

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. B. Ringelstein

**Das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom als Risikofaktor
für Atherosklerose
– eine klinische Interventionsstudie**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Hennig, Silke
aus Rheda-Wiedenbrück

2007

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. V. Arolt

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. R. Dziewas

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2007

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Neurologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. B. Ringelstein
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. R. Dziewas
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. med. G. Kurlemann

Zusammenfassung

Hennig
Silke

Das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom als Risikofaktor für Atherosklerose – eine klinische Interventionsstudie

Fragestellung: Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist bereits seit mehreren Jahren als Risikofaktor für die Atherosklerose-Entstehung bekannt. Mittels ultrasonographischer IMT-Messungen (Intima-Media-Dicke) an den Karotis-Arterien von OSAS-Patienten kann das Ausmaß der Atherosklerose einfach und nichtinvasiv bestimmt werden. Bei OSAS-Patienten wurden mehrfach höhere IMT-Werte als bei einem gesunden Kontrollkollektiv gemessen. Diese klinische Interventionsstudie hat die Zielsetzung, den Einfluss der Therapie auf die IMT bei Patienten mit einem neu diagnostizierten OSAS zu erfassen.

Methoden: Bei 25 neu diagnostizierten OSAS-Patienten wurden vor Einleitung einer Schlafapnoe-Therapie standardisierte IMT-Bestimmungen durchgeführt. Nach 6 Monaten unter Therapie erfolgte die erneute IMT-Messung und ein Vergleich mit den prätherapeutischen Werten. Die automatische Berechnung der ultrasonographisch erhobenen IMT-Befunde der rechten und linken A. carotis communis (ACC) erfolgte mit Hilfe einer speziellen Computer-Software (HDI-Lab). War im Vergleich der beiden IMT-Messwerte eine *IMT-Abnahme* unter der 6 monatigen Therapie festzustellen, wurden die Patienten der ersten Gruppe zugeordnet, kam es zu *keiner* IMT-Abnahme unter der Therapie, erfolgte die Zuweisung in Gruppe 2.

Ergebnisse: In der Gesamtgruppe kam es unter der Schlafapnoe-Therapie zu einer signifikanten Abnahme der IMT ($0,70 \pm 0,09$ mm vs. $0,66 \pm 0,08$ mm). Die Patienten mit IMT-Reduktion (n=16, 64%) unterschieden sich hinsichtlich der Variablen Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index (BMI), Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), Rauchen und Hypercholesterinämie nicht signifikant von den Patienten ohne IMT-Reduktion (n=9, 36%). Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der ersten Patientengruppe (n=14, 87,5%) lag dabei um 21% höher als in der zweiten Gruppe (n=6, 66,6%).

Schlussfolgerung: Unter einer suffizienten Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Intima-Media-Dicke der ACC. Dieser Effekt ist unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI, AHI, Rauchen und Hypercholesterinämie. Tendenziell fanden sich jedoch vergleichsweise mehr Patienten mit arterieller Hypertonie in der ersten Patientengruppe. Dieses Ergebnis deutet darauf hin, dass die OSAS-Therapie über die gleichzeitige Behandlung der arteriellen Hypertonie zu einer Regression atherosklerotischer Läsionen führt.

Tag der mündlichen Prüfung: 06.11.2007

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen	III
Verzeichnis der Abkürzungen	IV
Verzeichnis der Abbildungen	V
1. Einleitung	1
2. Grundlagen	3
2.1. Schlafbezogene Atmungsstörungen.....	3
2.2 Pathophysiologie der Atmung.....	5
2.3 Das Obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS).....	6
2.3.1 <i>Historie</i>	6
2.3.2 <i>Epidemiologie</i>	6
2.3.3 <i>Pathomechanismus des OSAS</i>	7
2.3.4 <i>Risikofaktoren für die Entwicklung eines OSAS</i>	10
2.3.5 <i>Klinisches Bild des OSAS</i>	10
2.3.6 <i>Diagnostik</i>	13
2.3.6.1 <i>Anamnese</i>	13
2.3.6.2 <i>Polysomnographie (PSG)</i>	15
2.3.7 <i>Therapie der Schlafapnoe</i>	18
2.3.7.1 <i>Behandlungsindikation</i>	18
2.3.7.2 <i>Behandlungsmöglichkeiten</i>	19
2.3.8 <i>Therapie des OSAS mit nCPAP</i>	20
2.4 Atherosklerose	24
2.4.1 <i>Definition</i>	24
2.4.2 <i>Pathogenese</i>	25
2.4.3 <i>Intima-Media-Dicke & Atherosklerotische Plaque</i>	26
2.4.4 <i>Risikofaktoren der Atherosklerose</i>	28
2.4.5 <i>Ultraschalldiagnostik der Atherosklerose</i>	30
2.4.6 <i>Klinik der Atherosklerose</i>	31
3. Patienten und Methoden	32
3.1 Patienten	32
3.2 Vaskuläre Risikofaktoren.....	33
3.3 Diagnostik im Schlaflabor	35
3.4 IMT-Messung	35
3.5 OSAS-Therapie	39
3.6 Zusammenfassung des Studienablaufs.....	39

4. Ergebnisse.....	41
5. Diskussion.....	48
5.1 OSAS & Atherosklerose: Assoziationsstudien.....	48
5.2 OSAS & Atherosklerose: Pathophysiologie	49
5.3 Eigene Ergebnisse & Interpretation	52
5.4 IMT-Senkung durch Pharmakotherapie.....	54
5.5 Schlussfolgerung.....	57
6. Literaturverzeichnis	59
7. Danksagung	68
8. Lebenslauf	69
9. Anhang.....	I

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 2.1:	Schlafbezogene Atemstörungen.....	3
Tab. 2.3.4:	Risikofaktoren für die Entwicklung eines OSAS.....	10
Tab. 2.3.6:	Symptomatik des Obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms.....	13
Tab. 2.4.4:	Risikofaktoren der Atherosklerose.....	29
Tab. 2.4.6:	Manifestationsmöglichkeiten der Atherosklerose.....	31

Verzeichnis der Abkürzungen

A. / Aa.	Arteria / Arteriae
Abb.	Abbildung
ACC	Arteria carotis communis
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoe-Index
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizin. Fachgesellschaften
BMI	Body-Mass-Index
BZTP	Blutzucker-Tagesprofil
CPAP	Continuous positive airway pressure
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulographie
IMT	Intima-Media-Thickness
KHK	Koronare Herzkrankheit
n	Patientenanzahl
NREM	non-rapid-eye-movement
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
p	Signifikanzwert
PaO ²	Sauerstoffpartialdruck
PSG	Polysomnographie
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	rapid-eye-movement-Schlaf (Traumschlaf)
SaO ²	arterielle Sauerstoffsättigung
SAS	Schlafapnoe-Syndrom
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 2.3.3.a:	Verlegung der oberen Atemwege bei der Obstruktiven Schlafapnoe.....	7
Abb. 2.3.3.b:	Schlafstadien im Vergleich.....	8
Abb. 2.3.3.c:	Pathomechanismus des OSAS.....	9
Abb. 2.3.5:	Klinisches Bild des OSAS.....	11
Abb. 2.3.6.2:	Anordnung der Elektroden in der Polysomnographie.....	17
Abb. 2.3.8.a:	Patient mit einer nCPAP-Maske.....	21
Abb. 2.3.8.b:	Polysomnographiebefund eines unbehandelten OSAS-Patienten.....	23
Abb. 2.3.8.c:	Polysomnographiebefund des o.g. Patienten unter CPAP-Therapie.....	23
Abb. 2.4.2:	„Response to injury“-Hypothese.....	25
Abb. 2.4.3:	Pathogenese der Atherosklerose-Entstehung.....	28
Abb. 3.2:	Prozentuales Vorkommen der vaskulären Risikofaktoren.....	34
Abb. 3.4.a:	Schematisches Vorgehen bei der Sonographie der Arteria carotis.....	36
Abb. 3.4.b:	Sonographischer Längsschnitt einer A. carotis communis.....	38
Abb. 3.4.c:	Vorgehen bei der IMT-Ausmessung.....	38
Abb. 3.6:	Schema zum Untersuchungsablauf.....	40
Abb. 4.1:	Reduktion des AHI unter der Schlafapnoetherapie.....	41
Abb. 4.2:	IMT vor und unter der Therapie.....	42
Abb. 4.3:	IMT-Vergleich beider Gruppen vor und unter der Schlafapnoetherapie.....	43
Abb. 4.4:	Altersunterschied der beiden Patientengruppen.....	44
Abb. 4.5:	BMI-Unterschiede der beiden Patientengruppen.....	44
Abb. 4.6:	AHI-Unterschiede der beiden Patientengruppen vor Therapiebeginn.....	45
Abb. 4.7:	AHI-Unterschiede der beiden Patientengruppen unter Therapie.....	45
Abb. 4.8:	Anteil der Patienten mit Arterieller Hypertonie.....	46
Abb. 4.9:	Anteil der Patienten mit Hypercholesterinämie.....	46
Abb. 4.10:	Anteil der Raucher im Studienkollektiv.....	47
Abb. 5.2:	Assoziation von OSAS und Atherosklerose.....	51

1. Einleitung

Beim Obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) führt die schlafbedingte Tonusabnahme der pharyngealen Muskulatur zu rezidivierenden Verlegungen der oberen Atemwege bis hin zur kompletten Obstruktion und dadurch resultierender Hypopnoe und Apnoe. In einer großen Querschnitts-Studie (Wisconsin Cohort Study) beschreiben T. Young et al. 1993 eine Prävalenz des OSAS von 2-4% in der >40 jährigen Bevölkerung.

Die konsekutive Hypoxämie führt durch Anheben der zentralnervösen Vigilanz (sog. Arousal) zu einer Weckreaktion. Die physiologische Schlafstruktur wird zerstört (Schlafragmentation) und die Erholungsfunktion des Schlafes eingebüßt. Es resultiert eine erhöhte Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen und ein 7-fach erhöhtes Unfallrisiko im Vergleich zu Gesunden (Horstmann S. et al. 2000). Des Weiteren bewirkt die intermittierende Hypoxie eine Veränderung neuraler, hämodynamischer, mechanischer und humoraler Faktoren. Kardiovaskuläre Komplikationen, wie arterielle Hypertonie, KHK oder Schlaganfall, können durch das OSAS beschleunigt oder sogar verursacht werden (Calverly P.M.A. 1995, Sanner B. et al. 1999).

Das Behandlungsziel der OSAS-Therapie besteht darin, nächtliche Apnoen/Hypopnoen zu vermeiden. Bei einem lageabhängigen OSAS, das durch das Auftreten respiratorischer Ereignisse während der Rückenlage gekennzeichnet ist, geschieht dies z. B. mit Hilfe spezieller Rückenlageverhinderungswesten (Oksenberg A. et al. 1997). Beim manifesten OSAS gilt heute der Einsatz der nCPAP-Therapie (nasal Continuous Positive Airway Pressure) als Goldstandard.

Neben der subjektiven Besserung der Tagesmüdigkeit und Zunahme der Leistungsfähigkeit (Jenkinson C. et al. 1999) konnte nachgewiesen werden, dass CPAP ebenfalls in der Lage ist, den Blutdruck bei hypertensiven Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe zu senken (Becker H.F. et al. 2003, Peperell J.C. et al. 2000). Zudem kommt es unter CPAP zu einer Normalisierung der physiologischen/endokrinen Variablen; die Sympathikusaktivität nimmt ebenso ab (Hedner J.A. et al. 1995) wie die gesteigerte Sekretion von ANP (Krieger J. et al. 1991).

Das OSAS gilt als ein wichtiger prädisponierender Faktor für die Atherosklerose- und Plaque-Entstehung. Bei OSAS-Patienten lassen sich signifikant höhere Messwerte der IMT (Intima-Media-Dicke) an den Aa. carotides communes verglichen mit der Normalbevölkerung nachweisen (Silvestrini M. et al. 2002, Kaynak D. et al. 2003). Eine Zunahme der IMT, ultrasonographisch gemessen an den Karotis-Arterien, ist ein Marker für eine generalisierte Atherosklerose und geht mit einem hohen Risiko für kardio- und zerebrovaskuläre Komplikationen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall einher (O'Leary D.H. et al. 1999, Craven T.E. et al. 1999, Touboul P.-J. et al. 2000).

Bisher existieren keine Studien über die Auswirkungen der Schlafapnoe-Therapie auf sonographisch nachweisbare Zeichen der Karotis-Atherosklerose. Ziel dieser Arbeit ist es, durch standardisierte Nachuntersuchungen die Effekte der Schlafapnoe-Therapie auf die IMT von OSAS-Patienten zu ermitteln und dadurch Hinweise auf die therapeutische Beeinflussbarkeit der Atherosklerose zu bekommen.

2. Grundlagen

2.1. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Laut Angaben der DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) schnarchen im Alter von 20 Jahren weniger als 10% der Bevölkerung, ab dem 65. Lebensjahr etwa 40-50% (AWMF-Leitlinie). Das allgemein bekannte Schnarchgeräusch deutet auf eine Verengung der oberen Atemwege hin, die dem Betroffenen das Luftholen im Schlaf erschwert. Die typischen Schnarchgeräusche entstehen bei der Anstrengung, durch die verengten Atemwege Luft zu holen. In den meisten Fällen ist jedoch keine Behandlung erforderlich, da das „primäre“ Schnarchen allein keine Gefahr für die Gesundheit darstellt. Eine bedeutsame Differenzialdiagnose ist jedoch das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS).

Es werden zwei Gruppen der schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) unterschieden, je nachdem ob die SBAS mit oder ohne Obstruktion der oberen Atemwege einhergeht. Dabei werden nach Peter J.H. et al. 1993 folgende Formen unterteilt:

SBAS <u>mit</u> Obstruktion der oberen Atemwege	SBAS <u>ohne</u> Obstruktion der oberen Atemwege
1. Obstruktives Schnarchen (partielle Obstruktion der oberen Atemwege) 2. Obstruktive Schlafapnoe (komplette Obstruktion der oberen Atemwege)	1. Hypoventilation a. primär alveolär b. sekundär alveolär 2. Zentrale Schlafapnoe

Tab. 2.1: Schlafbezogene Atemstörungen

Liegen SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege vor, werden diese in alveoläre Hypoventilation oder zentrale Apnoe eingeteilt. Bei der zentralen Apnoe fehlt während der Atempause ein zentraler Stimulus zur Aktivierung der Atemmuskulatur. Im Gegensatz zur obstruktiven Apnoe treten in- und expiratorische Atemexkursionen thorakal und abdominal während der zentralen Apnoephase nicht auf. Es fehlt eine Aktivierung sämtlicher für die Atmung relevanter Muskelgruppen. Bei der alveolären Hypoventilation ist die Ursache der Schlafstörung primär oder sekundär (z.B. im Zusammenhang mit muskuloskelettalen Erkrankungen) in der Lunge zu finden.

Gehen die SBAS mit einer Obstruktion der oberen Atemwege einher, wird wiederum das obstruktive Schnarchen von der obstruktiven Apnoe unterschieden. Das obstruktive Schnarchen ist durch eine partielle Verlegung der oberen Atemwege gekennzeichnet, die durch den erhöhten Atemwegswiderstand zu einer Reduktion des Atemflusses führt. Durch eine vermehrte Atemanstrengung versucht der Organismus den verringerten Luftstrom zu kompensieren. Gelingt dieser Versuch nicht, so kommt es zu einer Hypoventilation mit einer daraus resultierenden Hypoxämie und Hyperkapnie. Hingegen kommt es bei der obstruktiven Schlafapnoe zu einem kompletten oder inkompletten Verschluss der oberen Atemwege. Ursächlich ist eine Erschlaffung derjenigen Muskelgruppen, welche die extrathorakalen Atemwege offen halten, wie zum Beispiel die Mundbodenmuskulatur. Es unterbleibt eine suffiziente Aktivierung der einem Kollaps der Pharynxmuskulatur entgegenwirkenden Muskelgruppen.

Der Anteil der obstruktiven Schlafapnoe-Phasen an den SBAS wird mit >90 % angegeben, im Verhältnis zu <10 % nicht-obstruktiver SBAS (Herold G. et al. 2003).

Neben der rein obstruktiven Schlafapnoe und der rein zentralen Form wird auch eine gemischt obstruktiv-zentrale Form unterschieden, bei der Charakteristika beider oben genannten Formen meist mit einem initial zentralen und einem anschließenden obstruktiven Anteil zu finden sind.

2.2 Pathophysiologie der Atmung

Die Atmung ist ein komplex geregelter Prozess. Die autonom-vegetative Regulation sowie verschiedene Ebenen der zentralnervösen Funktionssysteme, vielfältige Strukturen des peripheren Nervensystems sowie die hormonelle Regulation bestimmen elementare Parameter der Atmung wie Atemzugvolumina, Atemfrequenz und Blutgase.

Diese wiederum stehen in Wechselwirkung mit dem Kreislauf und seiner Regulation. Im Wachzustand überlagern bewußte Funktionsleistungen wie Sprechen, Schlucken, Singen oder Atemtechniken die vegetative Atmungsregulation. Im Schlaf fallen diese aber weg. Sämtliche Atemfunktionen und Atemkenngrößen ändern sich grundlegend beim Übergang vom Wach- in den Schlafzustand und sind zudem abhängig von der Schlafftiefe. Dies zeigt sich darin, dass die afferenten und efferenten Impulse sowie die Schwellen für die Verarbeitung der Afferenzen in den Zentren der Atmungsregulation im Schlaf charakteristisch verändert sind und der Atemwegswiderstand der oberen Luftwege physiologischerweise deutlich zunimmt. Die Atmung ist demnach im Gegensatz zu anderen, rein vegetativen Funktionen, wie Herzschlagaktivität, Durchblutung, Kreislauf, Peristaltik u.v.a.m. innerhalb des autonomen Systems eine zweiwertig geregelte Größe, deren bewußte Kontrollfunktionen im Schlaf entfällt.

2.3 Das Obstruktive Schlaf-Apnoe-Syndrom (OSAS)

2.3.1 Historie

Bereits Anfang des 19. Jahrhunderts gab es erste medizinische Beobachtungen bei Patienten mit Symptomen einer Schlafapnoe-Erkrankung, doch die genauen Zusammenhänge wurden erst in den sechziger Jahren des vergangenen Jahrhunderts durch Einführung der Polysomnographie (PSG) bekannt.

Als „Pickwick-Syndrom“, benannt nach der Romanfigur des Little Joe in Charles Dickens „Die Pickwickier“, ging das Schlafapnoe-Syndrom zunächst in die medizinischen Fachbücher ein. Dickens beschreibt mit dem „...fetten, rotbackigen Jüngling...“ bereits 1837 die heute so aktuelle Erkrankung: „Der Kerl schläft immer. Geht einkaufen und schläft dabei, und schnarcht, wenn er bei Tisch serviert“.

2.3.2 Epidemiologie

Das Obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist die häufigste Form der oben beschriebenen schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS).

In der meist zitierten Studie von Young et al. (1993) beträgt die Prävalenz des klinisch manifesten obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) in einer Altersgruppe von 30 bis 60 Jahren 2% bei Frauen und 4% bei Männern.

Nach der AWMF-Leitlinie zur obstruktiven Schlafapnoe (1997) liegt die Prävalenz des behandlungsbedürftigen OSAS bei über 1% der Gesamtbevölkerung, wobei vor allem Männer der Altersgruppe über 40 Jahre betroffen sind. Frauen erkranken in der Regel erst ab dem Klimakterium, insgesamt etwa 7 mal seltener als Männer.

Eine neuere Studie aus der Arbeitsgruppe von Ohayon (Ohayon M.M. et al. 2000), die mit dem SLEEP-EVAL (standardisiertes Interview) durchgeführt wurde, fand in Deutschland eine Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe von 1,8 %.

Eine familiäre Häufung, unabhängig von den klassischen Risikofaktoren wie Übergewicht, Alkoholkonsum und Alter wird beschrieben; hier werden die

ähnlichen anatomischen Verhältnisse in den oberen Atemwegen als vermutliche Ursache angenommen (McNamara S.G. et al. 1993).

2.3.3 Pathomechanismus des OSAS

Charakteristisch für das OSAS sind die frustranen abdominalen und thorakalen Atemexkursionen bei verschlossenen extrathorakalen Atemwegen. Durch den zur Inspiration notwendigen negativen Druck kommt es zum Kollaps im Bereich der oberen Atemwege, typischerweise im Oropharynx zwischen Choanae und Epiglottis (Hudgel, D.W. 1986).

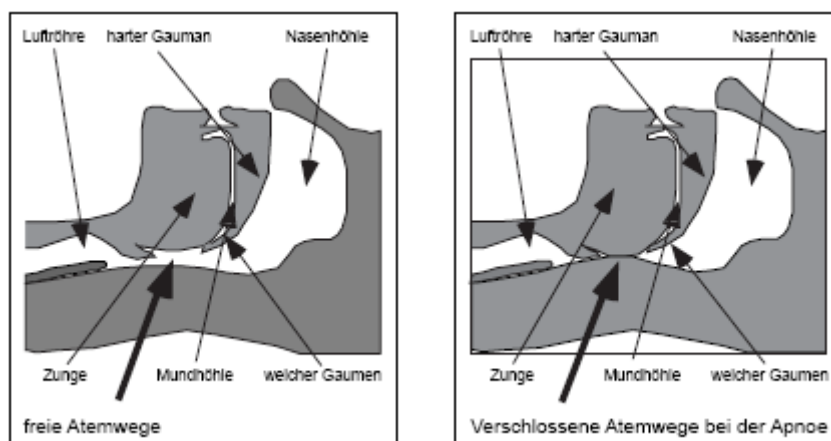
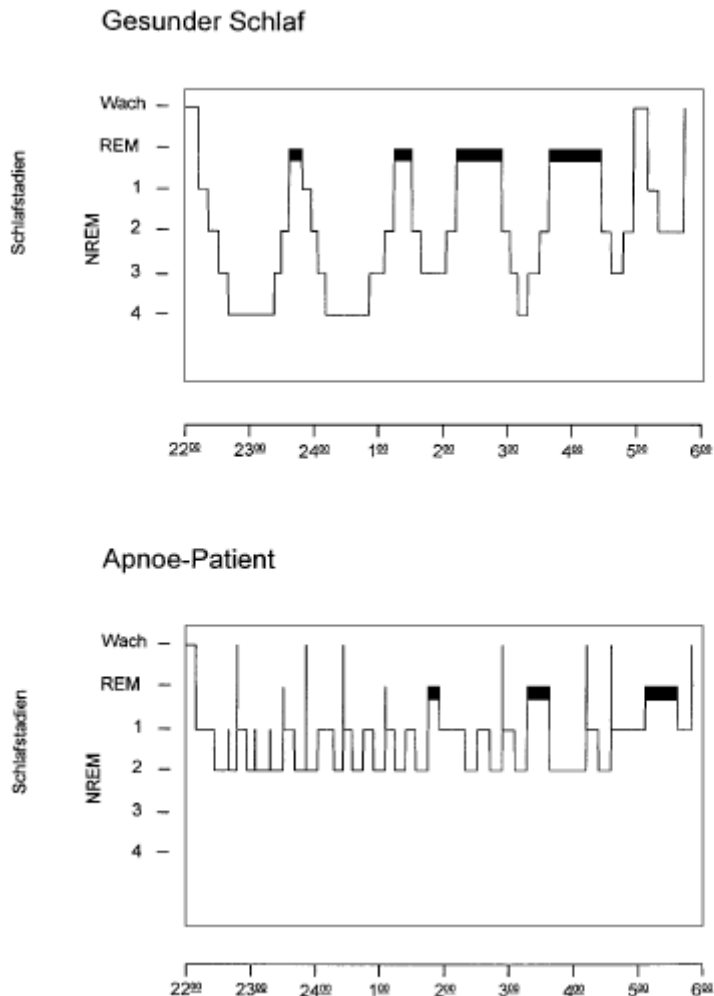


Abb. 2.3.3.a: Verlegung der oberen Atemwege bei der Obstruktiven Schlafapnoe mit konsekutiver Hypoxämie

(aus: *Schlafapnoe: Eine Information für Patienten*, MAP Medizintechnik für Arzt und Patient GmbH.)

