich der expiratorische Mechanismus eher bei adipösen Tieren, während der inspiratorische Verschluss eher bei

normalgewichtigen Tieren eine Rolle spielt (Brennick et al. 2009, Veasey et al. 1996). Die Beendigung der obstruktiven Atemereignisse wird in den meisten Fällen durch eine zentrale Weckreaktion (Arousal) hervorgerufen (Nigro und Rhodius 2005). Ausgelöst wird diese sehr wahrscheinlich durch das Ausmaß des pleuralen Druckes, welcher durch die gesteigerte Atemanstrengung hervorgerufen wird (Vincken et al. 1987, Gleeson et al. 1990). Arbeiten von Younes und Jordan (Younes 2004, Jordan et al. 2007) haben gezeigt, dass möglicherweise alternative Kompensationsmechanismen, die zu einer Steigerung der Aktivität des M. genioglossus führen, in der Lage sind die Atmung wiederherzustellen - ohne die Notwendigkeit eines Arousals. Diese Mechanismen scheinen bei OSA-Patienten allerdings schwächer ausgeprägt zu sein als bei Gesunden (Jordan et al. 2007). Die Dauer der Apnoen ist inter- und intraindividuell sehr unterschiedlich ausgeprägt und offenbar von verschiedenen Faktoren (z.B. Geschlecht, Alter, Schlafposition und Schlafstadium) abhängig (Koo und Mansour 2014). Gemäß der International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) erlangt die Störung Krankheitswert durch das mehrfach wiederholte Auftreten – mehr als fünfmal pro Stunde Schlaf (American Academy of Sleep Medicine 2005). Durch wiederholt auftretende Weckreaktionen, die in der Regel vom Betroffenen nicht bewusst wahrgenommen werden (Stuck et al. 2009), kann es schließlich zu einer Schlafsegmentierung kommen mit der Folge eines nicht erholsamen Schlafes (Kohler und Stradling 2010).

2.4.5 Klinische Symptome der obstruktiven Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe kann für die Betroffenen lange Zeit klinisch unbemerkt verlaufen, da sich Symptome langsam und unterschwellig entwickeln können und daher vom Betroffenen nicht bewusst wahrgenommen werden (Somers et al. 2008). Bevor der Patient eigene Symptome bemerkt, kommt es häufig zu einer Störung des Bettpartners durch lautes unregelmäßiges Schnarchen und zur Beobachtung von Atemaussetzern (Young T. et al. 2004). Darüber hinaus können häufiges nächtliches Erwachen, z. T. auch mit dem Gefühl der Atemnot, vegetative Symptome wie Herzrasen und Schwitzen sowie Nykturie und Enuresis Symptome der obstruktiven Schlafapnoe sein. Libidoverlust und Impotenz werden ebenfalls berichtet (Sanner 2011). Als Kardinalsymptom gilt die Tagesschläfrigkeit (Stuck et al. 2009), die bis zum ungewollten Einschlafen in unpassenden Situationen, etwa auch beim Autofahren, führen kann. Zudem können Verminderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit mit

Konzentrations- und Merkfähigkeitsstörungen (Ferini-Strambi et al. 2003), depressive Verstimmungen und als deren Folge eine Abnahme der sozialen Kompatibilität bestehen (Day et al. 1999). Die Symptome und Komplikationen der obstruktiven Schlafapnoe können somit zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Neben den vorgenannten Beschwerden in Zusammenhang mit nicht erholsamem Schlaf kann es durch die assoziierten Begleit- und Folgeerkrankungen zu schwerwiegenden Langzeitschäden mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und erhöhter Mortalität kommen (Stuck et al. 2009). Eine nähere Ausführung dazu erfolgt unter Punkt 2.4.9.

2.4.6 Einfluss- und Risikofaktoren der obstruktiven Schlafapnoe

Als wesentliche Einflussfaktoren (Punjabi 2008, Young T. et al. 2004) für die Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe gelten das Körpergewicht, das Geschlecht, das Alter sowie anatomische Dispositionen. Als weitere Faktoren werden genetische Aspekte, Substanzmissbrauch, hormonelle Einflüsse und endokrine Störungen angeführt.

2.4.6.1 Gewicht

Das Körpergewicht hat einen erheblichen Einfluß auf das OSA-Risiko. In der Wisconsin Sleep Cohort Studie ergab die Zunahme einer Standardabweichung im Body-Mass-Index ein 4-fach erhöhtes Risiko in der Krankheitsprävalenz (Young T et al. 1993). Längsschnittdaten der Wisconsin Sleep Cohort Studie über 4 Jahre haben gezeigt, dass die Gewichtsveränderung einen deutlichen Einfluss auf die Zu- und Abnahme des OSA-Risikos hat. Im Vergleich zu Teilnehmern ohne Gewichtsveränderung ergab sich für den Fall einer 10 % igen Gewichtszunahme eine Zunahme des AHI um 32 % und damit ein 6-fach erhöhtes Risiko eine moderate bis schwere OSA zu entwickeln. Umgekehrt führte eine 10 % ige Gewichtsabnahme zu einer Abnahme des AHI um 26 % (Peppard et al. 2000). Daten der Sleep Heart Health Studie (Newman et al. 2005) und der Cleveland Family Studie (Tishler et al. 2003) bestätigen die Ergebnisse einer Krankheitszunahme bei begleitender Gewichtszunahme. Durch Studien, die einen Rückgang der Krankheitsschwere durch Körpergewichtsreduktion nachweisen konnten, wurde die Kausalität im Zusammenhang zwischen Übergewicht und OSA bestätigt (Barveaux et al. 2000, Fritscher et al. 2007, Grunstein et al. 2007). Durch die Zunahme der parapharyngealen Fettdepots kommt es zu einer resultierenden Verschmälerung des

Querschnittes, zu einer Beeinträchtigung der neuronalen Schutzmechanismen für die Offenhaltung, zu Instabilität des respiratorischen Kontrollsystems und zur Reduktion der funktionellen residualen Kapazität mit resultierender Abnahme des kaudalen stabilisierenden Zuges am oberen Atemweg (Fogel et al. 2004).

2.4.6.2 Alter

Mit zunehmendem Alter nimmt die Prävalenz der OSA zu. So liegt die Prävalenz bei über 65jährigen um das 2- bis 3-fache höher als bei der Altersgruppe der 30-64jährigen (Young T. et al. 2002 a). Eine weitere Zunahme in den nachfolgenden Lebensdekaden konnte dagegen nicht beobachtet werden, sondern es scheint sich eher eine Plateauphase zu entwickeln (Young T. et al. 2002 b, Bixler et al. 1998). In einer populationsbezogenen Studie von Duran et al. an 30 - 70jährigen verdoppelte sich das relative Risiko (OR 2.2), im höherem Lebensalter eine obstruktive Schlafapnoe zu entwickeln, pro Lebensdekade (Duran et al 2001). In den Arbeiten von Bixler und Kollegen zeigte sich ein ähnlicher Verlauf. Unter der Annahme der jüngsten Altersgruppe als Referenz betrug das relative Risiko der Gruppe der 65-100 jährigen einen AHI von 10 oder größer aufzuweisen 6,6 (Bixler et al. 1998). Als verantwortliche Mechanismen werden altersabhängige anatomische Veränderungen diskutiert, wie vermehrte parapharyngeale Fettablagerungen, Verlängerung des weichen Gaumens und Veränderungen der den Pharynx umgebenden Körperstrukturen (Malhotra et al. 2006, Eikermann et al. 2007).

2.4.6.3 Geschlecht

Männer sind häufiger betroffen als Frauen. Bei Patienten mit diagnostizierter obstruktiver Schlafapnoe beträgt das Verhältnis Männer zu Frauen etwa 8:1. Populationsbasierte Studien haben jedoch gezeigt, dass in der Bevölkerung mit bis dahin unbekannter obstruktiver Schlafapnoe das Verhältnis Männer zu Frauen nahezu 2:1 beträgt (Young T et al. 2002 a). Beim weiblichen Geschlecht scheint wiederum die Menopause eine erhebliche Rolle zu spielen. So konnten Bixler et al. bei prämenopausalen Frauen eine Prävalenz von 0,6 %, jedoch bei postmenopausalen Frauen ohne Hormonersatztherapie eine Prävalenz von 2,7 % finden (Bixler et al. 2001). Wie lässt sich der Geschlechterunterschied erklären? Frauen und Männer scheinen unterschiedliche Symptomprofile aufzuweisen. Während Männer häufiger laut

schnarchen und nächtliche Atemaussetzer, Japsen und nach Luft Ringen vom Partner/in beobachtet werden, berichten Frauen häufiger über Abgeschlagenheit und Antriebslosigkeit (Young T et al. 1996, Chervin 2000, Shepertycky et al. 2005). Zudem scheinen Frauen als Bettpartner empfindlicher in der Wahrnehmung von Symptomen zu sein als umgekehrt (Breugelmans et al. 2004). Schließlich kann auch spekuliert werden, dass in der ambulanten ärztlichen Versorgung die Störung eher dem männlichen Geschlecht zugeschrieben wird und daher Frauen diesbezüglich eher vernachlässigt werden (Punjabi 2008). Neben den Unterschieden in der Prävalenz zeigen sich auch in der Schlafdiagnostik Geschlechtsunterschiede. So zeigen Frauen im NREM-Schlaf einen geringeren AHI, während im REM-Schlaf bzgl. des AHI kein Geschlechtsunterschied besteht (Ware et al. 2000). Apnoen und Hypopnoen weisen bei Frauen eine kürzere Dauer auf und führen zu geringeren Sauerstoffentsättigungen (Ware et al. 2000). Die Bevorzugung des männlichen Geschlechts wird im Rahmen der anatomischen Geschlechtsunterschiede der oberen Atemwege diskutiert. Zudem liegen Hinweise für ein unterschiedliches Verhalten der Geschlechter bei der Antwort der Atmung auf ein Arousal vor (Jordan et al. 2004). So könnte bei der obstruktiven Apnoe die einem Arousal folgende Atemantwort (bei Gesunden physiologischerweise eine kurze Phase der Hyperventilation gefolgt von einer längeren Phase der Hypoventilation bei Wiedereinsetzen des Schlafes) bei Männern eher als bei Frauen zur Instabilität der Atmung beitragen und somit sich wiederholende Obstruktionen begünstigen (Jordan und McEvoy 2003, Jordan et al. 2004).

2.4.6.4 Einflüsse von Geschlechtshormonen

Diese scheinen eine wichtige Rolle zu spielen, da die Prävalenz bei prämenopausalen Frauen deutlich niedriger ist als bei postmenopausalen und in epidemiologischen Studien postmenopausale Frauen mit Hormonersatztherapie eine ähnliche Prävalenz wie die prämenopausalen Frauen aufweisen (Bixler et al. 2001, Shahar et al. 2003). Schließlich gibt es Hinweise, dass eine Androgen-Therapie sowohl bei Männern als auch bei Frauen zu einer Verschlechterung einer obstruktiven Schlafapnoe beiträgt. Diesbezüglich existieren jedoch nur wenige Daten (Young T et al. 2004).

2.4.6.5 Anatomische Prädispositionen

Die Strukturen des Gesichtsschädels und der oberen Atemwege haben eine wesentliche Rolle in der Entstehung einer obstruktiven Schlafapnoe (Dempsey et al. 2002). Dies gilt insbesondere bei nicht adipösen Patienten. Auf die anatomischen Besonderheiten und Pathologien wie Retrognathie, Tonsillenhypertrophie, vergrößerte Zunge und vergrößerter weicher Gaumen, nach unten verlagertes Os hyoideum, rückverlagerte Maxilla und Mandibula sowie verringerter rückwärtiger Atemwegsraum wurde bereits zu Beginn des Kapitels 2.4.4 eingegangen. Auch ohne klinisch offensichtliche kraniofaziale Abnormalität können bereits subtile Veränderungen in der Größe von Maxilla und/oder Mandibula die Anfälligkeit für obstruktive Schlafapnoe erhöhen (Miles et al. 1996). Unterschiede in der kraniofazialen Morphologie könnten auch erklären, warum es Variationen im Risiko für die obstruktive Schlafapnoe zwischen unterschiedlichen ethnischen Zugehörigkeiten gibt. So zeigen zum Beispiel vergleichende Analysen zwischen weißen und afrikanisch-stämmigen Amerikanern unterschiedliche zephalometrische Variablen (Redline et al. 1997, Cakirer et al. 2001). Ebenso zeigen Asiaten andere kraniofaziale Normalbefunde als Weiße (Lam et al. 2005, Li et al. 2000).

2.4.6.6 Familiäre und genetische Aspekte

Neben den vorgenannten anatomischen Besonderheiten, die zweifellos eine hereditäre Komponente haben, werden weitere genetische Prädispositionen diskutiert, die erklären könnten, warum eine höhere Prävalenz bei nicht adipösen asiatischen Personen im Vergleich zu Menschen weißer Rasse gefunden wurde (Ip et al. 2001). Die familiäre Häufung der obstruktiven Schlafapnoe wurde zunächst in den 70er Jahren durch Strohl und Mitarbeiter nachgewiesen (Strohl et al. 1978). Seither haben zahlreiche groß angelegte Studien die Rolle von Vererbung und familiären Faktoren in der Genese der obstruktiven Schlafapnoe bestätigt (Redline und Tishler 2000). Verwandte ersten Grades von Betroffenen haben demnach ein höheres Risiko, ebenfalls eine obstruktive Schlafapnoe zu entwickeln als Verwandte ersten Grades nicht Betroffener. Die familiäre Anfälligkeit für die obstruktive Schlafapnoe steigt direkt mit der Anzahl der betroffenen Verwandten ersten Grades (Redline et al. 1995). Obwohl die genetische Basis der obstruktiven Schlafapnoe noch besser definiert werden muss, erscheint es nach der bislang vorliegenden Datenlage sinnvoll, bei der Erhebung der Familienanamnese auch

die obstruktive Schlafapnoe zu berücksichtigen und gezielt nach betroffenen Familienmitgliedern zu fragen (Punjabi 2008).

2.4.6.7 Nikotin

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass Rauchen mit einer erhöhten Prävalenz von Schnarchen und obstruktiver Schlafapnoe assoziiert ist (Stradling und Crosby 1991, Jennum und Sjol 1992, Wetter et al. 1994, Khoo et al. 2004). Diskutiert wird u.a. eine durch das Rauchen entstehende Inflammation der Atemwege. In der Wisconsin Sleep Cohort Studie zeigte sich für Raucher eine 3-fach höhere Wahrscheinlichkeit für die obstruktive Schlafapnoe als bei Nicht- oder bei Exrauchern. Exraucher und Nichtraucher unterschieden sich nicht, so scheinen offenbar die durch das Rauchen entstehenden Effekte reversibel zu sein (Wetter et al. 1994).

2.4.6.8 Alkohol und sedierende Substanzen

Die akute Wirkung von Alkohol auf die obstruktive Schlafapnoe ist abhängig von der Dosis. Durch einen kombinierten Effekt von reduziertem Tonus der pharyngealen Muskulatur (bei deutlich geringerer Beeinträchtigung des Diaphragmas) und durch Erhöhung der Aroussalschwelle (Scrima et al. 1982, Issa und Sullivan 1982, Guilleminault und Rosekind 1981) wird die Kollapsneigung der pharyngealen Muskulatur begünstigt (Dawson et al. 1997), wodurch es zu einer erhöhten Apnoefrequenz und zu einer Verlängerung der Apnoedauer kommen kann. Ähnliche Auswirkungen haben Sedativa und Hypnotika (Dolly und Block 1982). Epidemiologische Daten über die Effekte eines chronischen Alkoholkonsums auf die obstruktive Schlafapnoe sind widersprüchlich (Punjabi 2008). Eine Analyse aus Daten der Wisconsin Sleep Cohort (Peppard et al. 2007) konnte für Männer eine Assoziation zwischen chronischem Alkoholkonsum und schlafbezogener Atemregulationsstörung aufzeigen. Für Frauen konnte nur ein leichter Zusammenhang gezeigt werden bei allerdings sehr eingeschränkter Power, da nur wenige Frauen über Alkoholkonsum berichteten. Andere Arbeiten konnten keinen Zusammenhang zeigen (Ip et al. 2001, Udwadia et al. 2004). Unterschiede in der Bestimmung von Alkoholgebrauch in den verschiedenen Studien könnten eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse sein (Punjabi 2008). Über mögliche Mechanismen, die zu einer positiven

Assoziation zwischen chronischem Alkoholgebrauch und schlafbezogener Atmungsstörung führen könnten, liegen keine Untersuchungen vor (Punjabi 2008).

2.4.6.9 Hypothyreose

Querschnittsstudien lassen vermuten, dass die obstruktive Schlafapnoe bei Patienten mit Hypothyreose eine höhere Prävalenz aufweist als bei diesbezüglich Gesunden (Rajagopal et al. 1984, Pelttari et al. 1994). Ob das Auftreten der obstruktiven Schlafapnoe direkt durch die Hypothyreose verursacht wird, oder ob sie möglicherweise eher von Begleitfaktoren, die häufig mit einer Hypothyreose auftreten, ausgelöst wird, bleibt ungeklärt (Pelttari et al. 1994). Die Hypothyreose führt häufig zu einer Akkumulation von Hyaluronsäure in der Haut und im subkutanen Bindegewebe, so dass Myxödeme bei diesen Patienten eine Rolle spielen könnten (Grunstein und Sullivan 1988). Ablagerungen von Mukoproteinen in den oberen Atemwegen verursachen eine Vergrößerung von Zunge, pharyngealen und laryngealen mukösen Membranen und führen dadurch zu einer verstärkten Kollapsneigung der oberen Atemwege (Grunstein und Sullivan 1988). Zusätzlich zu diesen mechanischen Alterationen gibt es Hinweise, dass die Hypothyreose zu einem verminderten zentralen Atemantrieb führt (Zwillich et al. 1975, Simsek et al. 2004). Daher könnten Patienten mit Hypothyreose aufgrund einer Kombination aus mechanischer Abnormalität und/oder supprimierter zentraler motorischer Atemleistung eine erhöhte Anfälligkeit für die obstruktive Schlafapnoe zeigen (Punjabi 2008).

2.4.7 Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe

In Deutschland erfolgt die ambulante Diagnostik der schlafbezogenen Atemregulationsstörungen, einer Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2006) folgend, nach einem Stufenschema, welches die Durchführung der jeweils nächsten Stufe nur dann vorsieht, wenn in der direkt vorangegangenen Stufe ein entsprechender Verdacht erhärtet wird:

Stufe I: Anamnese (Eigen- und Fremdanamnese) sowie Fragebogen-basierte Selbstauskunft: Tagesschläfrigkeit, ungewolltes Einschlafen am Tage, lautes und unregelmässiges Schnarchen, beobachtete Atemaussetzer im Schlaf, morgendliche Kopfschmerzen, nächtliche Atemnot, Gefühl der Abgeschlagenheit mit physischer und

psychischer Leistungsminderung, Libidoverlust und Potenzstörung, Nykturie und Nachtschweiß.

Stufe II: klinische Untersuchung, insbesondere mit der Frage nach: Adipositas, oropharyngealer Einengung, kraniofazialer Anomalie, Behinderung der Nasenatmung. Hinweisen auf endokrine Störungen, Stoffwechsel- oder Herz-Kreislaufferkrankungen, neurologische oder psychiatrische Störungen

Stufe III: kardiorespiratorische Polygraphie, mindestens 6-stündige Schlafphase, mit simultaner Ableitung folgender Parameter: Registrierung der Atmung (Atemfluss, Schnarchgeräusche), Oxymetrie (Sättigung des oxygenierbaren Hämoglobins), Aufzeichnung der Herzfrequenz (z.B. mittels EKG oder pulsoxymetrischer Pulsmessung), Aufzeichnung der Körperlage, Messung der abdominalen und thorakalen Atembewegungen und Maskendruckmessung (bei Einsatz eines CPAP-Gerätes)

Stufe IV: Polysomnographie über zwei aufeinanderfolgende Nächte, wenigstens 6-stündige Schlafphase in der zweiten Nacht

Nur wenn nach Abschluss der Stufe III keine eindeutige Therapieentscheidung getroffen werden kann, ist die Stufe IV anzuschließen. Gemäß S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ ist eine Polysomnographie verzichtbar, wenn sich durch Anamnese, Selbstauskunft und polygraphischem Screening ein eindeutiger Befund ergibt (Mayer et al. 2009).

2.4.7.1 Fragebögen zur Selbstauskunft

Fragebögen zur Selbstauskunft dienen der raschen Erfassung eigen – und ggfs. indirekt auch fremdanamnestischer Angaben sowie deren Dokumentation. Nach der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ (Mayer et al. 2009) eignen sich bezüglich der obstruktiven Schlafapnoe insbesondere der Berlin Questionnaire (BQ) und die Epworth Sleepiness Scale (ESS).

2.4.7.1.1 Berlin Questionnaire

Als Basisangaben werden nach Körpergröße und -gewicht, nach dem Alter und nach dem Geschlecht gefragt.

Der eigentliche Fragebogen ist in 3 Kategorien unterteilt.

- Die Kategorie 1 enthält 5 Fragen zur Schnarchanamnese und ist als positiv hinsichtlich eines erhöhten OSA-Risikos zu bewerten, wenn 2 oder mehr Antworten vorliegen, die ein dauerhaftes Schnarchen (mehr als 3 x pro Woche) nahelegen.
- Kategorie 2 enthält 3 Fragen zu Symptomen der Tagesschläfrigkeit und ist als positiv zu werten, wenn 2 oder mehr Antworten ein häufiges Auftreten (mehr als 3 x pro Woche) dieser Symptome anzeigen.
- Die Kategorie 3 fragt nach dem Vorhandensein eines art. Hypertonus und wertet zudem den aus den Basisangaben zu berechnenden BMI. Diese Kategorie wird als positiv bewertet, wenn entweder ein BMI > 30 vorliegt, ein hoher Blutdruck angegeben wird oder beides.

Die Antworten des Fragebogens gelten dann als hinweisend auf eine obstruktive Schlafapnoe, wenn mindestens zwei Kategorien als positiv gewertet wurden (Netzer et al. 1999).

2.4.7.1.2 Epworth Sleepiness Scale

Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) ist ein kurzer Fragebogen zur Erfassung von Tagesschläfrigkeit als Screeninginstrument der Hypersomnie. Der Patient soll für acht überwiegend monotone Situationen aus dem Alltag beurteilen mit welcher Wahrscheinlichkeit er in diesen Situationen einschlafen würde. Es werden vier Graduierungen für die Wahrscheinlichkeit einzuschlafen vorgegeben, welche jeweils mit einem Punktwert versehen sind: nie (0 Punkte), gering (1 Punkt), mittel (2 Punkte) und hoch (3 Punkte). Somit ist die minimal erreichbare Punktzahl 0 und die maximal erreichbare Punktzahl 24. Normwerte liegen für diesen Fragebogen nicht vor. Von dem Testautor (Johns et al. 1991) wurde ein Punktwert ab 10 als hinweisend für relevante Tagesschläfrigkeit angegeben, die differentialdiagnostisch auf eine obstruktive Schlafapnoe zurückzuführen sein könnte. Eine Arbeitsgruppe um Bloch und Kollegen

validierte die deutschsprachige Übersetzung der ESS und schlug einen Wert >10 als hinweisend für eine exzessive Tagesschläfrigkeit vor (Bloch et al. 1999).

2.4.7.2 Kardiorespiratorische Polygraphie

Für das Screening auf eine obstruktive Schlafapnoe wurden bei unseren Patienten folgende Parameter simultan aufgezeichnet:

Atemfluss: Zur Detektion von Apnoen und Hypopnoen. Die Registrierung erfolgt mittels Staudruckmessung über einen Drucksensor in einer nasalen Sauerstoffbrille: Registrierung der Druckunterschiede zwischen inspiratorischem Unter- und expiratorischem Überdruck.

Schnarchen: Die Registrierung der Schnarchgeräusche erfolgt ebenfalls über den Drucksensor in der nasalen Sauerstoffbrille, wird aus den Daten der Atemflusskurve herausgefiltert und dient der Unterscheidung zwischen reinen Schnarchern und Schnarchgeräuschen, die im zeitlichen Zusammenhang mit Apnoen auftreten.

Thorakale und abdominale Atembewegung: Die Registrierung dient der Erfassung der thorakalen und abdominalen Atemanstrengung und somit der Unterscheidung zwischen zentralen und obstruktiven Apnoen. Die Erfassung erfolgt getrennt voneinander über je einen gürtelförmigen Messsensor mittels piezoelektrischer Zugsensoren.

Arterielle Sauerstoffsättigung: Die Registrierung erfolgt mittels Pulsoxymetrie und erlaubt Aussagen über die Sauerstoffgrundsättigung während des Schlafes sowie Ausmaß und Dauer von Sauerstoffentsättigungen, die im zeitlichen Zusammenhang mit Apnoen und Hypopnoen beurteilt werden können.

Pulsrate: die Registrierung erfolgt in Kombination mit der Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie und dient der Beurteilung der Pulsfrequenz und deren Änderung im zeitlichen Zusammenhang mit Apnoen und Hypopnoen.

Körperlage: Die Registrierung erfolgt über einen Magnetsensor und dient der Beurteilung lageabhängiger Atemereignisse.

EKG: Zur Erkennung von Herzrhythmusveränderungen erfolgt die Ableitung eines Einkanal-EKG.

Die Abbildung 1 demonstriert schematisch die Montage der Sensoren am Patienten, in Abbildung 2 wird das verwendete Gerät mit seinen Kanaleingängen skizziert.

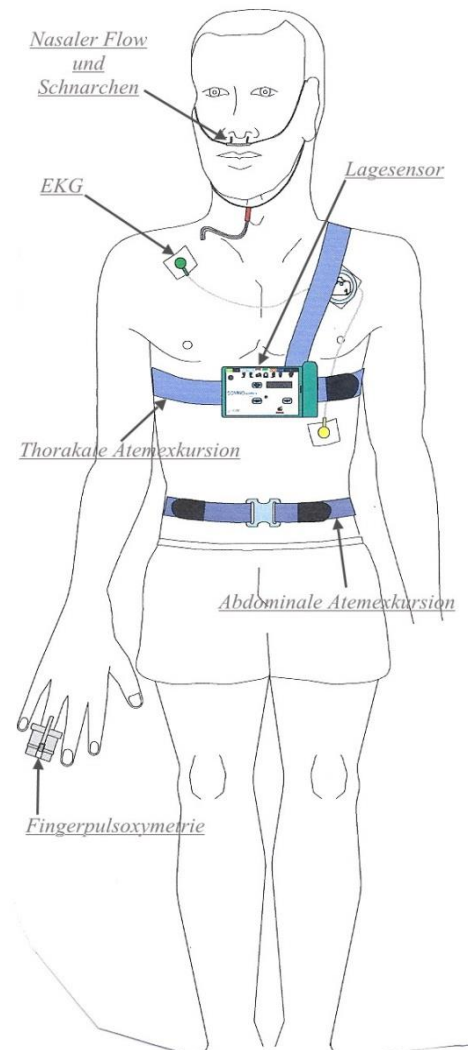


Abbildung 1: Montage der kardiorespiratorischen Polygraphie

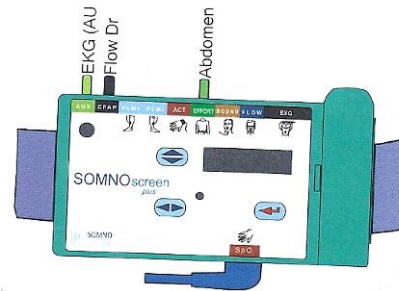


Abbildung 2: Vergrößerung aus Abbildung 1: Somno screen plus®, Fa ResMed, Randersacker, Deutschland

2.4.8 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe

Die Therapie der obstruktiven Schlafapnoe umfasst in erster Linie konservative Ansätze, jedoch können auch operative Maßnahmen in Einzelfällen angezeigt sein.

Grundsätzlich sollten zunächst schlafhygienische Regeln mit Relevanz für die obstruktive Schlafapnoe eingehalten werden: Verzicht auf (abendlichen) Konsum von Alkohol und sedierende Substanzen sowie der generelle Verzicht auf Nikotin (Stuck et al. 2009). Bei übergewichtigen Patienten sollte eine Gewichtsreduktion unbedingt angestrebt werden. Bei streng lageabhängiger Ausprägung kann eine mechanische Maßnahme zur Verhinderung der Rückenlage im Schlaf (z.B. Anti-Schnarchweste oder –gürtel: mit einem im Rückenteil eingenähten Schaumstoffkeil) im Einzelfall hilfreich sein (Maurer et al. 2003), eine generelle Wirksamkeit konnte in randomisierten Studien jedoch nicht nachgewiesen werden (Chan et al. 2008). Bei leicht- bis mittelgradiger Ausprägung kann eine Unterkieferprotrusionsschiene in manchen Fällen ausreichend sein (Kushida et al. 2006). Der therapeutische Goldstandard ist nach wie vor der von Sullivan und Mitarbeitern 1981 entwickelte kontinuierliche positive Atemwegsdruck (CPAP) zur Schienung der kollabierten oberen Atemwege, so dass diese ständig offen gehalten werden und nicht mehr kollabieren können (Sullivan et al. 1981). Diese Therapie ist bei allen OSA-Schweregraden wirksam (Becker et al. 1995). Da es sich nicht um eine kausale Therapie handelt, muss sie lebenslang durchgeführt werden. Lässt sich eine CPAP-Therapie nicht erfolgreich durchführen kann in Einzelfällen eine unilaterale Stimulation des N. hypoglossus erwogen werden (Van de Heyning et al. 2012). Bei Vorliegen besonderer anatomischer Veränderungen und Versagen der vorgenannten Therapien kann in Einzelfällen eine operative Maßnahme notwendig werden. Diese sind nur bei eindeutig behebbarer anatomischer Ursache indiziert. Grundsätzlich lassen sich dabei resektive (z.B. Uvulopalatopharyngoplastik, UPPP) von nicht resektiven Verfahren (z.B. Weichgaumenimplantate und Radiofrequenzchirurgie des weichen Gaumens und des Zungengrundes) und die Umstellungsosteotomien von Maxilla und Mandibula unterscheiden. Als Ultima ratio schließlich steht operativ die Tracheotomie für den Fall der akuten vitalen Bedrohung und Versagen anderer Therapiemaßnahmen zur Verfügung (Won et al. 2008, Mayer 2009, Verse 2005). Medikamentöse Therapien zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe sind gegenwärtig sehr umstritten, da keine zuverlässigen Studien hierzu vorliegen (Morgenthaler et al. 2006).

2.4.9 Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und kardiovaskulären sowie zerebrovaskulären Erkrankungen

Die obstruktive Schlafapnoe steht seit den frühen 80er Jahren im Verdacht, mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert zu sein - entweder als verursachender oder als aggravierender Faktor (Guilleminault et al. 1980). In den folgenden 30 Jahren konnte in großen epidemiologischen Studien ein unabhängiger Zusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und zahlreichen kardiovaskulären Erkrankungen bestätigt werden (Bradley und Floras 2009).

Physiologisch kommt es während des NREM-Schlafes zu einer Abnahme von metabolischen Funktionen, der Sympathikusaktivität, des Blutdruckes und der Herzfrequenz, wohingegen die Aktivität des kardialen Vagotonus im Vergleich zum Wachzustand zunimmt (Somers et al. 1993). Die obstruktive Schlafapnoe unterbricht diese "kardiovaskuläre Stille" indem sie eine Reihe offenbar ineinander verflochtener Mechanismen auslöst mit akuten hämodynamischen, autonomen, chemischen, inflammatorischen und metabolischen Effekten und mit chronischen Nacheffekten, welche geeignet sind kardiovaskuläre Erkrankungen auszulösen oder zu verschlimmern (Bradley und Floras 2009). Die schädigenden Einflüsse der obstruktiven Schlafapnoe erlangen Bedeutung, da die akuten Auswirkungen zahlreich pro Nacht auftreten und die obstruktive Schlafapnoe wiederum über viele Jahre unbemerkt bestehen kann (Somers et al. 2008).

2.4.9.1 Pathophysiologische Mechanismen

Die anhaltende inspiratorische Atemanstrengung gegen den verlegten Pharynx führt akut zu einer weiteren Absenkung des negativen intrathorakalen Druckes mit unmittelbaren Auswirkungen auf kardiale Funktionen (Bradley und Floras 2009). Die linksventrikuläre Wandspannung steigt an und damit die linksventrikuläre Nachlast (Tkacova et al. 1998). Der venöse Zustrom zum rechten Herzen nimmt zu und verstärkt damit die rechtsventrikuläre Vorlast bei gleichzeitig gesteigerter rechtsventrikulärer Nachlast durch Hypoxie getriggerte pulmonale Vasokonstruktion. Die resultierende Linksverschiebung des Ventrikelseptums hat eine verminderte linksventrikuläre Füllung zur Folge und führt damit zur Abnahme des Schlagvolumens (Stoohs und Guilleminault 1992). Dies beeinträchtigt auch den koronaren Blutfluss, so dass bei gleichzeitig bestehender Hypoxämie und Anstieg der Sympathikusaktivität eine verminderte

Sauerstoffversorgung des Myokards resultiert, die unter Umständen geeignet sein kann, zu einer kardialen Ischämie zu führen (Bradley und Floras 2009). Langfristig können diese wiederholten Ereignisse schließlich zu linksventrikulärer Hypertrophie (Usui et al. 2006) oder ventrikulärer Dilatation führen (Shivalkar et al. 2006). Die gestörte kardiale Kontraktilität und diastolische Relaxation sowie die Vorhofbelastung durch die wechselnden intrathorakalen Drücke können proarrhythmogen wirken (Franz et al. 1992).

Eine wesentliche Auswirkung der obstruktiven Schlafapnoe ist die Steigerung der Sympathikusaktivität, die durch wiederholte Hypoxämien und Hyperkapnien hervorgerufen und durch die wiederkehrenden Weckreaktionen (Arousal) noch weiter verstärkt wird, bei gleichzeitiger Unterdrückung des Parasympathikotonus (Floras 2009). Mit Beendigung der Apnoe kommt es somit zu einem sprunghaften Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz. Die Sympathikusaktivierung überdauert die jeweiligen nächtlichen Situationen bei weitem und wirkt in der Wachphase fort (Somers et al. 1995). Chronische Langzeiteffekte der fortbestehenden Sympathikusaktivierung und der Unterdrückung des Parasympathikotonus sind eine verminderte Herzfrequenzvariabilität, Desensibilisierung kardialer β -Adrenorezeptoren, Arrhythmien und periphere Vasokonstriktion mit der Folge eines erhöhten Blutdruckes (Floras 2009). Die in die Wachphase überdauernde Sympathikusaktivierung geschieht wahrscheinlich vor dem Hintergrund veränderter Empfindlichkeit der peripheren Baro- und Chemorezeptoren (Prabhakar et al. 2012) und deren zentrale Integration in die Zellkerngebiete von Hirnstamm und Hypothalamus (Narkiewicz et al. 1998, Narkiewicz et al. 1999, Gonzalez-Martin et al. 2011). Bei der Veränderung dieser Stellgrößen scheint oxidativer Stress eine wichtige Rolle zu spielen (Peng et al. 2011, Peng et al. 2012). Oxidativer Stress wird einerseits ebenfalls durch intermittierende Hypoxie und Reoxygenierung induziert (Vongpatanasin et al. 2007) und wird verstärkt - aufgrund von sympathischen Einflüssen auf die Niere - durch Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (Faraci 2011, Kazama et al. 2004, Girouard et al. 2006, Girouard et al. 2007). Durch die vermehrte Ausschüttung von Angiotensin II (Moller et al. 2003) und Aldosteron (Pratt-Ubunama et al. 2007) kommt es auf Ebene des Endothels nicht nur zu einer vermehrten Produktion von Sauerstoffradikalen, sondern auch zu einer Störung des Nitratstoffwechsels mit verminderter Bioverfügbarkeit von vasodilatierendem Stickoxid (Alonso-Fernandez et al. 2009) und damit zu einer Beeinträchtigung der lokalen Dilatationsfähigkeit der Widerstandsgefäße (Kohler und

Stradling 2010). Aggraviert werden diese Vorgänge offenbar durch zusätzliche inflammatorische und proliferative Prozesse, die u.a. durch Aktivierung nukleärer Transkriptionsfaktoren, z.B. des nukleären Faktors kappa-B, ausgelöst werden (Brown 2008, Ryan et al. 2005). Zudem liegen Hinweise vor, dass die erhöhte Sympathikusaktivität in T-Zell reichen Organen wie Leber und Milz, die zudem umfangreich sympathisch innerviert sind, zu einer vermehrten Freisetzung von aktivierten T-Zellen führt, die wiederum an proinflammatorischen Prozessen beteiligt sind (Dyugovskaya et al. 2002, Dyugovskaya et al. 2005). Aus einem Tiermodell liegen Informationen vor, dass gesteigerte inflammatorische Prozesse und die Störung der endothelialen Funktion möglicherweise unabhängig von der Sympathikusaktivität zu einer Blutdruckerhöhung beitragen können (Vongpatanasin et al. 2007).

OSA- Patienten weisen mit einer ausgeprägteren Carotis Intima-Media-Dicke (CIMT) und einer Abnahme der arteriellen Compliance im Vergleich zu Kontrollpersonen stärkere Zeichen einer frühen Atherosklerose auf (Drager et al. 2005, Minoguchi et al. 2005,). Dzwiewas und Mitarbeiter konnten an 214 Schlaganfallpatienten einen deutlichen Zusammenhang zwischen duplexsonographisch nachgewiesenen atherosklerotischen Läsionen am Bulbus caroticus und der A. carotis interna und obstruktiver Schlafapnoe aufweisen, während Schlaganfallpatienten ohne OSA deutlich seltener atherosklerotische Läsionen aufwiesen (Dzwiewas et al. 2007). Drager und Kollegen konnten in einer CPAP-Therapiegruppe eine Abnahme der CIMT und eine Zunahme der Dilatationsfähigkeit finden (Drager et al. 2007). An Patienten, die bis dahin keine klinischen Hinweise für eine koronare Herzkrankheit aufwiesen und innerhalb von 3 Jahren nach erfolgter Polysomnographie einer Elektronenstrahltomographie unterzogen wurden, zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Kalzifikation der Koronararterien. Patienten mit OSA wiesen einen erhöhten Agatston-Score auf, während Patienten ohne OSA einen Score von 0 aufwiesen. Zudem konnte für höhere AHI-Werte eine Zunahme des Agatston-Scores nachgewiesen werden (Sorajja et al. 2008). Die endotheliale Dysfunktion scheint somit für atherosklerotische Prozesse prädisponierend zu sein. Die Atherosklerose wiederum erhöht das Risiko für vaskuläre Ereignisse wie myokardiale und zerebrale Ischämien (Faraci 2011). Die mechanische Belastung der Karotiden durch vom Schnarchen ausgelöste Vibrationen scheint einen zusätzlich schädigenden Einfluss auf das Endothel darzustellen, wodurch das Risiko für Atherosklerose der Karotiden steigt (Cho et al. 2011, Lee SA et al. 2008).

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe weisen in der Nacht eine erhöhte Plättchenaktivität und Plättchenaggregabilität auf, die durch CPAP-Therapie gesenkt werden kann (Bokinsky et al. 1995, Barcelo et al. 2012). Zudem besteht offenbar ein vermindertes fibrinolytisches Potential, da morgendlich erhöhte Fibrinogenkonzentrationen nachgewiesen werden konnten bei gleichzeitig erhöhten Spiegeln für Plasminogen Aktivator Inhibitor Typ I, welche nach CPAP-Therapie wieder abnahmen (Chin et al. 1996, Kanel et al. 2006). In einer epidemiologischen Studie zeigte sich zudem eine unabhängige positive Korrelation zwischen dem Ausmaß des AHI und den Werten für Fibrinogen und Plasminogen Aktivator Inhibitor Typ I (Mehra et al. 2010). Diese Daten deuten darauf hin, dass bei OSA-Patienten ein prokoagulatorischer Status bestehen könnte, der zu einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse beitragen kann (Minoguchi et al. 2007).

2.4.9.2 Hypertonus

Mittlerweile kann als gesichert gelten, dass die obstruktive Schlafapnoe an der Entstehung eines arteriellen Hypertonus beteiligt sein kann und sich verschlechternd auf einen bereits bestehenden primären Hypertonus auswirkt (Grote et al. 1999, Nieto et al. 2000). Etwa jeder zweite Patient mit obstruktiver Schlafapnoe weist einen arteriellen Hypertonus auf (Silverberg et al. 1998). Patienten mit Hypertonus wiederum weisen zu etwa 30 % eine obstruktive Schlafapnoe auf (Lavie et al. 1984). Insbesondere bei Non-Dipper-Konstellation, erhöhten Blutdruckwerten in den Morgenstunden und ungenügendem Ansprechen auf Antihypertensiva sollte nach einer zugrunde liegenden obstruktiven Schlafapnoe gefahndet werden (Schulz et al. 2006), da bei diesen Patienten die Wahrscheinlichkeit für eine begleitende obstruktive Schlafapnoe erhöht ist (Portaluppi et al. 1997). Peppard und Kollegen konnten in einer prospektiven Studie bei vorhandener OSA ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines arteriellen Hypertonus innerhalb von vier Jahren nachweisen. Zudem war das Hypertonierisiko abhängig von der Schwere der Schlafapnoe: Je größer der AHI in der Ausgangsuntersuchung war, desto höher war das Hochdruckrisiko nach vier Jahren (Peppard et al. 2000). In Therapiestudien konnte nachgewiesen werden, dass eine Behandlung mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck in der Lage war, den Blutdruck zu senken (Becker et al. 2003, Pepperell et al. 2002). Der arterielle Hypertonus ist wiederum als wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung weiterer kardiovaskulärer Erkrankungen

– Myokarinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall – bekannt (Levy et al. 1996).

2.4.9.3 Koronare Herzkrankheit

Fall-Kontroll-Studien (Moore et al. 1996 a, Moore et al. 1996 b) haben für Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) in beiden Geschlechtern eine etwa 2-fach höhere Prävalenz von obstruktiver Schlafapnoe gezeigt als bei Kontrollen ohne KHK. Eine Querschnittsanalyse aus Daten der Sleep Heart Health Studie zeigte für Patienten der höchsten AHI-Quartile ($AHI > 11$) eine höhere Wahrscheinlichkeit für eine koronare Herzkrankheit als für Patienten der niedrigsten AHI-Quartile (Shahar et al. 2001). Besteht neben einer KHK zusätzlich eine obstruktive Schlafapnoe, so ist dies assoziiert mit einer höheren Mortalität (Peker et al. 2000) und einer höheren Wahrscheinlichkeit nach perkutaner Koronarintervention eine Restenose zu erleiden (Yumino et al. 2007). In einer 10-jährigen Beobachtungsstudie fanden sich Hinweise für eine verringerte Anzahl neu aufgetretener Myokardinfarkte bei mit CPAP behandelten Männern mit obstruktiver Schlafapnoe im Vergleich mit unbehandelten (Marin et al. 2005).

2.4.9.4 Herzinsuffizienz

Die Prävalenz von obstruktiver Schlafapnoe bei Patienten mit myokardialer Insuffizienz wird mit bis zu 37 % angegeben (Sin et al. 1999). Umgekehrt weisen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ein zweifach höheres Risiko für eine Herzinsuffizienz auf als Individuen ohne obstruktive Schlafapnoe (Shahar et al. 2001). Ob die obstruktive Schlafapnoe an der Entstehung einer Herzinsuffizienz beteiligt ist, oder ob sie zur Verschlechterung einer vorbestehenden Insuffizienz beiträgt ist nicht zweifelsfrei geklärt (Somers et al. 2008). Behandlungsstudien mit CPAP konnten bei Patienten mit Myokardinsuffizienz und obstruktiver Schlafapnoe jedoch eine Zunahme der Ejektionsfraktion sowie eine Abnahme der Herzrate und der Blutdruckwerte nachweisen (Kaneko et al. 2003, Mansfield et al. 2004). Zudem liegen Hinweise vor, dass die Mortalitätsrate bei Patienten mit Myokardinsuffizienz und obstruktiver Schlafapnoe durch CPAP gesenkt werden kann. In derselben Arbeit zeigte sich für Patienten mit Herzinsuffizienz und unbehandelter OSA eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zu Herzinsuffizienzpatienten ohne OSA (Wang et al. 2007).

2.4.9.5 Vorhofflimmern

Die obstruktive Schlafapnoe kommt bei Patienten mit Vorhofflimmern häufiger vor als in der Allgemeinbevölkerung (Goyal und Sharma 2013). Unabhängig von Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Hypertonus und Herzinsuffizienz zeigte sich eine erhöhte Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe von 49 % bei Patienten mit Vorhofflimmern und Kardioversion im Vergleich mit einer Prävalenz von 32 % bei Patienten ohne Vorhofflimmern (Gami et al. 2004). Braga und Kollegen konnten ebenfalls unabhängig von weiteren Begleitfaktoren eine mit bis zu 81 % signifikant höhere Rate von obstruktiver Schlafapnoe bei Patienten mit chronischem Vorhofflimmern als in der Kontrollgruppe nachweisen (Braga et al. 2009). Umgekehrt konnten Mehra und Kollegen aus Daten der Sleep Heart Health Studie eine positive Assoziation für ein gehäuftes Vorkommen von Vorhofflimmern bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe nachweisen (Mehra et al. 2006). In einer Studie von Monahan und Kollegen zeigte sich ein signifikanter zeitlicher Zusammenhang zwischen nächtlichen Apnoen und nachfolgend auftretenden Episoden von Vorhofflimmern (Monahan et al. 2009). Außerdem zeigte sich für Patienten mit Vorhofflimmern und obstruktiver Schlafapnoe eine höhere Rezidivrate nach Therapieversuch mit Kardioversion oder Katheterablation als bei Patienten ohne obstruktive Schlafapnoe (Ng et al. 2011). Schließlich liegen Hinweise vor, dass eine effektive CPAP-Therapie zur Senkung der Rezidivrate bei Vorhofflimmern beitragen kann (Guilleminault et al. 1983, Kanagala et al. 2003).

2.4.9.6 Insulinresistenz und Diabetes mellitus

Dysglykämie und Diabetes erhöhen das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen (Go et al. 2013). Die Exposition gesunder Probanden mit Schlafdeprivation oder intermittierender Hypoxie erhöhte die Glukoseintoleranz, Insulinresistenz und Aktivität des sympathischen Nervensystems (Oltmanns et al. 2004, Spiegel et al. 1999). In Querschnittsstudien mit insgesamt 2656 Teilnehmern wiesen nach Adjustierung für Begleitfaktoren wie Adipositas diejenigen mit OSA eine stärkere Insulinresistenz auf (Punjabi et al. 2002, Ip et al. 2002) und zeigten höhere Prävalenzen für sowohl Hyperglykämie als auch Diabetes mellitus Typ II als diejenigen ohne OSA (Punjabi et al. 2004, Reichmuth et al. 2005). Dennoch konnte prospektiv über einen

Zeitraum von 4 Jahren kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II bei bestehendem OSA nachgewiesen werden (Reichmuth et al. 2005).

2.4.9.7 Dyslipidämie

Die obstruktive Schlafapnoe ist unabhängig mit Dyslipidämie assoziiert (Drager et al. 2010). Aus Tierversuchen an Nagern ist belegt, dass intermittierende Hypoxie bei diesen Tieren eine Dyslipidämie auslösen konnte (Perry et al. 2007). In mehreren Querschnittsstudien zeigte sich zwischen obstruktiver Schlafapnoe und erniedrigtem HDL sowie erhöhten Triglyceriden ein unabhängiger Zusammenhang (Newman et al. 2001, Roche et al. 2009, Trzepizur et al. 2013), während sich für Gesamtcholesterin und LDL kein Zusammenhang zeigte (Trzepizur et al. 2013). Dem gegenüber stehen mehrere Studien mit allerdings kleineren Fallzahlen die keinen Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und Dyslipidämie finden konnten (Drager et al. 2005, Minoguchi et al. 2005). In einer größeren randomisierten Therapiestudie mit 220 Teilnehmern zeigte die CPAP-Therapie einen positiven Effekt auf die Dyslipidämie indem in einem Zeitraum von vier Wochen eine Abnahme des Gesamtcholesterins im Vergleich zu den Kontrollen nachgewiesen werden konnte (Robinson et al. 2004). Dieser Effekt konnte in nachfolgenden Studien mit allerdings deutlich geringeren Teilnehmerzahlen nicht bestätigt werden (Drager et al. 2007, Comodore et al. 2009, Coughlin et al. 2007).

2.4.9.8 Ischämischer Schlaganfall

Wie in den vorherigen Abschnitten dargelegt ist die obstruktive Schlafapnoe an der Entstehung und an der Verschlechterung etablierter Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle beteiligt: arterieller Hypertonus und Vorhofflimmern können durch autonome und inflammatorische Effekte der obstruktiven Schlafapnoe hervorgerufen werden und zählen zu den häufigsten Ursachen zerebraler Ischämien (Go et al. 2013). Ebenso ist die Atherosklerose der A. carotis interna als häufiger Schlaganfallrisikofaktor gut etabliert (Eckstein et al. 2012). Proatherogene Faktoren wie Hyperlipidämie und Diabetes mellitus sind ebenfalls mit der obstruktiven Schlafapnoe assoziiert (Go et al. 2013).

Neben der engen Assoziation mit etablierten Risikofaktoren für ischämische Schlaganfälle liegen Hinweise vor, dass die obstruktive Schlafapnoe auch direkt

Schlaganfälle auslösen kann (Somers et al. 2008). Die zerebrovaskulären Auswirkungen der obstruktiven Schlafapnoe beruhen im Wesentlichen auf dem Einfluss auf das Endothel, welcher - wie bereits dargelegt - durch oxidativen Stress und verminderter Verfügbarkeit von Stickoxid charakterisiert ist. Diese Schädigungsmechanismen ereignen sich zerebral offenbar zu einem früheren Zeitpunkt und in einem stärkeren Ausmaß als in der Peripherie (Faraci 2011). Das Ergebnis einer verstärkten oxidativen Belastung besteht aus einer verminderten Bioverfügbarkeit von Stickoxid, Schädigung der Lipidmembranen sowie der Proteinstruktur und -funktion. Zudem scheint eine verminderte Verfügbarkeit von Antioxidantien vorzuliegen (Almendros et al. 2011).