Infolge der Hypoxämie wird die den Gesamtorganismus bedrohende Atmungsstörung durch Anheben der zentralnervösen Vigilanz (Arousal) als Alarm- oder Weckreaktion mit der Phase der Hyperventilation beendet (Koehler U. et al. 2003).

Dabei kommt es meist nicht zu einem vollständigen Erwachen, sondern führt zum Übergang in ein anderes Schlafstadium (z.B. vom NREM Tiefschlafstadium 4 in das Leichtschlafstadium 2).



Quelle: K. Rasche et al.: Schlafbezogene Atmungsstörungen, M/M/W Taschenbuch

**Abb. 2.3.3.b: Schlafstadien im Vergleich:
gesunder Schlaf vs. Schlaf des Apnoikers**

Die meisten Schlafapnoepatienten sind sich ihrer nächtlichen Apnoephasen nicht bewusst, sondern leiden unter den Auswirkungen des gestörten Nachtschlafes am Tage. Die Schlafpartner hingegen leiden oft sehr wohl unter dem kompensatorisch lauten Schnarchen nach einer Apnoephase.

Nächtliches Schwitzen und heftige Körperbewegungen im Schlaf können genauso auf ein OSAS hindeuten wie nächtliches Erwachen mit Erstickungsgefühl und Palpitation. Bei einigen Patienten kann es (aufgrund vermehrter ANF-Sekretion) sogar zur Nykturie kommen, sehr selten sogar zur Enuresis (Ehlenz K. et al. 1991).

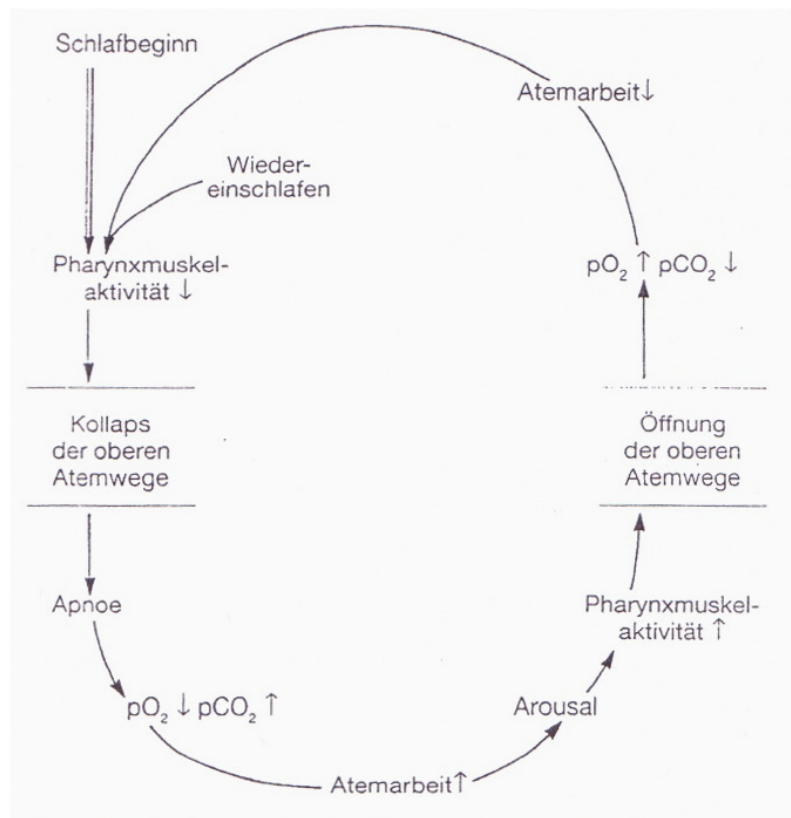


Abb. 2.3.3.c: Pathomechanismus des OSAS

(aus: Stumpner+Häusinger (1989) Schlafapnoe-Grundlagen, Diagnostik, Therapie Bay Int 9, 10-13)

Bei vollständigem Kollaps der oberen Atemwege kommt es zu einer Apnoe, die zu einem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks und zu einem Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks im Blut führt. Über Chemorezeptorstimulation wird daraufhin die Atemarbeit gesteigert. Dies führt zu einer Vigilanzzunahme mit Aufweckreaktion (arousal). Die Folge ist eine zunehmende Aktivität der dilatierenden Pharynxmuskulatur mit resultierender Öffnung der oberen Atemwege.

Durch kompensatorische Hyperventilation normalisieren sich der Sauerstoff- und Kohlendioxidpartialdruck wieder, die Atemarbeit wird reduziert und der Schlaf tritt wieder ein. Der Circulus vitiosus kann von neuem beginnen (siehe Abb. 2.3.3.c).

2.3.4 Risikofaktoren für die Entwicklung eines OSAS

Prädisponierend für das Auftreten einer obstruktiven Schlafapnoe sind anatomische Faktoren (Adipositas, Verengungen des pharyngealen Raumes), genetische Faktoren, metabolische und endokrine Faktoren (Hypothyreose, Akromegalie) sowie Faktoren, die den Muskeltonus oder die Muskelkoordination beeinträchtigen (zum Beispiel Alkohol, Sedativa).

Risikofaktoren für die Entwicklung eines OSAS (Herold G. et al. 2003)
Geschlecht (Männer > Frauen)
Übergewicht (80% der OSAS-Pat. sind adipös)
Halsumfang (>45 cm bei Männern; >36 cm bei Frauen)
Alter (zunehmende Häufigkeit nach dem 40. Lebensjahr)
Behinderte Nasenatmung (z.B. Hypertrophie der Tonsillen, Septumdeviation)
Kraniofaziale Abnormalitäten (z.B. Retrognathie, Mikrognathie)
Endokrinopathien (z.B. Hypothyreose, Akromegalie)
Alkohol, Sedativa
Genetische Faktoren (Marfan-Syndrom (50%), Down-Syndrom)

Tab. 2.3.4: Risikofaktoren für die Entwicklung eines OSAS

2.3.5 Klinisches Bild des OSAS

Leitsymptom des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms ist ein starkes und unregelmäßiges Schnarchen. Diagnostisch wegweisend sind Hypersomnie tagsüber, morgendliche Abgeschlagenheit und Kopfdruck.

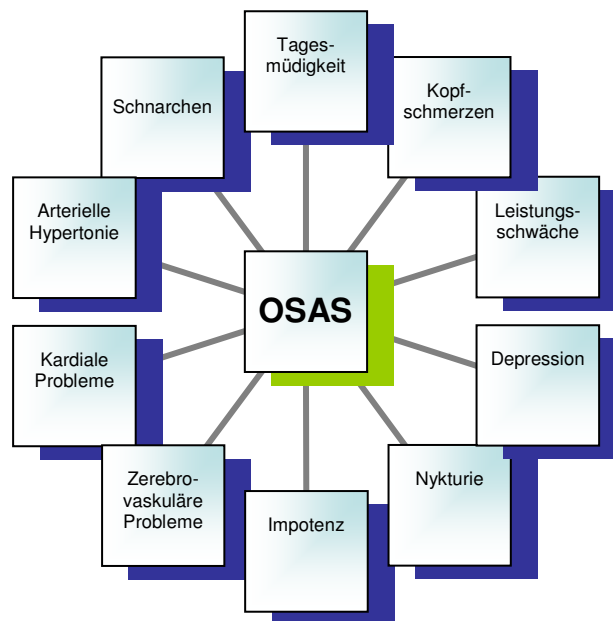


Abb. 2.3.5: Klinisches Bild des OSAS

Die Schlaffragmentierung kann zu einem Nachlassen der geistigen Leistungsfähigkeit und zu Persönlichkeitsveränderungen mit depressiver Verstimmung und Impotenz führen. Assoziierte Erkrankungen sind beispielsweise Adipositas, Herzrhythmusstörungen oder pulmonale Hypertonie (Kushida C.A. et al. 1997, Harbison J.A. et al. 2000).

Häufig läßt sich bei den Patienten auch ein arterieller Hypertonus als sog. Langzeitkomplikation diagnostizieren (Faccenda J.F. et al. 2001). Nächtliche Apnoen führen zu einem Anstieg des Blutdrucks während der Atemstillstände (Shepard J.W. 1992).

Für den Betroffenen ist zunächst die exzessive Tagesmüdigkeit das hervorstechende und häufigste Tagessymptom des OSAS. In seiner Ausprägung ist es jedoch sehr unterschiedlich und abhängig vom Schweregrad der Apnoephasen. Angefangen bei leichter morgendlicher Unausgeschlafenheit, über Einschlafen bei leichten Tätigkeiten wie Lesen, Fernsehen, während eines Gespräches, Einschlafen beim Autofahren bis hin zum imperativen Schlafzwang in jeglichen Alltagssituationen.

Aufgrund der erwähnten Komplikationen entstehen bei den betroffenen Patienten unter Umständen vielfältige soziale und berufliche Probleme, Unfälle im Strassenverkehr und bei der Arbeit (Cassel W. et al. 1991, Man G.C. et al. 1996).

Das Pickwick-Syndrom gilt als die Maximalvariante der obstruktiven Schlafapnoe. Die extrem übergewichtigen Patienten leiden unter einer mechanisch bedingten alveolären Hypoventilation aufgrund ihrer Fettmassen. Das Krankheitsbild ist durch das Vorliegen einer respiratorischen Globalinsuffizienz, einer globalen Herzinsuffizienz, einer Polyglobulie und einem imperativen Schlafbedürfnis gekennzeichnet (Schneider H. et al. 1993).

2.3.6 Diagnostik

2.3.6.1 Anamnese

Das Schlafapnoe-Syndrom anamnestisch zu erfassen kann problematisch sein, da das Schnarchen nicht vom Patienten selbst, sondern meist vom Partner wahrgenommen wird. Häufig ist das Schnarchen Anlass für getrennte Schlafzimmer.

Eine zielgerichtete Anamnese mit Fragen nach Tagesbefindlichkeit (Hypersomnie, Leistungsminderung), Schnarchen und Atemstillständen im Schlaf ist leicht zu erheben und bereits grob richtungsweisend.

Ein Muster des „*Patientenfragebogen Schlafstörungen*“ aus dem interdisziplinären Schlaflabor des Universitätsklinikums Münster befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

Häufig vom Patienten selbst geschilderte Symptome sind:	Fremdanamnestisch geschilderte Symptome (z.B. Bettpartner):
<ul style="list-style-type: none"> - Schlafneigung während des Tages - Schlafstörungen - Konzentrationsschwierigkeiten - Unaufmerksamkeit - intellektuelle und körperliche Leistungsminderung - morgendliche Kopfschmerzen - morgendliche Mundtrockenheit - Nykturie - Gewichtszunahme - Depression - Potenzstörungen 	<ul style="list-style-type: none"> - lautes Schnarchen - längere Atempausen im Schlaf - abnorme motorische Aktivität im Schlaf - Persönlichkeitsveränderungen (geistiger Zerfall) - berufliche Leistungsabnahme - Aufmerksamkeitsdefizit

Tab. 2.3.6: Symptomatik des Obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Die Richtlinie der American Academy of sleep Medicine (AASM) besagt, dass ein Patient definitionsgemäß das Kriterium **A** oder **B + Kriterium C** für die Diagnose OSAS erfüllen muss (Ärzte Woche 16/2002):

Kriterium

- A:** Exzessive Tagesmüdigkeit, die durch keine andere Erkrankung erklärt werden kann.
- B:** 2 oder mehrere Symptome, die durch keine andere Erkrankung erklärt werden können. Luftringen in der Nacht, wiederholtes Aufwachen, nicht erholsamer Schlaf, Tagesschläfrigkeit, gestörte Konzentration.
- C:** Messung mit 5 oder mehr Apnoen/Hypopnoen pro Stunde+Arousals

Neben Instrumenten zur Diagnosestellung gibt es mehrere Schlafragebögen, die unterschiedliche Aspekte des Schlaf-Wach-Verhaltens, wie es subjektiv über einen Zeitraum von zwei bis vier Wochen erlebt wurde, abzufragen. Hierzu gehört z.B. der SF-B (Schlafragebogen B), der 22 Fragen umfasst. Ein neueres Instrument ist der PSQI (Pittsburgher Schlaf-Qualitäts-Index), der mit 21 Items verschiedene Aspekte erfasst.

Um *täglich* gezielt Informationen über das Schlafverhalten bzw. Symptome, wie Tagesmüdigkeit und Tagesschläfrigkeit vom Patienten in Erfahrung zu bringen, gibt es mehrere etablierte Instrumente, wie etwa den SF-A, die VIS-A/M (visuelle Analogskalen abends und morgens) sowie Schlaftagebücher.

Hinsichtlich Schlaftagebüchern kursieren eine Vielzahl von Versionen. Im Hinblick auf eine Vereinheitlichung von Standards wurde durch eine DGSM-Arbeitsgruppe (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) ein Schlaftagebuch mit Morgen- und Abendfragebogen vorgeschlagen, das testtheoretischen Kriterien genügt. Dies eignet sich zur Diagnostik und Therapieverlaufsmessung.

Zusammenfassend betrachtet, liegen im deutschsprachigen Raum einige psychometrische Instrumente und Fragebögen vor, die testtheoretischen Anforderungen entsprechen und die gewinnbringend im Rahmen der Diagnostik und Therapie schlafmedizinischer Krankheitsbilder eingesetzt werden können.

Diese Verfahren können wertvolle Informationen im Vorfeld dieser Diagnostik liefern, einen Verdacht erhärten - eine Diagnose lässt sich aber allein dadurch noch nicht ableiten.

2.3.6.2 Polysomnographie (PSG)

Der Gold-Standard in der Diagnostik ist die Polysomnographie in einem Schlafmedizinischen Zentrum, die neben den respiratorischen Parametern auch den Schlaf (Schlafstadien, Art und Häufigkeit der Apnoen, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz) aufzeichnet und eine Auswertung der Arousals ermöglicht.

Besondere Bedeutung hat dabei die Bestimmung des AHI (Apnoe/Hypopnoe-Index). Dieser Wert beschreibt die Anzahl der Hypopnoe- und Apnoe-Episoden pro Stunde Schlafzeit und gibt somit Auskunft über die Schwere des OSAS.

AHI und RDI (Respiratory Disturbance Index) werden synonym gebraucht.

Gemäß den allgemeingültigen klinischen Kriterien der American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999) sind Apnoen definiert als ein Absinken des Luftflusses auf <15 % des normalen Atemflusses oder als vollständiges Sistieren des Flusses mit Abnahme der Sauerstoffsättigung im Blut für mindestens 10 Sekunden. Bei Absinken der Atemflussamplitude auf <50 % mit konsekutivem Sauerstoffabfall wird von einer Hypopnoe gesprochen.

Als sicher pathologisch anzusehen ist ein AHI ≥ 10 /h.

Eine Apnoe ist definiert als Atemstillstand für > 10 Sekunden.

Bis zu 5 apnoische Phasen pro Stunde (AHI ≤ 5 /h) sind normal.

Ein AHI ≥ 10 /h gilt als pathologisch.

(Herold G. et al. 2003).

Durch die Polysomnographie werden während der gesamten Nacht kontinuierlich folgende Meßparameter erfaßt:

- Elektroenzephalogramm (EEG):
Visuelle Bestimmung der Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen, A., Kales, A. 1968) anhand von drei Ableitungen.
- Elektroofulogramm (EOG):
Differenzierung der Schlafstadien (beispielsweise zur Erkennung des REM-Schlafs anhand der schnellen Augenbewegungen) anhand von Ableitungen am rechten und linken Epikantus.
- Elektromyogramm (EMG):
Ableitungen am M. submentalis zu Klassifikation der Schlafstadien und den Mm. tibiales anteriores zu Erfassung von Beinbewegungen.
- Elektrokardiogramm (EKG):
Feststellung von Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzvariationen.
- Oraler und nasaler Atemfluß:
Anbringen von Thermistoren an Mund und Nase.
- Atemanstrengung (Effort):
Erfassung von Änderungen des Thorax- und Abdomenquerschnitts während der Atmung mittels Induktionsplethysmographie.
- Oxyhämoglobinspiegel:
Registrierung der Werte mittels Pulsoximeter. (Bedeutsam zur Überwachung der Sauerstoffentsättigungen während der unterschiedlichen Schlaf- und Wachphasen. Parallel Ermittlung der peripheren Pulsfrequenz).
- Schnarchgeräusche:
Erfassung durch ein Larynxmikrofon.

Körperbewegungen können einerseits durch Videoaufzeichnungen und andererseits durch Extremitäten-EMGs (z.B. M. tibialis anterior-EMG) registriert werden (Pirsig W. et al. 1988, Weber K. et al. 1987).

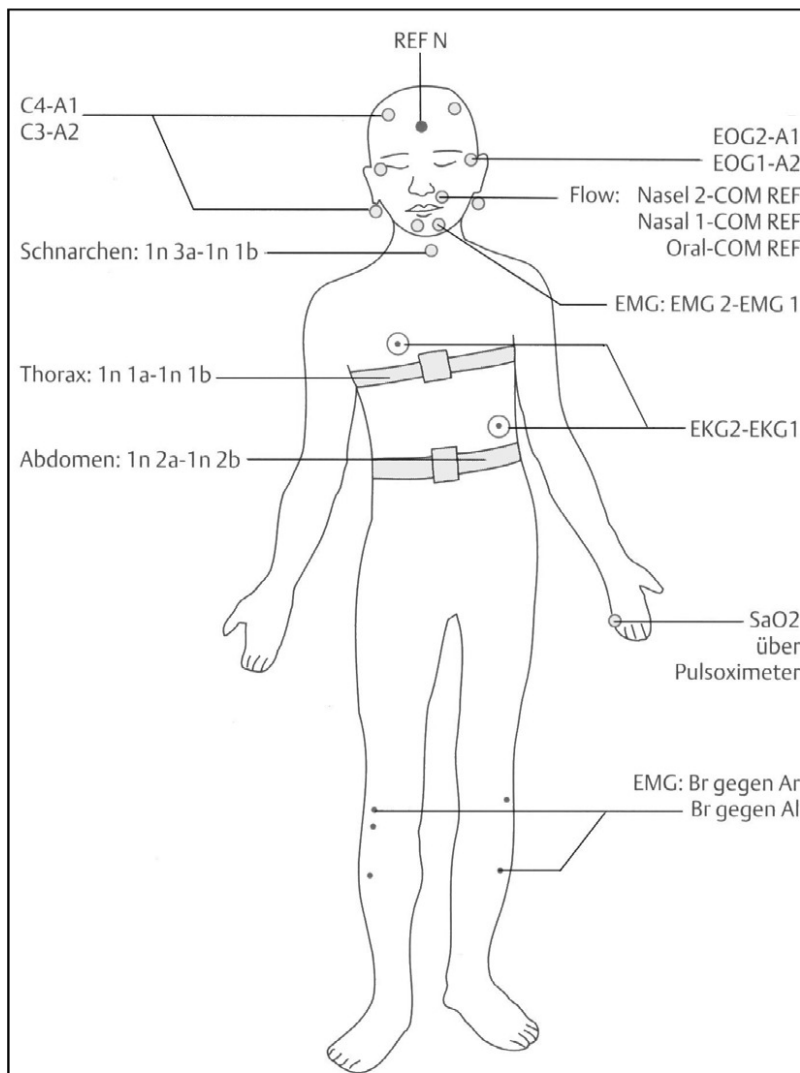


Abb. 2.3.6.2: Anordnung der Elektroden in der Polysomnographie
(aus: B.L. Barth; *Somnographische Befunde von Patienten mit Clusterkopfschmerz.*)

Anhand der EEG-, EOG- und EMG-Ableitungen wurde der Schlaf nach den Methoden von Rechtschaffen und Kales in die Non-REM-Stadien 1-4 und das Stadium REM (rapid eye movement) eingeteilt (Rechtschaffen, A., Kales, A. 1968).

Der gesunde Schlaf untergliedert sich demnach in verschiedene Abschnitte. Im so genannten REM-Schlaf kann der Schlafende intensiv träumen, wobei die Augen sich unter den geschlossenen Augenlidern hin und her bewegen (rapid eye movements). Der REM-Schlaf macht zumeist etwa ein Viertel der Schlafzeit aus, die meiste Zeit verbringt der Schlafende jedoch im Non-REM-Schlaf. Der Non-REM-Schlaf unterteilt sich nochmals in vier verschiedene Stadien. In Abhängigkeit von der Schlaftiefe bzw. den Weckschwellen werden diese auch als Leichtschlaf (NREM 1/2) und Tiefschlaf (NREM 3/4) bezeichnet. Der Tiefschlaf hat eine besonders wichtige Erholungsfunktion.

Die Abfolge der Schlafstadien verläuft in einem geordneten zyklischen Prozess. In einem Zyklus werden zunächst die NREM-Stadien von 1 bis 4 durchlaufen, anschließend folgt der REM-Schlaf.

Beim Schlafapnoe-Patient ist dieser normale Ablauf des Schlafes gestört. Der Polysomnographiebefund während des Schlafes zeichnet sich durch gehäufte Apnoephasen aus. Die Apnoedauer liegt dabei durchschnittlich zwischen 10 Sekunden und 3 Minuten, meistens aber bei 30-40 Sekunden. Im REM-Schlaf sind die Apnoen generell länger als im Non-REM-Schlaf (Krieger J. et al. 1990).