Das Wissen um die endotheliale Dysfunktion stammt im Wesentlichen aus Studien an Nagern mit dem Model der intermittierenden Hypoxie (Capone et al. 2012, Phillips et al. 2004, Crossland et al. 2012). Das Endothelin-System scheint zu vermehrtem oxidativen Stress beizutragen (Boehm und Kubista 2002, Watts 2010, Elmarakby et al. 2005). Im Tiermodell führte die Blockade des Endothelin-Rezeptors Typ A zur Wiederherstellung der Dilatationsfähigkeit und zu einer Reduktion von Sauerstoffradikalen in Gefäßen und Neuronen auf das Maß gesunder Tiere. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Zunahme des Blutflusses im sensorischen Kortex nach Stimulation der Schnurrhaare bei Tieren mit chronisch intermittierender Hypoxie abgeschwächt war (Capone et al. 2012). Der Fluss konnte jeweils durch Blockade der NADPH-Oxidase, durch Blockade des Endothelin-Rezeptors Typ A und durch Reduktion der Sauerstoffradikale wieder angehoben werden (Capone et al. 2012). Es zeigt sich somit, dass durch chronisch intermittierende Hypoxie nicht nur eine Beeinträchtigung der Endothelzelle hervorgerufen wird, sondern die gesamte neurovaskuläre Einheit (Endothelzellen, glatte Muskelzelle, Neuron, Astrozyt) in ihrer Kommunikation gestört wird (Faraci 2011).

Nasr und Kollegen konnten im Vergleich zu gesunden Kontrollen für Patienten mit mittelschwerer obstruktiver Schlafapnoe eine im Wachzustand gestörte zerebrale Autoregulation zeigen, die zudem mit dem Ausmaß des AHI eng korreliert war (Nasr et al. 2009). Die wiederholten Blutdruckschwankungen mit extremem Druckanstieg zum Ende einer Apnoe und dem nachfolgenden Druckabfall können sich zusätzlich schädigend auf die zerebrale Zirkulation auswirken. Die Blutdruckspitzen können derart rasch auftreten, dass auch eine intakte zerebrale Autoregulation nicht mehr genügend Zeit zur Reaktion hat (Yaggi und Mohsenin 2004). Durch die hypertensive Exposition der kleinen Arterien, Arteriolen und Kapillaren können Schäden am Endothel und damit

an der Blut-Hirn-Schranke entstehen (Balfors und Franklin 1994, Klingelhöfer et al. 1992, Somers et al. 1995). Es konnte in diesen Phasen zudem eine deutliche intrakranielle Druckerhöhung nachgewiesen werden (Jennum und Borgesen 1989). Der zerebrale Blutfluss nimmt während der Obstruktion aufgrund einer Abnahme des kardialen Auswurfes ab (Balfors und Franklin 1994). Der nachfolgende Blutdruckabfall stellt dann eine zusätzliche ischämische Belastung insbesondere für schlecht kollateralisierte Areale (Grenzzonen, terminale Arterien) dar. Als Hinweis auf eine derartige Schlaganfallgenese wird über eine Beziehung zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und lakunären Infarkten berichtet (Bonnin-Vilaplana et al. 2009, Minoguchi et al. 2007, Harbison et al. 2003).

Besondere Bedeutung könnten diese Mechanismen während des REM-Schlafes erlangen. Die längste REM-Schlaf Phase findet in den frühen Morgenstunden statt (Dyken und Im 2009) und damit koinzident mit dem höchsten zirkadianen Risiko einen Schlaganfall zu erleiden (Elliott 1998). Der im REM-Schlaf natürlich verminderte Muskeltonus verschlechtert OSA generell und potenziert möglicherweise das Schlaganfallrisiko innerhalb dieses Zeitfensters (Dyken und Im 2009).

Begünstigend sind – wie bereits im Abschnitt 2.4.9.1 erwähnt – Plättchenaktivität und -aggregabilität während des Schlafes bei OSA-Patienten gesteigert (Bokinsky et al. 1995). Die morgendliche Konzentration von Fibrinogen ist erhöht und die Aktivität von Plasminogen-Aktivator Inhibitor Typ 1 ist verringert (Steiner et al. 2005), wodurch ein verringertes fibrinolytisches Potential zu bestehen scheint (Rangemark et al. 1995). Die frühen Morgenstunden sind auch bei Gesunden mit niedriger fibrinolytischer Aktivität assoziiert sowie hohen Katecholaminspiegeln, erhöhter Blutviskosität und Plättchenaktivität und -aggregabilität (Tofler et al. 1987). Dies geschieht zu einer Zeit in der die REM-Schlaf bezogene Aktivierung des sympathischen Nervensystems und hämodynamische Instabilität die Plättchenaggregation und Plaqueentwicklung potenzieren können (Tofler et al. 1987). In diesem normalen hämatologischen Milieu mag der durch OSA verursachte Anstieg der Katecholamine und der Plättchenaktivität zu einer nochmals verstärkten Thrombus- und Embolus-Formation führen und damit das Schlaganfallrisiko erhöhen (Fletcher et al. 1987, Geiser et al. 2002, Minoguchi et al. 2007).

Erhöhte Spiegel zweier Proteine der Plättchenaktivierung (löslicher CD 40 Ligand und lösliches P-selectin) sind mit stummen Hirninfarkten verbunden. In einer MRT-Studie (Minoguchi et al. 2007) zeigten sich stumme Hirninfarkte bei 25 % der OSA-Patienten

und bei 6,7 % der Kontrollen. Die Serumspiegel von CD-40 und P-selectin waren bei OSA-Patienten deutlich höher als bei den Kontrollen und konnte durch CPAP-Therapie signifikant reduziert werden.

In einer kürzlich publizierten Studie wurden Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe mittels transösophagealer Echokardiographie auf einen Rechts-Links-Shunt untersucht. Ein solcher fand sich bei 72 von 100 Patienten. In 65 % der positiven Fälle konnte der Rechts-Links-Shunt bereits in Ruhe nachgewiesen werden (Guchlerner et al. 2012). Somit könnte möglicherweise ein Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und persistierendem Foramen ovale vor dem Hintergrund erhöhter Koagulabilität - insbesondere in den frühen Morgenstunden - als Ursache für paradoxe Embolien bestehen.

Die obstruktive Schlafapnoe kommt bei Patienten mit ischämischem Schlaganfall mit einer Häufigkeit zwischen 30 % und 80 % vor (Johnson und Johnson 2010), während in epidemiologischen Studien der Allgemeinbevölkerung eine Häufigkeit je nach Geschlecht zwischen 8 % bis 57 % für Männer und 9 % bis 35 % für Frauen angegeben wird (Cadilhac et al. 2005). In einer Metaanalyse von Johnson und Johnson ergab sich für einen AHI größer 5 eine Häufigkeit von 72 % (Johnson und Johnson 2010). In Kollektiven, die sowohl in der akuten als auch in der postakuten Schlaganfallphase untersucht wurden, zeigte sich im Vergleich ein Rückgang der respiratorischen Ereignisse (Apnoen und Hypopnoen) in der postakuten Phase, obstruktive Ereignisse blieben aber auf einem hohen Niveau (Parra et al. 2000, Bassetti et al. 2006, Harbison et al. 2003; Dyken et al. 1996, Martinez-Garcia et al. 2006). Da sich bei Schlaganfall- und TIA-Patienten ähnliche OSA-Prävalenzen (Parra et al. 2000 Bassetti et al. 1996) fanden, kann angenommen werden, dass bei einem nicht unerheblichen Teil der Patienten auch schon vor dem Schlaganfall eine obstruktive Schlafapnoe nachgewiesen werden kann (Bassetti et al. 2006). In zahlreichen Arbeiten konnte belegt werden, dass Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe nach Schlaganfall ein schlechteres Outcome und eine höhere Mortalität aufweisen als Schlaganfallpatienten ohne obstruktive Schlafapnoe (Parra et al. 2004, Yaggi et al. 2005, Sahlin et al. 2008, Sandberg et al. 2001). Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe haben ein höheres Risiko im Laufe ihres Lebens einen ischämischen Schlaganfall zu erleiden, unabhängig von anderen Risikofaktoren (Redline et al. 2010) und weisen nach stattgehabtem Schlaganfall ein höheres Rezidivrisiko auf (Martinez-Garcia et al. 2005).

3 Methoden

3.1 Patienten

3.1.1 Einschlusskriterien

Es wurden im Zeitraum vom 01.06.2011 bis 29.02.2012 alle Patienten ohne Altersbeschränkung eingeschlossen, die mit einem akut aufgetretenen ischämisch neurologischen Defizit über unsere Zentrale Notaufnahme aufgenommen und auf unserer Stroke Unit behandelt wurden, wenn die Symptome sich entweder bereits bei Aufnahme vollständig zurückgebildet hatten oder zum Zeitpunkt der Aufnahme nur ein geringes neurologisches Defizit (gemessen mit der NIH-SS kleiner / gleich 3 Punkte) vorlag. Zudem wurden Patienten eingeschlossen, die sich entweder spontan oder nach einer systemischen intravenösen Lysetherapie mit rekombinanter Alteplase innerhalb von 24 Stunden auf einen Wert auf der NIH-SS von 3 oder kleiner besserten.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Patienten mit intrakraniellen Blutungen wurden ausgeschlossen. Desweiteren wurden Patienten ausgeschlossen, die nicht in der Lage waren einen Fragebogen auszufüllen (Demenz, Sprachbarriere auch bei Angehörigen) und Patienten, bei denen eine schwerwiegende andere Erkrankung im Vordergrund stand. Einige Patienten, die zunächst mit der Verdachtsdiagnose einer zerebralen Ischämie aufgenommen und behandelt worden waren, bei denen aber im Verlauf eine andere Erkrankung als Ursache der neurologischen Fokalsymptomatik diagnostiziert wurde, wurden vor Auswertung der Daten ausgeschlossen, auch wenn sie das Schlaf-Apnoe-Screening bereits erhalten hatten. Schließlich wurden auch Patienten ausgeschlossen, die in der kardiorespiratorischen Polygraphie eine vorwiegend zentrale Schlafapnoe aufwiesen.

3.1.3 Diagnostisches Programm

Alle Patienten erhielten bei Aufnahme in das Krankenhaus eine vollständige neurologische Untersuchung durch einen Facharzt für Neurologie oder einen Assistenzarzt in der fachärztlich neurologischen Weiterbildung. In diesem Rahmen wurde auch der Schweregrad neurologischer Ausfälle nach der NIH-SS bestimmt. Im

Rahmen der täglichen Visiten auf der Stroke Unit wurde die NIH-SS fachärztlich symptombezogen kontrolliert. Die Diagnostik im Rahmen der Notfall- und Stroke-Unit-Behandlung umfasste bei allen Patienten eine Laboruntersuchung, die folgende Parameter einschloss: Blutbild, INR, PTT, Blutzucker, Kreatinin, Elektrolyte, HbA1c, Triglyceride, Gesamtcholesterin, HDL und LDL, TSH, GOT, Gamma-GT. Bei allen Patienten wurden initial bei Aufnahme in der Zentralen Notaufnahme eine kraniale Computertomographie und ein 12-Kanal EKG durchgeführt sowie im Verlauf der Stroke-Unit-Behandlung eine Ultraschalldiagnostik der extra- und intrakraniellen hirnversorgenden Arterien, ein 3-Kanal Langzeit EKG und ein transthorakales Herzecho. Die große Mehrzahl der Patienten erhielt zusätzlich eine Kernspintomographie des Neurokraniums (Ausnahmen: bereits im CCT nachgewiesener frischer Infarkt, Ablehnung durch Patient, z.B. wegen Platzangst oder Kontraindikation etwa bei vorhandenem Herzschrittmacher). Bei bildgebendem Nachweis eines embolischen Infarktmusters wurde zudem eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt. Bei kryptogenem juvenilem Schlaganfall wurde das Labor um Vaskulitis-Kollagenoseparameter ergänzt. Bildgebend nachgewiesene Schlaganfälle wurden in Anlehnung an die TOAST-Kriterien in embolische, hämodynamische, mikroangiopathische und unklassifizierbare eingeteilt (Adams et al. 1993). Alle Patienten erhielten das übliche Stroke Unit Monitoring, in der Regel über einen Zeitraum von mehr als 24 Stunden.

Alle in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten im Anschluss an die Stroke Unit Überwachung zusätzlich zur routinemässigen Schlaganfallursachen-Abklärung eine Untersuchung zum OSA-Screening mit einem mobilen Gerät. Die Untersuchung wurde frühestens in der zweiten Nacht des stationären Aufenthaltes und nicht auf der Stroke Unit durchgeführt, um Störungen des Schlafes durch Monitoralarne, Blutdruckmessung sowie die regelmäßige klinische Befunderhebung zur Bestimmung des NIH-SS zu vermeiden. Zuvor wurden die Patienten mündlich und mit einem Aufklärungsbogen, der mit der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg abgestimmt war, über die Untersuchung und das Ziel der Studie informiert. Die Patienten gaben nach Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis und beantworteten einen Fragebogen zur Einschätzung von Schnarchen und Tagesschläfrigkeit (Berlin Questionnaire und Epworth Sleepiness Scale) sowie zur Erfassung weiterer anamnestischer Angaben: Körpergröße und Körpergewicht, Alkohol- und Sedativagebrauch, vorbekannte Lungenerkrankung und

schlafbezogene Atmungsstörung. Bei Sprachbarriere wurde der Fragebogen im Beisein von deutsch- oder englischsprachigen Angehörigen ausgefüllt.

3.2 Polygraphie

Die Aufzeichnungen erfolgten mit dem SomnoScreen™ plus, einem mobilen, zur vollständigen Polysomnographie befähigten Gerät der Firma Somno medics (Randersacker, Deutschland). Die bei unseren Untersuchungen registrierten Parameter wurden bereits im Kapitel 2.4.7 unter „Kardiorespiratorische Polygraphie“ aufgeführt. Die Auswertung erfolgte manuell nach den Richtlinien der American Academy of Sleep Medicine von 2007 (Iber et al. 2007), wonach eine Apnoe gewertet wurde als ein Ereignis von mindestens 10 Sekunden Dauer und mit einer Reduktion im Signal des nasalen Luftflusses $\geq 90\%$ für mindestens 90 % der Dauer. Als obstruktiv wurde das Ereignis gewertet, wenn die Atemanstrengung weiterläuft (Abbildung 3), als zentral, wenn die Atemanstrengung sistiert (Abbildung 4). Als gemischt wurde die Apnoe gewertet, wenn die Atemanstrengung zunächst sistiert und im zweiten Abschnitt des weiterhin sistierenden Atemflusses wieder einsetzt. Die Ableitung wurde dem üblichen Standard entsprechend ausgewertet mit Darstellung eines Ergebnisbogens, der u.a. den Schweregrad einer obstruktiven Schlafapnoe anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index feststellte (ein beispielhafter Ergebnisbogen befindet sich im Anhang, S. 78f).

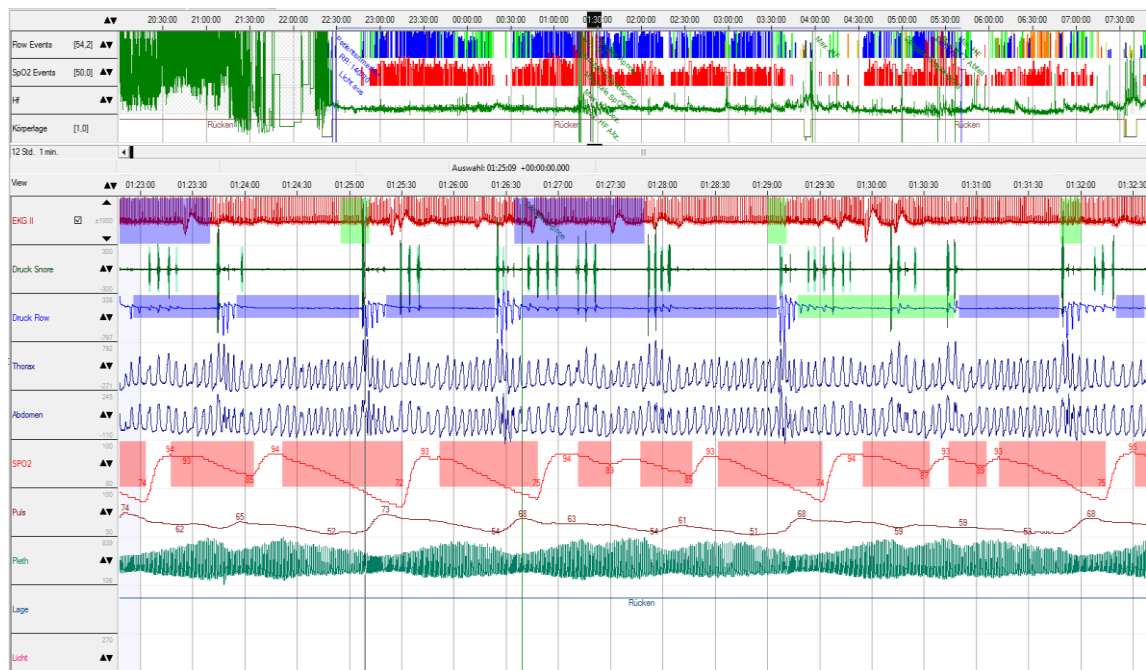


Abbildung 3: Typischer Befund obstruktiver Apnoen. Der obere Teil zeigt eine Übersicht der gesamten Ableitedauer, der untere einen Ausschnitt von 5 Minuten. Deutlich zeigt sich wiederholt ein sistierender Atemfluss und sistierendes Schnarchen bei erhaltener Atemanstrengung von Thorax und Abdomen. Korrespondierend finden sich jeweils Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenzanstieg.

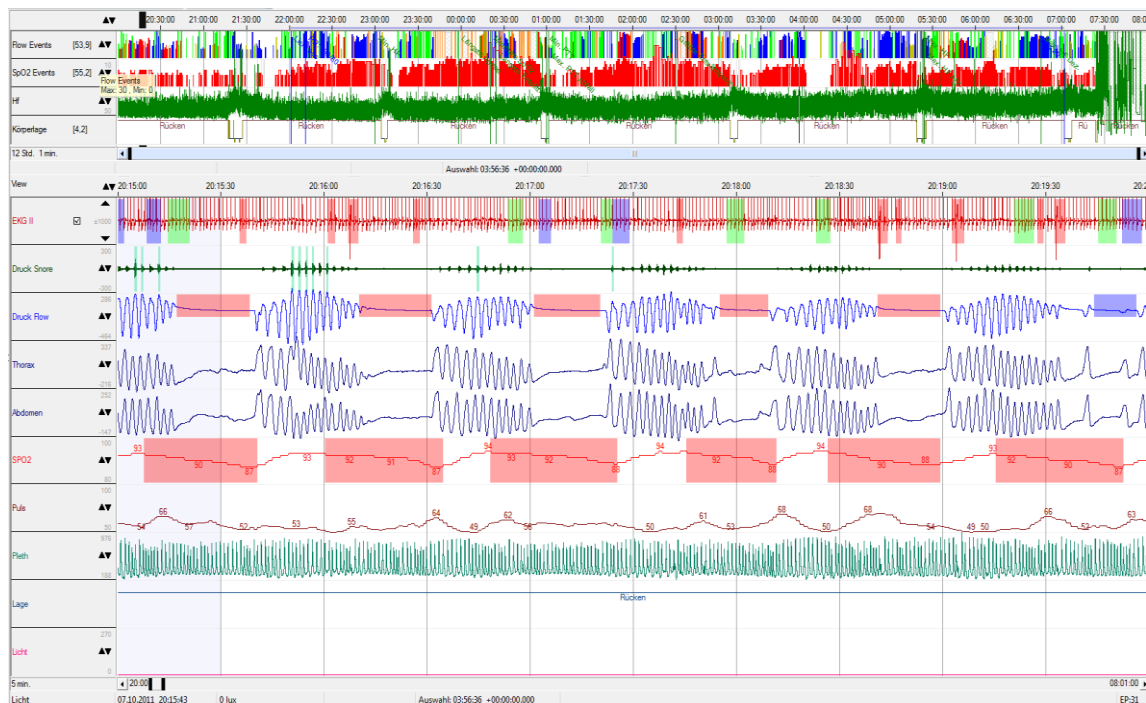


Abbildung 4: Typischer Befund zentraler Apnoen. Die Abbildung zeigt wie Abbildung 3 im oberen Teil eine Übersicht der gesamten Ableitedauer und im unteren Teil einen Ausschnitt von 5 Minuten. Im Unterschied zu Abbildung 3 zeigt sich zusätzlich zu sistierendem Atemfluss und sistierendem Schnarchen eine aufgehobene Atemanstrengung von Thorax und Abdomen.

3.3 Statistische Auswertung

Alle Daten wurden in ein Datenblatt des Programms Microsoft Office Excel 2010 eingegeben. Hiermit wurden für die deskriptive Gesamtstatistik Median, Mittelwert und Standardabweichung für Alter, NIH-SS-, ESS-, BQ-, BMI- und AHI-Werte berechnet. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson wurde benutzt, um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu untersuchen. Die Nullhypothese war, dass zwischen Patienten mit TIA und minor stroke im Vergleich zu Normalkollektiven kein Unterschied besteht bezüglich der Häufigkeit der OSA. Als Alternativhypothese galt, dass ein Unterschied in der Häufigkeit der OSA zwischen den Patienten mit TIA und minor stroke und den Normalkollektiven besteht. Sollten die Voraussetzungen für den Chi-Quadrat-Test verletzt worden sein, kam Fisher's exakter Test zum Einsatz. Ein Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit) von $p < 0,05$ wurde für alle Tests angenommen.

3.4 Ethikkommission

Für die Studie liegt das positive Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg vor.

4 Ergebnisse

4.1 Auswertbare Daten

Im Untersuchungszeitraum wurden insgesamt 450 Patienten mit einem mobilen Polygraphiegerät auf ein Schlafapnoe-Syndrom untersucht. Von diesen 450 Patienten konnten 328 in die Auswertung aufgenommen werden. Von der Auswertung ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen der Screening-Fragebogen zu Schnarchen und Tagesmüdigkeit fehlte ($n = 49$) und alle Patienten, bei denen sich im Verlauf der Diagnostik eine andere Diagnose herausstellte, also keine zerebrale Ischämie vorlag ($n = 41$); hier wurden z.B. folgende Diagnosen gestellt: Migräneaura, Neuropathia vestibularis, Synkope, transiente globale Amnesie oder Todd'sche Parese bei fokalem Krampfanfall. Darüber hinaus wurden Patienten ausgeschlossen, die im Verlauf eine Verschlechterung der Schlaganfallsymptomatik erlitten mit Zunahme des NIH-SS auf > 3 Punkte ($n = 9$). Ausgeschlossen wurden ferner Patienten, bei denen die Ableitung fehlerhaft war ($n = 13$) sowie Patienten, die eine primär zentrale Schlafapnoe aufwiesen ($n = 9$), da hier ein etwa zusätzlich vorhandenes obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom nicht ausreichend sicher festgestellt werden konnte. Ein Patient lehnte den Einschluss in die Untersuchung nach Anlage des Gerätes noch ab.

Das gleiche Patientengut wird im Rahmen einer weiteren Dissertation untersucht mit der Frage, ob innerhalb des TIA und minor stroke Kollektivs bestimmte klinische Kriterien oder Begleiterkrankung bestehen könnten, die das Vorliegen einer OSA wahrscheinlicher machen und somit die Vorhersagewahrscheinlichkeit erhöhen.

4.2 Patientendaten und klinische Befunde

Von den für die Auswertung verfügbaren 328 Patienten waren 164 (50 %) weiblich. Die Altersspanne erstreckte sich von 38 bis 93 Jahre. Das mittlere Alter betrug 68,8 Jahre ($\pm 12,6$). Die zahlenmässig am stärksten vertretene Altersgruppe war die der achten Lebensdekade mit einem Anteil von 42 % am Gesamtkollektiv. Patienten in der siebten und in der neunten Lebensdekade waren etwa gleichstark vertreten mit 20,1 % bzw. 17,7 %. Die Gruppe der unter 50jährigen war mit 7,3 % am geringsten vertreten. Der BMI betrug im Mittel 27,0 ($\pm 4,8$; Spanne 16,5 – 49,6). 150 Patienten (45,7 %)

präsentierten sich mit einem NIH-SS von 0 Punkten, 79 Patienten (24,1 %) mit einem NIH-SS von 1 Punkt, 63 Patienten (19,2 %) mit einem NIH-SS von 2 sowie 36 Patienten (11 %) mit einem NIH-SS von 3 Punkten.

Ein Patient gab eine bereits zuvor bekannte und mit CPAP behandelte schlafbezogene Atemregulationsstörung an.

4.3 Daten des Screening-Fragebogens

Die Ergebnisse des Berlin Questionnaire erstreckten sich von 0 bis 3 Punkte (minimal möglicher Punktwert 0, maximal möglicher Punktwert 3), im Mittel 1,4 Punkte (+/- 0,8). Der Berlin Questionnaire gilt als hinweisend auf eine obstruktive Schlafapnoe ab einem Score von ≥ 2 Punkten (Netzer et al. 1999). Von den 328 Patienten wiesen 141 (43 %) einen Score von ≥ 2 auf. Von diesen 141 Patienten hatten 94 (67 %) einen AHI von ≥ 5 . 187 (57 %) von 328 Patienten wiesen einen Score kleiner 2 auf. Von diesen hatten 99 (53 %) einen AHI ≥ 5 . Daraus ergibt sich für den Berlin Questionnaire als Screeninginstrument auf eine obstruktive Schlafapnoe in unserem TIA- und minor stroke-Kollektiv eine Sensitivität von 49 % und eine Spezifität von 69 %. Der positiv prädiktive Wert beträgt entsprechend 67 und der negativ prädiktive Wert 47. Die Tabelle 2 zeigt die Verteilung bei verschiedenen cut-off Werten des AHI.

Tabelle 2: positive Kategorien im Berlin Questionnaire und AHI-Verteilung

	gesamt	Berlin Questionnaire			
		< 2		≥ 2	
		n	%	n	%
AHI < 5	135	88	65	47	35
AHI ≥ 5	193	99	51	94	49
AHI ≥ 15	81	35	43	46	57
AHI ≥ 30	24	11	46	13	54
gesamt	328	187	57	141	43

Für die Epworth Sleepiness Scale existieren keine festgesetzten Grenzwerte (Johns 1991). Ein Wert > 10 Punkten gilt im Allgemeinen als hinweisend auf eine relevante Tagesschläfrigkeit (Bloch et al. 1999). 6 Patienten hatten die entsprechenden Fragen der Epworth Sleepiness Scale im Fragebogen nicht beantwortet, so dass nur 322

Fragebögen diesbezüglich auswertbar waren. Die Ergebnisse der Epworth Sleepiness Scale erstreckten sich in unserem Kollektiv von 0 bis 21 Punkte (minimal möglicher Punktwert 0, maximal möglicher Punktwert 24), im Mittel 6,5 (+/- 4,2). Einen Wert > 10 erreichten in unserem Kollektiv 50 Patienten. Davon wiesen 32 einen $AHI \geq 5$ auf, während 155 Patienten mit einem $AHI \geq 5$ einen Score ≤ 10 aufwiesen. Daraus ergibt sich für die Epworth Sleepiness Scale als Screeninginstrument auf eine relevante Tagesschläfrigkeit in unserem TIA- und minor stroke-Kollektiv eine Sensitivität von 17% und eine Spezifität von 13%. Der positiv prädiktive Wert beträgt entsprechend 21 und der negativ prädiktive Wert 10. Die Tabelle 3 zeigt die Verteilung bei verschiedenen cut-off Werten des AHI.

Tabelle 3: Epworth Sleepiness Score und AHI-Verteilung

		Epworth Sleepiness Score			
	gesamt	≤ 10		> 10	
	n	n	%	n	%
$AHI < 5$	135	117	87	18	13
$AHI \geq 5$	187	155	83	32	17
$AHI \geq 15$	79	61	77	18	23
$AHI \geq 30$	24	20	83	4	17
gesamt	322	272	84	50	16

4.4 Häufigkeit der obstruktiven Schlafapnoe im untersuchten Kollektiv

193 Patienten (96 Frauen, 97 Männer) hatten einen $AHI \geq 5$ (58,2 %). Davon wiesen 81 Patienten (36 Frauen, 45 Männer) einen AHI von ≥ 15 (24,7 %) auf. Eine schwere obstruktive Schlafapnoe mit einem AHI von ≥ 30 wiesen 24 Patienten (7,3 %, 7 Frauen, 17 Männer) auf. Die Tabellen 4 bis 6 zeigen die Einteilung der AHI Kategorien nach Alter für das Gesamtkollektiv sowie getrennt nach Geschlecht.

Tabelle 4: Einteilung der AHI Kategorien nach Alter, Gesamtkollektiv

Gesamt			AHI < 5		AHI ≥ 5		AHI 5 < 15		AHI 15 < 30		AHI ≥ 30	
Alter	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
38-49	24	7	15	62,5	9	37,5	4	16,7	1	4,2	4	16,7
50-59	42	13	27	64,3	15	35,7	10	23,8	5	11,9	0	0
60-69	66	20	27	40,9	39	59,1	25	37,9	11	16,7	3	4,5
70-79	138	42	50	36,2	88	63,8	52	37,7	26	18,8	10	7,2
80-93	58	18	16	27,6	42	72,4	21	36,2	14	24,1	7	12,1
gesamt	328	100	135	41,2	193	58,8	112	34,1	57	17,4	24	7,3

Tabelle 5: Einteilung der AHI Kategorien nach Alter, Frauen

Frauen			AHI < 5		AHI ≥ 5		AHI 5 < 15		AHI 15 < 30		AHI ≥ 30	
Alter	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
40-49	12	7,3	8	66,7	4	33,3	3	25	1	8,3	0	0
50-59	15	9,2	11	73,3	4	26,7	3	20	1	6,7	0	0
60-69	31	19	11	35,5	20	64,5	13	41,9	7	22,6	0	0
70-79	75	46	31	41,3	44	58,7	27	36	12	16	5	6,7
80-90	31	19	7	22,6	24	77,4	14	45,2	8	25,8	2	6,4
ges.	164	100	68	41,5	96	58,5	60	36,6	29	17,7	7	4,2

Tabelle 6: Einteilung der AHI Kategorien nach Alter, Männer

Männer			AHI < 5		AHI ≥ 5		AHI 5 < 15		AHI 15 < 30		AHI ≥ 30	
Alter	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
38-49	12	7,3	7	58,3	5	41,7	1	8,3	0	0	4	33,3
50-59	27	16,5	16	59,3	11	40,7	7	25,9	4	14,8	0	0
60-69	35	21,3	16	45,7	19	54,3	12	34,3	4	11,4	3	8,6
70-79	63	38,4	19	30,2	44	69,8	25	39,7	14	22,2	5	7,9
80-93	27	16,5	9	33,3	18	66,7	7	25,9	6	22,2	5	18,5
ges.	164	100	67	40,9	97	59,1	52	31,7	28	17,1	17	10,4

4.5 Häufigkeit der obstruktiven Schlafapnoe im untersuchten Kollektiv, verglichen mit der Häufigkeit in der Normalbevölkerung

Da Daten zur Häufigkeit der Schlafapnoe in der Normalbevölkerung umfangreich vorliegen, wurde kein eigenes Normalkollektiv untersucht, sondern ein Vergleich mit

den vorliegenden Daten aus der Normalbevölkerung vorgenommen. Die Tabellen 7, 8 und 9 zeigen die Daten des eigenen Kollektivs im Vergleich mit den Daten von Young et al. (Young T. et al. 1993) an Mitarbeitern einer Behörde im Bundesstaat Wisconsin im Alter von 30 bis 60 Jahren.

Tabelle 7: Vergleich der 30 bis 60 jährigen Frauen und Männer zwischen Wandsbek und Wisconsin

Alter 30-60		AHI < 5		AHI ≥ 5	
Gesamt	n	n	%	n	%
Wandsbek	71	46	64,8	25	35,2
Wisconsin	602	474	78,7	128	21,3
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $X^2 = 7,0348$, df = 1; p-Wert = 0,0008 (< 0,05)					

Tabelle 8: Vergleich der 30 bis 60 jährigen Frauen zwischen Wandsbek und Wisconsin

Alter 30-60		AHI < 5		AHI ≥ 5	
Frauen	n	n	%	n	%
Wandsbek	28	20	71,4	8	28,6
Wisconsin	250	219	87,6	31	12,4
Exakter Test nach Fisher: p-Wert = 0,02958 (< 0,05)					

Tabelle 9: Vergleich der 30 bis 60 jährigen Männer zwischen Wandsbek und Wisconsin

Alter 30-60		AHI < 5		AHI ≥ 5	
Männer	n	n	%	n	%
Wandsbek	43	26	60,5	17	39,5
Wisconsin	352	255	72,4	97	27,6
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $X^2 = 2,6778$, df = 1; p-Wert = 0,1018 (> 0,05)					

In diesem Normalkollektiv fand sich ein $AHI \geq 5$ bei 12,4 % der weiblichen und 26,6 % der männlichen Teilnehmer. In unserem Patientengut fand sich bei Patienten der gleichen Altersgruppe von 30 bis 60 Jahren ein $AHI \geq 5$ bei 28,6 % der Frauen und 39,5 % der Männer. Während wir für Frauen einen signifikanten Unterschied (p-Wert < 0,05) zwischen dem Normalkollektiv und unserem Kollektiv finden konnten, war der deutliche prozentuale Unterschied bei den männlichen Teilnehmern von 39,5 % in unserem Kollektiv versus 27,6 % im Normalkollektiv nicht statistisch signifikant (p-Wert > 0,05). Für beide Geschlechter zusammen war der Unterschied wieder statistisch

signifikant (p-Wert < 0,05).

Die Tabellen 10, 11 und 12 zeigen unsere Daten im Vergleich mit einem weiteren Normalkollektiv bei einer ähnlichen Altersgruppe (30 bis 70 Jahre) in der Bevölkerung der nordspanischen Stadt Vitoria-Gasteiz (Duran et al. 2001).

Tabelle 10: Vergleich der 30 bis 70 jährigen zwischen Wandsbek und Vitoria-Gasteiz

Alter 30-70		AHI < 5		AHI ≥ 5	
Gesamt	n	n	%	n	%
Wandsbek	145	75	51,7	70	48,3
Vit.-Gast.	2148	1706	79,4	442	20,6
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $X^2 = 60,088$, df = 1; p-Wert = < 0,0001					

Tabelle 11: Vergleich der 30 bis 70 jährigen Frauen zwischen Wandsbek und Vitoria-Gasteiz

Alter 30-70		AHI < 5		AHI ≥ 5	
Frauen	n	n	%	n	%
Wandsbek	66	36	54,5	30	45,5
Vit.-Gast.	1098	939	85,5	159	14,5
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $X^2 = 43,9155$, df = 1; p-Wert = < 0,0001					

Tabelle 12: Vergleich der 30 bis 70 jährigen Männer zwischen Wandsbek und Vitoria-Gasteiz

Alter 30-70		AHI < 5		AHI ≥ 5	
Männer	n	n	%	n	%
Wandsbek	79	39	49,4	40	50,6
Vit.-Gast.	1050	767	73	283	27
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $X^2 = 20,1723$, df = 1; p-Wert = < 0,0001					

In diesem Normalkollektiv fand sich ein AHI ≥ 5 bei 14,5 % der Frauen und bei 27 % der Männer. In unserem Patientengut fand sich bei Patienten der gleichen Altersgruppe von 30 bis 70 Jahren ein AHI ≥ 5 bei 45,5 % der Frauen und 50,6 % der Männer. Aus einer weiteren Untersuchung stehen Daten von zufällig ausgewählten 20- bis 100-jährigen Normalpersonen aus Pennsylvania zur Verfügung (Bixler et al. 1998, Bixler et al. 2001). Bixler und Mitarbeiter unterschieden in ihrem Normalkollektiv drei Altersgruppen: 20-44 Jahre, 45-64 Jahre und 65-100 Jahre. Da in unserem Kollektiv die Altersgruppe der 20-44 jährigen kaum vertreten war, blieb diese Altersgruppe

unberücksichtigt. Zudem wurden die Daten für Männer und Frauen zu unterschiedlichen Zeiten erhoben und publiziert, und es wurden unterschiedliche AHI-cut-off Werte gewählt, so dass wir dies entsprechend für Männer und Frauen unseres Kollektives berücksichtigen mussten. Die Tabellen 13 und 14 zeigen den Vergleich unserer männlichen Patienten mit dem männlichen Normalkollektiv von Bixler und Kollegen.

Tabelle 13: Vergleich der 45 bis 64 jährigen Männer zwischen Wandsbek und Pennsylvania

Alter 45-64		AHI < 5		AHI ≥ 5		AHI ≥ 10		AHI ≥ 20	
Männer	n	n	%	n	%	n	%	n	%
Wandsbek	55	30	54,5	25	45,5	16	29,1	9	16,4
Pennsylvania	430	345	80,2	85	19,8	51	11,9	28	6,5
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $X^2 = 27,4847$, $df = 3$; p-Wert < 0,0001									

Tabelle 14: Vergleich der 65 bis 100 jährigen Männer zwischen Wandsbek und Pennsylvania

Alter 65-100		AHI < 5		AHI ≥ 5		AHI ≥ 10		AHI ≥ 20	
Männer	n	n	%	n	%	n	%	n	%
Wandsbek	106	35	33	71	67	47	44,3	20	18,9
Pennsylvania	75	52	69,3	23	30,7	18	24	10	13,3
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $X^2 = 28,1622$, $df = 3$; p-Wert < 0,001									

Hier zeigten in der Altersgruppe von 45 bis 64 Jahren 19,8 % der Männer einen AHI ≥ 5 und 6,5 % einen AHI ≥ 20. Wir fanden bei Patienten der gleichen Altersgruppe von 45 bis 64 Jahren bei 45,5 % der Männer einen AHI ≥ 5 und bei 16,4 % einen AHI ≥ 20. Der Unterschied war statistisch signifikant (p-Wert < 0,0001).

Für die Altersgruppe der 65 bis 100 Jährigen fand sich im Normalkollektiv bei Männern ein AHI ≥ 5 bei 30,7 % und respektive bei 13,3 % ein AHI ≥ 20. Wir fanden bei Patienten der gleichen Altersgruppe bei 67 % der Männer einen AHI ≥ 5 und bei 18,9 % einen AHI ≥ 20. Auch in dieser Altersgruppe zeigte sich der Unterschied damit statistisch signifikant (p-Wert < 0,001).

In der Untersuchung der weiblichen Normalbevölkerung wählten Bixler und Kollegen zur Beschreibung einer Schlafapnoe einen höheren AHI cut-off Wert von ≥ 15. Die Tabellen 15 und 16 zeigen den Vergleich unserer weiblichen Patienten mit dem weiblichen Normalkollektiv von Bixler und Kollegen.

Tabelle 15: Vergleich der 45 bis 64 jährigen Frauen zwischen Wandsbek und Pennsylvania

Alter 45 - 64		AHI < 15		AHI ≥ 15	
Frauen	n	n	%	n	%
Wandsbek	37	34	91,9	3	8,1
Pennsylvania	376	368	97,9	8	2,1
Exakter Test nach Fisher: p-Wert = 0,0661 (> 0,05)					

Tabelle 16: Vergleich der 65 bis 100 jährigen Frauen zwischen Wandsbek und Pennsylvania

Alter 65 - 100		AHI < 15		AHI ≥ 15	
Frauen	n	n	%	n	%
Wandsbek	125	93	74,4	32	25,6
Pennsylvania	169	157	92,9	12	7,1
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $X^2 = 19,323$, df = 1; p-Wert < 0,0001					

Für die Altersgruppe der 45 bis 64 jährigen Frauen zeigte sich in der Normalbevölkerung eine Häufigkeit für einen AHI ≥ 15 von 2,1 % respektive 8,1 % in unserem Schlaganfallkollektiv. Statistische Signifikanz konnte für diesen Unterschied nicht nachgewiesen werden (p-Wert > 0,05).

In der Altersgruppe der 65 bis 100 jährigen Frauen wiesen in der Normalbevölkerung 7,1 % und in unserem Schlaganfallkollektiv 25,6 % einen AHI ≥ 15 auf. Dieser Unterschied war statistisch deutlich signifikant (p-Wert < 0,0001).

Über alle Altersgruppen hinweg zeigt sich somit im TIA-/ minor stroke-Kollektiv ein deutlich häufigeres Vorkommen von obstruktiver Schlafapnoe als in der Allgemeinbevölkerung. Eine statistische Signifikanz dieses Unterschiedes konnte für die meisten Teilkollektive nachgewiesen werden. Im Vergleich der 30-60 jährigen männlichen Behördenmitarbeiter in Wisconsin zeigte sich lediglich ein prozentualer Unterschied zugunsten eines häufigeren Auftretens eines AHI ≥ 5 im Schlaganfallkollektiv ohne jedoch statistische Signifikanz zu erreichen.

Der Vergleich der weiblichen Kollektive in Pennsylvania ergab für die jüngere Altersgruppe der 45-64 jährigen keine statistische Signifikanz. Hier wurde allerdings auch für das Normalkollektiv ein deutlich höherer cut-off-Wert für den AHI zugrundegelegt, so dass die Vergleichbarkeit mit den anderen weiblichen Kollektiven dadurch erschwert wird.

4.6 Die Häufigkeit der obstruktiven Schlafapnoe im Vergleich zwischen Patienten mit TIA und minor stroke und Patienten mit stroke mimics

Eine unterstützende Beobachtung konnten wir in einer Subgruppenanalyse mit den Patienten gewinnen, die wegen der Diagnose eines stroke mimics ($n = 40$) zwar mittels kardiorespiratorischer Polygraphie untersucht, in der Auswertung aber ausgeschlossen worden waren. Hier zeigte sich ein $AHI \geq 5$ bei den stroke mimics bei 30 % im Vergleich zu 58,8 % im Schlaganfallkollektiv. Dieser Unterschied war statistisch deutlich signifikant ($p\text{-Wert} = 0,0005$). Zudem zeigte sich in der logistischen Regressionsanalyse adjustiert nach Geschlecht, dass das relative Risiko, eine obstruktive Schlafapnoe mit $AHI \geq 5$ zu haben für Patienten mit TIA und minor stroke im Vergleich zu stroke mimics 3-fach erhöht war.

Tabelle 17: Vergleich der Patienten mit stroke mimics und mit TIA und minor stroke

		AHI < 5		AHI ≥ 5	
	n	n	%	n	%
stroke mimics	40	28	70	12	30
TIA und minor stroke	328	135	41,2	193	58,8
Chi-Quadrat-Test nach Pearson: $X^2 = 12,0192$; $df = 1$; $p\text{-Wert} = 0,0005$					

5 Diskussion

Patienten mit transienter ischämischer Attacke und mildem Schlaganfall sind mit der Fragestellung zur Häufigkeit der Schlafapnoe bislang in nur geringer Fallzahl untersucht worden. Zur Frage, ob die Schlafapnoe dem Schlaganfallereignis als Risikofaktor vorausgeht ist diese Patientengruppe jedoch besonders gut geeignet. Zum einen könnten bei Patienten mit schwerem Schlaganfall zusätzliche zentrale Atemstörungen vorhanden sein und das Ergebnis verfälschen (Parra et al. 2000). Zum anderen kann die Beeinträchtigung des schwer betroffenen Schlaganfallpatienten mit Schlaganfallfolgen wie Lähmungen der Schlundmuskulatur und ausschließlicher Rückenlage im Schlaf (Brown et al. 2008, Dziewas et al. 2008) dazu führen, dass die Bedeutung der OSA als Schlaganfallursache überschätzt wird. Hierfür spricht auch eine Untersuchung von Bassetti und Kollegen (Bassetti et al. 2006) bei Schlaganfallpatienten, die bei einer zweiten Schlafuntersuchung 6 Monate nach der initialen Diagnostik bei 85 % der untersuchten Patienten einen signifikanten Rückgang

des AHI (von 32 ± 11 auf 16 ± 11) zeigte – parallel zur Besserung der Schlaganfallsymptome. Wir fanden im Kollektiv aus TIA- und minor stroke-Patienten eine Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe ($\text{AHI} \geq 5$) von 58 %. Der Vergleich mit den aus Untersuchungen der Normalbevölkerung bekannten Zahlen zeigt, dass die OSA im Kollektiv aus TIA- und minor stroke-Patienten signifikant häufiger vorkommt als in der Normalbevölkerung (Young et al. 1993, Bixler et al. 1998, Bixler et al. 2001, Duran et al. 2001). Für die erwachsene Bevölkerung im mittleren Lebensalter wird angenommen, dass etwa einer von 5 Erwachsenen einen $\text{AHI} \geq 5$ aufweist und einer von 15 Erwachsenen einen AHI von ≥ 15 (Young T. et al. 2002 a). In unserem Kollektiv wies fast ein Viertel (24,7 %) der untersuchten TIA- und minor stroke-Patienten eine mittelschwere OSA mit $\text{AHI} \geq 15$ auf.

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den verschiedenen AHI-Gruppen betrug der Frauenanteil jeweils etwa 50 %, allein bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe ($\text{AHI} \geq 30$) war das männliche Geschlecht mit etwa 70 % häufiger vertreten. Die Häufigkeit der OSA weist bei Patienten mit zerebraler Ischämie also nicht die aus der Normalbevölkerung bekannten Geschlechtsunterschiede auf (Young T. et al. 2002 b), sondern kommt bei Frauen genauso häufig vor wie beim männlichen Geschlecht. Bei Vergleich dieser Daten mit den aus Untersuchungen der Normalbevölkerung bekannten Zahlen war die Altersabhängigkeit der OSA zu beachten: hier wurden deshalb solche Daten zum Vergleich herangezogen, bei denen ähnliche Altersgruppen wie in der eigenen Studie untersucht worden waren (Young T. et al 1993, Bixler et al. 1998, Bixler et al. 2001, Duran et al. 2001). Das Alter ist ein bekannter nicht modifizierbarer Risikofaktor nicht nur für die obstruktive Schlafapnoe (Punjabi 2008), sondern auch für zerebrovaskuläre Erkrankungen (Go et al. 2013). Der ischämische Schlaganfall zeigt einen Altersgipfel in der 7. und 8. Lebensdekade (Endres und Prinz 2012). Erwartungsgemäß waren etwa 70 % unserer Patienten bei Symptombeginn älter als 65 Jahre. Für diese Altersgruppe liegen vergleichsweise wenige Daten aus populationsbasierten Studien zur Häufigkeit der schlafbezogenen Atemstörungen vor, die sich diagnostisch auf eine Polygraphie oder Polysomnographie stützen. Ancoli-Israel und Mitarbeiter untersuchten in den frühen 80er Jahren 427 Teilnehmer ab 65 Jahren mit einer 4-Kanal-Polygraphie und fanden bei 63 % der Teilnehmer einen Respiratory-Disturbance-Index (RDI) von größer gleich 10 (Ancoli-Israel et al. 1991). Es war damals jedoch noch kein Atemfluss gemessen worden, sondern die Aponoen und Hypopnoen wurden durch Amplitudenminderung und Phasenverschiebung der

thorakalen und abdominalen Effortkanäle in Bezug zur Oximetrie und dem Tibialis-EMG bestimmt. Zudem beinhaltet der RDI zusätzlich die Anzahl der Arousal, welche als abhängig von der Atemanstrengung gewertet werden. Es kann vermutet werden, dass im Vergleich zu den gegenwärtig üblichen Kriterien die RDI-Werte zu hoch ausgefallen sind. Im Vergleich mit den polysomnographisch erhobenen Daten von Bixler und Mitarbeitern (Bixler et al. 1998) zeigte sich in unserem Kollektiv in der Altersgruppe ab 65 Jahren bei Männern ein $AHI \geq 5$ doppelt so häufig. Für das weibliche Geschlecht wurde von der Arbeitsgruppe um Bixler (Bixler et al. 2001) nur der $AHI \geq 15$ angegeben. Hierbei zeigte sich in der Altersgruppe ab 65 Jahren, dass davon 7 % betroffen waren, im Vergleich zu 26 % in unserem Kollektiv. Somit lässt sich schlussfolgern, dass die obstruktive Schlafapnoe nicht nur bei jüngeren zerebrovaskulär erkrankten Patienten häufiger ist als in der gleichaltrigen Normalbevölkerung, sondern dass dies ebenso für das höhere Lebensalter und beiderlei Geschlecht gilt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen stehen im Einklang mit Prävalenzen der schlafbezogenen Atemregulationsstörung, die bei Patienten aus gemischten Schlaganfallkollektiven (ischämisch, hämorrhagisch, transiente ischämische Attacke) gefunden wurden. Johnson und Johnson (Johnson und Johnson 2010) werteten in ihrer Metaanalyse 29 Arbeiten mit insgesamt 2343 Schlaganfallpatienten (ischämisch 2151, hämorrhagisch 87 und TIA 104) aus. Davon waren 35,4 % weiblich. Das durchschnittliche Alter lag bei 65 und der BMI im Mittel bei 26,4. In 11 Arbeiten wurde die Schlafableitung als volle Polysomnographie durchgeführt, in 13 als kardiorespiratorische Polygraphie (meist 6-Kanäle) und in 5 Arbeiten als auto-CPAP im Diagnostikmodus. Interessanterweise fanden die Autoren in der metaanalytischen Auswertung keine Abhängigkeit des AHI von den angegebenen Untersuchungsmethoden. Auch die Registrierung des Atemflusses (Thermistor oder Staudruck) führte zu keinem signifikanten Unterschied der AHI-Klassifizierung. Abhängig vom AHI wurde die Häufigkeit der schlafbezogenen Atemstörungen bei Schlaganfallpatienten mit Werten von 14 % (bei $AHI > 40$) bis 72 % (bei $AHI > 5$) angegeben, wobei hier auch zentrale Atemregulationsstörungen eingeschlossen waren: 7 % der Patienten wiesen eine primär zentrale Atemregulationsstörung auf. Es fand sich ein Trend für eine zunehmende Schwere der Schlafapnoe mit zunehmendem Alter. Die Altersabhängigkeit der OSA ist ja bekannt und fand sich auch in unserem Kollektiv. Die hohe Prävalenz der OSA in unserem Kollektiv aus TIA und minor stroke Patienten steht ebenfalls im Einklang mit Ergebnissen der Sleep Heart Health Study, die für Patienten

mit zugrunde liegender obstruktiver Schlafapnoe eine erhöhte Inzidenz für ischämische Hirninfarkte nachweisen konnte (Redline et al. 2010). Sie macht wahrscheinlich, dass die obstruktive Schlafapnoe dem ischämischen Schlaganfall vorausgeht und nicht dessen Folge ist.