2.3.7 Therapie der Schlafapnoe

2.3.7.1 Behandlungsindikation

Unter Kapitel 2.3.6.2 ist bereits die Zuordnung von Höhe des AHI und Schweregrad des OSAS nach den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999) beschrieben. Üblicherweise gilt ein AHI >10/h als therapiebedürftig. Allerdings kann auch ein niedriger AHI zwischen 5 und 10 in Kombination mit Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten oder kardiovaskulären Erkrankungen bereits eine Behandlungsindikation darstellen. Letztendlich wird die Entscheidung zur Festlegung des Schweregrades, die Indikation zur Therapie und die Wahl der adäquaten Therapieform von der klinischen Beschwerdesymptomatik, dem Polysomnographiebefund, sowie assoziierten Begleit- und Folgeerkrankungen abhängig gemacht.

2.3.7.2 Behandlungsmöglichkeiten

Hinsichtlich der Therapie des OSAS gibt es verschiedene Ansätze und Formen. Um den Kollaps der oberen Atemwege zu verhindern, ist es wichtig, die innere Rachenmuskulatur günstig zu beeinflussen und ein „Durchhängen“ zu vermeiden.

Die einfachste Möglichkeit ist die Einhaltung der sog. Schlafhygiene. Das bedeutet z. B. die Meidung schwerer Mahlzeiten und anstrengender Tätigkeiten vor dem Schlafen, einen regelmäßigen Schlafrhythmus und ausreichende Schlafphasen. Schlafen mit erhöhtem Oberkörper reduziert das Schnarchen.

In jedem Fall ist das Schlafen in Rückenlage zu vermeiden. Die Effizienz dieses Positionstrainings wird deutlich anhand mehrerer Studien (Oksenberg A. et al. 1997). Von 574 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe hatten immerhin 56% eine lageabhängige Schlafapnoe, die definiert wurde als mindestens doppelt so hoher AHI in Rücken- wie in Seitlage.

Zur Therapie des lageabhängigen OSAS gibt es einfache Hilfsmittel, wie das Einnähen eines Tennisballs in den Rückenteil des Pyjamas oder das Tragen einer Rückenlage-Verhinderungsweste.

Zudem gab es zahlreiche Versuche, die Obstruktive Schlafapnoe medikamentös zu behandeln. Zu den eingesetzten Substanzen gehörten Analeptika, Antidepressiva, Carboanhydrasehemmer, Methylxanthine oder Opiatantagonisten. Für keine dieser Substanzen konnte jedoch ein positiver Effekt nachgewiesen werden, so dass sich die medikamentöse Therapie zur alleinigen Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe nicht etabliert hat (Hein H. et al. 1998).

Bei übergewichtigen Patienten ist eine Gewichtsreduktion zu empfehlen. Eine Gewichtsabnahme um 20% reduziert den Apnoe-Index um 50% (Herold G. et al. 2003). Auf Alkohol, Nikotin und andere apnoeverstärkende Medikamente (z.B. Sedativa, β -Blocker) sollte ebenfalls verzichtet werden.

Bei leichter Behinderung der schlafbezogenen Atmung kann die Beseitigung von Hindernissen im HNO-Trakt hilfreich sein. Als Beispiele sind die Nasenseptumplastik, die Conchotomie oder auch Polypektomie zu nennen. Im Bereich des Pharynx sind ggf. kleinere chirurgische Eingriffe hilfreich.

Die Indikation zur chirurgischen Intervention ist aber aufgrund der effektiven konservativen Therapiemöglichkeiten, insbesondere seit Einführung der

nCPAP-Therapie, nur selten gegeben und hauptsächlich anatomischen Veränderungen vorbehalten. Der Vollständigkeit halber sollen aber die Radiofrequenztherapie am Weichgaumen, die LAUP (Laser-assistierte Uvulopalatoplastik) und die UPPP (Uvulopalatopharyngoplastik) genannt werden.

Diese Möglichkeiten stellen aber keine Alternative zur Beatmungstherapie bei therapieresistentem OSAS dar.

Bei Kieferauffälligkeiten und bei nur leichten Formen der Atemstörungen kann eine kieferorthopädische oder –chirurgische Behandlung erfolgsversprechend sein: Esmarch- oder Aufbiss-Schienen werden individuell angepasst und unterdrücken auf diese Weise das Schnarchen.

2.3.8 Therapie des OSAS mit nCPAP

Mittel der Wahl bei symptomatischen OSAS-Patienten ist die nCPAP-Beatmung (= nasal Continuous Positive Airway Pressure).

1981 beschrieben Sullivan et al. die erste erfolgreiche Behandlung der Schlafapnoe durch nasale kontinuierliche Überdruckbeatmung (nCPAP).

Bei dieser Therapieform wird mittels Nasenmaske eine kontinuierliche nächtliche Überdruckbeatmung durchgeführt, wodurch eine Kollapsneigung des hypotonen Pharynx vermindert wird.

Sullivan zeigte damals erstmals an 5 Patienten, dass die Obstruktion des Pharynx bei der Schlafapnoe mittels eines nasal applizierten kontinuierlichen positiven Atemwegsdruckes (nCPAP) vollständig verhindert werden kann. Durch diese pneumatische „Schienung“ der kollapsgefährdeten oberen Atemwege beschrieben alle 5 Versuchspatienten bereits eine massive Abnahme der Tagesmüdigkeit, fühlten sich fit und ausgeruht. Auch in der Polysomnographie konnte damals ein verbessertes Schlafprofil unter nCPAP-Therapie bestätigt werden. Sullivan et al. hatten mit dieser Beobachtung 1981 die erste gleichwertige Alternative zur Tracheotomie gefunden.

Der bei der nCPAP-Therapie zu applizierende Druck kann dabei zwischen Werten von 3 – 20 mbar schwanken.

Die nCPAP-Therapie hat eine hohe Erfolgsrate und der Großteil der Patienten kann damit zufriedenstellend eingestellt werden.

Während Sullivan den Druck noch mit Hilfe eines modifizierten Staubsaugergebläses aufbaute, existieren heute eine Vielzahl von verschiedenen nCPAP-Geräten. Die modernen nCPAP-Systeme bestehen aus einem kleinen tragbaren Gerät, in dem sich ein Gebläse befindet, welches permanent einen Luftstrom erzeugt und den einmal eingestellten Druck durch Änderung der Motordrehzahl weitgehend konstant hält. Mittels eines Schlauches und einer auf das Gesicht des Patienten angepassten Nasenmaske wird der vom Gerät erzeugte Überdruck auf die oberen Atemwege des Patienten übertragen. Ein zwischen Nasenmaske und Schlauch eingebrachtes Ventil ermöglicht die Ausführung der Ausatemluft über das System. Diese Geräte ermöglichen dem Patienten eine große Flexibilität und können auch aufgrund ihrer mittlerweile handlichen Größe problemlos mit auf Reisen genommen werden.



**Abb. 2.3.8.a.: Patient mit einer nCPAP-Maske.
Die Überdruckbeatmung verhindert den Kollaps der Atemwege.**

Die nCPAP-Therapie wird in einem Schlaflabor eingeleitet. Nach Sicherung der Diagnose OSAS wird in einer weiteren Nacht die nCPAP-Anpassung vorgenommen. Dabei wird unter Ableitung der polysomnographischen Parameter der Druck des nCPAP-Gerätes auf den individuell benötigten Druck hochgeregelt, bis keine respiratorischen Ereignisse mehr auftreten.

Eine weitere Beatmungs-Therapieform ist die nBiPAP-Therapie (=nasal BiLevel Positive Airway Pressure). Diese erleichtert die Beatmung bei Patienten, die hohe Drücke bei der Inspiration benötigen und vermindert Leckagen bei der Mundöffnung (Herold G. et al. 2003). Die nBiPAP-Geräte wechseln, von der Atmung des Patienten getriggert, zwischen einem hohen inspiratorischen und einem niedrigeren expiratorischen Druck. Diese Methode bringt z.B. einen Vorteil, wenn Patienten Schwierigkeiten haben, gegen den Überdruck auszuatmen.

Die nCPAP-Therapie kann das Schlafprofil und die Apnoesyndromatik schon in der ersten Behandlungsnacht entscheidend verbessern. Durch die vorherrschenden erhöhten Drücke werden die nächtlichen Apnoen und die Sauerstoffentsättigungen nahezu vollkommen verhindert und auch das Schnarchen verschwindet unter nCPAP. Der Patient kommt wieder vermehrt zu Tief- (Non REM III und IV) und REM-Schlaf.

Die nCPAP-Beatmung hat sich in mehreren Studien als sehr erfolgreich herausgestellt und gilt bislang als Therapie der ersten Wahl (Jenkinson C. et al. 1999, Engleman H. et al. 1994). Bis auf wenige Ausnahmen kann bei nahezu allen OSAS-Patienten die Apnoesyndromatik mit Hilfe dieser Methode beseitigt und damit das OSAS zumindest primär zufriedenstellend behandelt werden. Natürlich spielt die Compliance der Patienten hier eine bedeutende Rolle. Da jedoch die meisten Patienten mit einem manifesten OSAS subjektiv extrem durch den Verlust der vorher oft einschränkenden Tagesmüdigkeit profitieren, zeigen diese Patienten durchschnittlich eine hohe CPAP-Compliance. So zeigten Untersuchungen mit einem Patientengut von >100 Patienten Langzeitakzeptanzraten (>1 Jahr) zwischen 68,5 und 79 % (Krieger et al. 1991).

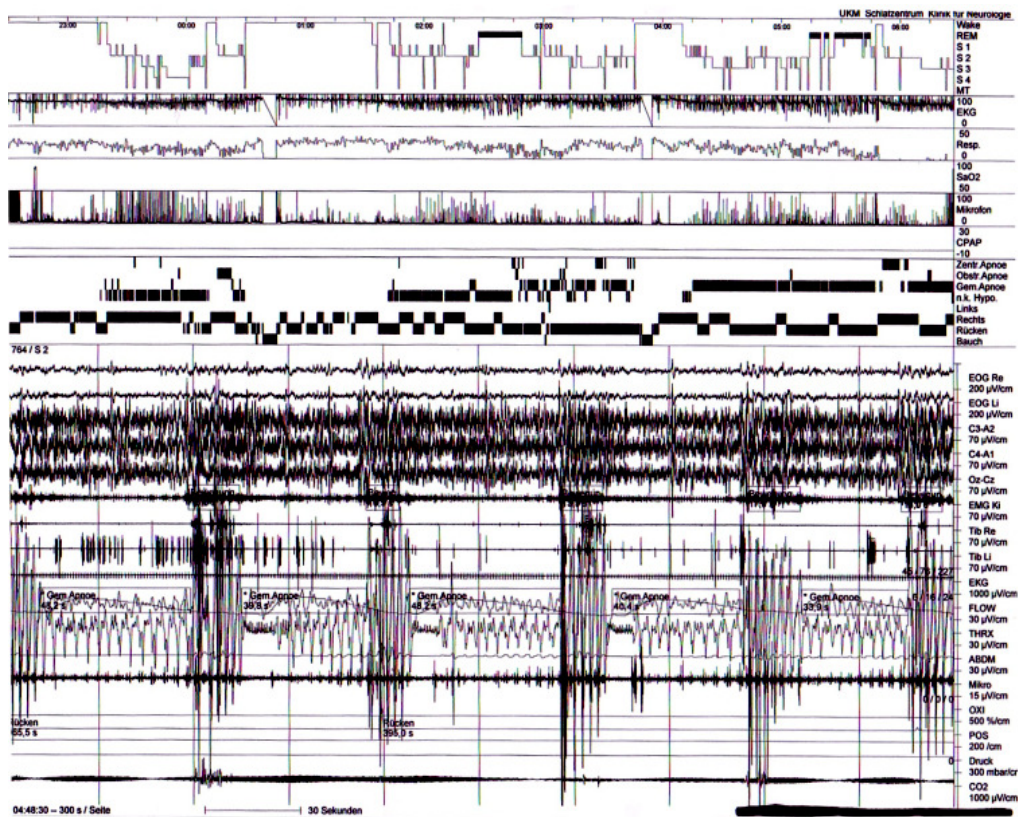


Abb. 2.3.8.b: Polysomnographiebefund eines unbehandelten OSAS-Patienten (die häufigen und massiven Apnoe-Phasen sind deutlich zu erkennen)

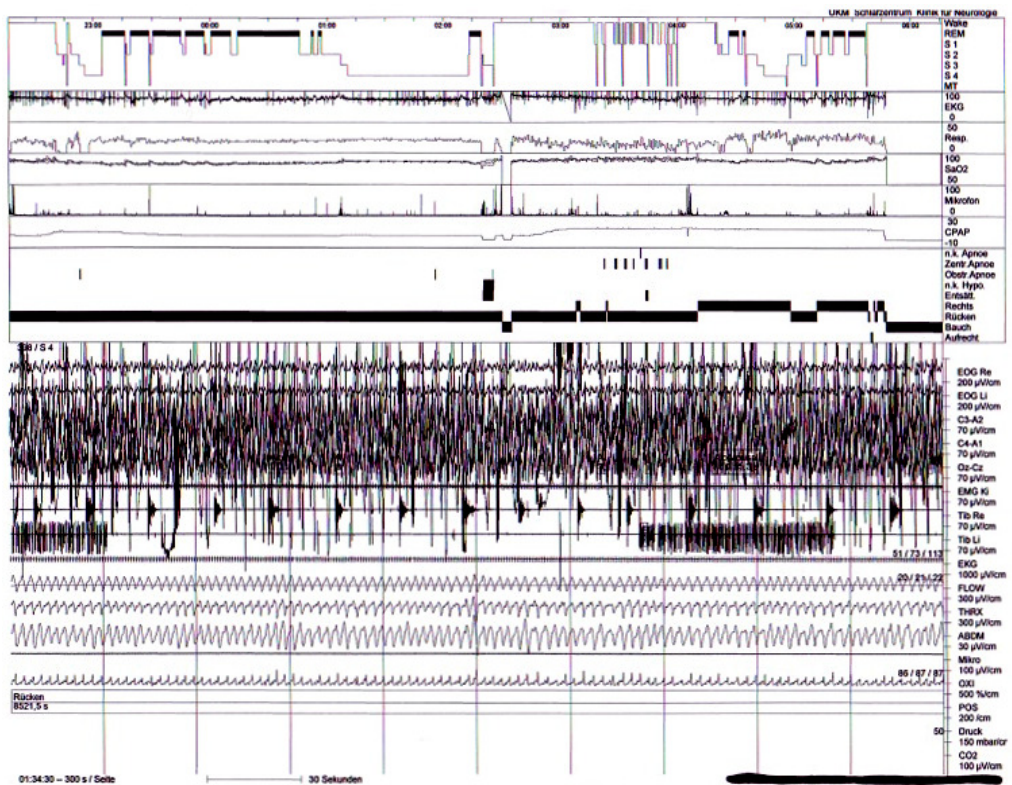


Abb. 2.3.8.c: Polysomnographiebefund des o.g. Patienten unter CPAP-Therapie (bereits in der ersten Behandlungsnacht kommt es zu einer Normalisierung der Schlafstruktur)

2.4 Atherosklerose

2.4.1 Definition

Definition der WHO: „Atherosklerose ist eine variable Kombination von Veränderungen der Intima, bestehend aus einer herdförmigen Ansammlung von Fettsubstanzen, komplexen Kohlenhydraten, Blut und Blutbestandteilen, Bindegewebe und Kalziumablagerungen, verbunden mit Veränderungen der Arterienmedia“.

Neben der Koronaren Herzkrankheit (KHK) gehört die Atherosklerose zu den beiden häufigsten Todesursachen in Deutschland. Myokardinfarkte und Schlaganfälle sind dabei für den überwiegenden Anteil der Todesfälle verantwortlich. Die Zahl dieser Erkrankungen wird in Zukunft steigen, was v.a. auf Risikofaktoren wie die steigende Lebenserwartung und die tendenzielle Zunahme von Adipositas und Diabetes mellitus in der Bevölkerung zurückzuführen ist (Kreuzer J. 2003, Böcker W. et al. 2001).

Über viele Jahrzehnte wurde die Atherosklerose vor allem als eine Ablagerung von Lipiden in der Arterienwand angesehen. Erst in den letzten Jahren wurde ein neuer Ansatz zum Verständnis des Pathomechanismus der Atherosklerose und ihrer Komplikationen entwickelt. Demnach ist bei der Atherogenese nicht nur die Lipidablagerung entscheidend, sondern auch ein chronischer Entzündungsprozess in der atherosklerotischen Läsion.

Die Atherosklerose ist eine chronisch progrediente, in erster Linie fokale, aber auch diffuse Veränderung der Arterienwand, die von der Gefäßintima ausgeht. Kennzeichnend für die fortgeschrittene Atherosklerose ist die atheromatöse Läsion, die auch als *Atherom* oder *atherosklerotischer Plaque* bezeichnet wird. Die Bestandteile des Begriffs „Atherosklerose“ stammen aus dem Griechischen (athära = Grütze, skleros = hart). Der Begriff „Atherosklerose“ wurde erstmals von Marchand (Marchand F. 1904) in Leipzig definiert und bezeichnete ursprünglich den Zusammenhang von „fettiger Degeneration“ und herabgesetzter Elastizität einer Gefäßwand.

Die Atherosklerose ist eine systemische Erkrankung, die sich hämodynamisch wirksam in allen Organen des Körpers manifestieren kann. Am häufigsten sind

mit 47 % Veränderungen der hirnersorgenden Arterien, gefolgt von Verengungen der Koronargefäße (KHK) in 40 % der Fälle und der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) mit einem Anteil von 13 % (Kiesewetter H. et al. 1987).

2.4.2 Pathogenese

Neben der beschriebenen allgemeinen Kurzdefinition der Atherosklerose werden derzeit weitere pathogenetische Konzepte diskutiert, die ebenfalls in eine solche Definition einbezogen werden könnten: z.B. chronische Infekte, Autoimmunreaktionen, oxidativer Stress, Intimaverletzung mit Heilungsreaktion. Sehr wahrscheinlich hat die Atherosklerose eine multifaktorielle Genese. Neben den vielen verschiedenen Theorien zur Pathogenese soll hier zumindest kurz die „response to injury“-Hypothese erläutert werden (Ross R. 1993).

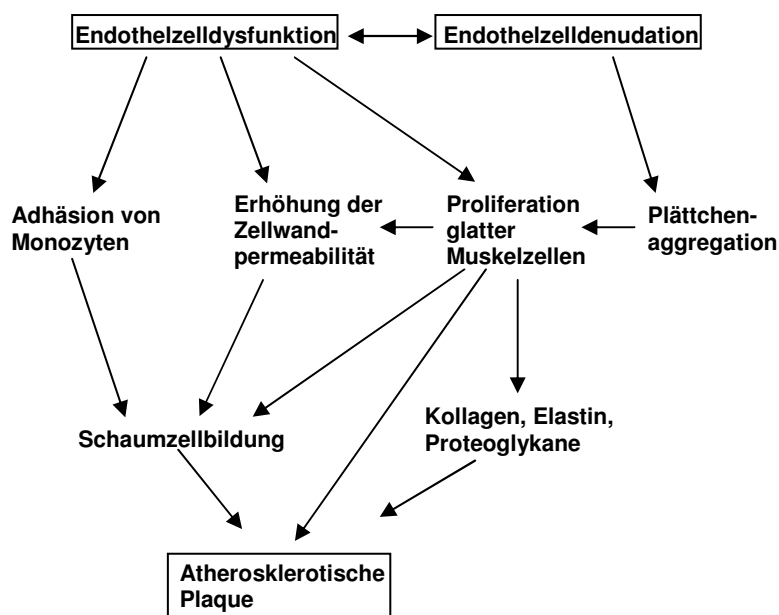


Abb. 2.4.2: „Response to injury“-Hypothese: Die Aktivierung oder Verletzung des Endothels initiiert den atherosklerotischen Prozess (nach Ross).

Eine endotheliale Dysfunktion steht am Anfang des Prozesses. Sie kann z. B. durch Bluthochdruck, Nikotin, Immunmechanismen, hämodynamische Faktoren und eine Hyperlipidämie verursacht werden. Durch die Störung der

Endothelfunktion kommt es zu einem Lipoproteineinstrom in die Intima, insbesondere von LDL, das beim Endotheldurchtritt oxidiert wird.

Durch Endotheldefekte und/oder endotheliale Expression von Adhäsionsmolekülen wird auch die Einwanderung von Monozyten in die Arterienintima gefördert.

Diese wandeln sich in der Intima zu Makrophagen um, die über LDL-Rezeptoren Cholesterin aufnehmen und so zu Schaumzellen werden.

Die Makrophagen sezernieren u.a. Interleukin-1 (IL-1 β) und den Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), die einerseits eine vermehrte Adhäsion der Leukozyten an den Endothelzellen auslösen, andererseits glatte Muskelzellen und Fibroblasten aktivieren.

Durch die Vermehrung der Schaumzellen wächst die atherosklerotische Plaque, Endothel und/oder Intima können dadurch zusätzlich mechanisch geschädigt werden. Hierdurch wird die Adhäsion von Thrombozyten gefördert, die einen besonderen Wachstumsfaktor, den PDGF (platelet derived growth factor) sezernieren. Dadurch werden die glatten Muskelzellen der Intima zu erhöhter Proliferation stimuliert. Sie wandeln sich sekretorisch um und bilden u.a. Kollagen, Elastin und Proteoglykane. Die Matrix kann sekundär verkalken, dadurch wächst die atherosklerotische Plaque.

Durch die Endotheldefekte mit Ablagerung von Fibrinplättchenthromben, welche wiederum die Einwanderung von Mediamyozyten fördern, und der zunehmenden Bildung von Verkalkungsherden entsteht schließlich das Vollbild der Atherosklerose.

2.4.3 Intima-Media-Dicke & Atherosklerotische Plaque

Die früheste morphologische Veränderung der Gefäßwand ist die Zunahme der Intima-Media-Dicke (IMT) an größeren Arterien, die von mehreren Untersuchern an verschiedenen Probanden und Patientenkollektiven untersucht wurde (Bots M.L. et al. 1998, Celermajer D.S. et al. 1997, Celermajer D.S. et al. 1998, Plavnik F.L. et al. 2000, Salonen J.T. et al. 1993).

Prädilektionsstellen atherosklerotisch bedingter Gefäßwandverdickungen finden sich an Gefäßverzweigungen und Gefäßabgängen, da es hier aus

hämodynamischen Gründen zu Wirbelbildungen im Blutfluss kommt, die die Entstehung von Ablagerungen und von Gefäßwanderrosionen begünstigen.