Dieses Ergebnis steht auch im Einklang mit einer Metaanalyse von Loke und Mitarbeitern, die sich auf gepoolte Daten von 5 prospektiven Studien mit insgesamt 8435 Teilnehmern stützt und einen deutlichen Zusammenhang zwischen OSA und Schlaganfallinzidenz nachweisen konnte (Loke et al. 2012). Diese Metaanalyse konnte auch eine Beziehung zwischen Schwere und Auswirkung der OSA nachgewiesen: Pro Anstieg des AHI um 10 Einheiten stieg das Risiko für den Eintritt eines zerebrovaskulären Ereignisses um 36 % an. (Loke et al. 2012).

Bemerkenswert an unseren Ergebnissen ist die – verglichen mit Normalkollektiven – signifikant erhöhte Prävalenz auch leichter Formen der OSA: offenbar ist schon die leicht ausgeprägte chronische Schlafapnoe als Risikofaktor von Bedeutung. Die zahlreichen Auswirkungen der OSA auf Sympathikusaktivität und Blutdruck (Somers et al. 1995, Peppard et al. 2000), Endothelfunktion und inflammatorische Effekte (Kohler et al. 2010, Dyugovskaya et al. 2002), Plättchenaggregation und Plaqueentwicklung (Bokinsky et al. 1995, Dziewas et al. 2007), kardiale Kontraktilität und Vorhofflimmern (Kaneko et al. 2003, Braga et al. 2009) sowie Insulinresistenz und Dyslipidämie (Punjabi et al. 2002, Drager et al. 2010) sind oben ausführlich beschrieben. Welche dieser Folgen der OSA die größten Auswirkungen auf die Pathogenese von Schlaganfällen haben, ist gegenwärtig unklar. Vermutlich gibt es aber neben chronischen auch akute Effekte der Atemstörung im Schlaf, etwa auf die zerebrale Hämodynamik oder die Autoregulation der Hirndurchblutung (Faraci 2011); für akute Auswirkungen der OSA ist sicherlich die Schwere der Schlafapnoe von Bedeutung.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Untersuchung ist das häufige Vorkommen einer OSA auch bei Patienten, die mit Epworth Sleepiness Scale und Berlin Questionnaire nicht erfasst werden. Lediglich 35 % der 193 Patienten mit einem $AHI \geq 5$ wiesen in der Epworth-Sleepiness Scale einen Wert von 10 oder höher auf: Erst dieser Wert macht eine relevante Tagesschläfrigkeit wahrscheinlich (Bloch et al. 1999). Unter den Patienten mit mittelschwerer (AHI von 15 bis <30) und schwerer ($AHI \geq 30$) OSA blieben 75 % bzw. 83 % im Epworth Sleepiness Scale unauffällig. TIA- und minor stroke-Patienten zeigen somit in unserem Kollektiv selbst bei mittelschwer und schwerer Ausprägung der OSA in deutlich geringerem Umfang eine relevante

Tagesschläfrigkeit als Probanden aus Normalkollektiven (Arzt et al. 2010).

Im Berlin Questionnaire, einem verbreiteten und international zur Identifizierung von OSA anerkannten Test (Mayer et al. 2009) wiesen nur 49 % der 193 Patienten einen auffälligen Score von ≥ 2 auf. Unter den Patienten mit mittelschwerer (AHI von 15 bis < 30) und schwerer (AHI ≥ 30) OSA blieben 42 % bzw. 46 % im Berlin Questionnaire unauffällig. Von 187 Patienten mit unauffälligem Berlin Questionnaire Score hatten 99 (53 %) eine OSA mit AHI ≥ 5 . Umgekehrt wiesen zahlreiche Patienten einen auffälligen Score von ≥ 2 auf, bei denen in der kardiorespiratorischen Polygraphie aber gar keine OSA nachgewiesen wurde: Von 141 Patienten mit auffälligem Score ≥ 2 hatten nur 67 % eine OSA mit AHI von ≥ 5 .

Klinische Befunde wie der Body-Mass-Index und anamnestische Daten wie Schnarchanamnese und Tagesschläfrigkeit sind also keine ausreichenden Screeningmerkmale, um bei Schlaganfallpatienten eine OSA vorherzusagen. So hatten schon Arzt et al. gefunden, dass im Vergleich zwischen einem Schlaganfallkollektiv und Teilnehmern einer populationsbasierten Kohorte die Schlaganfallpatienten deutlich seltener über Tagesschläfrigkeit berichteten (Arzt et al. 2010). Bassetti et al. stellten fest, dass etwa 30 % ihrer Schlaganfallpatienten mit schwerer Schlafapnoe und fast 70 % mit mittelschwerer Schlafapnoe nicht erkannt werden, wenn sich das Screening auf die klinischen Daten beschränkt (Bassetti et al. 1999). In der Metaanalyse von Johnson und Johnson zeigte sich, dass über 25 % der Schlaganfallpatienten mit OSA keine Schnarcher waren, während über 50 % der Schlaganfallpatienten ohne OSA schnarchten (Johnson und Johnson 2010). Anhand von diesen klinisch-anamnestischen Kriterien ist eine Vorauswahl daher nicht möglich.

Zur Diagnostik der OSA bei Schlaganfallpatienten sei zusammenfassend festgehalten, dass Epworth Sleepiness Scale und Berlin Questionnaire im Nachweis einer OSA weder ausreichend sensitiv noch ausreichend spezifisch sind: wenn bei diesen Patienten eine OSA nachgewiesen oder ausgeschlossen werden soll, ist ein Screening mit kardiorespiratorischer Polygraphie erforderlich.

In bisher vorliegenden Metaanalysen konnte keine Häufung eines bestimmten Infarkttyps in Verbindung mit OSA gebracht werden (Johnson und Johnson 2010). Aufgrund der vielfältigen Mechanismen, die bei der obstruktiven Schlafapnoe zu kardio- und zerebrovaskulären Störungen führen ist dies nicht überraschend. Es besteht weiterer Forschungsbedarf, um zu verstehen, welche Faktoren bei OSA für die Entwicklung bestimmter Folgeerkrankungen verantwortlich sind.

Welche Konsequenzen ergeben sich aus dieser Untersuchung für die Behandlung von Schlaganfallpatienten? Therapeutischer Goldstandard zur Behandlung der OSA ist die nasale kontinuierlich applizierte positive Atemwegsdruck-Behandlung (nCPAP). Zwar existieren bisher kaum kontrollierte Studien zur Behandlung von Schlaganfallpatienten. Es liegen aber Hinweise vor, dass durch nCPAP-Therapie Schlaganfälle verhindert werden können (Martinez-Garcia et al. 2005) und dass die Inzidenz neu auftretender Schlaganfälle reduziert werden kann (Marin et al. 2005). In zahlreichen Therapiestudien konnten allerdings positive Effekte der nCPAP Behandlung auf kardiovaskuläre und metabolische Faktoren nachgewiesen werden, die unbehandelt wiederum Risikofaktoren für zerebral ischämische Ereignisse darstellen. Indirekt lassen sich somit mögliche positive Effekte auf die Sekundärprävention zerebrovaskulärer Ereignisse herleiten. In Therapiestudien konnte der positive Effekt der nCPAP-Therapie bei OSA-Patienten auf die arterielle Hypertonie, den wichtigsten Risikofaktor ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle, gezeigt werden (Becker et al. 2003, Bazzano et al. 2007, Büchner et al. 2007). Patienten mit erfolgreicher Behandlung von Vorhofflimmern durch Ablation haben ein erhöhtes Rezidivrisiko, wenn bei ihnen auch eine schwere OSA vorliegt (Matiello et al. 2010, Ng et al. 2011). Fasst man die Datenlage über nCPAP-Therapie bei Schlaganfallpatienten mit OSA zusammen, dann lassen sich zwar Risikofaktoren des Schlaganfalls wie die arterielle Hypertonie und Schlaganfallursachen wie das Vorhofflimmern günstig beeinflussen, es liegen aber keine Daten aus kontrollierten Studien zur Primärprävention des Schlaganfalls vor. Da einem Schlaganfallpatienten in der akuten und postakuten Phase eine Behandlung mit nCPAP oftmals gar nicht zugemutet werden kann, insbesondere wenn Gesichtslähmungen, Schluckstörungen oder ein Psychosyndrom vorliegen, existieren nur wenige Daten aus kontrollierten Studien über die Ergebnisse der Behandlung bei bereits eingetretenem Schlaganfall. Diese Ergebnisse randomisiert kontrollierter Studien zur Sekundärprävention sind uneinheitlich und durch geringe Fallzahlen beschränkt (Bravata et al. 2010, Parra et al. 2011). Auch sind weder der optimale Therapiebeginn noch die notwendige Dauer der Behandlung bekannt (Tomfohr et al. 2012). Diese Einschränkungen gelten nicht für die Sekundärprävention bei Patienten mit TIA oder minor stroke. Hier wurden ja keine oder nur geringe dauerhafte Beeinträchtigungen erworben, so dass eine nCPAP-Therapie technisch möglich wäre. Auch für diese Patientengruppe existieren bisher keine Therapiestudien. Zu klären wäre insbesondere die Frage, welche Schweregrade der OSA wie behandelt werden müssten. Grundlage für

eine solche Untersuchung wäre zunächst einmal das Vorliegen von Daten über die zahlenmäßige Bedeutung der OSA bei Patienten mit TIA oder minor stroke: Gerade dazu soll die vorliegende Untersuchung ja einen Beitrag leisten.

Unabhängig von den Möglichkeiten der OSA-Behandlung durch nCPAP (Sullivan et al. 1981), Schnarchweste (Maurer et al. 2003) oder Protrusionsschiene (Kushida et al. 2005) ist die Kenntnis einer OSA bei Patienten mit TIA und minor stroke wichtig. Der Risikofaktor OSA lässt sich z.B. durch Gewichtsreduktion und Vermeidung abendlichen Alkoholgenusses günstig beeinflussen: Es ist Aufgabe des Arztes, den Patienten darüber aufzuklären und zu beraten, schon bevor Interventionsstudien für diese Patientengruppe vorliegen. Die ärztliche Beratung setzt die Kenntnis über das Vorhandensein einer OSA voraus: Die vorliegende Untersuchung legt nahe, bei allen Patienten mit TIA und minor stroke, auch solchen mit normalem BMI und fehlender Schnarchanamnese oder Tagesmüdigkeit, ein Schlafapnoe-Screening durchzuführen.

5.1 Limitationen der Studie

Da es sich bei dieser Arbeit um eine Querschnittstudie handelt, kann keine Aussage über einen Kausalzusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und dem Auftreten zerebral vaskulärer Ereignisse getroffen werden.

Es konnte keine verblindete Auswertung vorgenommen werden, so dass hier möglicherweise ein Selektionsbias vorhanden sein könnte. Allerdings wurde nur eine Merkmalsgruppe untersucht, so dass der Fehler keine große Bedeutung haben dürfte. Da wir aus Zeit- und Kapazitätsgründen keine eigene Vergleichsgruppe aus der hiesigen Allgemeinbevölkerung rekrutieren konnten, zogen wir zum Vergleich Daten aus bestehenden Kollektiven heran, die sich möglicherweise aufgrund ihrer ethnischen Zusammensetzung unterscheiden. Alle Kollektive stammen jedoch aus westlichen Industrienationen, so dass von einem ähnlichen Lebensstandard ausgegangen werden kann. In drei Arbeiten (Young et al. 1993, Bixler et al. 1998, Bixler et al. 2001) wurde der AHI polysomnographisch ermittelt, während das spanische Kollektiv (Duran et al. 2001) mittels Polygraphie untersucht wurde. Es wurde berichtet, dass im Vergleich zur Polysomnographie die kardiorespiratorische Polygraphie den AHI möglicherweise überschätzt (Ross et al. 2000). Für moderne Geräte – so wie auch das in dieser Arbeit verwendete Gerät der Firma ResMed – konnte jedoch nachgewiesen werden, dass im Vergleich zur Polysomnographie falsch positive Befunde deutlich seltener vorkommen

(Collop et al. 2007). Da wir möglichst viele Patienten in einem möglichst kurzen Zeitraum untersuchen wollten, entschieden wir uns aus Kapazitätsgründen für die Untersuchung mittels kardiorespiratorischer Polygraphie und gegen den diagnostischen Goldstandard Polysomnographie. Die Diagnostik mittels kardiorespiratorischer Polygraphie ist ein anerkanntes Verfahren und wird in der Stufendiagnostik ausdrücklich empfohlen (Gemeinsamer Bundesausschuss 2006), so dass dieses Vorgehen dem diagnostischen Alltag entspricht.

6 Zusammenfassung

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) gilt als unabhängiger Risikofaktor für ischämische Schlaganfälle. Bisher ist aber nicht genau bekannt, wie häufig die OSA bei Patienten mit kleinen zerebralen Ischämien – TIA und nicht behindernder Schlaganfall (minor stroke) – vorkommt. Gerade bei dieser Patientengruppe geht es ja darum, alle Möglichkeiten der Schlaganfall-Sekundärprävention durch optimale Behandlung aller Ursachen auszuschöpfen. Ziel der Untersuchung war es nun, die Prävalenz der OSA bei Patienten mit TIA und minor stroke zu ermitteln.

Dazu wurden über einen Zeitraum von 9 Monaten alle Patienten mit zerebraler Ischämie und geringem Defizit (NIH-SS ≤ 3 Punkte) in die Untersuchung eingeschlossen; bei allen Patienten wurde zusätzlich zu der vollständigen Schlaganfalldiagnostik ein OSA-Screening mittels kardiorespiratorischer Polygraphie durchgeführt. Bei allen Patienten wurden außerdem anamnestische Daten zur Frage der OSA standardisiert mit den Fragebögen Berlin Questionnaire (BQ) und Epworth Sleepiness Scale (ESS) erhoben. Von insgesamt 450 untersuchten Patienten konnten schließlich 328 in die Auswertung eingeschlossen werden. Häufigste Gründe für einen Ausschluss waren andere Abschlusssdiagnosen als TIA oder Schlaganfall (sog. stroke mimics), unvollständige oder fehlende Fragebögen zu BQ oder ESS, technische Fehler bei der Polygraphie, die Zunahme der Schlaganfallsymptomatik auf einen NIH-SS > 3 Punkte oder das Vorliegen einer primär zentralen Schlafapnoe. Bei 193 Patienten (58,2 % der 328 Fälle) lag eine zumindest leichte OSA mit AHI ≥ 5 vor, davon wiesen 81 Patienten (24,7 %) einen AHI von ≥ 15 auf. Eine schwere obstruktive Schlafapnoe mit einem AHI von ≥ 30 lag bei 24 Patienten (7,3 %) vor. Damit ist die Prävalenz der OSA bei Schlaganfallpatienten signifikant höher als in der Normalbevölkerung. Dies gilt für leichte, mittelschwere und schwere Formen der OSA. Von den 193 Patienten mit einem AHI ≥ 5 hatten in der Epworth-Sleepiness Scale nur 35 % einen auffälligen Score von ≥ 10 und im Berlin Questionnaire nur 48,7 % einen auffälligen Score > 1 . Diese Befunde zeigen, dass sich die Diagnostik der OSA bei Schlaganfallpatienten nicht auf Screening-Tests wie Epworth Sleepiness Scale oder Berlin Questionnaire stützen kann. Vielmehr ist immer eine kardiorespiratorische Polygraphie erforderlich, wenn eine obstruktive Schlafapnoe ausgeschlossen werden soll. Welche Folgen der OSA die größten Auswirkungen auf die Pathogenese von Schlaganfällen haben, ist unklar. Vermutlich gibt es aber neben chronischen auch akute Effekte der Atemstörung im

Schlaf, bei denen die Schwere der Schlafapnoe von Bedeutung ist. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, ob es evtl. doch klinische Kriterien gibt, die den Kreis zu untersuchender Patienten weiter eingrenzen können.

Therapeutisch wird es darauf ankommen, bei Schlaganfallpatienten mit OSA vorhandene Therapiemöglichkeiten gezielt einzusetzen und betroffene Patienten darüber aufzuklären, dass sich der Risikofaktor OSA z.B. durch Gewichtsreduktion und Vermeidung abendlichen Alkoholgenusses günstig beeinflussen lässt. Die ärztliche Beratung setzt die Kenntnis über das Vorhandensein einer OSA voraus: Die vorliegende Untersuchung legt nahe, bei allen Patienten mit TIA und kleinem Schlaganfall, auch solchen mit normalem BMI und fehlender Schnarchanamnese oder Tagesmüdigkeit, konsequent ein Schlafapnoe-Screening durchzuführen.

7 Literaturverzeichnis

Adams, H. P. Jr.; Bendixen, B. H.; Kappelle, L. J.; Biller, J.; Love, B. B.; Gordon, D. L.; Marsh, E. E. 3rd (1993): Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. In: *Stroke* 24 (1), S. 35–41.

Almendros, I.; Farre, R.; Planas, A. M.; Torres, M.; Bonsignore, M. R.; Navajas, D.; Montserrat, J. M. (2011): Tissue oxygenation in brain, muscle, and fat in a rat model of sleep apnea: differential effect of obstructive apneas and intermittent hypoxia. In: *Sleep* 34 (8), S. 1127–1133. DOI: 10.5665/SLEEP.1176.

Alonso-Fernandez, A.; Garcia-Rio, F.; Arias, M. A.; Hernanz, A.; de la Pena, M.; Pierola, J.; Barcelo, A.; Lopez-Collazo, E.; Agusti, A. G. N. (2009): Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. In: *Thorax* 64 (7), S. 581–586. DOI: 10.1136/thx.2008.100537.

American Academy of Sleep Medicine (2005): International Classification of Sleep Disorders: Diagnostik and Coding Manual. 2. Aufl. Westchester: American Academy of Sleep Medicine.

Ancoli-Israel, S.; Kripke, D. F.; Klauber, M. R.; Mason, W. J.; Fell, R.; Kaplan, O. (1991): Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. In: *Sleep* 14 (6), S. 486–495.

Arzt, M.; Young, T.; Peppard, P. E.; Finn, L.; Ryan, C. M.; Bayley, M.; Bradley, T. D. (2010): Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. In: *Stroke* 41 (3), S. e129-34. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.566463.

Bacon, W. H.; Turlot, J. C.; Krieger, J.; Stierle, J. L. (1990): Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apneas syndrome. In: *Angle Orthod* 60 (2), S. 115–122. DOI: 10.1043/0003-3219(1990)060<0115:CEOPOF>2.0.CO;2.

Badr, M. S.; Toiber, F.; Skatrud, J. B.; Dempsey, J. (1995): Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. In: *J Appl Physiol* (1985) 78 (5), S. 1806–1815.

Balfors, E. M.; Franklin, K. A. (1994): Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. In: *Am J Respir Crit Care Med* 150 (6 Pt 1), S. 1587–1591. DOI: 10.1164/ajrccm.150.6.7952619.

Barcelo, A.; Pierola, J.; de la Pena, M.; Frontera, G.; Yanez, A.; Alonso-Fernandez, A.; Ayllon, O.; Agusti, A. G. N. (2012): Impaired circadian variation of platelet activity in patients with sleep apnea. In: *Sleep Breath* 16 (2), S. 355–360. DOI: 10.1007/s11325-011-0501-5.

Barvaux, V. A.; Aubert, G.; Rodenstein, D. O. (2000): Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. In: *Sleep Med Rev* 4 (5), S. 435–452. DOI: 10.1053/smr.2000.0114.

Bassetti, C. L.; Aldrich, M. S.; Chervin, R. D.; Quint, D. (1996): Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. In: *Neurology* 47 (5), S. 1167–1173.

- Bassetti, C. L.; Aldrich, M. S. (1999):** Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. In: *Sleep* 22 (2), S. 217–223.
- Bassetti, C. L.; Milanova, M.; Gugger, M. (2006):** Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. In: *Stroke* 37 (4), S. 967–972. DOI: 10.1161/01.STR.0000208215.49243.c3.
- Bazzano, L. A.; Khan, Z.; Reynolds, K.; He, J. (2007):** Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. In: *Hypertension* 50 (2), S. 417–423. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.085175.
- Bearpark, H.; Elliott, L.; Grunstein, R.; Cullen, S.; Schneider, H.; Althaus, W.; Sullivan, C. (1995):** Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. In: *Am J Respir Crit Care Med* 151 (5), S. 1459–1465. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735600.
- Becker, H. F.; Stammnitz, A.; Schneider, H.; Peter, J. H.; Wichert, P. von (1995):** Die nasale "continuous positive airway pressure (nCPAP)"-Therapie bei obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen. In: *Dtsch Med Wochenschr* 120 (22), S. 783–789. DOI: 10.1055/s-2008-1055408.
- Becker, H. F.; Jerrentrup, A.; Ploch, T.; Grote, L.; Penzel, T.; Sullivan, C. E.; Peter, J. H. (2003):** Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. In: *Circulation* 107 (1), S. 68–73.
- Bixler, E. O.; Vgontzas, A. N.; Have, T. ten; Tyson, K.; Kales, A. (1998):** Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. In: *Am J Respir Crit Care Med* 157 (1), S. 144–148. DOI: 10.1164/ajrccm.157.1.9706079.
- Bixler, E. O.; Vgontzas, A. N.; Lin, H. M.; Have, T. ten; Rein, J.; Vela-Bueno, A.; Kales, A. (2001):** Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. In: *Am J Respir Crit Care Med* 163 (3 Pt 1), S. 608–613. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.9911064.
- Bloch, K. E.; Schoch, O. D.; Zhang, J. N.; Russi, E. W. (1999):** German version of the Epworth Sleepiness Scale. In: *Respiration* 66 (5), S. 440–447.
- Boehm, S.; Kubista, H. (2002):** Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. In: *Pharmacol Rev* 54 (1), S. 43–99.
- Bokinsky, G.; Miller, M.; Ault, K.; Husband, P.; Mitchell, J. (1995):** Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. In: *Chest* 108 (3), S. 625–630.
- Bonnin-Vilaplana, M.; Arboix, A.; Parra, O.; Garcia-Eroles, L.; Montserrat, J. M.; Massons, J. (2009):** Sleep-related breathing disorders in acute lacunar stroke. In: *J Neurol* 256 (12), S. 2036–2042. DOI: 10.1007/s00415-009-5236-x.
- Bradley, T. D.; Floras, J. S. (2009):** Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. In: *Lancet* 373 (9657), S. 82–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.
- Braga, B.; Poyares, D.; Cintra, F.; Guilleminault, C.; Cirenza, C.; Horbach, S.; Macedo, D.; Silva, R.; Tufik, S.; De Paola, A. A. V. (2009):** Sleep-disordered breathing and chronic atrial fibrillation. In: *Sleep Med* 10 (2), S. 212–216. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.12.007.
- Bravata, D. M.; Concato, J.; Fried, T.; Ranjbar, N.; Sadarangani, T.; McClain, V.; Struve, F.; Zygmunt, L.; Knight, H. J.; Lo, A.; Richerson, G. B.; Gorman, M.; Williams,**

- L. S.; Brass, L. M.; Agostini, J.; Mohsenin, V.; Roux, F.; Yaggi, H. K. (2010): Auto-titrating continuous positive airway pressure for patients with acute transient ischemic attack: a randomized feasibility trial. In: *Stroke* 41 (7), S. 1464–1470. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.566745.
- Brennick**, M. J.; Pack, A. I.; Ko, K.; Kim, E.; Pickup, S.; Maislin, G.; Schwab, R. J. (2009): Altered upper airway and soft tissue structures in the New Zealand Obese mouse. In: *Am J Respir Crit Care Med* 179 (2), S. 158–169. DOI: 10.1164/rccm.200809-1435OC.
- Breugelmans**, J. G.; Ford, D. E.; Smith, P. L.; Punjabi, N. M. (2004): Differences in patient and bed partner-assessed quality of life in sleep-disordered breathing. In: *Am J Respir Crit Care Med* 170 (5), S. 547–552. DOI: 10.1164/rccm.200310-1421OC.
- Broderick**, J.; Brott, T.; Kothari, R.; Miller, R.; Khoury, J.; Pancioli, A.; Gebel, J.; Mills, D.; Minneci, L.; Shukla, R. (1998): The Greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study: preliminary first-ever and total incidence rates of stroke among blacks. In: *Stroke* 29 (2), S. 415–421.
- Brown**, D. L.; Lisabeth, L. D.; Zupancic, M. J.; Concannon, M.; Martin, C.; Chervin, R. D. (2008): High prevalence of supine sleep in ischemic stroke patients. In: *Stroke* 39 (9), S. 2511–2514. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.513572.
- Brown**, N. J. (2008): Aldosterone and vascular inflammation. In: *Hypertension* 51 (2), S. 161–167. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.095489.
- Büchner**, N. J.; Sanner, B. M.; Borgel, J.; Rump, L. C. (2007): Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. In: *Am J Respir Crit Care Med* 176 (12), S. 1274–1280. DOI: 10.1164/rccm.200611-1588OC.
- Cadilhac**, D. A.; Thorpe, R. D.; Pearce, D. C.; Barnes, M.; Rochford, P. D.; Tarquinio, N.; Davis, S. M.; Donnan, G. A.; Pierce, R. J. (2005): Sleep disordered breathing in chronic stroke survivors. A study of the long term follow-up of the SCOPES cohort using home based polysomnography. In: *J Clin Neurosci* 12 (6), S. 632–637. DOI: 10.1016/j.jocn.2004.08.014.
- Cakirer**, B.; Hans, M. G.; Graham, G.; Aylor, J.; Tishler, P. V.; Redline, S. (2001): The relationship between craniofacial morphology and obstructive sleep apnea in whites and in African-Americans. In: *Am J Respir Crit Care Med* 163 (4), S. 947–950. DOI: 10.1164/ajrccm.163.4.2005136.
- Capone**, C.; Faraco, G.; Coleman, C.; Young, C. N.; Pickel, V. M.; Anrather, J.; Davisson, R. L.; Iadecola, C. (2012): Endothelin 1-dependent neurovascular dysfunction in chronic intermittent hypoxia. In: *Hypertension* 60 (1), S. 106–113. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.193672.
- Chan**, A. S. L.; Lee, R. W. W.; Cistulli, P. A. (2008): Non-positive airway pressure modalities: mandibular advancement devices/positional therapy. In: *Proc Am Thorac Soc* 5 (2), S. 179–184. DOI: 10.1513/pats.200707-104MG.
- Chervin**, R. D. (2000): Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. In: *Chest* 118 (2), S. 372–379.
- Chin**, K.; Ohi, M.; Kita, H.; Noguchi, T.; Otsuka, N.; Tsuboi, T.; Mishima, M.; Kuno, K. (1996): Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. In: *Am J Respir Crit Care Med* 153 (6 Pt 1), S. 1972–1976. DOI: 10.1164/ajrccm.153.6.8665063.

- Chiu, K.-L.; Ryan, C. M.; Shiota, S.; Ruttanaumpawan, P.; Arzt, M.; Haight, J. S.; Chan, C. T.; Floras, J. S.; Bradley, T. D. (2006):** Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. In: *Am J Respir Crit Care Med* 174 (12), S. 1378–1383. DOI: 10.1164/rccm.200607-927OC.
- Cho, J.-G.; Witting, P. K.; Verma, M.; Wu, B. J.; Shanu, A.; Kairaitis, K.; Amis, T. C.; Wheatley, J. R. (2011):** Tissue vibration induces carotid artery endothelial dysfunction: a mechanism linking snoring and carotid atherosclerosis? In: *Sleep* 34 (6), S. 751–757. DOI: 10.5665/SLEEP.1042.
- Ciscar, M. A.; Juan, G.; Martinez, V.; Ramon, M.; Lloret, T.; Minguez, J.; Armengot, M.; Marin, J.; Basterra, J. (2001):** Magnetic resonance imaging of the pharynx in OSA patients and healthy subjects. In: *Eur Respir J* 17 (1), S. 79–86.
- Collop, N. A.; Anderson, W. M.; Boehlecke, B.; Claman, D.; Goldberg, R.; Gottlieb, D. J.; Hudgel, D.; Sateia, M.; Schwab, R. (2007):** Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. In: *J Clin Sleep Med* 3 (7), S. 737–747.
- Comondore, V. R.; Cheema, R.; Fox, J.; Butt, A.; John Mancini, G. B.; Fleetham, J. A.; Ryan, C. F.; Chan, S.; Ayas, N. T. (2009):** The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. In: *Lung* 187 (1), S. 17–22. DOI: 10.1007/s00408-008-9115-5.
- Coughlin, S. R.; Mawdsley, L.; Mugarza, J. A.; Wilding, J. P. H.; Calverley, P. M. A. (2007):** Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. In: *Eur Respir J* 29 (4), S. 720–727. DOI: 10.1183/09031936.00043306.
- Crossland, R. F.; Durgan, D. J.; Lloyd, E. E.; Phillips, S. C.; Marrelli, S. P.; Bryan, R. M. (2012):** Cerebrovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. In: *FASEB J* 26, S. 899.
- Dawson, A.; Bigby, B. G.; Poceta, J. S.; Mitler, M. M. (1997):** Effect of bedtime alcohol on inspiratory resistance and respiratory drive in snoring and nonsnoring men. In: *Alcohol Clin Exp Res* 21 (2), S. 183–190.
- Day, R.; Gerhardstein, R.; Lumley, A.; Roth, T.; Rosenthal, L. (1999):** The behavioral morbidity of obstructive sleep apnea. In: *Prog Cardiovasc Dis* 41 (5), S. 341–354. DOI: 10.1053/pcad.1999.0410341.
- Dempsey, J. A.; Skatrud, J. B.; Jacques, A. J.; Ewanowski, S. J.; Woodson, B. T.; Hanson, P. R.; Goodman, B. (2002):** Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. In: *Chest* 122 (3), S. 840–851.
- Dempsey, J. A.; Veasey, S. C.; Morgan, B. J.; O'Donnell, C. P. (2010):** Pathophysiology of sleep apnea. In: *Physiol Rev* 90 (1), S. 47–112. DOI: 10.1152/physrev.00043.2008.
- Dolly, F. R.; Block, A. J. (1982):** Effect of flurazepam on sleep-disordered breathing and nocturnal oxygen desaturation in asymptomatic subjects. In: *Am J Med* 73 (2), S. 239–243.
- Drager, L. F.; Bortolotto, L. A.; Lorenzi, M. C.; Figueiredo, A. C.; Krieger, E. M.; Lorenzi-Filho, G. (2005):** Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 172 (5), S. 613–618. DOI: 10.1164/rccm.200503-340OC.

- Drager**, L. F.; Bortolotto, L. A.; Figueiredo, A. C.; Krieger, E. M.; Lorenzi, G. F. (2007): Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 176 (7), S. 706–712. DOI: 10.1164/rccm.200703-500OC.
- Drager**, L. F.; Jun, J.; Polotsky, V. Y. (2010): Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: implications for atherosclerosis. In: *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 17 (2), S. 161–165. DOI: 10.1097/MED.0b013e3283373624.
- Duran**, J.; Esnaola, S.; Rubio, R.; Iztueta, A. (2001): Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. In: *Am J Respir Crit Care Med* 163 (3 Pt 1), S. 685–689. DOI: 10.1164/ajrccm.163.3.2005065.
- Dyken**, M. E.; Somers, V. K.; Yamada, T.; Ren, Z. Y.; Zimmerman, M. B. (1996): Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. In: *Stroke* 27 (3), S. 401–407.
- Dyken**, M. E.; Im, K. B. (2009): Obstructive sleep apnea and stroke. In: *Chest* 136 (6), S. 1668–1677. DOI: 10.1378/chest.08-1512.
- Dyugovskaya**, L.; Lavie, P.; Lavie, L. (2002): Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. In: *Am J Respir Crit Care Med* 165 (7), S. 934–939. DOI: 10.1164/ajrccm.165.7.2104126.
- Dyugovskaya**, L.; Lavie, P.; Lavie, L. (2005): Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. In: *Ann N Y Acad Sci* 1051, S. 340–350. DOI: 10.1196/annals.1361.076.
- Dziewas**, R.; Ritter, M.; Usta, N.; Boentert, M.; Hor, H.; Dittrich, R.; Schabitz, W. R.; Ringelstein, E. B.; Young, P. (2007): Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke. In: *Cerebrovasc Dis* 24 (1), S. 122–126. DOI: 10.1159/000103611.
- Dziewas**, R.; Hopmann, B.; Humpert, M.; Ritter, M.; Dittrich, R.; Schabitz, W. R.; Ringelstein, E. B.; Nabavi, D. G.; Young, P. (2008): Positional sleep apnea in patients with ischemic stroke. In: *Neurol Res* 30 (6), S. 645–648. DOI: 10.1179/174313208X289598.
- Eckert**, D. J.; Malhotra, A.; Lo, Y. L.; White, D. P.; Jordan, A. S. (2009): The influence of obstructive sleep apnea and gender on genioglossus activity during rapid eye movement sleep. In: *Chest* 135 (4), S. 957–964. DOI: 10.1378/chest.08-2292.
- Eckstein**, H.-H.; Kühnl, A.; Berkefeld, J.; Diel, A.; Dörfler, A.; Kopp, I.; Langhoff, R.; Lawall, H.; Ringleb, P.; Sander, D.; Storck, M.; Antoniadis, G.; Arning, C.; Brückmann, H.; Diehm, C.; Flessenkämper, I.; Fraedrich, G.; Fründ, A.; George, S.; Görtler, M. W.; Görzt, H.; Gross-Fengels, W.; Hennerici, M.; Hoffmann, U.; Hörstgen, A.; Huppert, P.; Jansen, O.; Litz, R.; Mudra, H.; Nabavi, D. G.; Neugebauer, E.; Niedermeier, H.; Ploenes, C.; Stinge, R.; Rantner, B.; Tacke, J.; Schnell, O.; Schulte, K. L.; Schwerdtfeger, K.; Vorwerk, D.; Walluschek, K. P.; Walterbusch, G. (2012): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose (AWMF-Register Nr. 004/028). Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/004-028l_S3_Extracranielle_Carotisstenose_08_2012_01.pdf, zuletzt geprüft am 13.06.2014.

- Eikermann, M.**; Jordan, A. S.; Chamberlin, N. L.; Gautam, S.; Wellman, A.; Lo, Y.-L.; White, D. P.; Malhotra, A. (2007): The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. In: *Chest* 131 (6), S. 1702–1709. DOI: 10.1378/chest.06-2653.
- Elmarakby, A. A.**; Loomis, E. D.; Pollock, J. S.; Pollock, D. M. (2005): NADPH oxidase inhibition attenuates oxidative stress but not hypertension produced by chronic ET-1. In: *Hypertension* 45 (2), S. 283–287. DOI: 10.1161/01.HYP.0000153051.56460.6a.
- Endres, M.**; **Prinz, V.** (2012): Zerebrovaskuläre Erkrankungen. In: C. Gaul, M. Endres und F. Erbguth (Hg.): *Harrisons Neurologie. Zerebrovaskuläre Erkrankungen*. [London], Berlin: McGraw-Hill; ABW, Wiss.-Verl, S. 297–343.
- Faraci, F. M.** (2011): Protecting against vascular disease in brain. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 300 (5), S. H1566-82. DOI: 10.1152/ajpheart.01310.2010.
- Ferini-Strambi, L.**; Baietto, C.; Di Gioia, M R; Castaldi, P.; Castronovo, C.; Zucconi, M.; Cappa, S. F. (2003): Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). In: *Brain Res Bull* 61 (1), S. 87–92.
- Fletcher, E. C.**; Miller, J.; Schaaf, J. W.; Fletcher, J. G. (1987): Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. In: *Sleep* 10 (1), S. 35–44.
- Floras, J. S.** (2009): Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. In: *J Am Coll Cardiol* 54 (5), S. 375–385. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.03.061.
- Fogel, R. B.**; Malhotra, A.; White, D. P. (2004): Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. In: *Thorax* 59 (2), S. 159–163.
- Franz, M. R.**; Cima, R.; Wang, D.; Profitt, D.; Kurz, R. (1992): Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. In: *Circulation* 86 (3), S. 968–978.
- Fritscher, L. G.**; Mottin, C. C.; Canani, S.; Chatkin, J. M. (2007): Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. In: *Obes Surg* 17 (1), S. 95–99. DOI: 10.1007/s11695-007-9012-7.
- Gami, A. S.**; Pressman, G.; Caples, S. M.; Kanagala, R.; Gard, J. J.; Davison, D. E.; Malouf, J. F.; Ammash, N. M.; Friedman, P. A.; Somers, V. K. (2004): Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. In: *Circulation* 110 (4), S. 364–367. DOI: 10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E.
- Geiser, T.**; Buck, F.; Meyer, B. J.; Bassetti, C. L.; Haerberli, A.; Gugger, M. (2002): In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. In: *Respiration* 69 (3), S. 229–234.
- Gemeinsamer Bundesausschuss** (2006): Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung. Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Stand: 8.November 2013. Gemeinsamer Bundesausschuss. Online verfügbar unter www.g-ba.de/downloads/62-492-788/MVV-RL_2013-04-18.pdf, zuletzt geprüft am 11.06.2014.
- Girouard, H.**; Park, L.; Anrather, J.; Zhou, P.; Iadecola, C. (2006): Angiotensin II attenuates endothelium-dependent responses in the cerebral microcirculation through

nox-2-derived radicals. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 26 (4), S. 826–832. DOI: 10.1161/01.ATV.0000205849.22807.6e.

Girouard, H.; Park, L.; Anrather, J.; Zhou, P.; Iadecola, C. (2007): Cerebrovascular nitrosative stress mediates neurovascular and endothelial dysfunction induced by angiotensin II. In: *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27 (2), S. 303–309. DOI: 10.1161/01.ATV.0000253885.41509.25.

Gleeson, K.; Zwillich, C. W.; White, D. P. (1990): The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. In: *Am Rev Respir Dis* 142 (2), S. 295–300. DOI: 10.1164/ajrccm/142.2.295.

Go, A. S.; Mozaffarian, D.; Roger, V. L.; Benjamin, E. J.; Berry, J. D.; Borden, W. B.; Bravata, D. M.; Dai, S.; Ford, E. S.; Fox, C. S.; Franco, S.; Fullerton, H. J.; Gillespie, C.; Hailpern, S. M.; Heit, J. A.; Howard, V. J.; Huffman, M. D.; Kissela, B. M.; Kittner, S. J.; Lackland, D. T.; Lichtman, J. H.; Lisabeth, L. D.; Magid, D.; Marcus, G. M.; Marelli, A.; Matchar, D. B.; McGuire, D. K.; Mohler, E. R.; Moy, C. S.; Mussolino, M. E.; Nichol, G.; Paynter, N. P.; Schreiner, P. J.; Sorlie, P. D.; Stein, J.; Turan, T. N.; Virani, S. S.; Wong, N. D.; Woo, D.; Turner, M. B. (2013): Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. In: *Circulation* 127 (1), S. e6-e245. DOI: 10.1161/CIR.0b013e31828124ad.

Gold, A. R.; Schwartz, A. R. (1996): The pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. In: *Chest* 110 (4), S. 1077–1088.

Gonzalez-Martin, M. C.; Vega-Agapito, M. V.; Conde, S. V.; Castaneda, J.; Bustamante, R.; Olea, E.; Perez-Vizcaino, F.; Gonzalez, C.; Obeso, A. (2011): Carotid body function and ventilatory responses in intermittent hypoxia. Evidence for anomalous brainstem integration of arterial chemoreceptor input. In: *J Cell Physiol* 226 (8), S. 1961–1969. DOI: 10.1002/jcp.22528.

Goyal, S. K.; Sharma, A. (2013): Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. In: *World J Cardiol* 5 (6), S. 157–163. DOI: 10.4330/wjc.v5.i6.157.

Grote, L.; Ploch, T.; Heitmann, J.; Knaack, L.; Penzel, T.; Peter, J. H. (1999): Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. In: *Am J Respir Crit Care Med* 160 (6), S. 1875–1882. DOI: 10.1164/ajrccm.160.6.9811054.

Grunstein, R. R.; Sullivan, C. E. (1988): Sleep apnea and hypothyroidism: mechanisms and management. In: *Am J Med* 85 (6), S. 775–779.

Grunstein, R. R.; Stenlof, K.; Hedner, J. A.; Peltonen, M.; Karason, K.; Sjostrom, L. (2007): Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. In: *Sleep* 30 (6), S. 703–710.

Guchlerner, M.; Kardos, P.; Liss-Koch, E.; Franke, J.; Wunderlich, N.; Bertog, S.; Sievert, H. (2012): PFO and right-to-left shunting in patients with obstructive sleep apnea. In: *J Clin Sleep Med* 8 (4), S. 375–380. DOI: 10.5664/jcsm.2026.

Guilleminault, C.; Tilkian, A.; Dement, W. C. (1976): The sleep apnea syndromes. In: *Annu. Rev. Med.* 27, S. 465–484. DOI: 10.1146/annurev.me.27.020176.002341.

Guilleminault, C.; Cumiskey, J.; Dement, W. C. (1980): Sleep apnea syndrome: recent advances. In: *Adv Intern Med* 26, S. 347–372.

- Guilleminault, C.; Rosekind, M. (1981):** The arousal threshold: sleep deprivation, sleep fragmentation, and obstructive sleep apnea syndrome. In: *Bull Eur Physiopathol Respir* 17 (3), S. 341–349.
- Guilleminault, C.; Connolly, S. J.; Winkle, R. A. (1983):** Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. In: *Am J Cardiol* 52 (5), S. 490–494.
- Hankey, G. J.; Warlow, C. P. (1999):** Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. In: *Lancet* 354 (9188), S. 1457–1463. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)04407-4.
- Harbison, J.; Gibson, G. J.; Birchall, D.; Zammit-Maempel, I.; Ford, G. A. (2003):** White matter disease and sleep-disordered breathing after acute stroke. In: *Neurology* 61 (7), S. 959–963.
- Harms, C. A.; Zeng, Y. J.; Smith, C. A.; Vidruk, E. H.; Dempsey, J. A. (1996):** Negative pressure-induced deformation of the upper airway causes central apnea in awake and sleeping dogs. In: *J Appl Physiol* (1985) 80 (5), S. 1528–1539.
- Huang, Y.; White, D. P.; Malhotra, A. (2005):** The impact of anatomic manipulations on pharyngeal collapse: results from a computational model of the normal human upper airway. In: *Chest* 128 (3), S. 1324–1330. DOI: 10.1378/chest.128.3.1324.
- Iber, C.; Ancoli-Israel, S.; Chesson, A. L.; Quan, S.F. for the American Academy of Sleep Medicine (2007):** The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Ip, M. S.; Lam, B.; Lauder, I. J.; Tsang, K. W.; Chung, K. F.; Mok, Y. W.; Lam, W. K. (2001):** A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. In: *Chest* 119 (1), S. 62–69.
- Ip, M. S.; Lam, B.; Ng, M. M. T.; Lam, W. K.; Tsang, K. W. T.; Lam, K. S. L. (2002):** Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. In: *Am J Respir Crit Care Med* 165 (5), S. 670–676. DOI: 10.1164/ajrccm.165.5.2103001.
- Ip, M. S.; Lam, B.; Tang, L. C. H.; Lauder, I. J.; Ip, T. Y.; Lam, W. K. (2004):** A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. In: *Chest* 125 (1), S. 127–134.
- Issa, F. G.; Sullivan, C. E. (1982):** Alcohol, snoring and sleep apnea. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45 (4), S. 353–359.
- Jennum, P.; Borgesen, S. E. (1989):** Intracranial pressure and obstructive sleep apnea. In: *Chest* 95 (2), S. 279–283.
- Jennum, P.; Sjol, A. (1992):** Epidemiology of snoring and obstructive sleep apnoea in a Danish population, age 30–60. In: *J Sleep Res* 1 (4), S. 240–244.
- Johns, M. W. (1991):** A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. In: *Sleep* 14 (6), S. 540–545.
- Johnson, K. G.; Johnson, D. C. (2010):** Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. In: *J Clin Sleep Med* 6 (2), S. 131–137.

- Jordan, A. S.; McEvoy, R. D. (2003):** Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. In: *Sleep Med Rev* 7 (5), S. 377–389.
- Jordan, A. S.; McEvoy, R. D.; Edwards, J. K.; Schory, K.; Yang, C.-K.; Catcheside, P. G.; Fogel, R. B.; Malhotra, A.; White, D. P. (2004):** The influence of gender and upper airway resistance on the ventilatory response to arousal in obstructive sleep apnoea in humans. In: *J Physiol* 558 (Pt 3), S. 993–1004. DOI: 10.1113/jphysiol.2004.064238.
- Jordan, A. S.; Wellman, A.; Heinzer, R. C.; Lo, Y.-L.; Schory, K.; Dover, L.; Gautam, S.; Malhotra, A.; White, D. P. (2007):** Mechanisms used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans. In: *Thorax* 62 (10), S. 861–867. DOI: 10.1136/thx.2006.070300.
- Kanagala, R.; Murali, N. S.; Friedman, P. A.; Ammash, N. M.; Gersh, B. J.; Ballman, K. V.; Shamsuzzaman, A. S. M.; Somers, V. K. (2003):** Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. In: *Circulation* 107 (20), S. 2589–2594. DOI: 10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21.
- Kaneko, Y.; Floras, J. S.; Usui, K.; Plante, J.; Tkacova, R.; Kubo, T.; Ando, S.-I.; Bradley, T. D. (2003):** Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. In: *N Engl J Med* 348 (13), S. 1233–1241. DOI: 10.1056/NEJMoa022479.
- Kanel, R. v.; Lored, J. S.; Ancoli-Israel, S.; Dimsdale, J. E. (2006):** Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. In: *Sleep Breath* 10 (3), S. 139–146. DOI: 10.1007/s11325-006-0060-3.
- Kazama, K.; Anrather, J.; Zhou, P.; Girouard, H.; Frys, K.; Milner, T. A.; Iadecola, C. (2004):** Angiotensin II impairs neurovascular coupling in neocortex through NADPH oxidase-derived radicals. In: *Circ Res* 95 (10), S. 1019–1026. DOI: 10.1161/01.RES.0000148637.85595.c5.
- Klingelhöfer, J.; Hajak, G.; Sander, D.; Schulz-Varzegi, M.; Ruther, E.; Conrad, B. (1992):** Assessment of intracranial hemodynamics in sleep apnea syndrome. In: *Stroke* 23 (10), S. 1427–1433.
- Khoo, S. M.; Tan, W. C.; Ng, T. P.; Ho, C. H. (2004):** Risk factors associated with habitual snoring and sleep-disordered breathing in a multi-ethnic Asian population: a population-based study. In: *Respir Med* 98 (6), S. 557–566.
- Kim, J. K.; In, K. H.; Kim, J. H.; You, S. H.; Kang, K. H.; Shim, J. J.; Lee, S. Y.; Lee, J. B.; Lee, S. G.; Park, C.; Shin, C. (2004):** Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. In: *Am J Respir Crit Care Med* 170 (10), S. 1108–1113. DOI: 10.1164/rccm.200404-519OC.
- Kohler, M.; Stradling, J. R. (2010):** Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. In: *Nat Rev Cardiol* 7 (12), S. 677–685. DOI: 10.1038/nrcardio.2010.145.
- Koo, B. B.; Mansour, A. (2014):** Correlates of obstructive apnea duration. In: *Lung* 192 (1), S. 185–190. DOI: 10.1007/s00408-013-9510-4.
- Kuna, S. T. (1986):** Inhibition of inspiratory upper airway motoneuron activity by phasic volume feedback. In: *J Appl Physiol* (1985) 60 (4), S. 1373–1379.
- Kushida, C. A.; Morgenthaler, T. I.; Littner, M. R.; Alessi, C. A.; Bailey, D.; Coleman, J.; Friedman, L.; Hirshkowitz, M.; Kapen, S.; Kramer, M.; Lee-Chiong, T.; Owens, J.;**

- Pancer, J. P. (2006): Practice parameters for the treatment of snoring and Obstructive Sleep Apnea with oral appliances: an update for 2005. In: *Sleep* 29 (2), S. 240–243.
- Lavie, P.; Ben-Yosef, R.; Rubin, A. E. (1984): Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. In: *Am Heart J* 108 (2), S. 373–376.
- Lam, B.; Ip, M S M; Tench, E.; Ryan, C. F. (2005): Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. In: *Thorax* 60 (6), S. 504–510. DOI: 10.1136/thx.2004.031591.
- Lee, S. A.; Amis, T. C.; Byth, K.; Larcos, G.; Kairaitis, K.; Robinson, T. D.; Wheatley, J. R. (2008): Heavy snoring as a cause of carotid artery atherosclerosis. In: *Sleep* 31 (9), S. 1207–1213.
- Levy, D.; Larson, M. G.; Vasan, R. S.; Kannel, W. B.; Ho, K. K. (1996): The progression from hypertension to congestive heart failure. In: *JAMA* 275 (20), S. 1557–1562.
- Li, K. K.; Kushida, C.; Powell, N. B.; Riley, R. W.; Guilleminault, C. (2000): Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. In: *Laryngoscope* 110 (10 Pt 1), S. 1689–1693. DOI: 10.1097/00005537-200010000-00022.
- Lo, Y.-L.; Jordan, A. S.; Malhotra, A.; Wellman, A.; Heinzer, R. A.; Eikermann, M.; Schory, K.; Dover, L.; White, D. P. (2007): Influence of wakefulness on pharyngeal airway muscle activity. In: *Thorax* 62 (9), S. 799–805. DOI: 10.1136/thx.2006.072488.
- Loke, Y. K.; Brown, J. W. L.; Kwok, C. S.; Niruban, A.; Myint, P. K. (2012): Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. In: *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5 (5), S. 720–728. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783.
- Lu, J.; Sherman, D.; Devor, M.; Saper, C. B. (2006): A putative flip-flop switch for control of REM sleep. In: *Nature* 441 (7093), S. 589–594. DOI: 10.1038/nature04767.
- Lyden, P. D.; Lu, M.; Levine, S. R.; Brott, T. G.; Broderick, J. (2001): A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. In: *Stroke* 32 (6), S. 1310–1317.
- Malhotra, A.; Fogel, R. B.; Edwards, J. K.; Shea, S. A.; White, D. P. (2000): Local mechanisms drive genioglossus activation in obstructive sleep apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 161 (5), S. 1746–1749. DOI: 10.1164/ajrccm.161.5.9907109.
- Malhotra, A.; Huang, Y.; Fogel, R.; Lazic, S.; Pillar, G.; Jakab, M.; Kikinis, R.; White, D. P. (2006): Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. In: *Am J Med* 119 (1), S. 72.e9-14. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.01.077.
- Mansfield, D. R.; Gollogly, N. C.; Kaye, D. M.; Richardson, M.; Bergin, P.; Naughton, M. T. (2004): Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. In: *Am J Respir Crit Care Med* 169 (3), S. 361–366. DOI: 10.1164/rccm.200306-752OC.
- Marin, J. M.; Carrizo, S. J.; Vicente, E.; Agustí, A. G. N. (2005): Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. In: *Lancet* 365 (9464), S. 1046–1053. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7.