Das atherosklerotische Risiko wird bewertet anhand der Intima-Media-Dicke. Beim gesunden jungen Menschen liegt die IMT bis zum Alter von 30-40 Jahren im Bereich von 0,5 mm. Fabris et al. (1994) fanden heraus, dass die IMT kontinuierlich mit dem Alter zunimmt. Allgemein gilt ein Anstieg der IMT auf Werte über 0,8 mm als Hinweis für atherosklerotische Veränderungen der Gefäßwände und als Marker für kardiovaskuläre Morbidität. IMT-Werte über 1 mm sind stets als pathologisch zu betrachten (Rubba P. et al. 1994).

Diese Veränderungen beginnen im allgemeinen im Stratum endotheliale und greifen dann auf die Media über (Herold G. et al. 2003 und 1996). Die Zerstörung des elastischen, bei gleichzeitiger Zunahme des kollagenen Bindegewebes hat eine Einschränkung der Dehnbarkeit der Gefäße zur Folge (Blacher J. et al. 1999, Blacher J. et al. 1998).

In unabhängigen Studien wurde dem Alter (O`Leary D.H. et al. 1992, Markus R.A. et al. 1997) und der Arteriellen Hypertonie (Ferrara A. et al. 1994) ein starker Einfluss auf die IMT zugeschrieben. Darüber hinaus korreliert die IMT der Karotiden mit anderen Risikofaktoren, wie z.B. den Serumlipiden und dem Rauchen (Ludwig M. 1994, Pignoli P. et al. 1986, Tang et al. 2000). Auch die Hypercholesterinämie (Wendelhag I. et al. 1992) und der erhöhte BMI (Garipey J. et al. 1992) führen zu einer messbaren IMT-Zunahme und fördern den Prozess der atherosklerotischen Degeneration an den Gefäßwandstrukturen.

Als erste laborchemisch messbare Atherosklerose-Manifestation gilt die Endotheldysfunktion in Form einer verminderten Stickstoffmonoxid (NO-) Freisetzung mit der Folge einer verminderten Relaxationsfähigkeit der Gefäßmuskulatur (Celermajer D.S. et al. 1992). Damit verliert das Gefäß entscheidende anti-atherosklerotische Schutzmechanismen. Die NO-vermittelte Vasodilatation nimmt ab, Zelladhäsion und Thrombosierung werden begünstigt. Als Folge setzten sich Monozyten am Endothel fest, durchdringen es und wandern in die Intima ein. Erleichtert wird dieser Prozess durch eine gesteigerte Permeabilität des Endothels. In der Intima wandeln sich die Monozyten zu Makrophagen um, die durch Einlagerung von Lipiden, welche aus dem Blut in

der Gefäßwand akkumulieren, zu Schaumzellen werden. Diese wiederum setzen Zytokine frei, die die Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen induzieren. Auf diese Weise bildet sich allmählich ein atherosklerotischer Plaque (Schmidt F. et al. 2001).

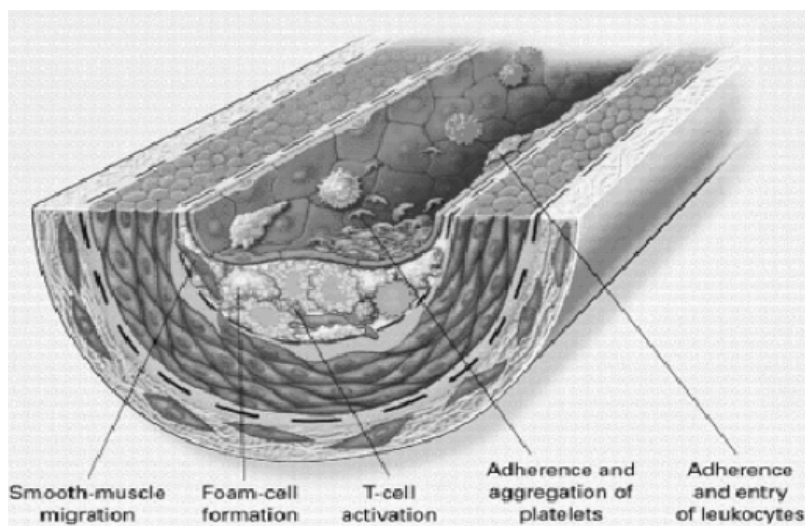


Abb. 2.4.3: Pathogenese der Atherosklerose-Entstehung / Spätstadium der Plaqueentstehung

(Ross, R. *Atherosclerosis – an inflammatory disease*. N. Engl. J. Med. 1999)

2.4.4 Risikofaktoren der Atherosklerose

Wegen ihrer häufigen klinischen Folgeerscheinungen kann die Atherosklerose nicht als physiologische Alterserscheinung gelten. Zahlreiche bekannte Faktoren beschleunigen die Entstehung und Progression atherosklerotischer Veränderungen. Wesentliche Erkenntnisse zu kardiovaskulären Risikofaktoren lieferte die Framingham-Studie, die 1948 in der amerikanischen Kleinstadt Framingham begann. Insgesamt wurden 5209 Männer und Frauen im Alter von 28-62 Jahren, die zu Beginn frei von kardiovaskulären Risikofaktoren waren, in diese Studie eingeschlossen (Mosterd A. et al. 1999). Die Teilnehmer wurden im Verlauf alle 2 Jahre klinisch untersucht.

Das Risiko der beschleunigten Atherogenese steigt, wenn mehrere Risikofaktoren zusammenkommen. Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht sowie familiär oder genetisch bedingte Vorerkrankungen sind von großer Bedeutung, vom Patienten jedoch nicht zu beeinflussen. Daher stellt die am weitesten

verbreitete Möglichkeit zur Prävention die Veränderung beeinflussbarer Risikofaktoren wie Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus Typ II und Nikotinabusus dar.

Herold G. et al. (2003) unterscheiden bezüglich der Risikofaktoren zwei große Gruppen:

1) Unbeeinflussbare Risikofaktoren

- familiäre Disposition (z.B. Infarkte in der Familienanamnese)
- Lebensalter
- männliches Geschlecht

2) Beeinflussbare Risikofaktoren

a) 1. Ordnung:

- Fettstoffwechselstörungen: Gesamtcholesterin und LDL- Cholesterin \uparrow , HDL-Cholesterin \downarrow , Triglyzeride \uparrow
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Metabolisches Syndrom: Stammfettsucht, Insulinresistenz und Hyperinsulinämie + assoziierte Erkrankungen
- Zigarettenrauchen (gleichzeitiges Einnehmen von Ovulationshemmern potenziert dieses Risiko)

b) 2. Ordnung:

- Lipoprotein (a) \uparrow
- Hyperfibrinogenämie (>300 mg/dl)
- Hyperhomocysteinämie (>12 $\mu\text{mol/l}$)
- Antiphospholipid-Ak
- genetisch bedingte t-PA-Defekte
- Bewegungsmangel
- psychosoziale Risikofaktoren: negativer Stress, niedriger sozialer Status u.a.

Tab. 2.4.4: Risikofaktoren der Atherosklerose

Sind zwei Risikofaktoren 1. Ordnung vorhanden, ist das Infarktisiko im Vergleich zu einer Normalperson vierfach erhöht, bei Vorliegen von drei Risikofaktoren 1. Ordnung besteht ein zehnfaches (!) Risiko (Herold G. et al. 2003).

2.4.5 Ultraschalldiagnostik der Atherosklerose

Die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen geht den klinischen Symptomen oft um viele Jahre voraus. Bereits seit dem Ende der 80er Jahre (Pignoli P. et al. 1986) ist die sonographische Bestimmung der IMT als prognostischer Marker für Atherosklerose bekannt. Hier hat sich besonders die Ultraschalldiagnostik der distalen A. carotis communis (ACC) bewährt. Die sonographische Untersuchung dieses Gefäßes bietet aufgrund der leichten Zugänglichkeit und Nicht-Invasivität eine ideale Methode für die Bestimmung der Intima-Media-Dicke, die vom Patienten gut toleriert wird.

Mit Hilfe des Ultraschalls kann man nicht nur die Arteria carotis communis (ACC) darstellen, sondern ebenfalls die Bifurkation mit ihrer Aufteilung in die Arteria carotis interna (ACI) und externa (ACE) und den weiteren Verlauf der beiden Gefäße.

Detaillierte Informationen zum Untersuchungsverfahren folgen im Kapitel 3.4.

Bei der Carotis-Sonographie gibt es verschiedene Ultraschallverfahren:

Die B-Mode-Ultraschall Methode ermöglicht die Darstellung der Gefäßwände der oberflächlichen Arterien. Es ist möglich Plaqueanlagerungen der Gefäße bereits ab 1 mm Größe zu erkennen.

- **A-Bild** bzw. **A-mode**: eindimensionale Darstellung der Echoreflexion durch Amplituden (amplitudenmodulierte Tiefenlokalisation).
- **B-Bild** bzw. **B-mode**: zweidimensionale Darstellung der Echoreflexion durch Graustufen (helligkeitsmodulierte Tiefenlokalisation).
- **M-Bild** bzw. **M-mode**: Dokumentation von bewegten Echostrukturen mit A- und B-mode.

Die Genauigkeit, Verlässlichkeit und Reliabilität des Ultraschalls erlaubt die Langzeitüberwachung asymptomatischer Patienten ohne Risiko und bietet somit eine gute Möglichkeit, das Fortschreiten einer atherosklerotischen Veränderung zu überwachen und zu protokollieren.

Erhöhte IMT-Messwerte der ACC lassen zudem Rückschlüsse auf das Stadium der Atherosklerose in anderen Gefäßregionen wie z.B. Aorta, Koronar- und Femoralarterin zu (Salonen J.T. et al. 1993, Grobbee D.E. et al. 1994).

2.4.6 Klinik der Atherosklerose

Die Atherosklerose verursacht in erster Linie folgende Erkrankungen (Kreuzer J. et al. 2003):

koronare Herzkrankheit (Angina pectoris, akutes Koronarsyndrom)
Hypertonie
chronische zerebrale Ischämie (vaskuläre Demenz)
akute zerebrale Ischämie (Schlaganfall)
chronische periphere arterielle Verschlusskrankheit (Claudicatio intermittens)
akutes peripheres Ischämiesyndrom
chronische viszerale arterielle Verschlusskrankheit (Angina abdominalis)
akutes viszerales Ischämiesyndrom (Mesenterialinfarkt)
chronische renale arterielle Verschlusskrankheit (Hypertonie, Niereninsuffizienz)
atherosklerotisches Aortenaneurysma, thrombogener Aortenbogen

Tab. 2.4.6: Manifestationsmöglichkeiten der Atherosklerose

Die Tabelle soll einen Eindruck über die vielfältigen Möglichkeiten der Atherosklerose-Manifestation im gesamten Organismus vermitteln. Der Prophylaxe von atherosklerotischen Veränderungen kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

3. Patienten und Methoden

3.1 Patienten

Die Studie umfasst eine Patientengruppe von 25 OSAS-Patienten (23♂, 2♀), welche innerhalb eines Zeitraumes von 21 Monaten (Oktober 2003 bis Juli 2005) aus dem Patientenkollektiv des interdisziplinären Schlaflabors der Klinik und Poliklinik für Neurologie am Universitätsklinikum Münster rekrutiert wurde. Das Alter der 25 Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung erstreckte sich von 32 – 75 Jahren.

Alle Patienten erhielten vor Beginn der Untersuchungen ausführliche Informationen über den Hintergrund und die Durchführung der Studie und wurden über die freiwillige Teilnahme aufgeklärt.

Einschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren:

- ein erstmals diagnostiziertes und bisher unbehandeltes OSAS
- ein AHI ≥ 10
- unauffällige Befunde in Anamnese und körperlicher Untersuchung

Ausgeschlossen von der Teilnahme an der Studie wurden folgende Patienten oder Umstände:

- bereits stattgehabte zerebrovaskuläre Ereignisse, wie z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall
- Vorliegen einer respiratorischen Global- oder Partialinsuffizienz
- Diabetes mellitus oder PAVK
- bekannte Erkrankungen an Lunge, Leber, Niere, ZNS und dem endokrinen System
- Drogen- und Alkoholabusus

Während der polysomnographische Diagnostik blieben die Patienten über 2 Nächte im Schlaflabor. Insgesamt führten ein ausführlicher standardisierter Schlaf-Fragebogen (siehe Anhang), die Anamnese- und Laborbefunde, sowie die Ergebnisse der Polysomnographie zur Auswahl der Patienten.

Im Einzelnen wurden von jedem Patienten folgende Daten erfaßt:

- Alter
- Geschlecht
- Datum der 1. IMT-Messung nach polysomnographischer Sicherung der Diagnose OSAS vor Therapie-Einleitung
- IMT / LDOT der rechten und linken ACC
- AHI vor Therapie-Einleitung
- Therapieform (nCPAP oder Rückenlageverhinderungsweste)
- AHI nach der ersten Nacht unter Therapie
- Atherosklerose-Risikofaktoren:
 - Nikotinabusus
 - arterielle Hypertonie (Def. nach WHO-Kriterien)
 - Labor: Cholesterin, Homocystein, Lp(a), HbA1c, BZTP
- Body-Mass-Index (BMI)
- Medikamentenanamnese
- Nachuntersuchung nach >6 Monaten unter Therapie:
 - Datum der 2. IMT-Messung
 - nCPAP-Compliance in %
 - IMT / LDOT der rechten und linken ACC
- Vergleich der IMT-Messungen aus Vor- und Nachuntersuchung

3.2 Vaskuläre Risikofaktoren

Wie bereits unter Gliederungspunkt 2.4.4 beschrieben, werden Risikofaktoren in beeinflussbare und unbeeinflussbare (z.B. Alter, Geschlecht) unterteilt. Die vaskulären Atherosklerose-Risikofaktoren (siehe Tab.2.4.4) gehören in der Regel zu den beeinflussbaren Risikofaktoren und wurden in unserem Patientenkollektiv gesondert betrachtet. Ein Diabetes mellitus lag bei keinem der 25 Probanden vor.

Die Hypertonie-Klassifikation erfolgte nach den WHO-Kriterien: Normotoniker weisen Blutdruckwerte von systolisch < 140 mmHg und diastolisch < 90 mmHg auf. Bei den sog. Borderlinern finden sich grenzwertige Blutdrücke von systolisch 140 - 159 mmHg und/oder diastolisch 90 - 94 mmHg. Probanden mit

systolischem Blutdruckwert ≥ 160 mmHg und diastolischem Wert ≥ 95 mmHg wurden als Hypertoniker eingestuft.

Zur Beurteilung des Raucherstatus wurden die Studienteilnehmer in Raucher und Nichtraucher eingeteilt. Die Definition Nichtraucher wurde bei einer Nikotinabstinenz von ≥ 2 Jahren vergeben.

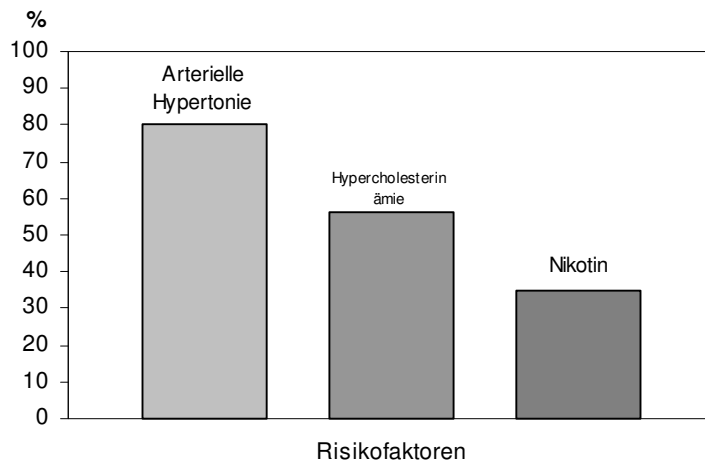


Abb. 3.2: Prozentuales Vorkommen der vaskulären Risikofaktoren

Auch die Adipositas ist als ein weiterer Risikofaktor zu nennen. Für die Erfassung von Übergewicht wurde der Körpermassen-Index (BMI) verwendet. Er ist der Quotient aus Körpergewicht in kg und Quadrat der Körpergröße in m:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht in Kilogramm}}{(\text{Körpergröße in Meter})^2}$$

Der BMI stellt einen Index für die Körperfettmasse dar. Für die Beurteilung von Über-, Normal- und Untergewicht wurde folgende Skalierung festgelegt:

- BMI < 20 Untergewicht
- BMI 20 - 24 Normalgewicht
- BMI 25 - 29 leichtes bis mäßiges Übergewicht
- BMI 30 - 39 deutliches Übergewicht
- BMI > 40 sehr starkes Übergewicht

Unter den 25 Probanden lag der durchschnittliche BMI bei $33,2 \pm 6,7$ Kg/m².

3.3 Diagnostik im Schlaflabor

Die Polysomnographie erfolgte, wie bereits unter Abschnitt 2.3.6.2 beschrieben, gemäß allgemeingültiger Kriterien (Penzel, T. et al. 1993, American Thoracic Society 1989, DGSM-Richtlinien).

Zur polysomnographischen Diagnostik verblieben die Patienten an zwei aufeinander folgenden Nächten im Schlaflabor. Die Ableitungen wurden mit dem stationärem Polysomnographiegerät BRAINLAB® (Fa. Schwarzer GmbH, Messgeräte für die Medizin, München, Deutschland) durchgeführt.

Die gesamte nächtliche Messung wurde durch die Mitarbeiter des Schlaflabors überwacht. Die Patienten hatten freie Wahl bezüglich Beginn und Ende der Bettruhe, eine Abweichung ihrer häuslichen Schlafgewohnheiten war nicht nötig. Die polysomnographischen Aufzeichnungen wurden in 30-Sekunden-Intervallen aufgezeichnet.

Der Großteil der Patienten wurde aus peripheren Kliniken und Praxen unter der Verdachtsdiagnose OSAS ins Schlaflabor eingewiesen. Konnte die Diagnose nach Auswertung der Erstpolysomnographie bestätigt werden, wurde in der darauffolgenden Nacht eine erneute Polysomnographie unter Therapie durchgeführt (Bestimmung des AHI unter erstmaliger Therapie).

Im Zeitraum zwischen diesen beiden Polysomnographien fand die standardisierte sonographische IMT-Messung der Aa. carotides communes statt.

3.4 IMT-Messung

Wie bereits unter Gliederungspunkt 2.4.3 beschrieben, sind frühe atherosklerotische Gefäßwandprozesse erkennbar an einer Zunahme der arteriellen Wanddicke. Um einen Effekt der Schlafapnoe-Therapie auf die IMT feststellen zu können, wurde diese bei jedem Probanden vor und unter der Therapie ermittelt. Die Ultraschalluntersuchungen der Erst- und Nachuntersuchung erfolgen nach einem standardisierten Schema mit einem Ultraschallgerät der Fa. ATL (HDI 5000) und einem 7,5 MHz-Linearschallkopf im B-Modus.

Zunächst erfolgt die Messung der extrakraniellen rechten Arteria carotis communis (ACC re.), danach in identischer Weise die Messung der linken ACC (ACC li.). Der Messbereich wurde festgelegt auf den Bereich 3 cm proximal der Bifurcatio carotis.

Voraussetzung für eine gute Messung ist der senkrechte Einfall der von der Sonde ausgesandten Ultraschallwellen zur Gefäßlängsachse, die sondenferne und sondennahe Wand der ACC stellen sich dabei als parallel verlaufende Linien dar.

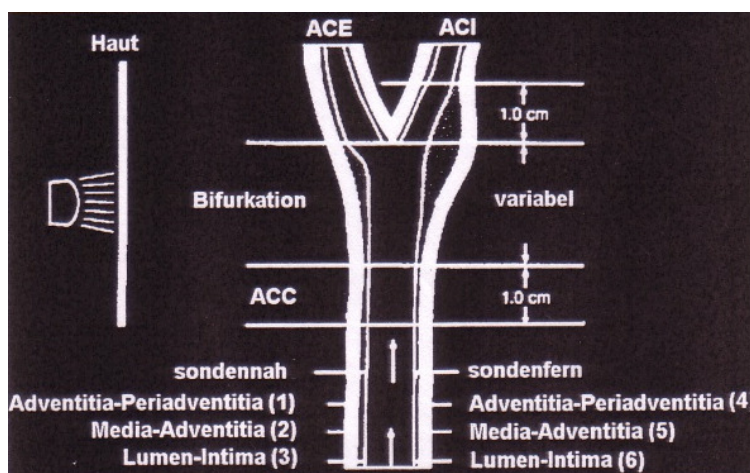


Abb. 3.4.a: Schematisches Vorgehen bei der Sonographie der Arteria carotis

Das Vorliegen eines geraden über 10 mm langen Gefäßabschnittes mit parallelen Wandkonturen war die Voraussetzung für die automatische IMT-Berechnung mit speziellen Computerprogrammen. Für die Messung wurde die höchste Zoom-Stufe (HD-Zoom) gewählt, damit die Impedanzunterschiede an den Gefäßgrenzflächen gut zur Darstellung kommen. Die eindeutige Differenzierbarkeit von Lumen, Intima, Media und Adventitia ist für die automatische Berechnung obligat.

Bei beiden ACC erfolgten an unterschiedlichen Stellen der sondenfernen Wand jeweils 3 Messungen, die mittels EKG-Triggenung (5 Systolen) als sog. Cineloop gespeichert wurden. Insgesamt wurden pro Patient 6 Cineloops (je 3x IMT re. und li.) für die automatische IMT-Berechnung auf den Computer übertragen. Unter Cineloop versteht man die Aufzeichnung einer raschen Abfolge multipler Einzelsequenzen (frames) einer Ultraschallaufnahme, quasi eine digitale Aufzeichnung des pulsierenden Gefäßes.

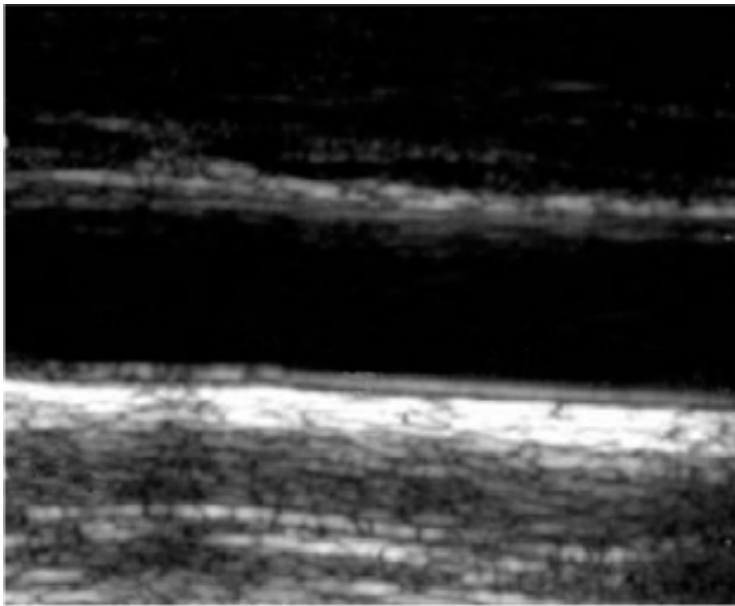
Zusätzlich erfolgte eine Dokumentation des Sonographiebefundes in Form eines Schwarz-Weiss-Ausdrucks und einer Aufnahme auf Videoband.

Die Auswertung der Cineloops erfolgte mit Hilfe des Softwareprogramms HDI-Lab der Fa. ATL (ATL/Philips Ultrasound, Bothell, WA, USA). Damit wurde eine Aufspaltung jeder einzelnen Aufnahme in etwa 300 Einzelsequenzen (frames) ermöglicht. Vorteil dieses Verfahrens ist das Fehlen von störenden Wandbewegungsartefakten und damit eine höhere Messgenauigkeit. Das Programm erlaubt eine Differenzierung der einzelnen Wandschichten eines Gefäßsegments und die automatische Berechnung der durchschnittlichen Wanddicke.

Die IMT wurde definiert als der Durchschnitt der maximalen Wanddicke und an der jeweils prominentesten Stelle des Gefäßabschnitts gemessen.

Plaques mussten im untersuchten Gefäßabschnitt ausgeschlossen werden. Die IMT wurde stets während der Diastole bestimmt. Frost D. et al. (1998) fanden eine negative Korrelation zwischen dem aktuellen Blutdruckwert und der IMT. Wegen der verlässlicheren Messung an der, während der Diastole etwas dickeren Gefäßwand, empfiehlt sich die IMT-Bestimmung daher zu diesem Zeitpunkt.

Laut Untersuchungen von A. Schmidt-Trucksäss et al. (2001) eignet sich die Anwendung elektronischer IMT-Messungen am besten für die sondenferne Wand (far wall) der A. carotis communis. Grundlage dieser Annahme war die Erkenntnis P. Pignolis, dass aus Gründen der Ultraschallphysik das Bild der sondennahen Arterienwand nicht mit dem tatsächlichen histologischen Befund übereinstimmt. Aufgrund der beim Ultraschall verstärkungsabhängigen Projektion von hellen Adventitiaechos in die Media und hellen Intimaechos in das Gefäßlumen, fehlen eindeutig definierte sonographische Grenzen und machen die adäquate IMT-Bestimmung unmöglich. Im Ultraschallbild der sondenfernen Arterienwand entspricht die dargestellte Gesamtdicke der histologischen IMT (Pignoli P. 1990).



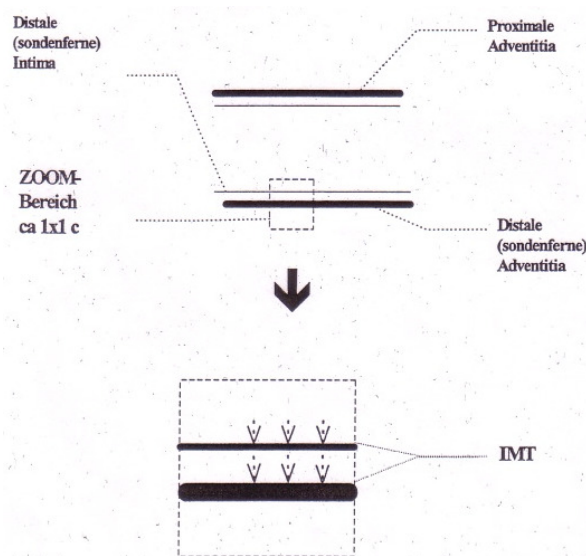
← sondennah

← sondenfern

Abb. 3.4.b: Sonographischer Längsschnitt einer A. carotis communis

In Abb.3.4.b stellt sich der sondennahe und sondenferne Intima-Media-Komplex als Doppelkontur dar. Man erkennt zwei parallel verlaufende echoreiche Linien, zwischen ihnen eine dunkle echoarme Linie.

Die erste innere echoreiche Linie der sondenfernen Wand wird durch die Reflexion von Ultraschallwellen an der Grenzfläche bzw. dem Impedanzsprung Gefäßlumen zu Intimaschicht hervorgerufen. Die zweite äußere echoreiche Linie entspricht der Grenzfläche der zwei Gewebeschichten Media und Adventitia (Ludwig M. 1994, Pignoli P. et al. 1986, Pignoli P. 1990).



**Abb. 3.4.c: Vorgehen bei der IMT-Ausmessung.
Schematische Darstellung des Aufnahme Fensters an der sondenfernen Adventitia, bzw. far wall.**

3.5 OSAS-Therapie

Die Daten der Erst-Polysomnographie wurden auf einen Computer übertragen und über ein Analysesystem im Schlaflabor automatisch ausgewertet. Anschließend erfolgte eine sorgfältige visuelle Kontrolle der Apnoen und Hypopnoen. Der anschließende Bericht beinhaltete die Gesamtzahl der nächtlichen Apnoen und Hypopnoen. Bezogen auf eine Stunde konnte so der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) berechnet werden.

Vom Vorliegen eines behandlungsbedürftigen OSAS wurde ausgegangen, wenn in der Erst-Polysomnographie ein AHI von mehr als 10/h ermittelt wurde.

Der durchschnittliche AHI unseres Studienkollektivs in der Erstpolysomnographie lag deutlich über diesem Wert (siehe Kapitel 4).

Bei 8 unserer 25 Studienpatienten zeigte der Polysomnographiebefund pathologische AHI-Werte während des Schlafens in Rückenlage. Hier wurde aufgrund eines lageabhängigen OSAS die Indikation zur Rückenlage-Verhinderungsweste gestellt, welche dem Patienten das Schlafen nur in Seitenlage ermöglicht.

Bei den anderen 17 OSAS-Patienten wurde bereits während der folgenden Nacht unter Ableitung der polysomnographischen Parameter die nCPAP-Therapie eingeleitet. Dabei erfolgte die nCPAP-Anpassung nach individuell erforderlichem Druckbedarf. Traten keine respiratorischen Ereignisse mehr auf, galt die primäre CPAP-Einstellung als gelungen.

3.6 Zusammenfassung des Studienablaufs

Nach umfassender Anamnese, klinischer Untersuchung und Laborkontrollen erfolgte in der ersten Nacht die diagnostische Polysomnographie im Schlaflabor des Universitätsklinikums Münster. Lautete die Diagnose OSAS, blieb der Patient eine weitere Nacht zur Therapieeinstellung im Schlaflabor. Im Zeitraum zwischen Diagnosestellung und Therapieeinleitung wurde die sonographische IMT-Bestimmung an den Carotiden nach einem standardisierten Schema durchgeführt. Die Ergebnisse der sonographischen Messung wurden auf

Videobänder aufgezeichnet, parallel fand die Übertragung der IMT-Messungen auf den Computer statt. Anschliessend erfolgte mit Hilfe einer speziellen Software (HDI-Lab) eine automatische Berechnung der IMT. Die Ergebnisse wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Microsoft Office Excel 2003® eingegeben.

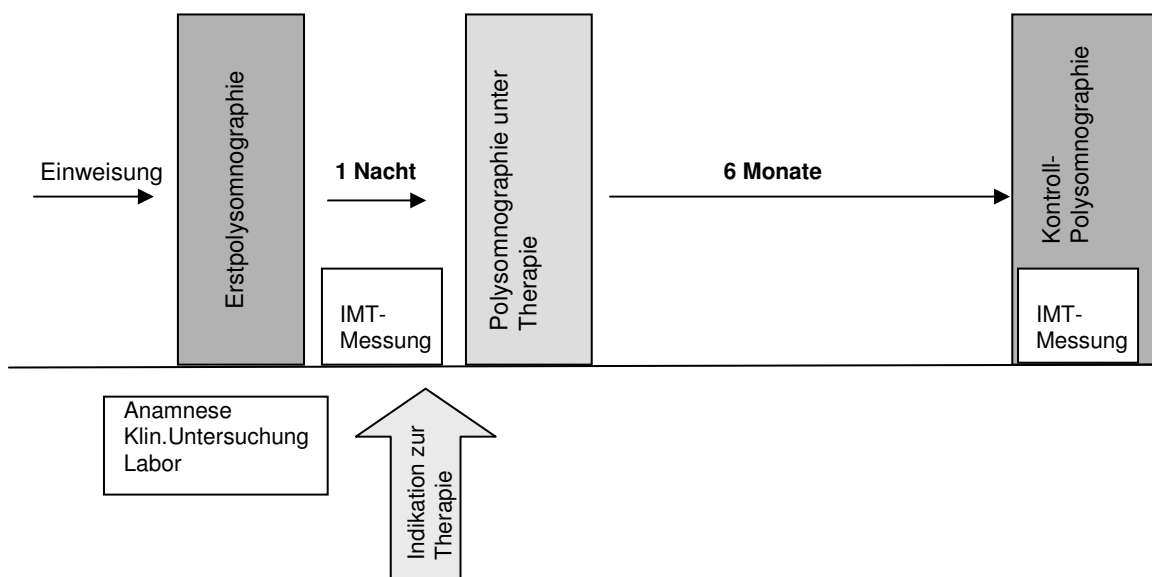


Abb. 3.6: Schema zum Untersuchungsablauf

Die Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten diente der Überprüfung des Gerätes und des Therapieerfolges. Ebenso konnte in diesem Rahmen die nächtliche Nutzungsdauer leicht am Gerät abgelesen und die Compliance des Patienten bestimmt werden. Neben der erneuten Polysomnographie wurde auch die IMT-Bestimmung in identischer Weise zur Erstuntersuchung durchgeführt.

Nach Abschluß der Untersuchungen erfolgte die Einteilung der OSAS-Patienten in 2 Gruppen: Patienten, bei denen es unter der 6 monatigen Therapie zu einer *Abnahme* der IMT kam, wurden der Gruppe 1 zugeteilt. Kam es unter Therapie zu *keiner Abnahme* der IMT, erfolgte die Zuteilung zu Gruppe 2.

Prä- und posttherapeutische IMT-Messwerte wurden mit Hilfe des t-Tests für verbundene Stichproben verglichen. Um Prädiktoren für einen Therapieerfolg zu identifizieren, wurden die Gruppen mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben verglichen.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mit STATISTICA® for Windows®. Als statistisch signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ angenommen.

4. Ergebnisse

Im Zeitraum zwischen Oktober 2003 und Juli 2005 wurde bei 38 Patienten während ihres stationären Aufenthalts im Schlaflabor ein behandlungsbedürftiges OSAS neu diagnostiziert. Nach Überprüfung der Teilnahmekriterien an dieser Studie (siehe 3.1) setzte sich das aktuelle Patientenkollektiv aus 23 Männern und 2 Frauen mit einem mittleren Alter von 53,6 (\pm 9,8) Jahren zusammen. Der Body-Mass-Index (BMI) lag im Mittel bei 33,2 (\pm 6,7) kg/m².

Zur Schlafapnoe-Therapie erhielten 8 Patienten eine Rückenlageverhinderungsweste, 17 Patienten eine Therapie mit nCPAP. Einen anschaulichen Eindruck hinsichtlich der Effektivität der Therapie vermittelt der Vergleich des AHI-Wertes in der Erst-Polysomnographie mit dem AHI-Wert unter Therapie. Bei einem durchschnittlichen Ausgangswert von 42,1 (\pm 28,6) kam es unter der Therapie zu einer Abnahme des AHI auf 5,1 (\pm 4,1) /h.

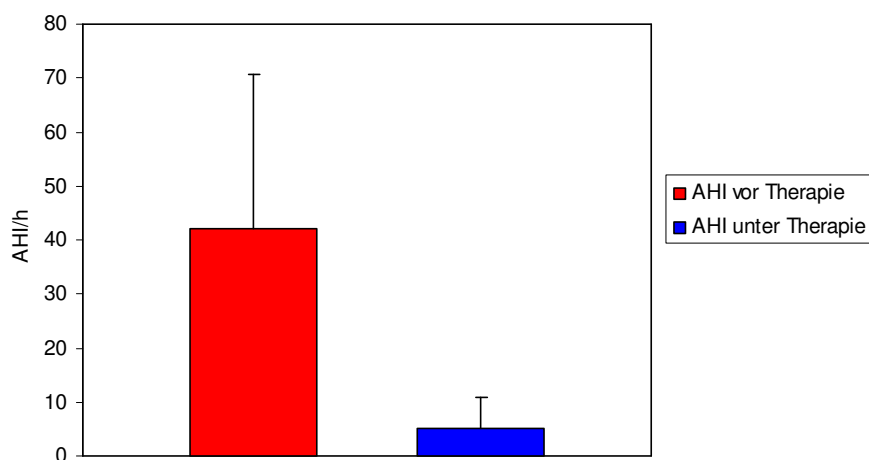


Abb. 4.1: Reduktion des AHI unter der Schlafapnoetherapie

Alle 25 Patienten hatten eine hohe Compliance in Bezug auf die Nutzung ihrer jeweiligen verordneten Therapiemaßnahme. Bei den 17 Patienten, die 6 Monate die nCPAP-Therapie angewandt hatten, konnte eine durchschnittliche Compliance von 85,71 % festgestellt werden, bei einer regelmäßigen Nutzungsdauer von etwa 5 Stunden pro Nacht. Anamnestisch konnte erhoben werden, dass jeder der 8 weiteren Patienten seine Rückenlageverhinderungsweste während der Nacht regelmäßig getragen hat.

Im Rahmen der Nachuntersuchung nach 6 Monaten erfolgte neben der Kontrollpolysomnographie eine erneute IMT-Messung in einem identischen Procedere zur Erstuntersuchung.

Die Intima-Media-Dicke der 25 OSAS-Patienten betrug vor Einleitung einer Therapie durchschnittlich 0,70 (\pm 0,09) mm, nach Abschluss der Untersuchungen 0,66 (\pm 0,08) mm. Nach Berechnung und Vergleich des prätherapeutischen IMT-Messwertes (IMT_{vor}) und des IMT-Messwertes zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten (IMT_{nach}), zeigte sich eine signifikante Reduktion ($p < 0,05$) der IMT-Meßwerte unter der Schlafapnoe-Therapie.

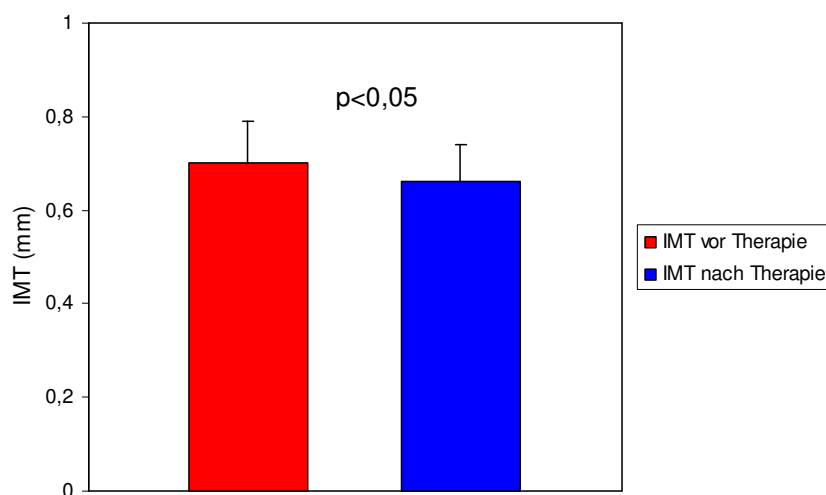


Abb. 4.2: IMT vor und unter der Therapie

Um Prädiktoren für einen Effekt der OSAS-Therapie zu identifizieren, wurden die 25 Patienten anschliessend in 2 Gruppen eingeteilt:

- 16 Patienten, bei denen sich im Vergleich zur Erstuntersuchung eine Abnahme der IMT unter der 6-monatigen Therapie verzeichnen ließ, wurden der **Gruppe 1** zugeteilt.
- 9 Patienten, bei denen sich im Vergleich zur Erstuntersuchung keine Abnahme der IMT unter der 6-monatigen Therapie verzeichnen ließ, wurden der **Gruppe 2** zugeteilt.

Bei den Patienten, die von der Schlafapnoetherapie profitierten, lag die prätherapeutische IMT bei $0,71 (\pm 0,1)$ mm. Unter der 6 monatigen Therapie kam es zu einer Abnahme der IMT auf $0,62 (\pm 0,07)$ mm. In Gruppe 2 nahm die IMT in diesem Zeitraum von $0,67 (\pm 0,05)$ mm auf $0,72 (\pm 0,06)$ mm zu ($p < 0,01$).

Die folgende Darstellung soll den unterschiedlichen Therapieeffekt auf die IMT in beiden Patientengruppen graphisch verdeutlichen:

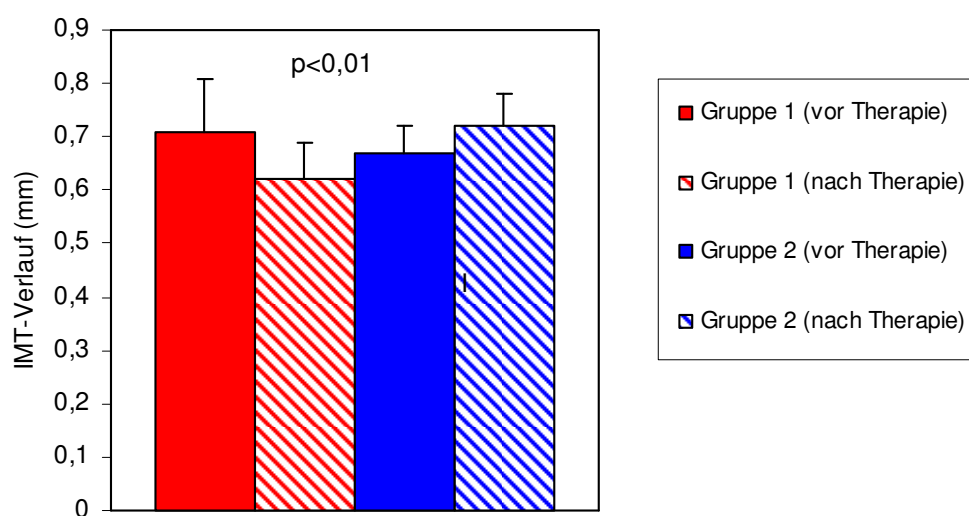


Abb. 4.3: IMT-Vergleich beider Gruppen vor und unter der Schlafapnoetherapie

Die mittlere IMT der 16 Patienten aus Gruppe 1 (64 % des Gesamtkollektivs) hatte damit unter der Schlafapnoe-Therapie um $0,09 (\pm 0,07)$ mm abgenommen.

In Gruppe 2 lag der durchschnittliche Differenzwert der beiden IMT-Messungen bei $0,05 (\pm 0,04)$ mm.

Die 9 Patienten der Gruppe 2 waren mit 55,3 (\pm 10,5) Jahren durchschnittlich etwas älter als die 16 Patienten der Gruppe 1 mit 52,6 (\pm 8,8) Jahren. Dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (siehe Abb. 4.5).

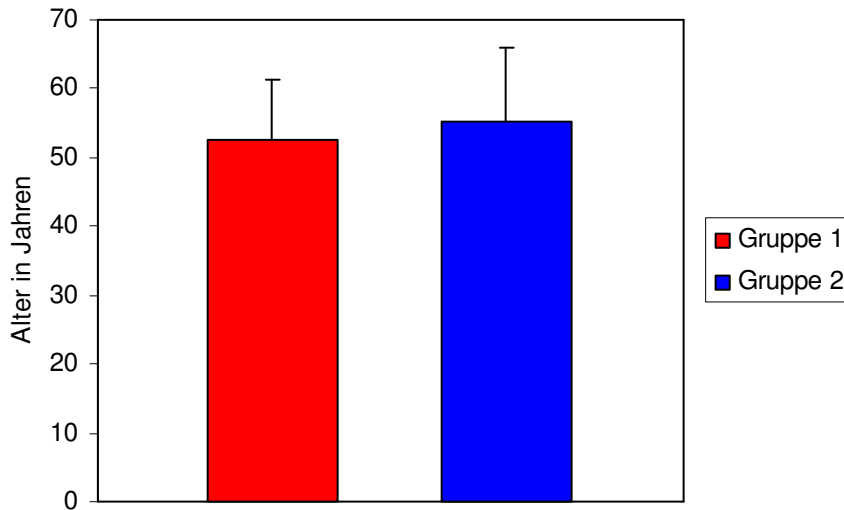


Abb. 4.4: Altersunterschied der beiden Patientengruppen

In Gruppe 1 lag der durchschnittliche BMI mit 31,2 (\pm 7,2) kg/m² höher als in Gruppe 2 mit 27,2 (\pm 5,6) kg/m². Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde jedoch nicht erreicht.

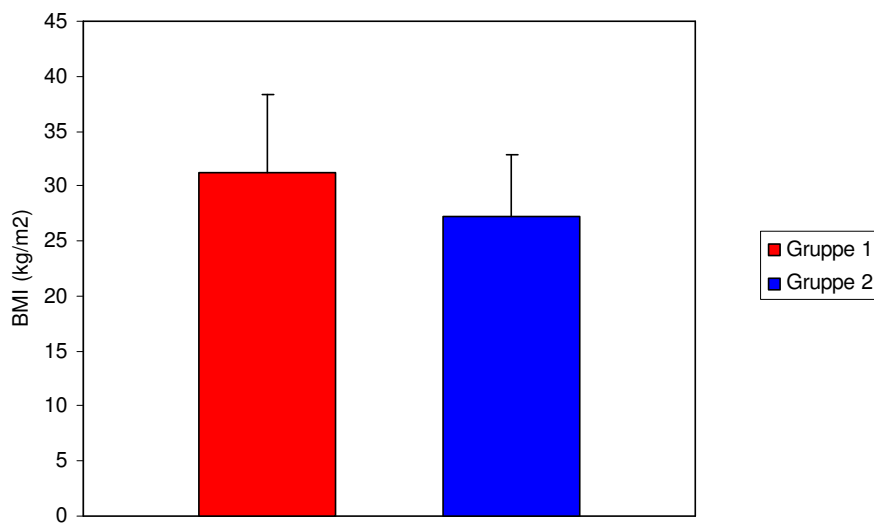


Abb. 4.5: BMI-Unterschiede der beiden Patientengruppen

Nach der Erstpolysomnographie lag der durchschnittliche AHI in Gruppe 1 bei 44,9 (\pm 32,7) pro Stunde, in Gruppe 2 mit 37,1 (\pm 20,1) pro Stunde vergleichsweise tiefer. Der Unterschied war nicht signifikant.

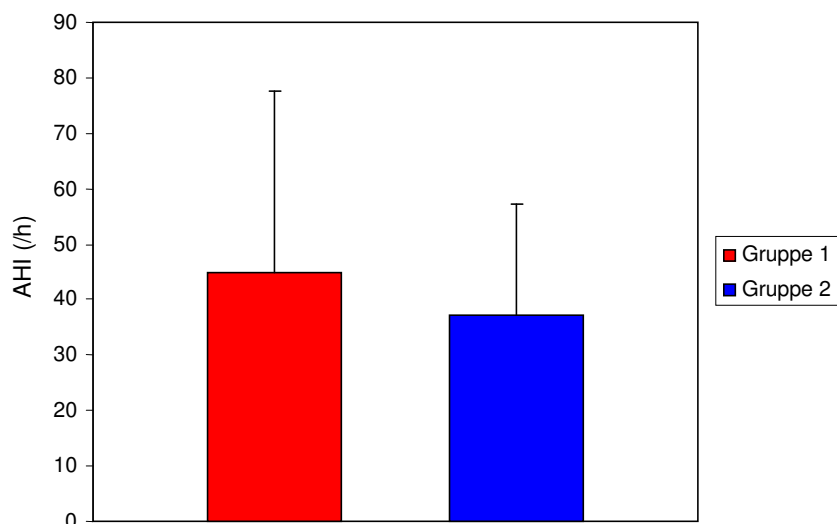


Abb. 4.6: AHI-Unterschiede der beiden Patientengruppen vor Therapiebeginn

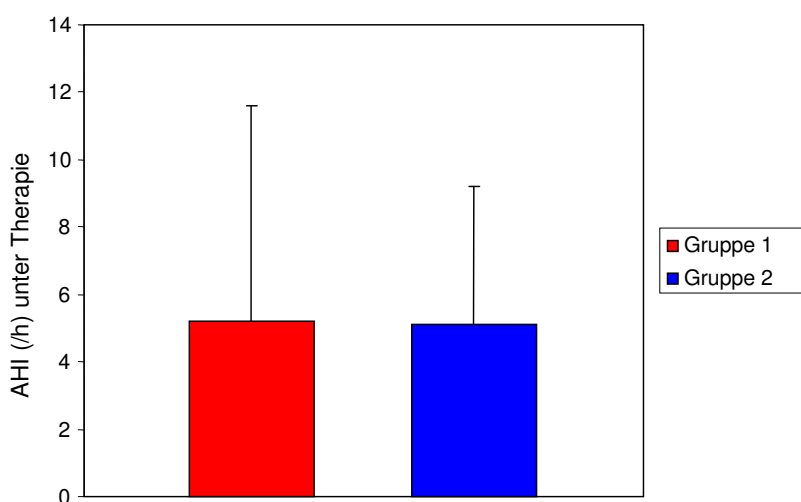


Abb. 4.7: AHI-Unterschiede der beiden Patientengruppen unter Therapie

Bei allen 25 Patienten kam es unter Therapie zu einer Normalisierung des AHI. Die AHI_{TH} -Werte in der Kontrollpolysomnographie lagen in Gruppe 1 durchschnittlich bei 5,2 (\pm 6,4) pro Stunde, in Gruppe 2 bei 5,1 (\pm 4,1) pro Stunde. Einen signifikanten Einfluss auf die IMT scheint dieser Parameter jedoch nicht zu haben.

Unter den 25 Studienteilnehmern befanden sich 20 Patienten mit Arterieller Hypertonie (80%) und 5 Patienten mit normotonen Blutdruckwerten. Von den 20 Hypertonikern wurden 14 Patienten der Gruppe 1 und 6 Patienten der Gruppe 2 zugeordnet. Somit lag der Anteil an Hypertonikern mit 87,5% in Gruppe 1 höher als 66,6% in Gruppe 2. Dieser Unterschied verfehlte jedoch das Signifikanzniveau ($p=0,23$).

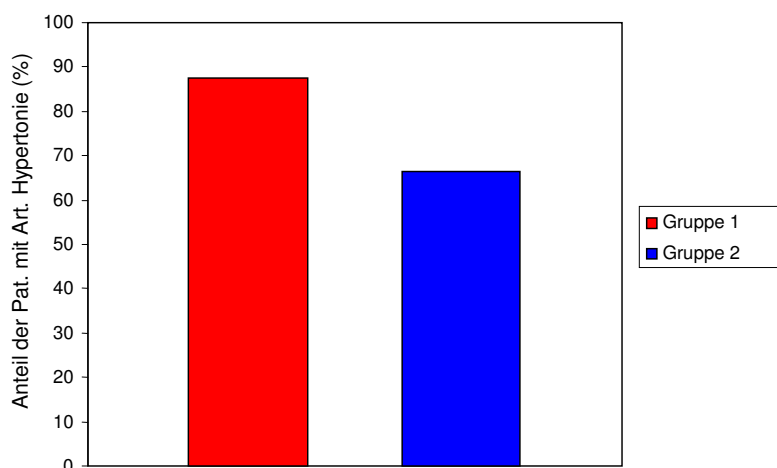


Abb. 4.8: Anteil der Patienten mit Arterieller Hypertonie

Bei 14 (56%) der 25 Studienteilnehmer zeigte sich im Laborbefund eine Hypercholesterinämie. Von den 16 Patienten mit einer IMT-Regression unter Therapie lag bei 8 Patienten (50%) eine Hypercholesterinämie vor. In Gruppe 2 war dies bei 6 Patienten der 9 Patienten (66,6%) der Fall. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

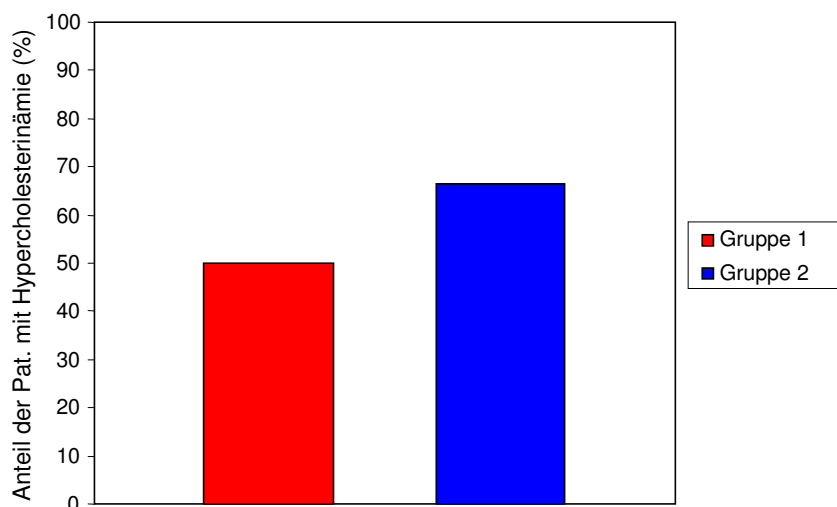


Abb. 4.9: Anteil der Patienten mit Hypercholesterinämie

Der Anteil der Raucher im gesamten Patientenkollektiv (N=25) betrug 36%. Die weitere Analyse ergab, dass 6 Raucher (37,5%) der Gruppe 1 und 3 Raucher der Gruppe 2 (33,3%) zuzuordnen waren.

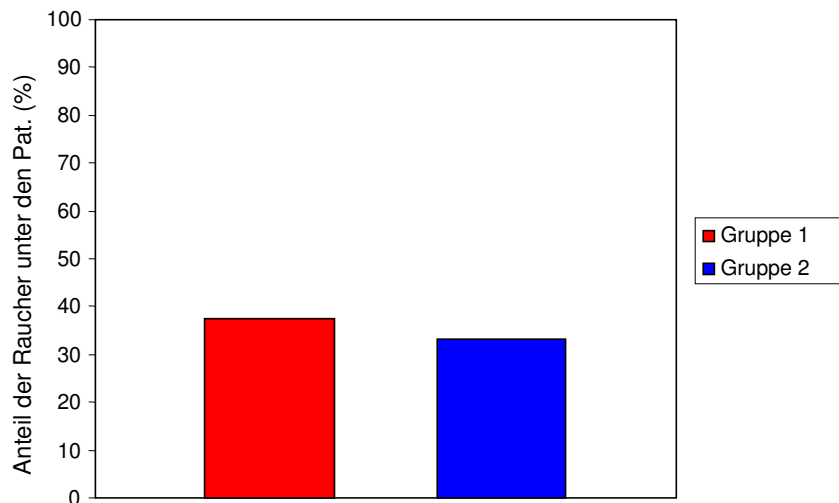


Abb. 4.10: Anteil der Raucher im Studienkollektiv

Zusammenfassend wiesen die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer klinischen und demographischen Parameter keine wesentlichen Unterschiede auf.

Lediglich die Arterielle Hypertonie war in der Patientengruppe 1 um 20,9% häufiger vertreten als in Gruppe 2. Dieser Unterschied erreichte jedoch das Signifikanzniveau nicht.

5. Diskussion

5.1 OSAS & Atherosklerose: Assoziationsstudien

Die Erkenntnis, dass bei OSAS-Patienten vergleichbar höhere IMT-Werte als bei einer gesunden Kontrollgruppe vorliegen, wurde erstmalig durch die Studie von Silvestrini M. et al. (2002) beschrieben. Im Vergleich von 23 männlichen OSAS-Patienten (AHI>30) mit einer gesunden Kontrollgruppe ergaben die ultrasonographischen B-Mode-Messungen signifikant höhere IMT-Werte bei den OSAS-Patienten (1,429 ($\pm 0,34$) versus 0,976 ($\pm 0,17$) mm). Zusammenfassend führte dieses Ergebnis dazu, das OSAS als einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung zerebrovaskulärer Krankheiten zu identifizieren.

Auch Kaynak et al. (Kaynak D. et al. 2003) beschreiben in ihrer Studie die erhöhte Prädisposition der OSAS-Patienten für atherosklerotische Degeneration an den Karotis-Arterien. Die Einteilung des Studienkollektivs (N=114) nach verschiedenen schlafbedingten Atemstörungen in drei Gruppen ergab bei den OSAS-Patienten signifikant höhere IMT-Werte als bei den habituell schnarchenden Patienten (1,91 ($\pm 0,39$) versus 1,37 ($\pm 0,46$) mm).

Die sonographische Untersuchung der IMT mit hochauflösenden Ultraschallsonden stellt eine gängige und vom Patienten meist gut tolerierte Methode für die Evaluation von frühen Atherosklerosestadien dar. Das Ausmaß der Atherosklerose an den Karotiden kann als Marker einer subklinischen generalisierten Atherosklerose angesehen werden.

Erhöhte IMT-Werte sind assoziiert mit einem erhöhten zerebro- und kardiovaskulären Risiko. So beschrieben Craven T.E. et al. 1999 einen Zusammenhang zwischen arteriosklerotisch veränderten Carotiden und Koronarsklerose. Sie ermittelten bei 343 Patienten mit KHK und 167 gesunden Patienten die Risikofaktoren und bestimmten ultrasonographisch das Ausmaß der Atherosklerose der Arteria carotis communis. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass bei Patienten ab dem 50. Lebensjahr das Ausmaß der Karotisatherosklerose eng mit dem Risiko einer KHK korreliert und die ultrasonographische IMT-Messung damit als Indikator für die Entdeckung einer KHK dienen könne. Dass eine signifikante Assoziation zwischen dem Ausmaß

der IMT und dem Schlaganfallrisiko besteht, wurde im Jahr 2000 von Touboul P.-J. et al. veröffentlicht. In dieser Studie wurde bei 470 Patienten nach einem stattgehabten Schlaganfall und 463 Kontrollpersonen die IMT ultrasonographisch bestimmt. Die IMT-Meßwerte der Schlaganfall-Patienten waren signifikant höher (0.797 ± 0.006 mm) als die der Kontrollpersonen (0.735 ± 0.006 mm; $P < 0.0001$). Einen ähnlichen Zusammenhang fanden auch O'Leary D.H. et al. 1999 im Rahmen der Cardiovascular Health Study (CHS). Diese prospektive Multicenterstudie wurde in den USA mit 5858 randomisiert ausgewählten Personen (≥ 65 Jahre) durchgeführt, bei denen sonographisch die IMT an den Karotiden bestimmt wurde. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der IMT und dem Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen.

5.2 OSAS & Atherosklerose: Pathophysiologie

Die sonographische Bestimmung der Intima-Media-Dicke an den Karotis-Arterien ist eine wissenschaftlich akzeptierte und gut reproduzierbare Methode für die Evaluierung von atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen. Beim älteren Menschen wird eine IMT von 0,7 bis 0,8 mm als physiologisch angesehen (Ludwig M. und Stumpe K.O. 1994). Ein Anstieg der IMT auf Werte $>0,8$ mm gilt demnach als Hinweis auf atherosklerotische Veränderungen und als Marker für die kardio- und zerebrovaskuläre Morbidität.

Die genaue Ursache für den Zusammenhang von OSAS und Atherosklerose ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Verschiedene Arbeitsgruppen haben sich mit dieser Kausalität auseinandergesetzt und Erklärungsversuche erarbeitet.

Experimentelle Studien haben einen direkten Zusammenhang zwischen den nächtlichen Sauerstoff-Entsättigungen und degenerativen Veränderungen in der Arterienwand nachweisen können (Gainer J.L. 1987). Das vaskuläre Mikromilieu bei OSAS-Patienten ist gegenüber dem von Gesunden verändert.

Die endotheliale Dysfunktion gilt als Vor- bzw. Frühstadium der Atherosklerose. Grundlage dieser endothelialen Dysfunktion bei der obstruktiven Schlafapnoe ist vermutlich ein erhöhter oxidativer Stress mit reduzierter Bioverfügbarkeit des vom Endothel produzierten Faktors Stickstoffmonoxid (NO). Dieses Molekül ist

für die Modulation und Regulation der Thrombozytenadhäsion und –aggregation, sowie für das Wachstum von glatten Muskelzellen, der Adhäsion und Infiltration von Leukozyten und Monozyten am Endothel verantwortlich. Dem Endothel-Faktor NO werden unter anderem antithrombotische und antiatherosklerotische Eigenschaften zugeschrieben.

Schulz R. (2005) beobachtete in einer experimentellen Studie, dass es bei Leukozyten von OSAS-Patienten in vitro zu einer vermehrten Freisetzung von freien Sauerstoffradikalen kommt. Dadurch wird die Bioverfügbarkeit des NO herabgesetzt, was sich durch verminderte NO-Plasmaspiegel nachweisen läßt. Ebenso zeigten Messungen der flussmedierten Vasodilatation (FMD) an der A. brachialis, dass unbehandelte OSAS-Patienten eine Einschränkung ihrer endothel-abhängigen Vasodilatation bedingt durch den Mangel an NO und anderen endothelialen Faktoren aufweisen (Schulz R. et al. 2006).

Neben diesen humoralen Faktoren wirken sich noch weitere Komponenten der obstruktiven Schlafapnoe-Erkrankung pathophysiologisch auf den Gesamtorganismus aus.

Mechanische Beeinträchtigungen werden v.a. während der nächtlichen Apnoe-Hypopnoe-Phasen durch die intrathorakalen Druckschwankungen erzeugt. Auch die neurale Komponente, v.a. hervorgerufen durch die Arousal-bedingte Sympathikus-Aktivierung, ist bei Schlafapnoe-Patienten in pathologischer Weise verändert. Die gesteigerte Sympathikusaktivität ist auf die Atemanstrengung infolge der Obstruktion zurückzuführen und erreicht ihr Maximum am Ende der Apnoe (Somers V.K. et al. 1995). Erhöhte Werte der Urin- und Plasmakatecholamine, sowie veränderte Befunde in der N. peroneus-Neurographie liefern Beweise für die Anhebung der sympathischen Nervenaktivität. Durch die Sympathikusaktivierung führt die konsekutiv gesteigerte Vasokonstriktion zu der Entwicklung einer Arteriellen Hypertonie, welche beim OSAS nachweislich eine hohe Prävalenz hat (Young T. et al. 1997).

Letztendlich wird die durch den oxidativen Stress bedingte Störung des vakuären Mikromilieus für die Entstehung der endothelialen Dysfunktion verantwortlich gemacht – unabhängig davon, durch welchen Mechanismus diese zustande kommt. Zusammenfassend betrachtet ist die endotheliale Dysfunktion die Summe eines multifaktoriellen Geschehens und potenziert sich mit der

Anzahl der zusätzlich vorhandenen Atherosklerose-Risikofaktoren. Hier gelten neben der familiären Disposition auch das Alter und Geschlecht als unbeeinflussbare Risikofaktoren, während z.B. Diabetes mellitus, Arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie als beeinflussbare Risikofaktoren bekannt sind.

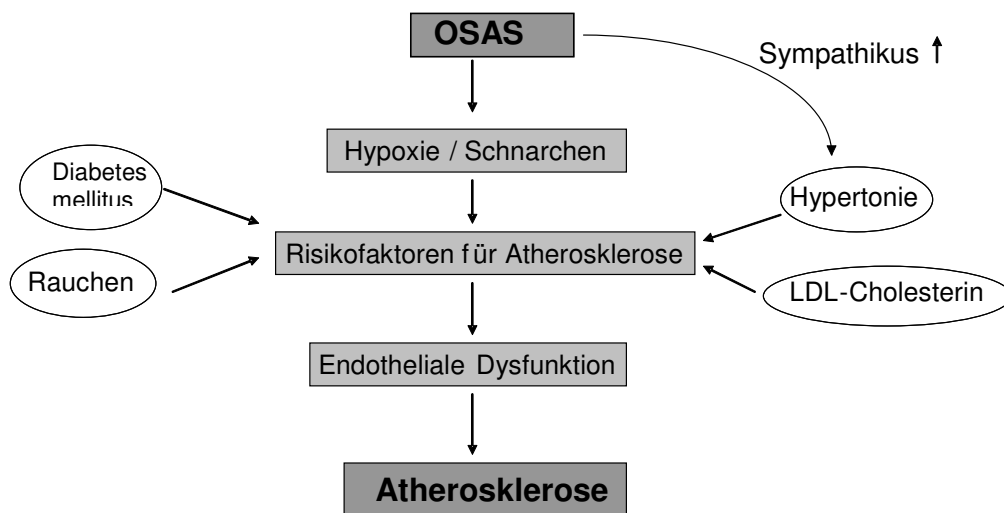


Abb. 5.2: Assoziation von OSAS und Atherosklerose

5.3 Eigene Ergebnisse & Interpretation

Das Ziel dieser Pilotstudie war es, anhand von standardisierten Messungen den Einfluß der Schlafapnoe-Therapie auf die IMT von OSAS-Patienten zu untersuchen.

Unter der Therapie kam es zu einer Normalisierung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI/h): von einem durchschnittlichen pathologischen Ausgangswert von 42,1 (\pm 28,6) auf 5,1 (\pm 5,6). Bereits 1995 wiesen Orth M. et al. diesen Effekt an OSAS-Patienten unter nCPAP-Therapie nach.

Insgesamt waren die IMT-Werte nach 6 Monaten OSAS-Therapie signifikant niedriger als die prätherapeutisch bestimmten Werte: 0,70 (\pm 0,09) mm versus 0,66 (\pm 0,08) mm.

Um Prädiktoren für einen Erfolg der Schlafapnoe-Therapie zu identifizieren, wurden im nächsten Schritt Patienten mit IMT-Reduktion mit solchen ohne Verkleinerung der IMT verglichen. Es fanden sich keine Unterschiede hinsichtlich der demographischen Variablen und der erfassten vaskulären Risikofaktoren. Allerdings war die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Gruppe mit IMT-Reduktion mit 87,5% tendenziell höher als in der zweiten Gruppe mit 66,6%.

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass die Behandlung des OSAS zu einer IMT-Reduktion führt und somit möglicherweise als vaskuläre Protektion anzusehen ist. Der genaue Wirkmechanismus ist jedoch unklar. Allerdings lassen die Ergebnisse vermuten, dass die durch die OSAS-Therapie mitbedingte Behandlung der, in dieser Patientengruppe hochprävalenten arteriellen Hypertonie, ein wesentlicher Baustein des pathophysiologischen Kausal-Zusammenhangs ist.

Die arterielle Hypertonie ist als eine wichtige Langzeitkomplikation des OSAS bekannt (Peppard P.E. et al. 2000). Bereits 1985 (Fletcher et al.) konnte in Langzeitstudien nachgewiesen werden, dass durch die nächtlichen Apnoen bei OSAS-Patienten die Entwicklung einer systemischen arteriellen Hypertonie begünstigt wird. Young et al. fanden eine Korrelation zwischen der Höhe des AHI und der Höhe des Blutdrucks.

Bei einem AHI \geq 40/h ist das relative Risiko einer arteriellen Hypertonie auch nach Korrektur anderer Risikofaktoren 4,15-fach erhöht. Vor allem jüngere

Patienten (<50 Jahre) sind gefährdet (Grote L. 1999). Verglichen mit einem AHI von 0 ist die Wahrscheinlichkeit, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, nach vier Jahren bei einem AHI bis zu 5/h 1,42-fach, bei einem AHI bis 15/h 2,02-fach und bei einem AHI >15/h 2,89-fach erhöht (Peppard P.E. et al. 2000). Das bedeutet, je schwerer das OSAS bei einem Patienten ausgeprägt ist, desto höher ist sein Risiko für die Entwicklung einer manifesten arteriellen Hypertonie. Dieser Zusammenhang wurde durch zahlreiche weitere unabhängige Studien gesichert. Davies et al. (2000) wiesen nach, dass der diastolische mittlere Blutdruck bei Schlafapnoepatienten tagsüber um 4,6 mmHg und nachts um 7,2 mmHg höher lag als bei Kontrollpersonen. Der systolische mittlere Druck war in der Nacht vergleichsweise um 9,2 mmHg erhöht. Vor allem die nächtlichen Apnoen werden als pathophysiologisches Korrelat für den Blutdruckanstieg gesehen (Shepard J.W. 1992).

Weiterhin konnte nachgewiesen werden, dass eine adäquate OSAS-Therapie den arteriellen Blutdruck wieder zu senken vermag (Ohayon M.M. 1997). Den verantwortlichen Mechanismus vermutet man durch Beeinflussung des erhöhten Sympathikotonus. Durch die CPAP-Therapie werden die Hypoxien und Arousals vermindert und der Sympathikotonus gesenkt (Hedner J. et al. 1995).

In einer experimentellen Studie von Duchna H.-W. et al. (2001) wurde der direkte Effekt der CPAP-Therapie auf die Gefäßwandstrukturen untersucht, in diesem Fall an den Handvenen. Die Arbeitsgruppe konnte eine Verbesserung der Endothelzellfunktion nach Gabe des endothelabhängigen Vasodilators Bradykinin nach mindestens zweimonatiger Behandlung mit nCPAP nachweisen. Der Schlüssel zum Verständnis dieses Zusammenhangs liege in den Endothelzellen, welche sich u. a. in den Gefäßwänden befinden und die Gefäßweite steuern. Es konnte gezeigt werden, dass die endotheliale Vasodilatation, die bei OSAS-Patienten aufgrund einer endothelialen Dysfunktion vermindert ist, unter CPAP reversibel ist. Ursächlich werden mechanische Kräfte oder sog. freie Radikale vermutet, die sich durch die nächtliche Hypoxämien in den Gefäßen bilden und die Endothelzellen schädigen. Duchna H.-W. et al. (2001) wiesen nach, dass die bei OSAS-Patienten vermindert dehnbaren Gefäße unter Vermeidung der nächtlichen Hypoxämien durch die nasale Überdruckbeatmung ihre alte Elastizität

zurückgewinnen können. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Kato et al. (2000) in ihrer Studie „Impairment of endothelium-dependent vasodilatation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnoea“.

5.4 IMT-Senkung durch Pharmakotherapie

Die Kenntnis über die Korrelation der Intima-Media-Dicke mit dem atherosklerotischen Risiko lieferte den Anstoß zu Versuchen, diesen Parameter therapeutisch zu beeinflussen. Eine Medikamentengruppe, bei der in verschiedenen unabhängigen Studien eine IMT-Regression beschrieben wurde, sind die Statine. Zum Beispiel wiesen de Groot et al. (1998) im Rahmen der REGRESS-Studie (Regression Growth Evaluation Statin Study) an 885 männlichen Probanden mit normalen oder moderat erhöhten Cholesterinwerten eine IMT-Abnahme unter Pravastatin-Gabe nach. Die sonographisch ermittelte durchschnittliche IMT von A. femoralis und A. carotis war nach Pravastatintherapie im Vergleich zur Placebogruppe signifikant herabgesetzt und reduziert damit das atherosklerotische Risiko. Eine aktuellere Studie ist die Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP)-Studie (2003). Untersucht wurde der Nutzen einer aggressiven LDL-Cholesterinsenkung mit 80 mg Atorvastatin über 2 Jahre anhand der IMT-Bestimmung der A. femoralis. Nach Senkung des LDL-Cholesterins um 51 % kam es bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie nach einem Jahr zu einer Abnahme der IMT um 0,027 mm, nach 2 Jahren um 0,031 mm. In der Simvastatin-Gruppe kam es mit einer LDL-Senkung um 41 % bei 40 mg/Tag jedoch lediglich zu einer Verlangsamung der IMT-Zunahme der Femoralarterie. Im Rahmen der einjährigen prospektiven ARBITER-Studie (Taylor J. A. et al. 2002) erhielten die Studienteilnehmer nach Randomisierung in zwei Gruppen jeweils die zugelassene Maximaldosis Atorvastatin (80 mg/Tag) oder Pravastatin (40 mg/Tag). Ziel der Untersuchung war zu prüfen, inwieweit eine intensive Lipidsenkung mit Atorvastatin im Vergleich zu einer moderaten mit Pravastatin die Progression atherosklerotischer Gefäßveränderungen an den Halsarterien beeinflusst. Die mittlere IMT verringerte sich bis zum Studienende in der Atorvastatin-Gruppe kontinuierlich und deutlich um 0,034 mm von

anfänglich 0,625 mm auf 0,591 mm. In der Pravastatin-Gruppe blieb sie mit einer Zunahme um 0,025 mm von anfänglich 0,615 mm auf 0,640 mm nahezu unverändert. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war mit $p=0,030$ statistisch signifikant. Eine Regression der Intima-Media-Dicke wurde bei 37 von 68 Patienten mit Atorvastatin (54,5%) und bei 27 von 70 Patienten mit Pravastatin (38,6%) festgestellt.

Eine weitere Möglichkeit, durch eine adäquate Therapie eine Progressionsverlangsamung oder sogar Regression der Intima-Media-Dicke an den Karotis-Arterien zu erreichen, konnte bei verschiedenen blutdrucksenkenden Medikamenten beobachtet werden. Hier sind z.B. die Betarezeptorenblocker Metoprolol und Atenolol, der ACE-Hemmer Enalapril oder der Kalziumantagonist Amlodipin zu nennen.

In einer Studie von Lonn E. M. et. al. 2001 wurden 732 Patienten ≥ 55 Jahren untersucht, bei welchen eine vaskuläre Vorbelastung, jedoch nachweislich keine koronare Herzerkrankung vorlag. Im Rahmen dieser prospektiven Doppelblind-Studie erhielten die Teilnehmer entweder den ACE-Hemmer Ramipril in einer Dosierung von 2,5 mg/d oder 10 mg/d oder 400 IU/d Vitamin E. Zu jeder dieser 3 Gruppen existierte gleichzeitig eine Plazebogruppe. Die Untersuchung des Effekts auf die Gefäßwandstruktur erfolgte im Durchschnitt nach 4,5 Jahren mittels ultrasonographischer IMT-Messungen an den Karotis-Arterien. Unter Langzeit-Einnahme des ACE-Hemmers Ramipril kam es zu einer Regression der IMT-Werte um 37 % und damit einer Progressionsverlangsamung der Atherosklerose (jährliche IMT-Zunahme um 0,014 mm). In der Vitamin E-Gruppe fanden sich mit einer jährlichen Zunahme der IMT von 0,022 mm keine Unterschiede zur Plazebogruppe.

Ähnliche, aber aktuellere Ergebnisse zu diesem Thema liefert die multizentrische, prospektiv und doppelblind angelegte ARES-Studie (Amlodipine Regression Evaluation). Hier erhielten 218 Hypertoniker über 24 Monate einmal täglich entweder Amlodipin 5-10 mg oder Enalapril 10-20 mg.

Die ultrasonographische Messung der IMT an der A. carotis ergab für beide Medikamente eine Regression der IMT um 0,07 mm, im Vergleich führte Amlodipin jedoch zu einer signifikant stärkeren Regression als Enalapril (Stumpe K. et al. 2002).

2002 untersuchten Wiklund O. et al. in einer randomisierten doppelblinden Studie 129 Patienten mit einer primären Hypercholesterinämie über einen Zeitraum von 3 Jahren. Studienziel war die Untersuchung der Hypothese, ob für den Betablocker Metoprolol ein antiatherosklerotischer Effekt, gemessen an der IMT der Halsarterien, nachgewiesen werden kann. Alle Patienten erhielten im Rahmen der Studie einen Cholesterinsenker, meist ein Statin. Bereits nach einem Jahr war der Unterschied der Gruppen signifikant: in der Metoprolol-Gruppe hatte die IMT um 0,08 mm abgenommen, in der Plazebo-Gruppe nur um 0,01 mm ($p=0,004$). Dieser Effekt hielt auch nach 3 Jahren Follow-up an (-0,06 versus +0,03, $p=0,011$). Die Daten weisen darauf hin, dass die Gabe von Betablockern (in diesem Fall in Kombination mit Statinen) den atherosklerotischen Effekt günstig zu beeinflussen scheint.

Letztendlich gibt es mittlerweile zahlreiche Studien, die sich mit dem Versuch der medikamentösen Beeinflussung des atherosklerotischen Prozesses auseinandersetzen. Zusammenfassend zeigen die o.g. Studien, dass eine anti-atherosklerotische Beeinflussung durch verschiedene Pharmaka im Sinne einer IMT-Regression möglich ist.

Die durchschnittliche IMT-Abnahme von 0,04 ($\pm 0,09$) mm im Gesamtkollektiv (N=25) unserer Studie für den Zeitraum von 6 Monaten deckt sich im Wesentlichen mit den Erfolgen einer medikamentösen Therapie.

5.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend betrachtet bestehen heute verschiedene, gut begründete pathophysiologische Konzepte zur Erklärung der Assoziation von OSAS und Atherosklerose. Die IMT spielt bei den Versuchen, diesen Zusammenhang zu beeinflussen oft eine entscheidende Rolle.

Die oben zitierten Studien geben einen Überblick über die Zusammenhänge und Möglichkeiten, den atherosklerotischen Prozess aufzuhalten oder sogar umzukehren.

Unsere Pilotstudie an 25 OSAS-Patienten liefert ebenfalls Hinweise auf die Beeinflussbarkeit der IMT der Karotiden durch eine suffiziente Schlafapnoe-Therapie. Vermutlich wird durch die konsekutive Vermeidung des oxidativen Stresses die Hypoxie-bedingte Schädigung des Endothels und damit auch das Risiko der atherosklerotischen Degeneration im Sinne einer IMT-Zunahme vermindert. Zusätzlich stellt die Schlafapnoe-Therapie, über eine Reduktion des OSAS-bedingt erhöhten Sympathikotonus, eine effektive Therapie der arteriellen Hypertonie dar. Auch über diesen Wirkmechanismus ist eine positive Beeinflussung des atherosklerotischen Prozesses denkbar.

Anhand dieser Studie kommen wir zu dem Ergebnis, dass eine adäquate Schlafapnoe-Therapie positive Auswirkungen auf die Gefäßwandstruktur hat. Pathophysiologisches Substrat dafür ist die signifikante IMT-Abnahme, gemessen an den Aa. carotides communes.

Wir schliessen daraus, dass frühe Atherosklerosestadien bei OSAS-Patienten unter permanenter Therapie vermieden bzw. in ihrer Progredienz gemildert werden können.

Bei Verdacht auf ein Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom sollte eine Abklärung im Schlaflabor erfolgen, um im Falle des Therapiebedarfs frühzeitig intervenieren und Folgeschäden vorbeugen zu können.

Abschliessend muss jedoch angemerkt werden, dass aufgrund des vergleichsweise kleinen und durch unsere Einschlußkriterien selektierten Patientenkollektivs die Aussagekraft dieser Studie beeinträchtigt wird.

Letztendlich kann unsere Untersuchung den Charakter einer Pilotstudie einnehmen, auf deren Grundlage sich in Zukunft Follow-up-Studien mit größeren Fallzahlen anbieten könnten.

Eine weiterer Kritikpunkt dieser Studie besteht darin, dass unser Patientengut mit durchschnittlich 53,6 (\pm 9,8) Jahren als relativ jung einzuordnen ist, da bekannterweise das Atherosklerose-Risiko unbeeinflussbar mit zunehmendem Alter steigt.

Ausgehend von den bisherigen Erkenntnissen zur Assoziation von OSAS und Atherosklerose und der Möglichkeit, durch eine kausale Behandlung den atherosklerotischen Prozess positiv beeinflussen zu können, stellt diese Arbeit dennoch einen weiteren Baustein zur Prävention der „Volkskrankheit Atherosklerose“ dar.

6. Literaturverzeichnis

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

Becker, H.F., Jerrentrup, A., Ploch, T., Grote, L., Penzel, T., Sullivan, C.E., Peter, J.H.: *Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea*, Circulation 2003; 107: 68-73

Blacher J., Pannier B., Guerin A.P. et al.: *Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease*, Hypertension (1998) 32, 570-574

Blacher J., London G.M., Safar M.E. et al.: *Influence of age and end-stage renal disease on the stiffness of carotid wall material in hypertension*, Journal of Hypertension (1999) 17, 237-244

Böcker, W., Denk, H., Heitz, P.U.: *Pathologie*. (2001) Urban & Fischer; 467 ff.

Bots, M.L., Hoes, A.W., Koudstaal, P.J. et al.: *Association between the intima-media thickness of the common carotid and subsequent cardiovascular events in subjects, 55 years and older, in the Rotterdam study*, Ned. Tijdschr. Geneesk (1998) 142, 1100-1103

Calverly, P.M.A.: *Sleep and breathing problems in general medicine*. Thorax 1995; 50: 1311-1316

Cassel, W., Stephan, S., Ploch, T., Wichert, P.von.: *Unfallgefahr von Patienten mit nächtlichen Atmungsstörungen*. Pneumologie, 1991. 45 (S1); 271-275.

Craven, T.E., Ryu, J.E., Espeland, M.A., Kahl, F.R., McKinney, W.M., Toole, J.F., McMahan, M.R., Thompson, C.J., Heiss, G., Crouse, J.R.: *Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case control study*. Circulation 1990 Oct; 82(4): 1230-1242.

Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al.: *Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis*, Lancet (1992) 340, 1111-1115

Celermajer D.S. *Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible?*
 J. Am. Coll. Cardiol. (1997) 30, 325-330

Celermajer D.S. *Testing endothelial function using ultrasound*, J. Cardiovasc.
 Pharmacol. (1998), 32 Suppl. 3, 29-32

Davies, C.W.H., Crosby, J.H., Mullins, R.L., et al.: *Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects*. Thorax 2000.; 55: 736-740

de Groot, E., Jukema, J.W., Montauban, A.D., et al.: *B-mode ultrasound assessment of pravastatin treatment effect on carotid and femoral artery walls and its correlations with coronary arteriographic findings: a report of the Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS)*.
 J. Am. Coll. Cardiol. 1998; 31: 1561-67.

Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin: *Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen beim Erwachsenen (SBAS)*
 AWMF online: www.uni-duesseldorf.de/awmf/

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) ,
www.dgsm.de

Duchna, H.-W., Guilleminault, C., Stoohs, R.A., Orth, M., de Zeeuw, J., Schultze-Werninghaus, g., Rasche, K.: *Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom: Ein kardiovaskulärer Risikofaktor?* Zeitschrift f. Kardiologie (Steinkopff Verlag), 2001; 90(8): 568-575

Ehlenz, K. et al.: *Disturbances in volume regulating hormone system – a key to the pathogenesis of hypertension in obstructive sleep apnoea syndrome?*
 Pneumologie, 1991, 45 (S1): 239-45

Engleman, H., Martin, S., Deary, I. et al.: *Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/hypopnea syndrome*.
 Lancet 1994;343:572-575

Fabris, F., Zancocci, M., Bo, M., Fonte, G., Poli, L., Bergoglio, I., Ferrario, E., Pernigotti, L.: *Carotid plaque, aging, and risk factors* (1994) Stroke 25: 1133-40

Faccenda, J.F., Mackay, T.W., Boon, N.A., Douglas, N.J.: *Randomized placebo-controlled trial of continuous airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome.* (2001) *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 163: 344-348

Ferrara, L.A., Mancini, M., Celentano, A., Galderisi, M., Iannuzzi, R. Marotta, T., Gaeta, I.: *Early Changes of the Arterial Carotid Wall in Uncomplicated Primary Hypertensive Patients.* *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 1290-1296

Fichter J., Sybrecht G.W. (1999), *Thiemes Innere Medizin*, S. 1578 - 1579

Fletcher, E.C., DeBehnke, R.D., Lovoi, M.S., Gorin, A.G.: *Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension.* *Ann Intern Med* 1985;103:190-195

Frost, D., Friedl, A., Beischer, W.: *Bestimmung der Intima-Media-Dicke an der Arteria carotis: methoden-, probanden- und untersucherabhängige Einflüsse.* *Ultraschall in Med.* 1998; 19:168-173

Gainer J.L.: *Hypoxia and atherosclerosis: re-evaluation of an old hypothesis.* *Atherosclerosis*, 1987; 68: 263-266

Grobbee, D.E., Bots, M.L.: *Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis* (1994) *J. Int. Med.* 236: 567-573

Grote, L., Ploch, T., Heitmann, J., et al.: *Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension.* *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 1875-1882

Harbison, J.A., O'Reilly, P., McNicholas, W.T.: *Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy.* *Chest* 2000; 118: 591-595

Hedner, J., Darpo, B., Ejnell, H., Carlson, J., Caidahl, K.: *Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications.* *Eur. Respir. J.* 1995; 8: 222-229

Hein, H., Magnussen, H.: *Wie steht es um die medikamentöse Therapie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen?* *Somnologie* 1998; 2: 77-88

Herold, G. et al. (2003), Herold Innere Medizin, S. 282-284

Horstmann, S., Hess, C.W., Bassetti, C., Gugger, M., Mathis, J.: *Sleepiness-Related Accidents in Sleep Apnea Patients*, Sleep 2000; 23(3): 383-389

Hudgel, D.W.: *Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients* J. Appl. Physiol. 61, 1403-1409 (1986)

Jenkinson, C., Davies, R.J., Mullins, R. et al.: *Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial*. Lancet 1999;353:2100-2105

Kaynak, D., Göksan, B., Kaynak H., Degirmenci, N., Daglioglu, S. *Is there a link between the severity of sleep-disordered breathing and atherosclerotic disease of the carotid arteries?* , European Journal of Neurology, 2003; 10: 487-493

Kiesewetter, H., Jung, F., Witt, R., Kotitschke, G., Winkelhog, C., Nuttgens, H.P., Gerhards, M., Roebruck, P., Waterloh, E. *Prevalence of peripheral arterial occlusive disease, risk factors and rheologic profile: results of a preliminary examination in the Aachen study*. Vasa Suppl 1987; 20: 266-269

Koehler, U., Becker, H.F., Gross, V. et al. Zeitschrift für Kardiologie, Band 92, Heft 12 (2003), Steinkopff Verlag, S. 987

Kreuzer J., Tiefenbacher C. *Atherosklerose - Taschenatlas spezial*. Klinik und Therapie. Thieme (2003) S. 62 ff.

Krieger, J.: *Obstructive sleep apnoea: Clinical manifestations and pathophysiology*, Handbook of Sleep Disorders, T.J. Thorpy, Hrsg. 1990, Marcel Dekker, Inc.: New York. 259-84

Krieger, J., Follenius, M., Sforza, E., Brandenberger, G., Peter, J.D. *Effects of treatment with CPAP on ANP and AVP during sleep in sleep apnoea* Clin. Sci. 1991; 80: 443-9

Kushida, C.A., Efron, B., Guilleminault, C.: *A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome*. Ann. Intern. Med. 1997;127:581-587

Lonn, E.M., Yusuf, S., Dzvik, V., Doris, C.I., Yi, Q., Smith, S. for the SECURE investigators: *Effects of Ramipril and Vitamin E on Atherosclerosis. The study to evaluate ultrasound changes in patients treated with Ramipril and Vitamine E (SECURE)*. Circulation 2001; 103: 919-925

Ludwig, M., Stumpe, K.O.: *Karotisschall in der Früherkennung der Atherosklerose. Veränderungen der Gefäßwanddicke*. (1994) Deutsches Ärzteblatt 91: 745-746

Ludwig, M., *Untersuchungen zur Arterioskleroseentwicklung in großen Arterien: Quantitative Analyse der arteriellen Gefäßwandstruktur mit einem neuen hochauflösenden Sonographie-Verfahren*. Habilitationsschrift, Bonn: 1994.

Man, G.C.: *Obstructive sleep apnoea. Diagnosis and treatment*. Med. Clin. North Am., 1996. 80 (4): 803-20

McNamara, S.G., Grunstein, R.R., Sullivan, C.E.: *Obstructive sleep apnoea* Thorax, 1993. 48(7): 754-64

Marchand F.: *Über Arteriosklerose (Athero-Sklerose)*. Verh. Dtsch. Congr. Inn. Med. 1904; 21: 23-59

Markus, R.A., Mack, W.J., Azen, S.P., Hodis, H.N.: *Influence of lifestyle modification on atherosclerotic progression determined by ultrasonographic change in the common carotid intima-media-thickness*. Am. J. Clin. Nutr. 1997; 65: 1000-1004

Mosterd, A., D'Agostino, R.B., Silbershatz, H., Sytkowski, P.A., Kannel, W.B., Grobbee, D.E., Lewy, D.: *Trends in the prevalence of hypertension, antihypertensive therapy, and left ventricular hypertrophy from 1950 to 1989*. N. Engl. J. Med 1999; 340: 1221-1227

Ohayon, M.M., Guilleminault, C., Priest, R.G., Zulley, J., Smirne, S.: *Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13.057 subjects)?* Journal of Psychosomatic Research, 49: 1-9, 2000

Ohayon, M.M., Guilleminault, C., Priest, R.G., et al.: *Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample*. Br. Med. J. 1997;314:860-863

Oksenberg, A., Silverberg, D.S., Arons, E., Radwan, H. (1997): *Positional vs. nonpositional sleep apnea patients: anthropometric, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data.* Chest 112 (3): 629 - 639

O'Leary, D.H., Polak, J.F., Kronmal, R.A., Manolio, T.A., Burke, G.L., Wolfson, S.K.: *Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults* Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N. Engl. J. Med 1999; 340: 14-22

Orth, M., Rasche, K., Ullrich, H., et al. *Longterm acceptance of nCPAP therapy by patients with sleep related respiratory disorders.* Pneumologie 49 (Suppl 1), 212-215 (1995)

Penzel, T., Hajak, G., Hoffmann, R.M., Lund, R., Podszus, T., Pollmächer, T., Schäfer, T., Schulz, H., Sonnenschein, W., Spieweg, I.: *Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor*, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). Z EEG-EMG 24, 65-70 (1993)

Peperell, J.C., Ramdassingh-Dow, S., Crosthwaite, N., Mullins, R., Jenkinson, C., Stradling, J.R., Davies, R.J.: *Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized parallel trial.* Lancet 2000; 359: 204-210

Peppard, P.E., Young, T., Palta, M., Skatrud, J.: *Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension.* N. Engl. J. Med. 2000; 342: 1378-84

Peter, J.H., Cassel, W., Faust, M. et al. (1993): *Schlafbezogene Atmungsstörungen: Patientennahe Früherkennung und Verlaufskontrolle.* Pneumologie 47, S. 104-107

Pignoli P.: *Ultrasonic Evaluation of Arterial Intima and Media Thickness: Development and Validation of Methodology. Pathobiology of the Human Atherosclerotic Plaque*, (Glagov, S., Newman, W.P., Schaffer, S.A.) Springer Verlag. New York/Berlin/Heidelberg/London/Paris/Tokyo/Hongkong, 1990: 705-729

Pignoli, P., Tremoli, E., Poli, A., Oreste, P., Paoletti, R.: *Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging.* Circulation (1986), Vol 74, 1399-1406

Pirsig, W.: *Schnarchen: Ursachen, Diagnostik und Therapie*, Hippokrates, Stuttgart 1988

Plavnik, F.L., Ajzen, S., Kohlmann, O. Jr. et al.: *Intima-media thickness evaluation by B-mode ultrasound: Correlation with blood pressure levels and cardiac structures*, Braz. J. Med. Biol. Res. (2000) 33, 55-64

Rasche, K.; Sanner, B.; Schäfer, T.; Schläfke, M.E.; Sturm, A.; Zidek, W.; Schultze-Werninghaus, G. (Hrsg.): *Schlafbezogene Atemstörungen in Klinik und Praxis*, Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin, Wien 1999: 113-122

Rechtschaffen, A., Kales, A.: *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects* U.S. Public Health Service. U.S. Government Printing Office. Washington D.C. 1968 (NIH publication No. 204)

Ross R.: *Atherosclerosis - An inflammatory disease*. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 115-126

Rubba, P., Mercuri, M., Faccenda, F., Iannuzzi, A., Irace, C., Strisciuglio, P., Gnasso, A., Tang, R., Andria, G., Bond, M.G., Mancini, M.: *Premature carotid atherosclerosis: Does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria* (1994) Stroke 25: 934-950

Salonen, J.T., Salonen, R.: *Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression* (1993) Circulation 87: 56-65 (suppl.)

Sanner, B., Kornermann, M., Zidek, W., Sturm, A.: *Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Schlaf*. aus: Rasche, K., Sanner, B, Schäfer, T, Schläfke, M.E., Sturm, A., Zidek, W., Schulze-Werninghaus, G. (Hrsg). *Schlafbezogene Atmungsstörungen*. Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin-Wien 1999;113-122

Schmidt, F., Thews, G. (eds): *Physiologie des Menschen*, Springer Verlag 24. Auflage, *Funktionen des Gefäßsystems*, S. 505-572

Schmidt-Trucksäss, A., Cheng, D., Sandrock, M., Schulte-Möting, J., Rauramaa, R., Huonker, M., Burkhard, H. *Computerised analysing system using the active contour in ultrasound measurement of carotid artery intima-media thickness*. Clinical Physiology 2001; 21: 561-569

Schneider, H., Hoch, B., Penzel, T., Peter, J. H.: *Kardiorespiratorische Polysomnographie am Patienten*. Sturtz Verlag Berlin (1993)

Schulz R.: *The vascular micromilieu in obstructive sleep apnoea*. Eur. Respir. J. 2005; 25(5):780-2

Schulz, R., Grebe, M.: *Vaskulärer Ultraschall bei obstruktiver Schlafapnoe*. Somnologie (2006), Vol. 10 Issue 3 Page 120. Schulz, R., Grebe, M. für die Arbeitsgruppe Kreislauf + Schlaf der DGSM

Shepard, J.W.: *Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction and stroke in relation to obstructive sleep apnea*. Clinics in Chest Medicine 1992; 13: 437-458

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*. Lancet 1 (8225): 862 - 865

Somers, V.K., Dyken, M.E., Clary, M.P., Abboud, F.M.: *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea*. J. Clin. Invest. 1995;96: 1897-1904

Stumpe, K., Fritschka, E., Jörger, U., von Buquoy, M., Schremmer, D., Ludwig, M.: *Superiority of amlodipine over enalapril in reversing carotid artery intima-media thickening in hypertensive patients*. European Heart Journal 2002; 23: 4 (Abstr. Suppl.) 417

Tang, R., Henning, M., Tomasson, B., Scherz R., Ravinetto, R., Catalini, R., Rubva, R., Zanchetti, A., Bond M.G.: *For the ELSA-Investigators: Baseline reproducibility of B-mode ultrasonic measurement of carotid artery intima-media-thickness: The European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA)*. J. Hypertens. 2000; 18: 97-201

Touboul, P.-J., Elbaz, A., Koller, C., Lucas, C., Andrai, V., Chédru, F., Amarenco, P., for the GÉNIC Investigators: *Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Étude du Profil Génétique de l'infarctus Cérébral (GÉNIC) case-control study* Circulation 2000; 102: 313-318

van Wissen, S., Smilde, T.J., de Groot, E., Hutten, B.A., Kastelein, J.J., Stalenhoef, A.F.: *The significance of femoral intima-media thickness and plaque scoring in the Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP) study*. Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil. (2003), Dec; 10(6): 451-5

Weber, K. et al.: *Die gestörte Schlafstruktur bei Apnoe-Patienten – Methoden zur Objektivierung der Schlafragmentation mittels EEG.*,
Prax. Klin. Pneumol., 1987. 41(10): 390-3

Wiklund, O., Hulthe, J., Wikstrand, J., Schmidt, C., Oloffson, S.-O., Bondjers, G.: *Effect of Controlled Release/Extended Release Metoprolol on Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Hypercholesterolemia. A 3-Year Randomized Study.* Stroke (2002); 33: 572

Young, T., Peppard, P., Palta, M., et al.: *Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension.* Arch. Intern. Med. 1997;157:1746-1752

7. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. R. Dziewas für die freundliche Überlassung des Themas, sowie die gute und zuverlässige Betreuung während der gesamten Arbeit bedanken, sowie bei Herrn Prof. Dr. med. G. Kurlemann für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Für die Ermöglichung der Untersuchungen in seiner Klinik bin ich Herrn Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. B. Ringelstein ebenfalls zu Dank verpflichtet.

Des Weiteren danke ich Frau A. Okegwo, Frau A. Sperling und Herrn S. Perez für die Unterstützung meiner Tätigkeit im Schlaflabor, sowie Frau S. Junold für ihre tatkräftige Hilfe bei der Datenrecherche.

Frau R. Lerch und Frau B. Nientiedt danke ich für die Unterstützung während meiner Tätigkeit in der neurologischen Poliklinik im Universitätsklinikum Münster.

Meinem Bruder J. Hennig möchte ich für seine fachkundige Beratung bei der technischen Umsetzung der Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Meinem Freund K.-U. Krüger danke ich für die ermutigende moralische Unterstützung und seine konstruktive Kritik beim Korrekturlesen der Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern, H. und R. Hennig, die mir das Studium erst ermöglicht und mich in jeglicher Hinsicht auf diesem Weg unterstützt haben.

Abschließend möchte ich mich bei den Patienten und Probanden für Ihre Geduld und Kooperationsbereitschaft bei den durchgeführten Untersuchungen bedanken.

9. Anhang

Patientenfragebogen Schlafstörungen

(Baseline)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient, Sie leiden unter Schlafstörungen und halten sich deshalb zur Zeit in unserer Klinik auf. Schlafstörungen können vielerlei Ursachen haben und es können sich daraus erhebliche Auswirkungen auf Ihre Gesundheit, Ihr soziales und Ihr berufliches Leben ergeben. Viele der bekannten Schlafstörungen können auf unterschiedliche Weise sehr erfolgreich behandelt werden. Für uns ist deshalb wichtig, möglichst viele Informationen über Ihre Schlafstörungen und deren Auswirkungen zu bekommen.

Wir möchten Sie bitten, sich 30 Minuten Zeit zu nehmen und so gewissenhaft wie möglich diesen Fragebogen auszufüllen. Sollten Sie beim Ausfüllen Schwierigkeiten haben oder Hilfe benötigen, wenden Sie sich bitte an unsere Mitarbeiterin im Schlaflabor oder Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt. Fragen, die Ihnen unklar sind, sprechen Sie bitte während der Untersuchung mit der Ärztin oder dem Arzt oder während der Kontakte im Schlaflabor mit unserer Mitarbeiterin an.

Neben der körperlichen Untersuchung und den Messungen im Schlaflabor bildet der Fragebogen die Grundlage für Ihre Behandlung. Alle Ihre Angaben unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Darüber hinaus werten wir alle Fragebögen in vollständig anonymisierter Form für wissenschaftliche Fragestellungen bei verschiedenen Schlafstörungen aus. Mit dem Ausfüllen des Fragebogens erklären Sie sich mit der wissenschaftlichen Auswertung auch Ihrer Daten einverstanden. Aus den späteren Ergebnissen der Befragung kann niemand erkennen, von welcher Person sie stammen. Die Datenschutzrichtlinien werden selbstverständlich eingehalten.

In einigen Monaten werden wir Sie noch einmal zu Hause oder bei einer eventuellen Nachuntersuchung in unserem Schlaflabor kontaktieren, um zu sehen, wie sich Ihre Schlafstörung im Laufe der Zeit entwickelt hat. Dazu werden wir sie bitten, einen ähnlichen Fragebogen wie bei diesem Mal auszufüllen.

Wir bedanken uns schon jetzt für Ihre Mithel! Sie leisten einen wesentlichen Beitrag zum besseren Verständnis von Auswirkungen der unterschiedlichen Schlafstörungen auf die Lebensqualität.

Ihr Team vom Schlaflabor



A) Allgemeine Angaben

Heutiges Datum: ____/____/____

1. Größe: ____ cm 2. Gewicht: ____ kg
3. Alter: ____ Jahre 4. Geschlecht: weiblich männlich
5. Partnersituation: alleine lebend mit Partner/Partnerin lebend
6. Familienstand: ledig verheiratet geschieden verwitwet
7. Haben Sie Kinder: Ja Nein Alter der Kinder:
8. Wohnsituation: eigene Wohnung/Haus Senioren-/Pflegeheim
 in Wohnung/Haus von Angehörigen
9. Sind Sie berufstätig: Ja, als _____
 Nein; was beschreibt dann Ihre Situation am besten?:
 Rentner/in Hausfrau/-mann Arbeitslos
 Student/Schüler Wehr-/Zivildienstleistender Anderes
10. Schulabschluss:
 Ohne Schulabschluss Hauptschule Realschule/Mittlere Reife
 Gymnasium Hochschulabschluss

B) Lebensgewohnheiten

1. Sind Sie Raucher/in? Ja Nein
Wenn ja, wie viele täglich? _____
Seit wie vielen Jahren rauchen Sie? _____
2. Wie häufig trinken Sie Alkohol (Bier/Wein oder Schnaps)?:
 nie weniger als 1-2x/Woche 1-2x/Woche
 3-6x/Woche 1x/Tag mehrmals/Tag

3. Gehen Sie regelmäßig sportlichen Aktivitäten nach? Ja Nein

Wenn ja, wie häufig pro Woche: _____ Mal
4. Wie viele Tassen Kaffee oder Tee trinken Sie am Tag: _____ Tassen
ca. _____ Tassen

Wann trinken Sie am Tage das letzte Mal Kaffee/ Tee?: ca. _____ Uhr

5. Wie viele Stunden am Tage arbeiten Sie im Durchschnitt: ca. _____ Stunden

6. Lebensereignisse: Haben Sie in den letzten 12 Monaten eines oder mehrere der folgenden Ereignisse erlebt? (Zutreffendes bitte ankreuzen):

- Tod eines nahen Angehörigen/Verwandten:
- Tod eines Freundes/Freundin
- Schwere Krankheit eines nahen Angehörigen
- Eigene schwere Krankheit
- Umzug in eine andere Wohnung/Haus
- Berentung/Arbeitsplatzverlust
- Scheidung/Trennung vom Partner/in
- Andere für Sie wichtige Lebensereignisse in den letzten 12 Monaten (bitte eintragen):

C) Krankheiten

Krankheiten: Bitte zählen Sie kurz auf, welche Krankheiten (körperliche und/oder seelisch-psychische) Sie im Laufe Ihres Lebens hatten (nach Möglichkeit mit ungefährender Altersangabe):

.....
.....
.....
.....
.....

Waren Sie wegen der folgenden Erkrankungen innerhalb der letzten 12 Monate in ärztlicher Behandlung oder haben dafür Medikamente bekommen?

- 1. Herzschwäche..... Ja Nein
- 2. Herzinfarkt..... Ja Nein
- 3. Bluthochdruck..... Ja Nein
- 4. Zu niedriger Blutdruck..... Ja Nein
- 5. Schlaganfall (Hirninfrakt/-blutung)..... Ja Nein
- 6. Schädel-Hirn-Verletzung..... Ja Nein
- 7. Lungenerkrankungen..... Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

- 8. Magen-Darm-Erkrankungen..... Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

- 9. Nierenerkrankungen..... Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

- 10. Endokrine Erkrankungen..... Ja Nein
(z.B. Diabetes, Schilddrüsenerkrankung)

Wenn ja, welche? _____

- 11. Neurologische Erkrankungen..... Ja Nein
(z.B. Migräne, Epilepsie, Morbus Parkinson)

Wenn ja, welche? _____

- 12. Krebserkrankungen..... Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

- 13. Chronische Schmerzen..... Ja Nein

Wenn ja, welche? _____

7. Welche der folgenden Symptome treten bei Ihnen auf?

	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Sehr oft
Sind Sie tagsüber müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafen Sie tagsüber spontan ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fällt es Ihnen schwer, lange konzentriert zu bleiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fühlen Sie sich in letzter Zeit in Ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommt es vor, dass Sie abends schlecht einschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommt es vor, dass Sie mitten in der Nacht aufwachen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Kommt es vor, dass Sie früher als gewöhnlich aufwachen, ohne wieder einzuschlafen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie nachts Herzstolpern oder Herzrasen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind Sie nachts nassgeschwitzt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie nachts Atemnot/Erstickungsgefühle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie nachts Kopfschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie nachts längere Hustenanfälle?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie nachts lange anhaltenden Druck oder Beklemmung im Brustraum oder Oberbauch?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Müssen Sie nachts Wasser lassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie Alpträume?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sind Sie schon mal mit einer Lähmung in den Armen oder Beinen aufgewacht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Erwachen Sie morgens frisch und ausgeruht?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fühlen Sie sich am Morgen schlapp und wie gerädert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Haben Sie morgens Kopfschmerzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

8. Leider oder litt in Ihrer Familie jemand unter Schlafstörungen? : Ja Nein
 Wenn ja, wer und wie zeigte es sich:

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

in Minuten:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

übliche Uhrzeit:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?
2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?
3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?
4. Wie viele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen? (Das muss nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

c) ... weil Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...
- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?
- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?
- c) ... weil Sie aufstehen mussten, um zur Toilette zu gehen?
- d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

Bitte ankreuzen

Während der letzten vier Wochen gar nicht

Weniger als einmal pro Woche

Einmal oder zweimal pro Woche

Dreimal oder häufiger pro Woche

Während der letzten vier Wochen gar nicht

Weniger als einmal pro Woche

Einmal oder zweimal pro Woche

Dreimal oder häufiger pro Woche

Während der letzten vier Wochen gar nicht

Weniger als einmal pro Woche

Einmal oder zweimal pro Woche

Dreimal oder häufiger pro Woche

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche
- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mussten oder laut geschwächt haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geräuhmt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?
Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

11. Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ian bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes. Bitte beschreiben:

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

F) Schläfrigkeit/Einschlafneigung am Tage

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

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

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

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

0 = würde niemals einnicken

1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken

2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken

3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesen	0 1 2 3
Beim Fernsehen	0 1 2 3
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	0 1 2 3
Als Befeher im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	0 1 2 3
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszurufen	0 1 2 3
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	0 1 2 3
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dastehen	0 1 2 3
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	0 1 2 3

G) Probleme durch Schläfrigkeit?

Einige Menschen haben Probleme, ihre alltäglichen Aktivitäten durchzuführen, wenn sie sich müde oder schläfrig fühlen. Der Zweck dieses Fragebogens ist es, herauszufinden, ob Sie im allgemeinen Probleme haben, bestimmte Dinge zu tun, weil Sie zu schläfrig oder müde sind.

Wenn in den folgenden Fragen die Begriffe „schläfrig“ oder „müde“ verwendet werden, dann ist damit das Gefühl beschrieben, dass Sie Ihre Augen nicht aufhalten können, Ihr Kopf schwer wird und Sie einschlafen möchten oder das dringende Bedürfnis haben, ein Nickerchen zu machen. Diese Begriffe meinen nicht das Gefühl von Müdigkeit oder Erschöpfung, wie man es z.B. nach einer sportlichen Aktivität empfindet.

Instruktion: Beantworten Sie die Fragen, indem Sie bei jeder Frage eines der Antwortkästchen ankreuzen. Machen Sie bei jeder Frage bitte nur ein Kreuz.

	Keine Probleme	Ja, etwas Problem	Ja, ziemliche Probleme	Ja, extreme Probleme
1. Fällt es Ihnen im allgemeinen schwer sich zu konzentrieren, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Fällt es Ihnen im allgemeinen schwer, sich an Dinge zu erinnern, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Fällt es Ihnen schwer, Ihre Mahlzeiten zu genießen, weil Sie schläfrig oder müde werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Keine Probleme	Ja, etwas Problem	Ja, ziemliche Probleme	Ja, extreme Probleme	Ich tue dies aus anderen Gründen nicht
4. Fällt Ihnen die Beschäftigung mit Ihren Hobbys (z.B. Nähen, Sammeln von Sachen, Gartenarbeit) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Fallen Ihnen Hausarbeiten (z.B. Putzen, Wäsche waschen, Müll rausbringen, Reparaturarbeiten) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Fällt Ihnen das Autofahren auf kurzen Strecken (weniger als 160 km) schwer, weil Sie schläfrig oder müde werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Fällt Ihnen das Autofahren auf langen Strecken (mehr als 160 km) schwer, weil Sie schläfrig oder müde werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Keine Probleme	Ja, etwas Probleme	Ja, ziemliche Probleme	Ja, extreme Probleme	Ich tue dies aus anderen Gründen nicht
21. Fällt es Ihnen schwer, an Gottesdiensten, Treffen, Gruppen- oder Vereinsaktivitäten teilzunehmen, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22. Fällt es Ihnen schwer, abends so aktiv zu sein, wie Sie gerne wären, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23. Fällt es Ihnen schwer, morgens so aktiv zu sein, wie Sie gerne wären, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. Fällt es Ihnen schwer, nachmittags so aktiv zu sein, wie Sie gerne wären, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. Fällt es Ihnen schwer mit Altersgenossen mitzuhalten, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Sehr gering	Gering	Mittel	Hoch
26. Wie würden Sie Ihr allgemeines Aktivitätsniveau einstufen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Keine Probleme	Ja, etwas Probleme	Ja, ziemliche Probleme	Ja, extreme Probleme	Ich tue dies aus anderen Gründen nicht
27. Ist die intime und sexuelle Beziehung zu Ihrem Partner belastet, weil Sie zu schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. Ist Ihr Wunsch nach Intimität oder Sex geringer, weil Sie zu schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. Ist Ihre sexuelle Erregbarkeit beeinträchtigt, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. Ist Ihre Orgasmusfähigkeit beeinträchtigt, weil Sie zu schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Keine Probleme	Ja, etwas Probleme	Ja, ziemliche Probleme	Ja, extreme Probleme	Ich tue dies aus anderen Gründen nicht
8. Fallen Ihnen Besorgungen schwer, weil Sie zu schläfrig oder zu müde sind, um Auto zu fahren oder öffentliche Verkehrsmittel zu benutzen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Fällt es Ihnen schwer, Geldgeschäfte oder Schreibarbeiten zu erledigen (z.B. Schecks ausfüllen, Rechnungen bezahlen, Buchführung, Ausfüllen von Steuerformularen), weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Fällt Ihnen die Ausübung Ihrer bezahlten oder ehrenamtlichen Tätigkeit schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Fallen Ihnen Telefongespräche schwer, weil Sie dabei schläfrig oder müde werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Fällt es Ihnen schwer, von Freunden oder Verwandten Besuch zu bekommen, weil Sie dabei schläfrig oder müde werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Fällt es Ihnen schwer, selber Freunde oder Verwandte zu besuchen, weil Sie dabei schläfrig oder müde werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Fällt es Ihnen schwer, Dinge für Freunde oder Verwandte zu erledigen, weil Sie zu schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ist Ihre Beziehung zu Ihrer Familie, Freunden oder Arbeitskollegen belastet, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Fällt es Ihnen schwer, Gymnastik oder Sport zu treiben, weil Sie zu schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Fällt es Ihnen schwer, einen Film oder Video anzusehen, weil Sie schläfrig oder müde werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Können Sie Theaterbesuche oder Lesungen/Vorträge nicht genießen, weil Sie schläfrig oder müde werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Können Sie Konzerte nicht genießen, weil Sie schläfrig oder müde werden?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Fällt es Ihnen schwer fernzusehen, weil Sie schläfrig oder müde sind?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

H) Allgemeiner Gesundheitszustand

In diesem Teil des Fragebogens geht es um Ihre Beurteilung Ihres allgemeinen Gesundheitszustandes. Die Fragen ermöglichen es nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen. Bitte beantworten Sie jede der Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten das Kästchen ankreuzen, das am besten auf Sie zutrifft.

	Ausgezeichnet	Sehr gut	Gut	Weniger gut	Schlecht
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr: Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	Derzeit viel besser <input type="checkbox"/>	Derzeit etwas besser <input type="checkbox"/>	Etwas wie vor einem Jahr <input type="checkbox"/>	Derzeit etwas schlechter <input type="checkbox"/>	Derzeit viel schlechter <input type="checkbox"/>

Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
3. Anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschleppen, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Einkaufstaschen heben oder tragen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Mehrere Treppenabsätze steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Einen Treppenabsatz steigen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Sich beugen, knien, bücken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
10. Mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Sich baden, anziehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause?

	Ja	Nein
13. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder bei anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf oder zu Hause /z.B. weil Sie sich niederschlagen oder ängstlich fühlen?

	Ja	Nein
17. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ich habe weniger geschafft, als ich wollte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
20. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Keine Schmerzen	Sehr leicht	Leicht	Mäßig	Stark	Sehr stark
21. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Überhaupt nicht	Ein bisschen	Ziemlich	Sehr
22. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagsaktivitäten zu Hause und im Beruf behindert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manchmal	Selten	Nie
In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist.						
Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...						
23. ... voller Schwung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24. ... sehr nervös?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25. ... so niedergeschlagen, dass Sie nichts aufheitem konnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26. ... ruhig und gelassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
27. ... voller Energie?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28. ... entmutigt und traurig?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
29. ... erschöpft?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
30. ... glücklich?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31. ... müde?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

	Immer	Meistens	Manchmal	Selten	Nie
32. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
33. Ich scheine etwas leichter krank zu werden als andere.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
34. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
35. Ich erwarte, dass meine Gesundheit nachlässt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36. Ich erfahre mich ausgezeichneter Gesundheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Körperliche Krankheit und seelisches Befinden hängen oft eng zusammen. Deswegen beziehen sich die folgenden Fragen auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Beantworten Sie bitte jede Frage so, wie es für sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrifft. Machen sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen am besten am zutreffendsten erscheint.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt	<input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst	<input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher	<input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht
Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend	<input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte	<input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht
Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren	<input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer

<p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, soviel wie immer</p> <p><input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel</p> <p><input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit</p> <p><input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft</p> <p><input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft</p> <p><input type="checkbox"/> nur gelegentlich nie</p>	<p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr</p> <p><input type="checkbox"/> eher weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> viel weniger als früher</p> <p><input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p>Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p> <p><input type="checkbox"/> selten</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> meistens</p>	<p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> ziemlich oft</p> <p><input type="checkbox"/> nicht sehr oft</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>Ich kann behaglich dazitzen und mich entspannen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, natürlich</p> <p><input type="checkbox"/> gewöhnlich schon</p> <p><input type="checkbox"/> nicht oft</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <p><input type="checkbox"/> oft</p> <p><input type="checkbox"/> manchmal</p> <p><input type="checkbox"/> eher selten</p> <p><input type="checkbox"/> sehr selten</p>

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!