Martinez-Garcia, M. A.; Galiano-Blancart, R.; Roman-Sanchez, P.; Soler-Cataluna, J.-J.; Cabero-Salt, L.; Salcedo-Maiques, E. (2005): Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. In: *Chest* 128 (4), S. 2123–2129. DOI: 10.1378/chest.128.4.2123.

Martinez-Garcia, M. A.; Galiano-Blancart, R.; Soler-Cataluna, J.-J.; Cabero-Salt, L.; Roman-Sanchez, P. (2006): Improvement in nocturnal disordered breathing after first-ever ischemic stroke: role of dysphagia. In: *Chest* 129 (2), S. 238–245. DOI: 10.1378/chest.129.2.238.

Mathew, O. P. (1984): Upper airway negative-pressure effects on respiratory activity of upper airway muscles. In: *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 56 (2), S. 500–505.

Matiello, M.; Nadal, M.; Tamborero, D.; Berruezo, A.; Montserrat, J. M.; Embid, C.; Rios, J.; Villacastin, J.; Brugada, J.; Mont, L. (2010): Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. In: *Europace* 12 (8), S. 1084–1089. DOI: 10.1093/europace/euq128.

Maurer, J. T.; Stuck, B. A.; Hein, G.; Verse, T.; Hormann, K. (2003): Schlafapnoetherapie mit einer neuartigen Rückenlage-Verhinderungs-Weste. In: *Dtsch Med Wochenschr* 128 (3), S. 71–75. DOI: 10.1055/s-2003-36658.

Mayer, G.; Fietze, I.; Fischer, J.; Penzel, T.; Riemann, D.; Rodenbeck, A.; Sitter, H.; Teschler, H. (2009): S3-Leitlinie - Nicht erholsamer Schlaf // S3-Leitlinie. In: *Somnologie* 13 (S1), S. 1–160. DOI: 10.1007/s11818-009-0430-8.

McArdle, N.; Riha, R. L.; Vennelle, M.; Coleman, E. L.; Dennis, M. S.; Warlow, C. P.; Douglas, N. J. (2003): Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. In: *Stroke* 34 (12), S. 2916–2921. DOI: 10.1161/01.STR.0000103748.31609.4E.

Mehra, R.; Benjamin, E. J.; Shahar, E.; Gottlieb, D. J.; Nawabit, R.; Kirchner, H. L.; Sahadevan, J.; Redline, S. (2006): Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. In: *Am J Respir Crit Care Med* 173 (8), S. 910–916. DOI: 10.1164/rccm.200509-1442OC.

Mehra, R.; Xu, F.; Babineau, D. C.; Tracy, R. P.; Jenny, N. S.; Patel, S. R.; Redline, S. (2010): Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. In: *Am J Respir Crit Care Med* 182 (6), S. 826–833. DOI: 10.1164/rccm.201001-0020OC.

Mezzanotte, W. S.; Tangel, D. J.; White, D. P. (1992): Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). In: *J Clin Invest* 89 (5), S. 1571–1579. DOI: 10.1172/JCI115751.

Miles, P. G.; Vig, P. S.; Weyant, R. J.; Forrest, T. D.; Rockette, H E Jr (1996): Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome--a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. In: *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 109 (2), S. 163–172.

Minoguchi, K.; Yokoe, T.; Tazaki, T.; Minoguchi, H.; Tanaka, A.; Oda, N.; Okada, S.; Ohta, S.; Naito, H.; Adachi, M. (2005): Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 172 (5), S. 625–630. DOI: 10.1164/rccm.200412-1652OC.

- Minoguchi, K.;** Yokoe, T.; Tazaki, T.; Minoguchi, H.; Oda, N.; Tanaka, A.; Yamamoto, M.; Ohta, S.; O'Donnell, C. P.; Adachi, M. (2007): Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 175 (6), S. 612–617. DOI: 10.1164/rccm.200608-1141OC.
- Moller, D. S.;** Lind, P.; Strunge, B.; Pedersen, E. B. (2003): Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. In: *Am J Hypertens* 16 (4), S. 274–280.
- Monahan, K.;** Storfer-Isser, A.; Mehra, R.; Shahar, E.; Mittleman, M.; Rottman, J.; Punjabi, N. M.; Sanders, M.; Quan, S. F.; Resnick, H. E.; Redline, S. (2009): Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. In: *J Am Coll Cardiol* 54 (19), S. 1797–1804. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.06.038.
- Moore, T.;** Rabben, T.; Wiklund, U.; Franklin, K. A.; Eriksson, P. (1996 a): Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. In: *Chest* 109 (3), S. 659–663.
- Moore, T.;** Rabben, T.; Wiklund, U.; Franklin, K. A.; Eriksson, P. (1996 b): Sleep-disordered breathing in women: occurrence and association with coronary artery disease. In: *Am J Med* 101 (3), S. 251–256. DOI: 10.1016/S0002-9343(96)00122-2.
- Morgan T.D.;** Remmers, J. E. (2007): Phylogeny and animal models: An Uninhibited Survey. In: C. A. Kushida (Hg.): Obstructive sleep apnea. New York [u.a.]: Informa Healthcare (Sleep disorders, 3).
- Morgenthaler, T. I.;** Kapen, S.; Lee-Chiong, T.; Alessi, C. A.; Boehlecke, B.; Brown, T.; Coleman, J.; Friedman, L.; Kapur, V.; Owens, J.; Pancer, J. P.; Swick, T. (2006): Practice parameters for the medical therapy of obstructive sleep apnea. In: *Sleep* 29 (8), S. 1031–1035.
- Morrell, M. J.;** Arabi, Y.; Zahn, B.; Badr, M. S. (1998): Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 158 (6), S. 1974–1981. DOI: 10.1164/ajrccm.158.6.9712107.
- Narkiewicz, K.;** van de Borne, P. J.; Cooley, R. L.; Dyken, M. E.; Somers, V. K. (1998): Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. In: *Circulation* 98 (8), S. 772–776.
- Narkiewicz, K.;** Kato, M.; Phillips, B. G.; Pesek, C. A.; Davison, D. E.; Somers, V. K. (1999): Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. In: *Circulation* 100 (23), S. 2332–2335.
- Nasr, N.;** Traon, A. P.-L.; Czosnyka, M.; Tiberge, M.; Schmidt, E.; Larrue, V. (2009): Cerebral autoregulation in patients with obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness. In: *Eur J Neurol* 16 (3), S. 386–391. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2008.02505.x.
- Netzer, N. C.;** Stoohs, R. A.; Netzer, C. M.; Clark, K.; Strohl, K. P. (1999): Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. In: *Ann Intern Med* 131 (7), S. 485–491.
- Newman, A. B.;** Nieto, F. J.; Guidry, U.; Lind, B. K.; Redline, S.; Pickering, T. G.; Quan, S. F. (2001): Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. In: *Am J Epidemiol* 154 (1), S. 50–59.
- Newman, A. B.;** Foster, G.; Givelber, R.; Nieto, F. J.; Redline, S.; Young, T. (2005): Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. In: *Arch Intern Med* 165 (20), S. 2408–2413. DOI: 10.1001/archinte.165.20.2408.

- Ng, C. Y.; Liu, T.; Shehata, M.; Stevens, S.; Chugh, S. S.; Wang, X. (2011):** Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. In: *Am J Cardiol* 108 (1), S. 47–51. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.02.343.
- Nieto, F. J.; Young, T.; Lind, B. K.; Shahar, E.; Samet, J. M.; Redline, S.; D'Agostino, R. B.; Newman, A. B.; Lebowitz, M. D.; Pickering, T. G. (2000):** Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. In: *JAMA* 283 (14), S. 1829–1836.
- Nigro, C. A.; Rhodius, E. E. (2005):** Variation in the duration of arousal in obstructive sleep apnea. In: *Med Sci Monit* 11 (4), S. CR188-92.
- Oltmanns, K. M.; Gehring, H.; Rudolf, S.; Schultes, B.; Rook, S.; Schweiger, U.; Born, J.; Fehm, H. L.; Peters, A. (2004):** Hypoxia causes glucose intolerance in humans. In: *Am J Respir Crit Care Med* 169 (11), S. 1231–1237. DOI: 10.1164/rccm.200308-1200OC.
- Onal, E.; Lopata, M.; O'Connor, T. D. (1981):** Diaphragmatic and genioglossal electromyogram responses to isocapnic hypoxia in humans. In: *Am Rev Respir Dis* 124 (3), S. 215–217.
- Parra, O.; Arboix, A.; Bechich, S.; Garcia-Eroles, L.; Montserrat, J. M.; Lopez, J. A.; Ballester, E.; Guerra, J. M.; Sopena, J. J. (2000):** Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. In: *Am J Respir Crit Care Med* 161 (2 Pt 1), S. 375–380. DOI: 10.1164/ajrccm.161.2.9903139.
- Parra, O.; Arboix, A.; Montserrat, J. M.; Quinto, L.; Bechich, S.; Garcia-Eroles, L. (2004):** Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. In: *Eur Respir J* 24 (2), S. 267–272.
- Parra, O.; Sanchez-Armengol, A.; Bonnin, M.; Arboix, A.; Campos-Rodriguez, F.; Perez-Ronchel, J.; Duran-Cantolla, J.; de la Torre, G.; Gonzalez Marcos, J. R.; de la Pena, M.; Carmen Jimenez, M.; Masa, F.; Casado, I.; Luz Alonso, M.; Macarron, J. L. (2011):** Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. In: *Eur Respir J* 37 (5), S. 1128–1136. DOI: 10.1183/09031936.00034410.
- Peker, Y.; Hedner, J.; Kraiczi, H.; Loth, S. (2000):** Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. In: *Am J Respir Crit Care Med* 162 (1), S. 81–86.
- Pelttari, L.; Rauhala, E.; Polo, O.; Hyypä, M. T.; Kronholm, E.; Viikari, J.; Kantola, I. (1994):** Upper airway obstruction in hypothyroidism. In: *J Intern Med* 236 (2), S. 177–181.
- Peng, Y.-J.; Raghuraman, G.; Khan, S. A.; Kumar, G. K.; Prabhakar, N. R. (2011):** Angiotensin II evokes sensory long-term facilitation of the carotid body via NADPH oxidase. In: *J Appl Physiol* (1985) 111 (4), S. 964–970. DOI: 10.1152/japplphysiol.00022.2011.
- Peng, Y.-J.; Nanduri, J.; Zhang, X.; Wang, N.; Raghuraman, G.; Seagard, J.; Kumar, G. K.; Prabhakar, N. R. (2012):** Endothelin-1 mediates attenuated carotid baroreceptor activity by intermittent hypoxia. In: *J Appl Physiol* (1985) 112 (1), S. 187–196. DOI: 10.1152/japplphysiol.00529.2011.

- Peppard, P. E.; Young, T.; Palta, M.; Dempsey, J.; Skatrud, J. (2000):** Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. In: *JAMA* 284 (23), S. 3015–3021.
- Peppard, P. E.; Austin, D.; Brown, R. L. (2007):** Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. In: *J Clin Sleep Med* 3 (3), S. 265–270.
- Pepperell, J. C. T.; Ramdassingh-Dow, S.; Crosthwaite, N.; Mullins, R.; Jenkinson, C.; Stradling, J. R.; Davies, R. J. O. (2002):** Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. In: *Lancet* 359 (9302), S. 204–210. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)07445-7.
- Perry, J. C.; D'Almeida, V.; Souza, F. G.; Schoorlemmer, G. H. M.; Colombari, E.; Tufik, S. (2007):** Consequences of subchronic and chronic exposure to intermittent hypoxia and sleep deprivation on cardiovascular risk factors in rats. In: *Respir Physiol Neurobiol* 156 (3), S. 250–258. DOI: 10.1016/j.resp.2006.10.004.
- Phillips, S. A.; Olson, E. B.; Morgan, B. J.; Lombard, J. H. (2004):** Chronic intermittent hypoxia impairs endothelium-dependent dilation in rat cerebral and skeletal muscle resistance arteries. In: *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286 (1), S. H388-93. DOI: 10.1152/ajpheart.00683.2003.
- Portaluppi, F.; Provini, F.; Cortelli, P.; Plazzi, G.; Bertozzi, N.; Manfredini, R.; Fersini, C.; Lugaresi, E. (1997):** Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. In: *J Hypertens* 15 (11), S. 1227–1233.
- Prabhakar, N. R.; Kumar, G. K.; Peng, Y.-J. (2012):** Sympatho-adrenal activation by chronic intermittent hypoxia. In: *J Appl Physiol (1985)* 113 (8), S. 1304–1310. DOI: 10.1152/japplphysiol.00444.2012.
- Pratt-Ubunama, M. N.; Nishizaka, M. K.; Boedefeld, R. L.; Cofield, S. S.; Harding, S. M.; Calhoun, D. A. (2007):** Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. In: *Chest* 131 (2), S. 453–459. DOI: 10.1378/chest.06-1442.
- Punjabi, N. M.; Shahar, E.; Redline, S.; Gottlieb, D. J.; Givelber, R.; Resnick, H. E. (2004):** Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. In: *Am J Epidemiol* 160 (6), S. 521–530. DOI: 10.1093/aje/kwh261.
- Punjabi, N. M.; Sorkin, J. D.; Katzel, L. I.; Goldberg, A. P.; Schwartz, A. R.; Smith, P. L. (2002):** Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. In: *Am J Respir Crit Care Med* 165 (5), S. 677–682. DOI: 10.1164/ajrccm.165.5.2104087.
- Punjabi, N. M. (2008):** The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. In: *Proc Am Thorac Soc* 5 (2), S. 136–143. DOI: 10.1513/pats.200709-155MG.
- Rajagopal, K. R.; Abbrecht, P. H.; Derderian, S. S.; Pickett, C.; Hofeldt, F. D.; Tellis, C. J.; Zwillich, C. W. (1984):** Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. In: *Ann Intern Med* 101 (4), S. 491–494.
- Rangemark, C.; Hedner, J. A.; Carlson, J. T.; Gleerup, G.; Winther, K. (1995):** Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. In: *Sleep* 18 (3), S. 188–194.

- Reichmuth, K. J.; Austin, D.; Skatrud, J. B.; Young, T. (2005):** Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. In: *Am J Respir Crit Care Med* 172 (12), S. 1590–1595. DOI: 10.1164/rccm.200504-637OC.
- Redline, S.; Tishler, P. V.; Tosteson, T. D.; Williamson, J.; Kump, K.; Browner, I.; Ferrette, V.; Krejci, P. (1995):** The familial aggregation of obstructive sleep apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 151 (3 Pt 1), S. 682–687. DOI: 10.1164/ajrccm/151.3_Pt_1.682.
- Redline, S.; Tishler, P. V.; Hans, M. G.; Tosteson, T. D.; Strohl, K. P.; Spry, K. (1997):** Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. In: *Am J Respir Crit Care Med* 155 (1), S. 186–192. DOI: 10.1164/ajrccm.155.1.9001310.
- Redline, S.; Tishler, P. V. (2000):** The genetics of sleep apnea. In: *Sleep Med Rev* 4 (6), S. 583–602. DOI: 10.1053/smr.2000.0120.
- Redline, S.; Yenokyan, G.; Gottlieb, D. J.; Shahar, E.; O'Connor, G. T.; Resnick, H. E.; Diener-West, M.; Sanders, M. H.; Wolf, P. A.; Geraghty, E. M.; Ali, T.; Lebowitz, M.; Punjabi, N. M. (2010):** Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. In: *Am J Respir Crit Care Med* 182 (2), S. 269–277. DOI: 10.1164/rccm.200911-1746OC.
- Redolfi, S.; Yumino, D.; Ruttanaumpawan, P.; Yau, B.; Su, M.-C.; Lam, J.; Bradley, T. D. (2009):** Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. In: *Am J Respir Crit Care Med* 179 (3), S. 241–246. DOI: 10.1164/rccm.200807-1076OC.
- Remmers, J. E.; deGroot, W. J.; Sauerland, E. K.; Anch, A. M. (1978):** Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. In: *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 44 (6), S. 931–938.
- Rivlin, J.; Hoffstein, V.; Kalbfleisch, J.; McNicholas, W.; Zamel, N.; Bryan, A. C. (1984):** Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. In: *Am Rev Respir Dis* 129 (3), S. 355–360.
- Robinson, G. V.; Pepperell, J. C. T.; Segal, H. C.; Davies, R. J. O.; Stradling, J. R. (2004):** Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. In: *Thorax* 59 (9), S. 777–782. DOI: 10.1136/thx.2003.018739.
- Roche, F.; Sforza, E.; Pichot, V.; Maudoux, D.; Garcin, A.; Celle, S.; Picard-Kossovsky, M.; Gaspoz, J.-M.; Barthelemy, J. C. (2009):** Obstructive sleep apnoea/hypopnea influences high-density lipoprotein cholesterol in the elderly. In: *Sleep Med* 10 (8), S. 882–886. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.07.017.
- Rola, R.; Wierzbicka, A.; Wichniak, A.; Jernajczyk, W.; Richter, P.; Ryglewicz, D. (2007):** Sleep related breathing disorders in patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks: respiratory and clinical correlations. In: *J Physiol Pharmacol* 58 Suppl 5 (Pt 2), S. 575–582.
- Ross, S. D.; Sheinait, I. A.; Harrison, K. J.; Kvasz, M.; Connelly, J. E.; Shea, S. A.; Allen, I. E. (2000):** Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. In: *Sleep* 23 (4), S. 519–532.
- Ryan, S.; Taylor, C. T.; McNicholas, W. T. (2005):** Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome.

In: *Circulation* 112 (17), S. 2660–2667. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746.

Sahlin, C.; Sandberg, O.; Gustafson, Y.; Bucht, G.; Carlberg, B.; Stenlund, H.; Franklin, K. A. (2008): Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. In: *Arch Intern Med* 168 (3), S. 297–301. DOI: 10.1001/archinternmed.2007.70.

Sandberg, O.; Franklin, K. A.; Bucht, G.; Eriksson, S.; Gustafson, Y. (2001): Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. In: *Eur Respir J* 18 (4), S. 630–634.

Sander, D.; **Conrad, C.** (2006): Die transitorisch ischämische Attacke - ein medizinischer Notfall. In: *Deutsches Ärzteblatt* 103 (30), S. 2041–2047, zuletzt geprüft am 27.04.2014.

Sanner, B. (2011): Hypertonie und Schlafapnoe. Unter Mitarbeit von N. Büchner, W. J. Randerath und K. Rasche. 1. Aufl. Bremen: Uni-Med (UNI-MED science).

Schneider, H.; Boudewyns, A.; Smith, P. L.; O'Donnell, C. P.; Canisius, S.; Stammnitz, A.; Allan, L.; Schwartz, A. R. (2002): Modulation of upper airway collapsibility during sleep: influence of respiratory phase and flow regimen. In: *J Appl Physiol* (1985) 93 (4), S. 1365–1376. DOI: 10.1152/japplphysiol.00942.2001.

Schulz, R.; Grebe, M.; Eisele, H.-J.; Mayer, K.; Weissmann, N.; Seeger, W. (2006): Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease. In: *Med Klin (Munich)* 101 (4), S. 321–327. DOI: 10.1007/s00063-006-1041-9.

Schwab, R. J.; Gupta, K. B.; Geftter, W. B.; Metzger, L. J.; Hoffman, E. A.; Pack, A. I. (1995): Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. In: *Am J Respir Crit Care Med* 152 (5 Pt 1), S. 1673–1689. DOI: 10.1164/ajrccm.152.5.7582313.

Schwab, R. J.; Kuna, S. T.; Remmers, J. E. (2005): Anatomy and physiology of upper airway obstruction. In: M. H. Kryger, J. Roth und W. C. Dement (Hg.): *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia: Saunders.

Schwartz, A. R.; Smith, P. L.; Wise, R. A.; Gold, A. R.; Permutt, S. (1988): Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. In: *J Appl Physiol* (1985) 64 (2), S. 535–542.

Scrima, L.; Broudy, M.; Nay, K. N.; Cohn, M. A. (1982): Increased severity of obstructive sleep apnea after bedtime alcohol ingestion: diagnostic potential and proposed mechanism of action. In: *Sleep* 5 (4), S. 318–328.

Shahar, E.; Whitney, C. W.; Redline, S.; Lee, E. T.; Newman, A. B.; Nieto, F. J.; O'Connor, G. T.; Boland, L. L.; Schwartz, J. E.; Samet, J. M. (2001): Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. In: *Am J Respir Crit Care Med* 163 (1), S. 19–25. DOI: 10.1164/ajrccm.163.1.2001008.

Shahar, E.; Redline, S.; Young, T.; Boland, L. L.; Baldwin, C. M.; Nieto, F. J.; O'Connor, G. T.; Rapoport, D. M.; Robbins, J. A. (2003): Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. In: *Am J Respir Crit Care Med* 167 (9), S. 1186–1192. DOI: 10.1164/rccm.200210-1238OC.

Shepertycky, M. R.; Banno, K.; Kryger, M. H. (2005): Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. In: *Sleep* 28 (3), S. 309–314.

- Shivalkar**, B.; Van de Heyning, C.; Kerremans, M.; Rinkevich, D.; Verbraecken, J.; Backer, W. de; Vrints, C. (2006): Obstructive sleep apnea syndrome: more insights on structural and functional cardiac alterations, and the effects of treatment with continuous positive airway pressure. In: *J Am Coll Cardiol* 47 (7), S. 1433–1439. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.11.054.
- Silverberg**, D. S.; Oksenberg, A.; Iaina, A. (1998): Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? In: *Curr Opin Nephrol Hypertens* 7 (4), S. 353–357.
- Simsek**, G.; Yelmen, N. K.; Guner, I.; Sahin, G.; Oruc, T.; Karter, Y. (2004): The role of peripheral chemoreceptor activity on the respiratory responses to hypoxia and hypercapnia in anaesthetised rabbits with induced hypothyroidism. In: *Chin J Physiol* 47 (3), S. 153–159.
- Sin**, D. D.; Fitzgerald, F.; Parker, J. D.; Newton, G.; Floras, J. S.; Bradley, T. D. (1999): Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. In: *Am J Respir Crit Care Med* 160 (4), S. 1101–1106. DOI: 10.1164/ajrccm.160.4.9903020.
- Somers**, V. K.; Dyken, M. E.; Clary, M. P.; Abboud, F. M. (1995): Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. In: *J Clin Invest* 96 (4), S. 1897–1904. DOI: 10.1172/JCI118235.
- Somers**, V. K.; Dyken, M. E.; Mark, A. L.; Abboud, F. M. (1993): Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. In: *N Engl J Med* 328 (5), S. 303–307. DOI: 10.1056/NEJM199302043280502.
- Somers**, V. K.; White, D. P.; Amin, R.; Abraham, W. T.; Costa, F.; Culebras, A.; Daniels, S.; Floras, J. S.; Hunt, C. E.; Olson, L. J.; Pickering, T. G.; Russell, R.; Woo, M.; Young, T. (2008): Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). In: *Circulation* 118 (10), S. 1080–1111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375.
- Sorajja**, D.; Gami, A. S.; Somers, V. K.; Behrenbeck, T. R.; Garcia-Touchard, A.; Lopez-Jimenez, F. (2008): Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. In: *Chest* 133 (4), S. 927–933. DOI: 10.1378/chest.07-2544.
- Spiegel**, K.; Leproult, R.; van Cauter, E. (1999): Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. In: *Lancet* 354 (9188), S. 1435–1439. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)01376-8.
- Steiner**, S.; Jax, T.; Evers, S.; Hennersdorf, M.; Schwalen, A.; Strauer, B. E. (2005): Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. In: *Cardiology* 104 (2), S. 92–96. DOI: 10.1159/000086729.
- Stoohs**, R.; Guilleminault, C. (1992): Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. In: *J Appl Physiol* (1985) 72 (2), S. 583–589.
- Stradling**, J. R.; Crosby, J. H. (1991): Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. In: *Thorax* 46 (2), S. 85–90.

- Stradling, J. R. (1995):** Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history // Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history. In: *Thorax* 50 (6), S. 683–689. DOI: 10.1136/thx.50.6.683.
- Strohl, K. P.; Saunders, N. A.; Feldman, N. T.; Hallett, M. (1978):** Obstructive sleep apnea in family members. In: *N Engl J Med* 299 (18), S. 969–973. DOI: 10.1056/NEJM197811022991801.
- Strohl, K. P.; Redline, S. (1996):** Recognition of obstructive sleep apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 154 (2 Pt 1), S. 279–289. DOI: 10.1164/ajrccm.154.2.8756795.
- Stuck, B. A.; Maurer, J. T.; Schredl, M.; Weeß, H.-G. (2009):** Praxis der Schlafmedizin. Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern : Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie. Heidelberg: Springer Medizin.
- Sullivan, C. E.; Issa, F. G.; Berthon-Jones, M.; Eves, L. (1981):** Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. In: *Lancet* 1 (8225), S. 862–865.
- Suratt, P. M.; Wilhoit, S. C.; Cooper, K. (1984):** Induction of airway collapse with subatmospheric pressure in awake patients with sleep apnea. In: *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 57 (1), S. 140–146.
- Tishler, P. V.; Larkin, E. K.; Schluchter, M. D.; Redline, S. (2003):** Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. In: *JAMA* 289 (17), S. 2230–2237. DOI: 10.1001/jama.289.17.2230.
- Tkacova, R.; Rankin, F.; Fitzgerald, F. S.; Floras, J. S.; Bradley, T. D. (1998):** Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. In: *Circulation* 98 (21), S. 2269–2275.
- Tofler, G. H.; Brezinski, D.; Schafer, A. I.; Czeisler, C. A.; Rutherford, J. D.; Willich, S. N.; Gleason, R. E.; Williams, G. H.; Muller, J. E. (1987):** Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. In: *N Engl J Med* 316 (24), S. 1514–1518. DOI: 10.1056/NEJM198706113162405.
- Tomfohr, L. M.; Hemmen, T.; Natarajan, L.; Ancoli-Israel, S.; Lored, J. S.; Heaton, R. K.; Bardwell, W.; Mills, P. J.; Lee, R. R.; Dimsdale, J. E. (2012):** Continuous positive airway pressure for treatment of obstructive sleep apnea in stroke survivors: what do we really know? In: *Stroke* 43 (11), S. 3118–3123. DOI: 10.1161/STROKEAHA.112.666248.
- Truelsen, T.; Begg, S.; Mathers, C. (2006):** The global burden of cerebrovascular disease. Online verfügbar unter http://www.who.int/healthinfo/statistics/bod_cerebrovascular diseases/stroke.pdf, zuletzt geprüft am 03.06.2014.
- Trzepizur, W.; Le Vaillant, M.; Meslier, N.; Pigeanne, T.; Masson, P.; Humeau, M. P.; Bizieux-Thaminy, A.; Goupil, F.; Chollet, S.; Ducluzeau, P. H.; Gagnadoux, F. (2013):** Independent association between nocturnal intermittent hypoxemia and metabolic dyslipidemia. In: *Chest* 143 (6), S. 1584–1589. DOI: 10.1378/chest.12-1652.
- Udwadia, Z. F.; Doshi, A. V.; Lonkar, S. G.; Singh, C. I. (2004):** Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. In: *Am J Respir Crit Care Med* 169 (2), S. 168–173. DOI: 10.1164/rccm.200302-265OC.

- Usui, K.;** Parker, J. D.; Newton, G. E.; Floras, J. S.; Ryan, C. M.; Bradley, T. D. (2006): Left ventricular structural adaptations to obstructive sleep apnea in dilated cardiomyopathy. In: *Am J Respir Crit Care Med* 173 (10), S. 1170–1175. DOI: 10.1164/rccm.200503-320OC.
- Van de Heyning, P. H.;** Badr, M. S.; Baskin, J. Z.; Cramer Bornemann, Michel A; De Backer, Wilfried A; Dotan, Y.; Hohenhorst, W.; Knaack, L.; Lin, H.-S.; Maurer, J. T.; Netzer, A.; Odland, R. M.; Oliven, A.; Strohl, K. P.; Vanderveken, O. M.; Verbraecken, J.; Woodson, B. T. (2012): Implanted upper airway stimulation device for obstructive sleep apnea. In: *Laryngoscope* 122 (7), S. 1626–1633. DOI: 10.1002/lary.23301.
- Veasey, S. C.;** Panckeri, K. A.; Hoffman, E. A.; Pack, A. I.; Hendricks, J. C. (1996): The effects of serotonin antagonists in an animal model of sleep-disordered breathing. In: *Am J Respir Crit Care Med* 153 (2), S. 776–786. DOI: 10.1164/ajrccm.153.2.8564132.
- Veltkamp, R.;** Fiehler, J.; Grond, M.; Hacke, W.; Jungehülsing, J.; Lang, W.; Mattle, H. P.; Nabavi, D.; Röther, J.; Seifert, V.; Weimar, C. (2012): Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalles. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online verfügbar unter <http://www.dwww.dgn.org/leitlinien-online-2012/inhalte-nach-kapitel/2310-11-22-2012-akuttherapie-des-ischämischen-schlaganfalls.html>, zuletzt geprüft am 03.06.2014.
- Verse, T. (2005):** Gestörte Funktion der oberen Atemwege. Pharyngeale Atmung/Schnarchen. In: *Laryngorhinootologie* 84 Suppl 1, S. S118-29. DOI: 10.1055/s-2005-861130.
- Vincken, W.;** Guilleminault, C.; Silvestri, L.; Cosio, M.; Grassino, A. (1987): Inspiratory muscle activity as a trigger causing the airways to open in obstructive sleep apnea. In: *Am Rev Respir Dis* 135 (2), S. 372–377.
- Vongpatanasin, W.;** Thomas, G. D.; Schwartz, R.; Cassis, L. A.; Osborne-Lawrence, S.; Hahner, L.; Gibson, L. L.; Black, S.; Samols, D.; Shaul, P. W. (2007): C-reactive protein causes downregulation of vascular angiotensin subtype 2 receptors and systolic hypertension in mice. In: *Circulation* 115 (8), S. 1020–1028. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664854.
- Wang, H.;** Parker, J. D.; Newton, G. E.; Floras, J. S.; Mak, S.; Chiu, K.-L.; Ruttanaumpawan, P.; Tomlinson, G.; Bradley, T. D. (2007): Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. In: *J Am Coll Cardiol* 49 (15), S. 1625–1631. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.12.046.
- Ware, J. C.;** McBrayer, R. H.; Scott, J. A. (2000): Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. In: *Sleep* 23 (2), S. 165–170.
- Watts, S. W. (2010):** Endothelin receptors: what's new and what do we need to know? In: *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 298 (2), S. R254-60. DOI: 10.1152/ajpregu.00584.2009.
- Weiner, D.;** Mitra, J.; Salamone, J.; Cherniack, N. S. (1982): Effect of chemical stimuli on nerves supplying upper airway muscles. In: *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 52 (3), S. 530–536.
- Wessendorf, T. E.;** Teschler, H.; Wang, Y. M.; Konietzko, N.; Thilmann, A. F. (2000): Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. In: *J Neurol* 247 (1), S. 41–47.

- Wetter**, D. W.; Young, T. B.; Bidwell, T. R.; Badr, M. S.; Palta, M. (1994): Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. In: *Arch Intern Med* 154 (19), S. 2219–2224.
- Wierzbicka**, A.; Rola, R.; Wichniak, A.; Richter, P.; Ryglewicz, D.; Jernajczyk, W. (2006): The incidence of sleep apnea in patients with stroke or transient ischemic attack. In: *J Physiol Pharmacol* 57 Suppl 4, S. 385–390.
- Won**, C. H. J.; Li, K. K.; Guilleminault, C. (2008): Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillomandibular surgery. In: *Proc Am Thorac Soc* 5 (2), S. 193–199. DOI: 10.1513/pats.200708-121MG.
- World Health Organization** (2010): Causes of death 2008: data sources and methods. Geneva, World Health Organisation. Online verfügbar unter http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf, zuletzt geprüft am 03.06.2014.
- Yaggi**, H. K.; Mohsenin, V. (2004): Obstructive sleep apnoea and stroke. In: *Lancet Neurol* 3 (6), S. 333–342. DOI: 10.1016/S1474-4422(04)00766-5.
- Yaggi**, H. K.; Concato, J.; Kernan, W. N.; Lichtman, J. H.; Brass, L. M.; Mohsenin, V. (2005): Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. In: *N Engl J Med* 353 (19), S. 2034–2041. DOI: 10.1056/NEJMoa043104.
- Younes**, M. (2004): Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 169 (5), S. 623–633. DOI: 10.1164/rccm.200307-1023OC.
- Young**, J. W.; McDonald, J. P. (2004): An investigation into the relationship between the severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and the vertical position of the hyoid bone. In: *Surgeon* 2 (3), S. 145–151.
- Young**, T.; Palta, M.; Dempsey, J.; Skatrud, J.; Weber, S.; Badr, S. (1993): The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. In: *N Engl J Med* 328 (17), S. 1230–1235. DOI: 10.1056/NEJM199304293281704.
- Young**, T.; Hutton, R.; Finn, L.; Badr, S.; Palta, M. (1996): The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? In: *Arch Intern Med* 156 (21), S. 2445–2451.
- Young**, T.; Evans, L.; Finn, L.; Palta, M. (1997): Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. In: *Sleep* 20 (9), S. 705–706.
- Young**, T.; Peppard, P. E.; Gottlieb, D. J. (2002 a): Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. In: *Am J Respir Crit Care Med* 165 (9), S. 1217–1239.
- Young**, T.; Shahar, E.; Nieto, F. J.; Redline, S.; Newman, A. B.; Gottlieb, D. J.; Walsleben, J. A.; Finn, L.; Enright, P.; Samet, J. M. (2002 b): Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. In: *Arch Intern Med* 162 (8), S. 893–900.
- Young**, T.; Skatrud, J.; Peppard, P. E. (2004): Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. In: *JAMA* 291 (16), S. 2013–2016. DOI: 10.1001/jama.291.16.2013.
- Yumino**, D.; Tsurumi, Y.; Takagi, A.; Suzuki, K.; Kasanuki, H. (2007): Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. In: *Am J Cardiol* 99 (1), S. 26–30. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.07.055.

Zwillich, C. W.; Pierson, D. J.; Hofeldt, F. D.; Lufkin, E. G.; Weil, J. V. (1975): Ventilatory control in myxedema and hypothyroidism. In: *N Engl J Med* 292 (13), S. 662–665. DOI: 10.1056/NEJM197503272921302.

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Montage der kardiorespiratorischen Polygraphie	19
Abbildung 2: Vergrößerung aus Abbildung 1: Somno screen plus ®, Fa ResMed, Randersacker, Deutschland	19
Abbildung 3: Typischer Befund obstruktiver Apnoen. Der obere Teil zeigt eine Übersicht der gesamten Ableitedauer, der untere einen Ausschnitt von 5 Minuten. Deutlich zeigt sich wiederholt ein sistierender Atemfluss und sistierendes Schnarchen bei erhaltener Atemanstrengung von Thorax und Abdomen. Korrespondierend finden sich jeweils Sauerstoffentsättigung und Pulsfrequenzanstieg.	34
Abbildung 4: Typischer Befund zentraler Apnoen. Die Abbildung zeigt wie Abbildung 3 im oberen Teil eine Übersicht der gesamten Ableitedauer und im unteren Teil einen Ausschnitt von 5 Minuten. Im Unterschied zu Abbildung 3 zeigt sich zusätzlich zu sistierendem Atemfluss und sistierendem Schnarchen eine aufgehobene Atemanstrengung von Thorax und Abdomen.....	34

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Fallzahlen von TIA Patienten zur Frage vorhandener Schlafapnoe	1
Tabelle 2: positive Kategorien im Berlin Questionnaire und AHI-Verteilung	37
Tabelle 3: Epworth Sleepiness Score und AHI-Verteilung	38
Tabelle 4: Einteilung der AHI Kategorien nach Alter, Gesamtkollektiv.....	39
Tabelle 5: Einteilung der AHI Kategorien nach Alter, Frauen	39
Tabelle 6: Einteilung der AHI Kategorien nach Alter, Männer	39
Tabelle 7: Vergleich der 30 bis 60 jährigen Frauen und Männer zwischen Wandsbek und Wisconsin.....	40
Tabelle 8: Vergleich der 30 bis 60 jährigen Frauen zwischen Wandsbek und Wisconsin	40
Tabelle 9: Vergleich der 30 bis 60 jährigen Männer zwischen Wandsbek und Wisconsin	40
Tabelle 10: Vergleich der 30 bis 70 jährigen zwischen Wandsbek und Vitoria- Gasteiz.....	41
Tabelle 11: Vergleich der 30 bis 70 jährigen Frauen zwischen Wandsbek und Vitoria-Gasteiz.....	41
Tabelle 12: Vergleich der 30 bis 70 jährigen Männer zwischen Wandsbek und Vitoria-Gasteiz.....	41
Tabelle 13: Vergleich der 45 bis 64 jährigen Männer zwischen Wandsbek und Pennsylvania.....	42
Tabelle 14: Vergleich der 65 bis 100 jährigen Männer zwischen Wandsbek und Pennsylvania.....	42

Tabelle 15: Vergleich der 45 bis 64 jährigen Frauen zwischen Wandsbek und Pennsylvania.....	43
Tabelle 16: Vergleich der 65 bis 100 jährigen Frauen zwischen Wandsbek und Pennsylvania.....	43
Tabelle 17: Vergleich der Patienten mit stroke mimics und mit TIA und minor stroke.....	44

10 Anhang

10.1 Patientenfragebogen

Der Patientenfragebogen umfasst drei Seiten und ist auf den folgenden drei Seiten abgebildet.

Fragebogen Seite 1

Fragebogen für Patienten mit TIA oder minor stroke zum Schlafapnoe -Screening

Beginn der aktuellen Symptome:

- 1) Zu welcher Uhr- oder Tageszeit traten die Beschwerden erstmals auf, die zu Ihrer jetzigen Krankenhausaufnahme geführt haben?
 - a. morgens – vormittags – mittags – nachmittags – abends – nachts
 - b. Uhrzeit:
- 2) Sind Sie aus dem Schlaf (nacht- oder auch Mittagsschlaf) heraus mit diesen Beschwerden aufgewacht?
 - a. Nein
 - b. Ja

Alkohol/ Schlafmittel:

- 1) Hatten Sie am Abend vorher Alkohol getrunken oder Schlafmedikamente eingenommen?
 - a. Nein
 - b. Ja
 - c. Wenn ja, was und wieviel haben Sie getrunken bzw. eingenommen?

Vorgeschichte:

- 1) Hatten Sie zu früher schon einmal ähnliche Beschwerden?
 - a. Nein
 - b. Ja
 - c. Wenn ja, sind Sie deshalb in einem Krankenhaus oder von Ihrem Hausarzt/ Facharzt behandelt worden?
 - i. Nein
 - ii. Ja

Bekanntes Schlafapnoe Syndrom oder Lungenerkrankung:

- 1) Ist bei Ihnen ein obstruktives Schlafapnoe Syndrom (OSAS) bekannt ?
 - a. Nein
 - b. Ja
 - c. Wenn ja, werden Sie deswegen mit einem cPAP Gerät behandelt?
 - i. Nein
 - ii. Ja
 - iii. Wenn nein, werden Sie auf eine andere Weise behandelt?
 1. Nein
 2. Ja
 3. Wenn ja, wie werden Sie behandelt?

- 2) Ist bei Ihnen eine Lungenerkrankung, z.B. COPD bekannt?
 - a. Nein
 - b. Ja
 - c. Wenn ja, welche?

Fragebogen Seite 2

Fragebogen für Patienten mit TIA oder minor stroke zum Schlafapnoe-Screening

Wie groß sind Sie (in cm) ?

Wieviel wiegen Sie (in kg) ?

Schnarchen:

- 1) Schnarchen Sie, oder behaupten andere dies von Ihnen ? - ja. - nein.
- 2) Ist Ihr Schnarchen – etwas lauter als Atmen ? – so laut wie das Sprechen ? – lauter als Sprechen ? – sehr laut, kann noch in anderen Räumen gehört werden ?
- 3) Wie oft schnarchen Sie ? - fast täglich. – 3 bis 4 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Monat. – nie oder fast nie.
- 4) Hat Ihr Schnarchen schon einmal andere Menschen gestört ? – ja. – nein. – ich weiß nicht.

Atempausen:

- 1) Hat schon einmal jemand gemerkt, dass Sie während des Schlafens aufhören zu atmen ? - fast täglich. – 3 bis 4 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Monat. – nie oder fast nie.

Morgendliche Kopfschmerzen:

- 1) Kommt es vor, dass Sie morgens mit Kopfschmerzen aufwachen ? - fast täglich. – 3 bis 4 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Monat. – nie oder fast nie.

Tagesmüdigkeit:

- 1) Wie oft fühlen Sie sich müde oder ermüdet nach dem Schlafen ? - fast täglich. – 3 bis 4 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Monat. – nie oder fast nie.
- 2) Während Ihrer wachen Zeit, fühlen Sie sich müde, ermüdet oder normal wach ? - fast täglich. – 3 bis 4 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Monat. – nie oder fast nie.
- 3) Sind Sie jemals schon beim Autofahren eingesnickt oder eingedöst ? - ja. – nein.
- 4) Wenn ja, wie oft kommt das vor ? - fast täglich. – 3 bis 4 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Woche. – 1 bis 2 mal pro Monat. – nie oder fast nie.

Bluthochdruck:

- 1) Haben Sie Bluthochdruck ? - ja. – nein.
- 2) Wurde bei Ihnen schon einmal eine Langzeit-Blutdruckmessung über Nacht durchgeführt ? - ja. – nein.

Fragebogen Seite 3

Fragebogen für Patienten mit TIA oder minor stroke zum Schlafapnoe-Screening

Epworth Schläfrigkeitsskala (Johns 1991)

Wie leicht fällt es Ihnen in folgenden Situationen einzuschlafen?

Beim Sitzen und Lesen	0	1	2	3
Beim Fernsehen	0	1	2	3
Im Theater/ Kino	0	1	2	3
Als Beifahrer im Auto	0	1	2	3
Wenn Sie sich nachmittags hinlegen	0	1	2	3
Im Sitzen nach dem Essen (ohne Alkohol)	0	1	2	3
Im Auto, z.B. vor einem Rotlicht oder im Stau	0	1	2	3

0: unmöglich; 1: kaum möglich; 2: gut möglich; 3:
wahrscheinlich

10.2 Auswertungsprotokoll einer kardiorespiratorischen Polygraphie

Asklepios Klinik Wandsbek

Neurologie, Prof. Arning

Allgemeinarzt:

Facharzt:

Somnologe:

Auswerter: D. Rose

Tel.: 040/1818831413

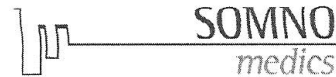
E-Mail: c.arning@asklepios.com

Internet: www.asklepios.com

Adresse: Alphonsstr. 14
22043 Hamburg

Nachtwache:

Fax: 040/1818831631



Patientendaten

Name:	ID: 1812504364	Grösse:	174 cm
Vorname:	Krit. 1: Station 14 B	Gewicht:	78,0 kg
geboren:	Krit. 2:	BMI:	25,8 kg/m²

Montagenname: SSC Plus RC Nasal Canula Wandsbek

Beschreibung:

	von	bis	Artefakt	Dauer
Registrierzeit	09.09.2011 21:00:00	10.09.2011 08:01:00		11:01:00
TIB	09.09.2011 22:30:00	10.09.2011 07:09:32	-	08:39:31

Respiratorische Analyse

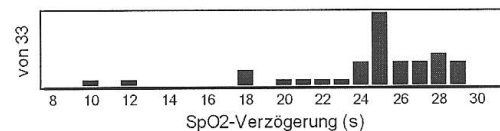
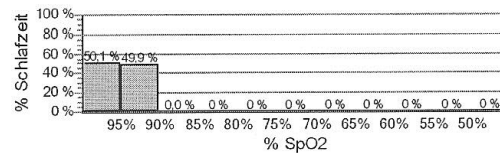
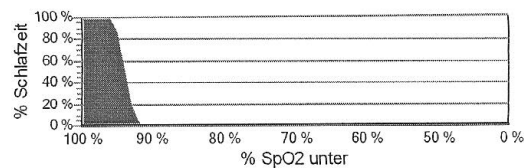
Anzahl (Index)	REM	Non-REM	Schlaf
Obstruktive 70 (8,1)	Apnoen (Index) -	-	73 (8,4)
Gemischte 2 (0,2)	Hypopnoen (Index) -	-	19 (2,2)
Zentrale 1 (0,1)	AHI (/h) -	-	10,6
Undef. A. -	Flusslimitationen (Index) -	-	20 (2,3)
Summe A. 73 (8,4)	RERAs (Index) -	-	-
Hypopnoen 19 (2,2)	Max. Apnoe-Dauer (s) -	-	106
A+H 92 (10,6)	Max. Hypopnoe-Dauer (s) -	-	51
Limitations 20 (2,3)	Durch. Apnoe-Dauer (s) -	-	17,8
RERAs -	Durch. Hypopnoe-Dauer (s) -	-	33,7
RDI 112 (12,9)	Artefakt (min) -	-	-

Für die Bestimmung der Hypopnoen wurden folgende AASM-Regeln genutzt: VII.4.A

Körperlage	Bauch	Rücken	Links	Rechts	Aufrecht
Anteil an Schlafzeit (%)	0,2	55,8	-	42,0	2,0
Gesamtereignisse (Index)	-	105 (21,7)	-	6 (1,7)	1 (5,7)
Obstr. Apnoen (Index)	-	68 (14,1)	-	2 (0,6)	-
Zentrale Apnoen (Index)	-	1 (0,2)	-	-	-
Gemischte Apnoen (Index)	-	2 (0,4)	-	-	-
Hypopnoen (Index)	-	19 (3,9)	-	-	-
Flusslimitationen (Index)	-	15 (3,1)	-	4 (1,1)	1 (5,7)
RERAs (Index)	-	-	-	-	-

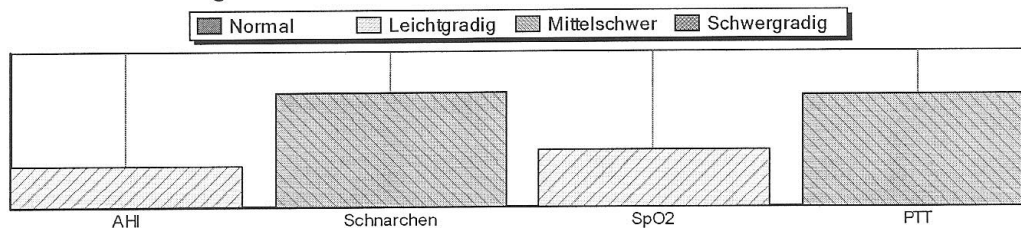
Sauerstoffsättigung

	Anzahl (Index)	Zeit
Entsättigungen (Index)	48 (5,5)	
Minimale SpO2 (%)	88	05:57:41
Basale SpO2 (%)	95	
Mittlere SpO2 (%)	94	
Anzahl Entsättigungen < 90 %	2	0,3 %
Anzahl Entsättigungen < 80 %	-	0,0 %
Zeit SpO2 < 90 %	0,0 %	00:00:11
Größte Entsättigung (%)	8	05:57:03
Durch. Entsättigung (%)	4,7	36,8 s
Längste Entsättigung (s)	106,3	04:36:00
Mittlere min. Sättigung (%)	91	
Tiefste Entsättigung (%)	88	05:57:41
Summe aller Entsättigungen	00:29:26	5,7 %
Durch. SpO2-Verzögerung (s)	24,2	
Artefakt (min)	0,5 (0,1%)	

**Schnarchen**

	Alle	Bauch	Rücken	Links	Rechts	Aufrecht
Schnarchen (Index)	2049 (236,6)	6 (363,0)	396 (82,0)	-	1637 (450,2)	10 (57,3)
Schnarchen absolut (min)	24,6	0,1	4,3	-	20,1	0,1
Schnarchen episodisch (min)	97,6	0,2	14,2	-	83,2	-

Schnarchen epis. (% Schlafzeit) 18,8

Zusammenfassung**Anamnese**

V.a. vertebrobasiläre TIA, NIH 2 Punkte.
Arterielle Hypertonie, initial hypertensiv entgleist

Befund

AHI 10,6 pro Stunde.
Hypopnoen und Apnoen (überwiegend obstruktiv) überwiegend in Rückenlage auftretend.

Diagnose

leichtgradiges und lageabhängiges obstruktives Schlafapnoesyndrom.

Kommentar

Allgemeinmaßnahmen: Gewichtsreduktion. Meiden von Alkohol und sedierenden Medikamenten, insbesondere in den Abendstunden.
Ggfs. mechanische Maßnahme (z.B. Schlafweste) zur Vermeidung der Rückenlage im Schlaf.

ID: 1812504364, Messung vom 09.09.2011

2

11 Danksagung

Ich danke an erster Stelle meinen Eltern und meiner Schwester, die es mir überhaupt erst ermöglichten Medizin zu studieren. Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Hoppe für die Einführung in die neurologische Schlafmedizin. Ich bedanke mich bei dem gesamten Team der Abteilung für Neurologie in der AK Wandsbek, insbesondere Nicole Schwedler und allen weiteren ärztlichen Kollegen, dem Pflegepersonal auf den Stationen und natürlich dem Team im EEG-Labor, die alle für einen reibungslosen Ablauf sorgten und die Durchführung der Studie wesentlich mitgetragen haben. Mein ganz besonderer Dank ist Herrn Prof. Arning gewidmet, nicht nur für die Idee und Bereitstellung des Themas, der Ermöglichung der Durchführung der Arbeit und ständigen Bereitschaft zur Motivation und des Gedankenaustausches, sondern auch für seine Ausbildung, Förderung und großes Vorbild. Schließlich bedanke ich mich bei meiner Frau und meiner Tochter, ohne deren Unterstützung ich diese Arbeit nicht hätte durchführen können.

12 Lebenslauf

13 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: