

Aus der Klinik für Innere Medizin m. S. Kardiologie, Pulmologie, Angiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

Barorezeptorsensitivität, Herzfrequenzvariabilität und Blutdruckvariabilität bei  
Patienten mit einem milden-moderaten und schweren obstruktiven Schlafapnoe  
Syndrom und bei gesunden Probanden

Habilitationsschrift  
Zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach  
Innere Medizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. Ingo Fietze

geboren am 22. Juli 1960 in Cottbus

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

Gutachter: 1. Prof. Dr. S. Andreas

2. Prof. Dr. M. E. Schläfke

Datum der Einreichung: 19. November 2002

Datum der Habilitation: 26. Juni 2003

## **Zusammenfassung**

Die Behandlung von Patienten mit einem mild-moderaten obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS) wird von der klinischen Symptomatik und dem Herzkreislaufrisiko bestimmt. Wir konnten nachweisen, dass bei einem mild-moderaten OSAS unter der Beatmungstherapie neben der Beseitigung der nächtlichen Atmungsstörung auch eine Änderung der Mikrostruktur des Schlafes (Arousal) und der Müdigkeit am Tage zu verzeichnen ist.

Das Herzkreislaufrisiko untersuchten wir anhand noninvasiver Parameter der sympathovagalen Balance. Dazu wurden die Herzfrequenzvariabilität (HRV), die Blutdruckvariabilität (BDV) und die Barorezeptorsensitivität (BRS) im Zeit- und Frequenzbereich bestimmt und diese Größen bei Patienten mit einem mild-moderaten OSAS im Vergleich zu gesunden Probanden als auch der Effekt einer CPAP-Therapie - im Schlaf als auch am Tage - analysiert.

Bei gesunden Probanden fanden wir eine HRV- und BRS-Abnahme sowie eine BDV-Zunahme im REM- gegenüber dem NREM-Schlaf. OSAS Patienten haben im Vergleich zu Gesunden eine niedrigere BRS im NREM und eine erhöhte BDV sowohl im REM- als auch NREM-Schlaf. CPAP führt beim OSAS zu einer Abnahme der Herzfrequenz und Zunahme der BRS, vornehmlich im NREM Schlaf und bei zusätzlich bekannter Hypertonie. Die HRV nimmt ab und die BDV zu, jeweils unabhängig vom Schlafstadium bzw. einer bestehenden Hypertonie. Am Tage zeigt sich nur ein Kurzeffekt hinsichtlich Zunahme der BRS und HRV. Dieser Effekt ist vom Ausmaß des OSAS und dem Vorhandensein einer Hypertonie abhängig und nach 4 Wochen Therapie nicht mehr nachweisbar.

Untersucht man den Effekt der Beatmungstherapie auf HRV, BDV und BRS bei gesunden Probanden im Akutversuch, dann findet man eine Erhöhung des Blutdruckes bei Abnahme der Herzfrequenz und Zunahme der BRS.

HRV, BDV und BRS als Parameter für das kardiovaskuläre Risiko zeigen nachweisbare Veränderungen bei Schlafapnoe Patienten, auch wenn nur ein mild-moderates OSAS vorliegt. Ein Therapieeffekt lässt sich anhand dieser Parameter auch nachweisen, wobei ein vorhandener Akuteffekt von Überdruckbeatmung auf HRV, BDV und BRS unabhängig von einem OSAS zu berücksichtigen ist.

### **Schlagwörter:**

Schlafapnoe  
Herzfrequenzvariabilität  
Blutdruckvariabilität  
Barorezeptorsensitivität

## **Abstract**

The treatment of patients with mild to moderate obstructive sleep apnoea syndrome, OSAS, is determined by the clinical symptom complex and by the cardiovascular risk. In patients with mild to moderate OSAS who received therapy in the form of assisted ventilation, we succeeded in evidencing that it is possible to influence the microstructure of sleep (i.e., of arousal) as well as fatigue experienced during the day, in addition to eliminating nocturnal respiratory disturbance. We investigated the cardiovascular risk by examining non-invasive parameters for sympathovagal balance. Therefore we analyzed heart-rate variability (HRV), blood-pressure variability (BPV), and baroreceptor sensitivity (BRS) over time and frequency ranges in patients with mild to moderate OSAS, in comparison to healthy controls. We likewise assessed the effects of CPAP therapy on these parameters, both during sleeping as well as non-sleeping hours.

Among healthy test subjects, we determined decreases in HRV and BRS, as well as increase in BPV, during REM sleep, in comparison to NREM sleep. In comparison to healthy controls, OSAS patients have lower BRS during NREM and increased BPV in both REM and NREM sleep. In OSAS patients, CPAP leads to a decrease in heart rate and increase in BRS, especially in NREM sleep and in patients for whom hypertension is also known. HRV diminishes and BPV increases, in both cases regardless of the sleep stage or presence or absence of hypertension. During the day, only a short-term effect becomes apparent with respect to increases in BRS and HRV. This effect depends on the extent of OSAS and on the existence of hypertension; after four weeks of therapy, the effect is no longer in evidence.

Acute testing of the effect of assisted ventilation on HRV, BPV, and BRS among healthy controls discloses increase in blood pressure, accompanied by decrease in heart rate and increase in BRS.

HRV, BPV, and BRS as parameters for cardiovascular risk reveal evidence of alterations in sleep-apnoea patients, even for those suffering only from mild to moderate OSAS. Therapeutic effects are also in evidence on the basis of these parameters, whereby an existing acute effect of positive-pressure ventilation on HRV, BPV, and BRS regardless of OSAS must also be taken into account.

### **Keywords:**

- Sleep Apnoea
- Heart Rate Variability
- Blood Pressure Variability
- Baroreceptor Sensitivity

---

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1	Zielstellung	7
1.2	Schlafbezogene Atmungsstörungen – Epidemiologie und Risiko	9
1.3	Schlafbezogener Atmungsstörungen – Pathophysiologie und Klinik	10
1.4	Schlafbezogene Atmungsstörungen – Diagnostik und Therapie	12
1.5	Arousal – Parameter der Mikrostruktur des Schlafes	14
1.6	Die sympathovagale Balance – klinische Bedeutung	14
1.7	Kopplung zwischen Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck	16
1.8	Methoden zur Bestimmung der sympathovagalen Balance	18
1.9	Respiratorische Sinusarrhythmie	19
1.10	Herzfrequenzvariabilität (HRV)	20
1.10.1	Physiologische Grundlagen	20
1.10.2	Messung der HRV	20
1.10.3	Bedeutung der HRV	21
1.11	Blutdruckvariabilität (BDV)	23
1.12	Barorezeptorsensitivität (BRS)	25
1.13	HRV, BDV und BRS im Schlaf	26
1.14	Sympathovagale Balance und Obstruktives Schlafapnoesyndrom	26
1.15	Zielstellung	29
<b>2</b>	<b>Methoden</b>	<b>30</b>
2.1	Patientenrekrutierung	30
2.2	Probandenrekrutierung	30
2.3	Auswahl der Patienten und Probanden	30
2.3.1	Studie I	30
2.3.2	Studie II	31
2.3.3	Studie III	32
2.3.4	Studien IV und V	33
2.4	Ablauf der Studien	34
2.4.1	Studie I	34
2.4.2	Studie II	35
2.4.3	Studie III	36
2.4.4	Studie IV	37
2.4.5	Studie V	39
2.5	Untersuchungstechniken	40

<b>2.6</b>	<b>Auswertung</b>	<b>41</b>
2.6.1	Auswertung des Schlafes und der Arousal	41
2.6.2	Auswertung der Atmung	42
2.6.3	Analyse von EKG, Blutdruck und Atmung zur Ermittlung der HRV, BDV und BRS	43
2.6.3.1	Analyse im Zeitbereich	44
2.6.3.2	Analyse im Frequenzbereich	47
<b>2.7</b>	<b>Statistik</b>	<b>49</b>
2.7.1	Studie I	49
2.7.2	Studien II und III	49
2.7.3	Studie IV	50
2.7.4	Studie V	50
2.7.5	Darstellung der Ergebnisse	51
2.7.6	Einfluss von Alter, Geschlecht und Body Mass Index	51
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>53</b>
<b>3.1</b>	<b>Studie I</b>	<b>53</b>
3.1.1	Atmungsparameter	53
3.1.2	Schlafstadien und Schlaflatenzen	53
3.1.3	Arousal und Atmungsstörungen	53
3.1.4	MSLT und Fragebögen	54
3.1.5	Korrelationsanalyse	54
3.1.6	Zusammenfassung	55
<b>3.2</b>	<b>Studie II</b>	<b>55</b>
3.2.1	Schlaf und Atmung vor Einleitung einer Beatmungstherapie	55
3.2.2	HRV, BDV und BRS im REM- und NREM-Schlaf vor und mit CPAP-Therapie	56
3.2.2.1	Herzfrequenzvariabilität	58
3.2.2.2	Blutdruckvariabilität	59
3.2.2.3	Barorezeptorsensitivität	59
3.2.3	Schlafstadienabhängiger Vergleich von HRV, BDV und BRS	59
3.2.3.1	Herzfrequenzvariabilität	59
3.2.3.2	Blutdruckvariabilität	59
3.2.3.3	Barorezeptorsensitivität	60
3.2.4	HRV, BDV und BRS im REM- und NREM-Schlaf vor und mit CPAP-Therapie bei normotensiven und hypertensiven OSAS-Patienten	61
3.2.5	Zusammenfassung	61
<b>3.3</b>	<b>Studie III</b>	<b>62</b>
3.3.1	Schlaf und Atmung vor Einleitung einer Beatmungstherapie	62
3.3.2	Effekt der zweiten CPAP-Nacht auf Schlaf und Atmung	63
3.3.3	Befindlichkeit am Tage nach 4 Wochen CPAP-Therapie	63
3.3.4	HRV vor und mit CPAP-Therapie	64
3.3.5	BDV vor und mit CPAP-Therapie	66
3.3.6	BRS vor und mit CPAP-Therapie	67
3.3.7	HRV bei Druckerhöhung im Tagestest	69
3.3.8	BDV bei Druckerhöhung im Tagestest	70
3.3.9	BRS bei Druckerhöhung im Tagestest	72
3.3.10	Zusammenfassung	72
<b>3.4</b>	<b>Studien IV und V</b>	<b>73</b>
3.4.1	Patientenbezogene Daten	73
3.4.2	Studie IV	74
3.4.2.1	Zusammenfassung	76
3.4.3	Studie V	77

3.4.3.1	HRV, BDV und BRS bei Ruhe- und druckunterstützter Atmung	77
3.4.3.2	Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI auf HRV, BDV und BRS bei Gesunden	79
3.4.3.3	Zusammenfassung	80
<b>4</b>	<b>Diskussion</b>	<b>81</b>
<b>4.1</b>	<b>Methodendiskussion</b>	<b>82</b>
4.1.1	Studie I	82
4.1.2	Studien II bis V	83
4.1.3	Studien II und IV	85
4.1.4	Studien III und V	86
<b>4.2</b>	<b>Studie I</b>	<b>88</b>
<b>4.3</b>	<b>Studie II</b>	<b>89</b>
4.3.1	BRS im Schlaf bei OSAS vor und mit Therapie	91
4.3.2	HRV im Schlaf bei OSAS vor und mit Therapie	94
4.3.3	BDV im Schlaf bei OSAS vor und mit Therapie	95
<b>4.4</b>	<b>Studie III</b>	<b>97</b>
4.4.1	HRV vor , 2 Tage und 4 Wochen nach Einleitung einer CPAP-Therapie	98
4.4.1.1	HRV beim OSAS in Abhängigkeit vom AHI und einem Hypertonus am Tage	98
4.4.1.2	HRV beim OSAS vor, 2 Tage und 4 Wochen nach Einleitung einer CPAP-Therapie am Tage	99
4.4.2	BRS und BDV vor, 2 Tage und 4 Wochen nach Einleitung einer CPAP-Therapie	100
4.4.2.1	BRS und BDV beim OSAS in Abhängigkeit vom AHI und einem Hypertonus am Tage	100
4.4.2.2	BRS und BDV beim OSAS vor, 2 Tage und 4 Wochen nach Einleitung einer CPAP-Therapie am Tage	102
4.4.3	Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die sympathovagale Balance am Tage	103
<b>4.5</b>	<b>Studie IV</b>	<b>103</b>
4.5.1	Rekrutierung von gesunden Schläfern	103
4.5.2	HRV, BDV und BRS im REM- und NREM-Schlaf bei Gesunden	104
4.5.3	HRV, BDV und BRS im REM- und NREM-Schlaf bei Gesunden und OSAS-Patienten	105
<b>4.6</b>	<b>Studie V</b>	<b>105</b>
4.6.1	Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die Herzperiodendauer	108
4.6.2	Einfluss von druckunterstützter Atmung auf den Blutdruck	109
4.6.3	Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die HRV	109
4.6.4	Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die BDV	110
4.6.5	Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die BRS	110
4.6.6	Einfluss von Alter, BMI und Geschlecht auf HRV, BDV und BRS	110
4.6.7	HRV, BDV und BRS bei Druckänderung von 5 auf 10 mbar bei Gesunden und OSAS Patienten am Tage	111
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>112</b>
	<b>Literatur</b>	<b>117</b>
	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>141</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>143</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>144</b>

# 1 Einleitung

## 1.1 Zielstellung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind eine der häufigsten Ursachen für nicht erholsamen Schlaf. In der Gesamtbevölkerung leiden ca. 8 Millionen Personen an nicht erholsamen Schlaf, 10-20 % sind tagesmüde und 2-10 % haben eine SBAS [100]. Zusätzlich kann von einer bis heute unbekanntem Dunkelziffer ausgegangen werden, z.B. betreffs der SBAS bei Frauen. Auch wissen wir nicht, ab welchem Ausprägungsgrad eine SBAS ein Risiko darstellt. Man geht heute davon aus, dass mehr als 20 pro Stunde Atmungsaussetzer eine behandlungsbedürftige Schlafapnoe darstellen. Aber auch schon deutlich weniger Atmungsaussetzer, z.B. bei einer milden Schlafapnoe mit 5-15 Atmungsaussetzern pro Stunde Schlaf können klinische Beschwerden hervorrufen.

Das Herzkreislaufrisiko bei einem ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS) ist sowohl in der Nacht, als auch am Tag erhöht, was z.B. die Daten zur arteriellen Hypertonie belegen [125, 196, 335, 427]. Es bestehen demnach eine vom Ausprägungsgrad abhängige Beziehung zwischen OSAS und Hypertonus und ein Zusammenhang zwischen Therapie des OSAS und der Minderung des Herzkreislaufrisikos. Der erhöhte Blutdruck kann signifikant und ursächlich gesenkt werden. Ähnliche Zusammenhänge scheint es auch hinsichtlich von Rhythmusstörungen, Koronarer Herzerkrankung, Schlaganfall u. a. kardiovaskulären Erkrankungen zu geben und dies unabhängig der Schlafapnoe-Schwelle von 5/h [351].

Neuere randomisierte und sogenannte sham-CPAP-Therapie Studien haben auch die Effektivität der Therapie der Wahl bei SBAS, der Beatmungstherapie „evidence based“ belegt.

Klinisch und wissenschaftlich offen ist jedoch die Frage der Notwendigkeit von Diagnostik und Therapie milder Formen einer Schlafapnoe, die meist durch eine vorhandene Klinik, jedoch weniger überzeugende objektive Störungen, z.B. des Schlafes, charakterisiert sind. Für das Management dieses Krankheitsbildes gibt es derzeit keine fundierte Studienlage [14, 33, 83, 121], welche die Notwendigkeit einer Therapie eindeutig belegt. Drei wissenschaftliche Ansätze sind denkbar, z. T. in den o. g. Studien bereits verwirklicht

- der Nachweis der Störung des Schlafes und dessen Besserung unter Therapie,
- der Nachweis eines erhöhten Herzkreislaufrisikos und dessen Minderung unter Therapie, jeweils unabhängig von möglichen Einflussfaktoren oder
- der Nachweis der Änderung/Besserung der Befindlichkeit am Tage

Alle Ansätze bedürfen jedoch der Anwendung zusätzlicher bzw. neuer Registriertechniken und/oder Auswertmethoden. Hier liegt ein Ansatzpunkt und wesentlicher Inhalt der vorliegenden Studie:

Zu den Parametern der Makrostruktur des Schlafes gehören u. a. die Schlaf-Latenzen und -Stadienwechsel. Parameter der Mikrostruktur des Schlafes sind u. a. die kurzen Weckreaktionen im Schlaf, so genannte Arousal. Diese sind mit der herkömmlichen EEG-Technik registrierbar, bedürfen lediglich einer gesonderten Analyse. Die Bedeutung der Arousal für die Mikrostruktur des Schlafes ist u. a. in den Kriterien der amerikanischen Schlafgesellschaft (ASDA) fixiert [9]. Diese sehen jedoch

keine Differenzierung der Arousal vor, die aber gerade bei OSAS Patienten von Bedeutung ist. In der vorliegenden Arbeit soll zunächst zwischen Bewegungs- und respiratorischen Arousal differenziert und deren Bedeutung für die Therapieeffektivität von Patienten mit einem milden OSAS nachgewiesen werden. Die Behandlung der Patienten erfolgt mit der Beatmungstherapie.

Die Klinik bei Patienten mit einem ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoe Syndrom wird im Wesentlichen durch die Tagesmüdigkeit (Hypersomnie) und ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko geprägt. Ursache sind die gestörte Schlafstruktur und die durch die Atmungsstörungen hervorgerufenen z. T. deutlichen Herz-Kreislauf-Störungen. Ein Nachweis der Müdigkeit am Tage erfolgt mittels etablierter Müdigkeitstests (MSLT – Multiple Schlaflatenztest). Bei den o. g. Patienten mit einer milden Schlafapnoe dient der MSLT zur Objektivierung des Therapieerfolges.

Herkömmliche Parameter, die das Herz-Kreislauf-Risiko objektivieren sind der arterielle Blutdruck, Herzrhythmusstörungen, linksventrikulärer endsystolischer und enddiastolischer Diameter und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF). Kenngrößen der sympathovagalen Balance im Herz-Kreislauf- und Atmungssystem können ebenfalls das Herz-Kreislauf-Risiko widerspiegeln. Zu ihnen gehören die Herzfrequenz- (HRV) und Blutdruckvariabilität (BDV), die Barorezeptor (BRS)- und Chemorezeptorsensitivität (CRS) als auch die sympathische Nervenaktivität (SNA). Es sind, die SNA ausgenommen, nichtinvasiv nachweisbare Parameter, die z. T. bereits in größeren Studien (ATRAMI), ihre Nützlichkeit und Sensibilität als unabhängige Risikofaktoren nachgewiesen haben [343]. Auch bei Patienten mit einem moderaten-schweren obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS) sind Änderungen dieser Parameter sowohl im Schlaf als auch am Tage bereits beschrieben. Dennoch ist die Relevanz von HRV, BDV und BRS bezüglich des Ausprägungsgrades einer Schlafapnoe, der Makro- und Mikrostruktur des Schlafes, vorhandener kardiovaskulärer Begleiterkrankungen (z.B. Hypertonie) und des Therapieerfolges eines OSAS noch weitgehend unklar. Zudem fehlt es an aussagefähigen Vergleichen dieser Parameter zwischen OSAS Patienten und gesunden Probanden, die Aufschluss über die pathophysiologische Bedeutung von Änderungen der HRV, BDV und BRS bei OSAS Patienten vor bzw. unter einer Beatmungstherapie geben könnten.

Es werden die Parameter der sympathovagalen Balance HRV, BDV und BRS bei Patienten mit einem milden-moderaten obstruktiven Schlafapnoe Syndrom und Gesunde im Schlaf und am Tage bestimmt und Erkenntnisse zur nichtinvasiven Risikostratifikation bei OSAS Patienten vor und nach Therapie erwartet, insbesondere unter Berücksichtigung des milden-moderaten Ausprägungsgrades der Erkrankung, der Schlafstadien und einer begleitenden arteriellen Hypertonie.

Die scheinbar einfachen Zusammenhänge zwischen Erkrankung (OSAS), Risiko (Herz-Kreislauf) und Therapieeffekt (Beatmung) sind für das ausgeprägte OSAS weitgehend bekannt, für das milde-moderate OSAS hingegen nicht erwiesen. So bleibt es bis heute im Ermessen des Arztes (insbesondere des Schlafmediziners) inklusive plausibler Erklärung für die Kostenträger, einen Patienten mit einem



milden-moderaten OSAS einer effektiven Therapie, z.B. der Beatmungstherapie, zuzuführen. Die vorliegende Studie widmet sich dieser Patientenklientel, insbesondere hinsichtlich der Effektivität einer Therapie auf die Schlafqualität und das Herzkreislaufisiko. Zusätzlich wird der Effekt der experimentellen druckunterstützten Atmung auf die HRV, BDV und BRS untersucht um eventuelle „Neben“-Effekte dieser Therapieform auf das Herzkreislaufsystem zu objektivieren.

Ziel der vorliegenden Studien ist es, die Mikrostruktur des Schlafes bei Patienten mit einem milden OSAS und die Rolle der Arousal-Differenzierung für die Beurteilung eines Therapieerfolges zu analysieren. Mittels nichtinvasiver Parameter der sympathovagalen Balance, der Herzfrequenz- (HRV) und Blutdruckvariabilität (BDV) sowie der Barorezeptorsensitivität (BRS), wird das Herzkreislauf-Risiko bei Patienten mit einem milden-moderaten und schweren OSAS objektiviert und untersucht, ob dieses durch eine effektive Therapie beeinflusst werden kann. Die Untersuchung dieser Parameter bei gesunden Probanden am Tage und im Schlaf dient der Objektivierung der bei den OSAS Patienten erhobenen Daten. Die Analyse des Einflusses einer experimentellen druckunterstützten Atmung auf die sympathovagale Balance des gesunden Organismus am Tage dient der Objektivierung eventueller Eigeneffekte dieser Therapieform hinsichtlich des Herzkreislaufisikos. Zusätzlich wird der Einfluss von Alter, Geschlecht, BMI, Schlafstadium und arterieller Hypertonie auf die Parameter HRV, BDV und BRS sowohl bei Probanden als auch Patienten objektiviert.

## **1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen – Epidemiologie und Risiko**

Die Prävalenz einer obstruktiven Schlafapnoe beträgt in klinisch basierten Studien zwischen dem 30. und 60. Lebensjahr bei Männern 24 % und bei Frauen 9 % bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von mehr als 5/h [426]. Das Schlafapnoe Syndrom (SAS), welches zusätzlich durch Tagesmüdigkeit charakterisiert ist, die in Deutschland ca. 3-6 % der Gesamtbevölkerung angeben [259], wird in der o. g. Studie von Young et al. 1993 mit einer Häufigkeit von 4 % bei den Männern und 2 % bei den Frauen ausgewiesen. Das Verhältnis Männer – Frauen beträgt ca. 10 : 1. In Populationsbasierten Studien sehen die Zahlen anders aus. Die Prävalenz bei den Männern zwischen dem 30. und 60. LJ beträgt 0.5 – 6 %, bei einem Verhältnis Männer zu Frauen von 2-4 : 1 [197] [304], [51, 113, 287]. In Deutschland ergibt sich eine Prävalenz von ca. 1 – 1.8 % der Gesamtbevölkerung[258].

Die Prävalenz des Schnarchens in der Gesamtbevölkerung ist höher und beträgt ca. 17-34 % bei den Männern und 14-18 % bei den Frauen mit einer deutlichen Zunahme im Alter. Zwischen dem 30. und 65. LJ schnarchen z.B. 60 % der Männer und ca. 35 % der Frauen [213][31, 114, 178, 212, 420]. Bereits das Schnarchen scheint ein erhöhtes Herzkreislauf- und Mortalitätsrisiko darzustellen [158, 159, 202]. Die Mortalität bei unbehandelten OSAS Patienten ist erhöht und wird mit ca. 2.5 % pro Jahr angegeben und Patienten mit einem AHI > 20/h haben eine geringere 8-Jahres-Überlebensrate als therapierte Patienten [136, 286, 348, 391]. Ursache ist das beim OSAS erhöhte kardiovaskuläre Risiko. 40-60 % der OSAS-Patienten haben eine, mit dem Ausprägungsgrad korrelierende, systemarterielle Hypertonie [125, 145, 196, 335, 427] und/oder Herzrhythmusstörungen [98, 124, 129]

und mehr als 10 % eine pulmonal-arterielle Hypertonie [124, 129, 331]. Weiterhin ist ein Zusammenhang zwischen dem OSAS und der Koronaren Herzerkrankung (KHK) [291], der Herzinsuffizienz [156, 203, 291] und dem Schlaganfall [71, 351] bekannt. Das Myokardinfarktrisiko bei Patienten mit einem Apnoe-Index (AI) über 5.3/h ist höher als bei Non-OSAS Patienten mit den Risikofaktoren Hypertonie, Adipositas, Nikotin oder Hypercholesterinämie. Neben der Hypoxämie, den Veränderungen im Katecholaminspiegel und den intrathorakalen Druckschwankungen sind vor allem die Arousal im Schlaf ein wesentlicher pathophysiologischer Faktor zur Beschreibung der Klinik und der Folgen des [68, 89, 95, 146, 330, 431].

### 1.3 Schlafbezogener Atmungsstörungen – Pathophysiologie und Klinik

Die Schlafbezogenen Atemstörungen werden unterteilt in:

SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege

- primär alveoläre Hypoventilation (z.B. zentrale Schlafapnoe)
- sekundär alveoläre Hypoventilation (z.B. Cheyne Stokes Atmung)

SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege

- obstruktives Schnarchen (z.B. UARS)
- obstruktive Schlafapnoe (z.B. OSAS)

Von klinischer und epidemiologischer Bedeutung ist vornehmlich das OSAS. Aufgrund einer neuromuskulären Fehlfunktion kommt es im Schlaf zum teilweise oder kompletten Tonusverlust der Muskulatur im Oropharynx und damit zu einem teilweise oder kompletten Verschluss der oberen Atemwege. Es existieren jedoch verschiedene Hypothesen zur Pathogenese und Pathophysiologie dieser Atmungsstörung, insbesondere des Zusammenspiels zwischen pharyngealen Dilator M. genioglossus, Lungenvolumen, negativem Inspirationsdruck und extralumenalem positiven Druck [215].

Apnoen und Hypopnoen sind die häufigsten pathologischen Atmungsmuster beim OSAS. Bedingung ist jeweils eine Dauer von mindestens 10 Sekunden. Bei der Hypopnoe, die einer Reduktion der Atmungsamplitude um mehr als 50 % entspricht, ist das assoziierte Arousal und/oder ein Sauerstoffabfall um 3 % zusätzliches Kriterium für die Detektion [8]. Während des Verlaufes einer Apnoe oder Hypopnoe kommt es initial meist zu einem Blutdruck- und Herzfrequenzabfall und im Verlauf zu einem Abfall des Sauerstoffgehaltes und Anstieg des Kohlendioxids im Blut. Bei obstruktiven und gemischten Apnoen kommt es zu Beginn der Apnoe oder im Verlauf zum Einsatz von frustanen Atemexkursionen durch Aktivierung der Zwerchfell- und Atemhilfsmuskulatur bei noch verengten bzw. verschlossenen oberen Atemwegen. Dies führt zu intrathorakalen Druckschwankungen und einer Zunahme des intrathorakalen Druckes. Dies wiederum, z. T. auch die o. g. sich ändernden Blutgase, führt zu einer Zunahme des arteriellen und pulmonalarteriellen Blutdruckes. Die Terminierung der Apnoe bzw. Hypopnoe erfolgt durch ein zentral bedingtes Arousal. Mit dieser Weckreaktion kommt es zur Hyperventilation, zum Anstieg der Herzfrequenz und zum weiteren Anstieg des Blutdruckes. Nach der Arousalreaktion, mit Normalisierung der Atmung, der Blutgase und der Herzkreislaufparameter kommt es, mit erneut einsetzendem Schlaf wieder zum Tonusverlust

der Oropharynxmuskulatur und zur erneuten Atmungsstörung. Dieses repetitive Auftreten der Atmungsereignisse, die sogenannten Apnoe/Hypopnoe-Phasen und die assoziierten Herzkreislaufschwankungen, den Blutdruck betreffend bis zu 60 mmHg, bilden das wesentliche Korrelat für das Herzkreislaufisiko dieser Erkrankung. Zudem kommt es zu ausgeprägten Änderungen der sympathovagalen Balance in den Apnoe/Non-Apnoe Phasen [369]. So ist es nicht verwunderlich, dass die Koexistenz von OSAS, arterieller und pulmonalarterieller Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, linksventrikulärer Hypertrophie, Herzinsuffizienz und zerebrovaskulären Erkrankungen [252, 351] hoch ist.

Das Ausmaß der Atmungsstörungen und deren Folgen ist Schlafstadien-abhängig. Im REM (Rapid Eye Movement) -Schlaf ist die Ausprägung der Atmungsstörungen und deren Folgen meist ausgeprägter als im NREM (Non-REM) Schlaf.

Kurz- und langfristige Patho- und Kompensationsmechanismen dieser Atmungsstörungen im Schlaf sind die autonome Kreislaufkontrolle (z.B. mittels Baro- und Chemoreflexsystem), die Blutvolumenregulation, die Endothel-abhängige Gefäßtonusregulation und die sympathische Regulation.

Der Schweregrad eines OSAS wird mit dem AHI, den Atmungsereignissen pro Stunde Schlaf angegeben. Dieser setzt sich aus dem Apnoe- (AI) und Hypopnoe (HI) - Index zusammen. Zählt man weitere Formen von Atmungsstörungen im Schlaf dazu, so erhält man den RDI (Respiratory Disturbance Index). Klinisch von Bedeutung ist nicht nur die Dauer eines OSAS sondern eben auch das Ausmaß. Nach Guilleminault wird ein RDI von weniger als 5/h als normal angesehen [127]. Schon für eine milde und moderate Schlafapnoe gibt es keine einheitliche Definition. Von einer schweren Schlafapnoe spricht man bei einem AHI ca. ab 30-35/h [101, 162]. Die Grenze für mild und moderat liegt bei ca. 15-20/h [14, 101]. In Deutschland geht man bei einem AHI von ca. 20/h von einer behandlungsbedürftigen Schlafapnoe und bei einem AHI von 35/h von einer schweren Schlafapnoe aus. Berücksichtigt man bei der Beurteilung des Schweregrades auch die klinische Symptomatik so verschieben sich die o. g. Grenzen. Aus einer OSA mit einem AHI von 20/h kann bei ausgeprägter klinischer Symptomatik leicht ein schweres behandlungsbedürftiges OSAS werden. In Deutschland spricht man von einer behandlungsbedürftigen Schlafapnoe bei einer symptomatischen Schlafapnoe mit einem AHI ab ca. 10/h. Zusätzliche kardiopulmonale und neuronale Parameter wie Abfall der Sauerstoffsättigung, begleitende Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz sowie die Fragmentation des Schlafes werden oft schon nicht berücksichtigt, so dass die Apparatedizin hier Gefahr läuft, Therapie nach Grenzwerten durchzuführen.

Wünschenswert ist, dass z.B. Parameter, die das Herzkreislaufisiko widerspiegeln, zumindest bei milden-moderaten Formen der Schlafapnoe für die Therapieentscheidung herangezogen werden können, ähnlich wie bei Säuglingen und Kleinkindern [289]. Erste Arbeiten belegen, dass auch unter einem RDI von 5/h das Herzkreislaufisiko erhöht sein kann [351]. Es ist ein Anliegen dieser Studie, einige Parameter wie die Arousal bzw. die Variabilität von Blutdruck und Herzfrequenz sowie die

Sensitivität des Baroreflexes als Parameter, die zusätzliche Entscheidungskriterien für eine Therapie darzustellen könnten, zu testen.

Faktoren, die sowohl die Schlafapnoe als auch deren Auswirkungen beeinflussen können sind die Adipositas, die bei 70 % der OSAS-Patienten assoziiert, das Alter, das Geschlecht, die Menopause, die Rasse, Alkohol und Nikotin [27, 28, 215, 320, 385, 417, 425]. Anatomische Besonderheiten und Medikamente (z.B. zentral wirksame) sowie assoziierte Begleiterkrankungen wie z.B. die arterielle Hypertonie, die Herzinsuffizienz, die chronisch obstruktive Ventilationsstörung oder die neuromuskuläre Erkrankung sind weitere Einflussgrößen. So können diese Faktoren für die Interpretation von Parametern der sympathovagalen Balance entscheidend sein.

Klinische Leitsymptome der SBAS, insbesondere der mit einer Obstruktion sind das Schnarchen, fremdanamnestisch festgestellten Atmungsstillstände und die Tagesmüdigkeit. Nächtliches Erwachen mit Dyspnoe oder Palpitationen, Nykturie, morgendliche Kopfschmerzen und Schlaftrunkenheit und eine eingeschränkte physische und psychische Leistungsfähigkeit am Tage sind weitere häufige Symptome der Erkrankung [101, 215].

#### **1.4 Schlafbezogene Atmungsstörungen – Diagnostik und Therapie**

Die Differentialdiagnostik von SBAS beinhaltet die Abgrenzung bzw. den Ausschluss anderer neurologischer, psychiatrischer oder internistischer Erkrankungen und die Analyse des Ausmaßes, der Art und der Folgen der SBAS. Hierfür gibt es z.Zt. in Deutschland eine Stufendiagnostik, die in einer ersten Stufe die Anamnese, die klinische Untersuchung, das ambulante Schlafapnoe Monitoring und je nach Bedarf weiterführende medizinische Untersuchungen beinhaltet [303, 304]. Bei unklarem Befund, ausgeprägter Klinik bzw. ausgeprägtem Befund schließt sich eine stationäre kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) und in einem weiteren Schritt die Therapieeinstellung und -kontrolle an.

Kardiovaskuläre Risikoparameter werden nicht evaluiert, einzig das normale Tages-EKG stellt ein obligates diagnostisches Instrument dar. Fakultativ sind das Langzeit-EKG, die 24h-Blutdruckmessung oder die Echokardiographie. Invasive Untersuchungstechniken zur Bestimmung eines Herzkreislauftrisikos gehören nicht zum klinischen Alltag.

Die Indikation zu einer Therapie wird durch das Ausmaß der Atmungsstörung und die Beschwerdesymptomatik bestimmt. Sie orientiert sich am PSG-Befund, der Klinik und den Begleiterkrankungen. Ziel der Therapie ist die Normalisierung der Atmung im Schlaf und die Restitution der physiologischen autonomen Regulation im Schlaf. Es hat sich für milde-moderate Formen der Schlafapnoe, je nach Ausprägungsgrad der Klinik eine Stufentherapie etabliert, welche zunächst die Verhaltenstherapie (Gewichtsreduktion, Schlafhygiene, Meidung extrinsischer Faktoren wie Alkohol und dämpfender Medikamente) vorsieht. Die abendliche Gabe eines retardierten Theophyllin-Präparates kann bei Patienten mit gering-mäßigem Schweregrad und fehlenden kardiovaskulären Begleiterkrankungen und bei nCPAP-Therapie-Versagern Sinn machen [126, 366]. Andere Therapiealternativen sind die Nutzung von intraoralen Hilfsmitteln, oder, bei Indikation durch

den HNO-Arzt, eine Operation, z.B. die Tonsillektomie[366]. Bei ausgeprägtem Schlafapnoe-Befund ist heute die nasale kontinuierliche Überdruckbeatmung (nCPAP; nasal Continuous Positive Airway Pressure), auch in kontrollierten randomisierten Placebo-Studien nachgewiesen, die Therapie der Wahl [90, 122, 298]. Bei 55 % der Patienten ist eine Besserung des OSAS schon nach der ersten Therapienacht zu verzeichnen[157]. Die Therapie stellt eine Luftschienung des Rachens dar, womit ein Kollabieren der Schlundmuskulatur verhindert wird. Die Einstellung auf ein Beatmungsgerät erfolgt individuell mit minimal effektivem Druck. Bei richtiger Indikationsstellung und regelmäßiger Anwendung sind die spezifischen klinischen Symptome reversibel und eine Abnahme des Herzrisikos, z.B. durch Blutdrucksenkung, zu verzeichnen [90, 298, 335, 427]. Ebenfalls bessern sich kognitive Funktion und Tagesbefindlichkeit [85, 122], was für das milde-moderate OSAS jedoch umstritten ist [33]. Die Compliance-Raten für die Beatmungstherapie differieren zwischen 3 und 5.5 h/Nacht [297]. Die CPAP-Therapie wird in der Regel von 60 – 70 % der Patienten toleriert [297, 329]. Laut Reeves-Hoche et al. [297, 322] beträgt die tatsächliche nächtliche Anwendung des Gerätes 68 % der effektiven Schlafzeit.

Nicht eindeutig definiert ist, was eine kurz- und eine langfristige Wirkung bzw. Compliance bedeutet. Bekanntermaßen kommt es unter der Therapie zu einer sofortigen Besserung der Schlafstruktur und Normalisierung des nächtlichen Blutdrucks. Andererseits sind Änderungen des Blutdruckes am Tage unter der Therapie, auch im Langzeitverlauf, umstritten [67, 90, 418].

In der vorliegenden Studie werden wir den Effekt der ersten Nächte der Beatmungstherapie als Kurzzeit- und Effekte nach 4 Wochen Therapie als Langzeiteffekte beschreiben.

Aufgrund der wenigen o. g. randomisierten kontrollierten Studien gibt es auch Stimmen, die eine langfristige Wirksamkeit der Therapie hinsichtlich kognitiver und psychosozialer Defiziten sowie der Prävention von kardiovaskulären Folgeerkrankungen bezweifeln [[33, 418, 422]. Dies belegt die Notwendigkeit „evidence“ basierter Studien. Es gibt z.B. für Schlafapnoiker mit einem milden-moderaten Befund in der Tat bisher keinen Hinweis dafür, dass die nächtliche Beatmungstherapie einen Effekt auf ein eventuell bestehendes kardiovaskuläres Risiko hat. Die vorliegende Studie soll dazu beitragen, dem Risiko einer milden-moderaten Schlafapnoe auf den Grund zu gehen und Parameter zu finden, die dieses und dessen Verlauf beschreiben können. Es wird in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen und zu testen sein, ob der Effekt der Überdruckbeatmung auf Parameter, die das Herzrisiko widerspiegeln, auch wirklich eine Folge der Beseitigung der Atmungsstörung und nicht Folge einer Nebenwirkung des thorakalen Überdruckes auf diese Parameter ist. Ein Kurz- oder Langzeiteffekt der Beatmungstherapie auf das kardiopulmonale System, unabhängig von der Beseitigung nächtlicher Atmungsstörungen, ist bisher nicht untersucht. Hierzu werden gesunden Personen untersucht, die am Tage einer Überdruckatmung ausgesetzt werden.

## 1.5 Arousal – Parameter der Mikrostruktur des Schlafes

Ursache der Symptomatik beim OSAS und seinen milden Formen (mildes OSAS, obstruktives Schnarchen, Upper Airway Resistance Syndrome - UARS), ist das gestörte Schlafprofil mit einem meist ausgeprägten REM- und Tiefschlafdefizit, welches jedoch nicht zwingend ist [101, 215]. Die mit der Atmungsstörung assoziierenden Arousal fragmentieren den Schlaf und führen zu häufigem Schlafstadienwechsel. Zirka 70 % der Atmungsstörungen im Schlaf sind nachweisbar Arousal assoziiert [321]. Hoffstein et al. [146] wiesen nach, dass selbst starke Schnarcher ohne pathologische Atmung Arousal aufweisen, im Mittel sogar mehr als UARS-Patienten. Obwohl in der Literatur z.B. auch den nächtlichen Hypoxämien eine Wirkung hinsichtlich der Folgen einer Schlafapnoe zugesprochen wird [54], scheint den Arousal die hervorragende Bedeutung zuzukommen. Guilleminault et al. [130] analysierten die Arousal beim OSAS und UARS und deren Beziehung zu Blutdruck- und Herzfrequenz-Schwankungen und stellten fest, dass die Arousal ein potenterer Faktor für diese Schwankungen sind, als die nächtlichen Hypoxämien. Dabei korrelierten die Blutdruckdeutlicher mit den EEG-Arousal als die Hf-Schwankungen. Nach Therapie verschwinden die Arousal-assoziierten Blutdruckschwankungen. Escourrou et al. [86] hingegen erklären die Blutdruckschwankungen, wie auch andere Autoren, mit der Hypoxämie-bedingten Änderung der atrialen Chemorezeptoraktivität, die zur Aktivierung des Atmungszentrums und des vegetativen Systems führt [54, 86, 137, 200, 401]. Weitere Pathomechanismen der Arousal könnten die vagale Reaktion zum Ende der Apnoen [167], der negative intrathorakale Druck während der Obstruktion [199] oder der Einfluss hormoneller Faktoren [78, 102] sein.

Um den Einfluss der Arousal auf den Ausprägungsgrad eines OSAS und deren Änderung unter Therapie zu validieren, werden diese in der vorliegenden Studie in respiratorisch bedingte (R-Arousal) und Bewegungsarousal (M-Arousal) differenziert. Es wird angenommen, dass insbesondere die Normalisierung bzw. Verringerung der vor einer Therapie erhöhten R-Arousal bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS den Therapieerfolg bedingen, insbesondere dann, wenn vor Einleitung der Therapie Änderungen der Makrostruktur des Schlafes nicht nachweisbar waren.

## 1.6 Die sympathovagale Balance – klinische Bedeutung

Ausdruck des Wechselspiels zwischen sympathischem und parasympathischem System ist die sympathovagale Balance als Parameter des vegetativen Tonus. Bekanntermaßen dominiert am Tag der Sympathikus und in der Nacht der Vagus[92]. Beim Erwachen und während eines Arousal im Schlaf kommt es zu einem Anstieg der sympathischen Aktivität. Insbesondere gegen Morgen erhöht sich das Risiko kardialer Ereignisse [92, 143, 214].

Zu den Markern dieses Tonus gehört die sympathische Nervenaktivität, die z.B. invasiv am M. peroneus (MSNA – muskuläre sympathische Nervenaktivität) gemessen werden kann [353]. Noninvasive Marker sind u. a. die Herzfrequenz- (HRV), die systolische Blutdruck-Variabilität (BDV) und die Barorezeptorsensitivität (BRS)[199, 216, 272, 279]. Bei vielen kardiovaskulären

Erkrankungen ist die HRV verringert und reflektiert eine Verschiebung der sympathovagalen Balance Richtung Sympathikus mit einem entsprechenden Abfall des Vagotonus [216, 219, 222, 280, 281, 283, 359]. Diese Änderungen zeigen sich auch in der BRS [266, 277, 279]. Sowohl eine erniedrigte HRV als auch BRS und/oder ein erniedrigter Vagotonus gehen mit gesteigertem Mortalitätsrisiko einher [109, 187, 276].

Eine Untersuchung dieser Parameter kann demnach Einblicke in die pathophysiologischen Vorgänge bei verschiedenen Erkrankungen wie dem Myokardinfarkt, der arteriellen Hypertonie, der diabetogenen Neuropathie oder der obstruktiven Ventilationsstörung geben [140, 217, 219] und den Zusammenhang zwischen sympathikovagaler Balance und klinischer Prognose beschreiben [111, 216, 281, 283]. Der experimentelle Nachweis z.B. des Zusammenhanges zwischen letalen Arrhythmien und Anstieg der sympathischen bzw. Abnahme der vagalen Aktivität [216] hat dazu geführt, dass immer mehr quantitative Marker für die sympathovagale Balance entstehen. Als schon etablierte Marker gelten die HRV [199, 216, 262, 264, 268], die BRS [199] [35, 279, 404] sowie die BDV [199, 251, 266, 272, 281, 282]. Die erst kürzlich veröffentlichten Ergebnisse der ATRAMI Studie („Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction“) zeigen, dass sowohl eine verminderte BRS als auch HRV signifikant und voneinander unabhängig mit einem erhöhten Risiko einhergehen, z.B. nach einem Myokardinfarkt den plötzlichen Herztod zu erleiden [184, 343]. Dies scheint Ausdruck einer verminderten vagalen Aktivität zu sein. Ähnliches wird auch für Patienten mit einer eingeschränkten linksventrikulären Funktion (LVEF) beschrieben [216]. Insbesondere bei Patienten mit einer LVEF unter 35 % hat die verminderte BRS einen hohen Stellenwert bezüglich des erhöhten Mortalitätsrisikos [184]. Maligne Arrhythmien, die während oder nach einem kardialen ischämischen Ereignis auftreten, werden mit einem erhöhten Sympathikotonus in Zusammenhang gebracht. Dem erhöhten Vagotonus wird eine protektive Wirkung zugesprochen [184, 342, 405].

Die BRS berechnet sich aus der Variabilität des systolischen Blutdrucks und der HRV. BDV und HRV spiegeln die physiologischen Oszillationen im Herzfrequenz- bzw. Blutdruck-Signal wider. Niederfrequente Anteile der Oszillationen der Herzfrequenz stellen vereinfacht die sympathische (z. T. auch vagale), die höherfrequenten Anteile die parasympathische (ausschließlich vagale) Aktivität dar. Bei Hypertonikern z.B. wird eine Abnahme der HRV [216] [131, 256, 360] mit Anstieg in den niederfrequenten Schwingungsanteilen [360] beobachtet, was einer erhöhten sympathischen Aktivität entspricht. Für die BDV, die weniger erforscht ist als die HRV, gibt es bisher keine eindeutigen Erkenntnisse hinsichtlich der sympathovagalen Balance. Mancina et al. [226] z.B., aber auch andere [276, 352] haben eine erhöhte BDV bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie beschrieben.

Auch außerhalb des klinischen Gebrauchs findet die Analyse der HRV Anwendung, z.B. in der Sport- und Rehabilitationsmedizin [381]. Interventionen wie physisches Training aber auch bestimmte, auf die sympathovagale Balance Einfluss nehmende Medikamente (z.B. Betablocker) können die BRS verbessern und positiv auf die klinische Prognose Einfluss nehmen [52, 153, 183, 270, 282].

Die Analyse der sympathovagalen Balance ist demnach nicht nur möglich, sondern auch klinisch sinnvoll. Es werden physiologische Oszillationen von Herzfrequenz und Blutdruck bestimmt und mit Hilfe verschiedener mathematischer Verfahren weitere Parameter wie z.B. die BRS berechnet werden.

### **1.7 Kopplung zwischen Atmung, Herzfrequenz und Blutdruck**

Aufgabe des vegetativen Systems ist es, die Homöostase, die Aufrechterhaltung des "Inneren Milieus" des Organismus, zu gewährleisten. Dem dienen Regelsysteme mit dem Hypothalamus als übergeordnetem Zentrum. Eine wichtige Rolle in der Homöostase des Kreislaufes spielt der Baroreflex. Über Barorezeptoren im Glomus caroticum und aorticum hat er, sowohl vagal als auch sympathisch bedingt, Einfluss auf die Herzfrequenz und die Schlagkraft des Herzens sowie, ausschließlich sympathisch bedingt, den Tonus der peripheren Gefäße [63, 65]. Steigt der Blutdruck, so steigt die Feuerungsrate der Rezeptoren im Gl. caroticum und aorticum. Über den Vagus und N.glossopharyngeus erreichen die Signale via Formatio reticularis die sympathischen und vagalen Kerngebiete zwischen Hypothalamus und Medulla oblongata [190, 192, 347] und die sympathische Aktivität wird gehemmt, die parasymphatische erhöht. Dies führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz und des peripheren Widerstandes. Der Baroreflex beeinflusst seinerseits die Atmung. Eine Stimulation führt zu einem Anstieg der Atmungsfrequenz und des Atemzugvolumen (AZV) [143]. Pitzalis et al.[309, 311] haben mittels Spektral- und Kreuzspektralanalyse den Einfluss der Atmungsfrequenz auf die Regulation von Atmung, BDV und HRV als frequenzabhängiges Phänomen beschrieben. Demnach beeinflusst nicht nur der Baroreflex die Atmung, sondern auch die Atmung den Baroreflex [18, 22, 42, 399] (Abb. 1).

Neben den Barorezeptoren in den Gefäßwänden und dem Herz beteiligen sich weitere Reflexmechanismen an der kardiopulmonalen Regulation. Das Atmungszentrum moduliert direkt den Vagus und Sympathikus, Lungendehnungsrezeptoren (vagal) hemmen die Inspiration durch negatives Feedback auf das Atmungszentrum und periphere bzw. zentrale Chemorezeptoren messen den Gehalt an arteriellem Sauerstoff, Kohlendioxid und den pH-Wert und nehmen Einfluss auf Atmung und Barorezeptoren.

Bei Gesunden wirkt der Baroreflex den Reaktionen des Chemoreflexes entgegen [141, 143]. Steigt z.B. in einer Apnoe der Kohlendioxidgehalt, so führt dies über den Chemoreflex zum Atemreiz, einer sympathisch vermittelten Blutdrucksteigerung und einer vagal induzierten Bradykardie. Die gleichzeitige Aktivierung der Barorezeptoren wirkt diesem, zumindest bei Gesunden, entgegen. Bei einigen Erkrankungen wie z.B. dem OSAS sind Atemantrieb und/oder BRS gestört, was zu bedrohlichen Bradyarrhythmien führen kann [143]. Neben der neuronalen Kurzzeitregulation (Sekunden – Minuten) von Herzkreislauf und Atmung durch Sympathikus und Vagus wirkt u. a. das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System mittel- und langfristig auf diese Regulation [5].



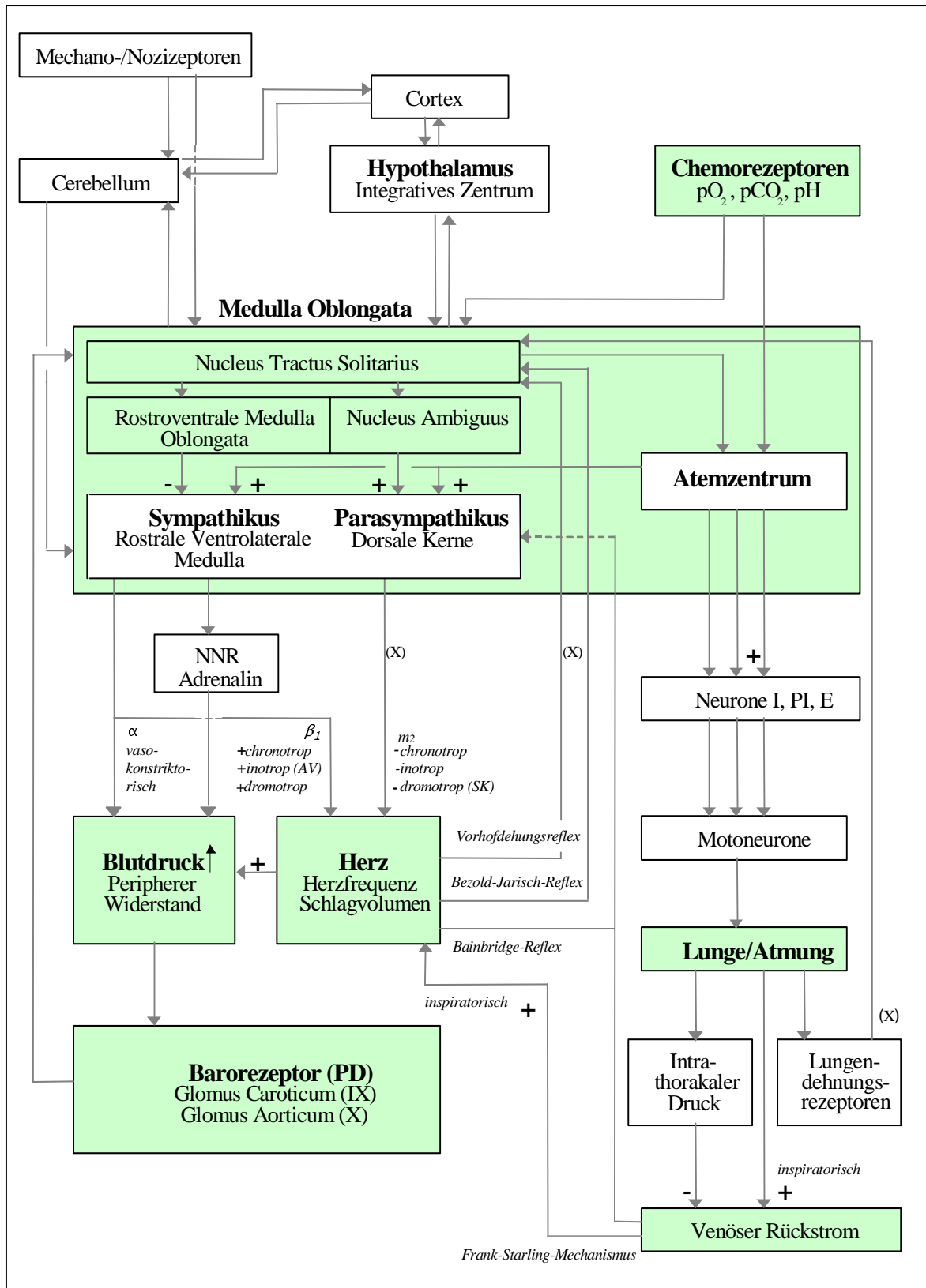


Abbildung 1: Das System Herz-Kreislauf-Atmung: I: inspiratorisch; PI: postinspiratorisch; E: expiratorisch; PD: proportional differential; X: Vagus; IX: Glossopharyngeus [Endres 2002[81]]

## 1.8 Methoden zur Bestimmung der sympathovagalen Balance

Eine Reihe von Faktoren, wie körperliche Aktivität, Körperposition, Stress oder psychische Erregung beeinflussen das vegetative Gleichgewicht. Dieses unterliegt zusätzlich Periodizitäten, wie z.B. dem Schlaf-Wach-Rhythmus und der zirkadianen Blutdruck- und Herzfrequenzkontrolle. Vegetative Kontrollmechanismen und Reflexsysteme zeigen zudem eine Abhängigkeit von Alter und Gewicht [123, 180, 189]. Grassi [123] z.B. fand eine Korrelation zwischen BMI (Body Mass Index) und sympathischer Aktivität. U. a. aus diesen Gründen ist die Erfassung der sympathovagalen Balance schwierig. Da bei körperlicher oder geistiger Aktivität die Menge an zirkulierenden Katecholaminen im Blut zunimmt, liegt z.B. deren Messung nahe [44, 160]. Dabei wird jedoch, methodisch limitiert, nur der im Blut zirkulierende Anteil der sympathischen Botenstoffe erfasst. Zuverlässiger scheint eine Analyse der sympathovagalen Balance mit Methoden der Zeitreihenanalyse. Im Zeitbereich dienen statistische Verfahren wie Mittelwert, Median oder Standardabweichung der Charakterisierung der Variabilität z.B. der Herzfrequenz, ebenso wie der Parameter RMSSD (Root Mean Square of Successive Differences) [77, 174]. RMSSD korreliert dabei eher mit der vagalen Ansteuerung, die SDNN reflektiert die Gesamtvariabilität[89]. Weitere, in unserer Studie nicht berücksichtigte mathematische Verfahren sind Histogramme, RR-Poincaré- und Delta-RR-Poincaré-Diagramme.

Der Frequenzbereich wird durch die Spektralanalyse, z.B. die FFT (Fast Fourier Transformation) erschlossen. Um stochastische Einflüsse zu mindern kommen zusätzliche Methoden, z.B. die Periodogramme nach Welch zur Anwendung [208, 414]. Das Ergebnis ist ein Leistungsspektrum, bei welchem durch Integration folgende Frequenzbänder erzeugt werden: VLF (Very Low Frequency,  $\leq 0.04$  Hz), LF (Low Frequency, 0.04 – 0.15 Hz) und HF (High Frequency, 0.15 – 0.4 Hz). HRV und BDV werden in diesen Bändern, die unterschiedliche Interpretationen hinsichtlich der sympathovagalen Balance zulassen, berechnet [221, 266]. Die Power des HF-Bereiches der HRV z.B. gilt als Marker für die vagale Modulation[89]. Das Verhältnis LF/HF, die so genannte Ratio, wird ebenfalls als Variabilitätsparameter genutzt [6, 221, 266].

Aus HRV und BDV können weitere Parameter, wie die BRS ( $\alpha$ -Koeffizient) im LF- und HF-Band, berechnet werden [65, 270, 301, 325, 379]. Die Interpretation der genannten Parameter ist nicht immer eindeutig [73, 300], dennoch können, nach heutigem Kenntnisstand, zumindest Aussagen über akute kardiovaskuläre Zustände mit den o. g. Parametern getroffen werden [300].

Mathematisch weitergehend können Kreuz- und Kohärenzspektren genaueren Aufschluss über den Zusammenhang zwischen kardiorespiratorischen Rhythmen und zugrunde liegenden physiologischen Mechanismen erbringen. Von Interesse sind hier z.B. der Frequenzbereich um 0.1 Hz und der Bereich der Atmungsfrequenz. Die als Mayer-Wellen bekannten zyklischen Änderungen des Vasomotorentonus im 10sec-Takt und die Phasenbeziehung zwischen der HRV und BDV in diesem Frequenzbereich ist z.B. das Ergebnis sympathischer und vagaler Interaktion. Demnach lässt sich auch anhand dieser Beziehung die sympathovagale Balance beurteilen [18, 21, 65].

Eine invasive Methode der Beurteilung der sympathovagalen Balance ist die Erfassung der sympathischen Nervenaktivität (MSNA: (Muscle Sympathetic Nerve Activity), bei welcher die Aktionspotentialfolgen z.B. am N.peroneus abgeleitet werden. Jedoch sind hier spezies- wie auch organspezifische Unterschiede in der sympathischen Transmission zu berücksichtigen [345, 380].

Die Untersuchung der HRV, BDV und BRS kann experimentell durch Änderungen physiologischer Zustände wie Sitzen oder Stehen, durch pharmakologische Provokation sowie spontan unter Ruhebedingungen, wie in unseren Studien vorgesehen, erfolgen.

Neben den o. g. Spektralverfahren existieren nichtlineare Analysemethoden [132, 290], die in den vorliegenden Studien jedoch keine Anwendung fanden. Man geht z.B. davon aus, dass neben zufälligem/ periodischem auch deterministisch chaotisches Verhalten die Herzfrequenz bestimmt. Dies kann mit Methoden der fraktalen Geometrie beschrieben werden. Hier spielt nicht nur die RR-Intervall-Länge, sondern auch der Einfluss des vorangegangenen Intervalls auf die Folgeereignisse eine Rolle.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die Kennzeichnung der kardiovaskulären Regulation durch Methoden der Spektralanalyse als eine hinreichende Schätzung aufzufassen ist, die zumindest in wissenschaftlichen Studien, wie der unseren, Anwendung finden kann.

## **1.9 Respiratorische Sinusarrhythmie**

Es gibt zwei Theorien, wie Atmung und Herzfrequenz gekoppelt sind. Die respiratorische Schwankungen werden auf die Herzfrequenz übertragen oder mittels kardiopulmonaler Kopplung geht der Herzschlag der Inspiration voraus [193]. Hirsch und Bishop [144] diskutierten drei Mechanismen, den direkten Einfluss der Atemmotorneurone auf die Herzfrequenz [388], die indirekte Modulation der Herzfrequenz durch atembedingte Schwankungen im Blutdrucksignal [63] und die Modulation der Herzfrequenz via Lungendehnungsrezeptoren.

Da während einer Apnoe die RSA persistiert [57], wurde zunächst ein zentraler Ursprung angenommen, den bereits Traube 1865 vermutete. Dieser Denkansatz wurde jedoch widerlegt und die Vermittlung der Oszillationen dem Barorezeptor zugesprochen [65, 305, 311, 336]. Bei Unterbrechung der Afferenzen des Baroreflexes (Sinoaortale Denervierung) vermindert sich die RSA [201, 279, 302] und während einer Apnoe kann durch rhythmische Reizung der Barorezeptoren eine RSA erzeugt werden [305]. Es wird angenommen, dass bei normaler Atmung der Baroreflex den dominierenden Anteil an der Entstehung der RSA hat und möglicherweise den zentralen Einfluss maskiert [75; 86; 93]. Unter Bedingungen, in denen Baroreflex oder Atmung sich ändern, kann der zentralnervöse Einfluss auf die RSA zunehmen [75]. Zusätzliche Mechanismen, die bei der Genese und Ausprägung der RSA eine Rolle spielen können, sind der Bainbridge-Reflex, so genannte „Low Pressure“- [305, 371, 394] und die Lungendehnungs-Rezeptoren [336].

Die RSA lässt sich nahezu vollständig mit dem Parasympatholytikum Atropin unterdrücken und wird deshalb häufig zur Quantifizierung des aktuellen Vagotonus verwendet. Berücksichtigt werden müssen dabei Alter und Geschlecht [89, 283, 336].

Klinische Bedeutung erlangte die Analyse der HRV erstmals 1965, als Hon und Lee [148] den Zusammenhang zwischen erniedrigter RSA im Fötus und erhöhtem Mortalitätsrisiko nachwiesen. Viele Studien folgten und führten dazu, dass die Bedeutung der HRV als kardiovaskulärer Risikoparameter weitgehend belegt ist.

## **1.10 Herzfrequenzvariabilität (HRV)**

### **1.10.1 Physiologische Grundlagen**

Erste Untersuchungen zu zyklischen Variationen der Herzfrequenz und des Blutdruckes wurden von Traube 1865 und von Mayer 1876 durchgeführt [88] und von Wenckebach und Winterberg wiesen 1927 in ihrem Werk „Die unregelmäßige Herztätigkeit“ auf die Bedeutung der HRV als Indikator für eine normale Herzfunktion hin. Das Phänomen „Pulsstarre“ galt als pathologisch. Die Variation der Herzfrequenz wird auch als Fenster des autonomen Tonus bezeichnet [88]. Sie ist eine Messgröße der neurovegetativen Aktivität und der autonomen Funktion des Herzens [6, 38, 148]. Sie wird bestimmt durch das Zusammenspiel von Sympathikus und Vagus und die Schrittmacheraktivität des Herzens [6, 88, 89, 151, 221]. Über vegetative kardiale Efferenzen wird die Aktivität von Sympathikus und Vagus dem Sinusknoten aufgeprägt und über das EKG als gestörte oder normale HRV bzw. HPD messbar.

### **1.10.2 Messung der HRV**

Ausgangspunkt der Bestimmung der HRV ist der Abstand zweier aufeinander folgender QRS-Komplexe (R-Zacken) im EKG (NN-Intervall) [88, 89]. Extrasystolen beeinträchtigen die Interpretation der HRV und müssen eliminiert werden. Es werden Zeitreihen aus dem EKG erstellt, deren periodische Änderungen sich im Zeit- und Frequenzbereich berechnen lassen.

#### *Zeitbereich (Time Domain)*

Die Analyse erstreckt sich auf die deskriptive Statistik aufeinander folgender NN-Intervalle und deren Differenzen und beschreibt die Größe der HRV [77, 88, 89, 89, 289]. Ein Parameter ist die Standardabweichung (SD) aller NN-Intervalle. Sie reflektiert niederfrequente und trendartige HRV-Variationen. Sie verändert sich mit zunehmender Aufzeichnungslänge. Man unterscheidet Kurzzeit- (min) und Langzeitanalysen (h). Die RMSSD, die mittlere Differenz aufeinander folgender Zyklusdauern gilt als selektives Maß für die kardiale tonische Vagusaktivität und erfasst vornehmlich hochfrequente Änderungen. Neben diesen beiden Parametern, die auch in unserer Studie untersucht wurden, existieren weitere Variablen der HRV im Zeitbereich [88].

### *Frequenzbereich (Frequency-Domain)*

Dieser Bereich gibt Informationen über die Periodenlänge der Hf-Schwankungen. Ausgangspunkt ist die Zeitreihe der NN-Intervalle. 1981 wurde von Akselrod et al. [6] die Leistungsspektralanalyse eingeführt. Ein Signal, z.B. die Herzfrequenz wird in Teilschwingungen zerlegt und mit Hilfe der FFT oder autoregressiven Verfahren das Leistungsspektrum errechnet [2, 217, 414]. Dieses gibt den Anteil der höherfrequenten (High Frequency, HF) und niederfrequenten (Low Frequency, LF) Teilschwingungen des Signals an. Zirkadian bedingte Oszillationen liegen im VLF- (Very Low Frequency) und ULF- (Ultra Low Frequency) Bereich. Das Spektrum der HRV ist somit durch drei wesentliche Gipfel charakterisiert. Die Fläche unter dem Gipfel entspricht der Leistung (Power) [88, 89, 336]:

- High Frequency (0.15-0.40 Hz). Die ca. 4sec - Rhythmik ist Ausdruck der RSA. Das Maximum findet sich im Bereich der Atmungsfrequenz. Die HF-Power korreliert mit dem Vagotonus und quantifiziert die kardiale vagale Aktivität. Einfluss haben u. a. das Atemzugvolumen, Atmungsfrequenz, mittlere Herzfrequenz und das Alter.
- Low Frequency (0.04-0.15 Hz). Sie entspricht den Mayer-Blutdruck-Wellen mit einer Periodenlänge von 10-20 sec. LF-Schwankungen werden neurogen sympathisch vermittelt und unterliegen über den Baroreflex auch einem vagalen Einfluss.
- Very Low Frequency (0.003-0.05Hz). Langwellige Oszillationen mit Periodendauern von 30-120 sec reflektieren humoral bedingte Sinusknotenmodulationen (endogene Katecholamine, Renin-Angiotensin-System) sowie thermoregulatorische und vasomotorische Prozesse. Die Bestimmung der VLF erfordert Zeitreihen von mindestens 5 min Länge [128, 169, 327].

Der Quotient aus der LF- und HF-Power wird als Ratio der HRV bezeichnet und gilt als Marker der sympathovagalen Balance. Die Gesamtleistung (Total Power) des Spektrums ist Ausdruck der Variance aller NN-Intervalle [38, 88, 89].

### **1.10.3 Bedeutung der HRV**

Die unterschiedliche Ausprägung der HRV ist von der vegetativen Reaktionslage abhängig. Bei sympathischer Reaktionslage dominiert der 30-120 sec-, bei parasympathischer der 4sec-Rhythmus. Dies erklärt u. a. die Ausprägung der RSA im Schlaf. Bezüglich der sympathovagalen Balance gilt die HRV-Ratio als Parameter der autonomen Balance, der HF-Anteil als Parameter des Vagotonus und der LF-Anteil als Parameter des Sympathiko- sowie Vagotonus[6]. Eine Erhöhung der HRV-Ratio kann durch eine verminderte vagale sowie erhöhte sympathische Aktivität bedingt sein. LF- und HF-Schwingungen sind sowohl im Sympathikus als auch Parasympathikus nachweisbar[218].

Das Ausmaß der HRV wird als prognostischer Marker bei einer Vielzahl von Erkrankungen angesehen, [88, 201, 244, 254], z.B. in der Pränataldiagnostik, der Kardiologie, der Diabetologie, der Endokrinologie, der Neurologie, der Sportmedizin und in der Schlafmedizin.

Die Bedeutung der HRV als unabhängiger Parameter für das Herzkreislaufrisiko scheint durch zahlreiche Publikationen belegt [88, 174, 226, 244, 289, 343] [206, 207, 254]. Sogar bei gesunden Erwachsenen stellt eine verringerte HRV einen prognostisch ungünstigen Parameter dar [23, 226]. Bei Patienten, die einen Myokardinfarkt oder eine arhythmogene Synkope erlitten bzw. eine eingeschränkte LVEF haben, kommt der HRV (wie auch der BRS) prognostische Bedeutung für eine erhöhte Letalität und Inzidenz von Kammer-tachykardien und plötzlichem Herztod zu [88, 109, 148, 342, 344]. La Rovere et al. [182, 184] berichten z.B., dass bei Patienten mit eingeschränkter LVEF das Herzkreislaufrisiko genau dann hoch ist, wenn die BRS einen bestimmten Schwellenwert (3 ms/mmHg) unterschreitet. Vanoli et al. [405] konnten mittels HRV-Analyse nachweisen, dass es bei Herzinfarkt-Patienten zu einem nächtlichen Anstieg des Sympathikotonus, insbesondere im REM-Schlaf, kommt.

Im klinischen Alltag hat sich die HRV bisher nicht als Routineparameter durchsetzen können. Ob dies z.B. für Patienten mit einem milden-moderaten OSAS sinnvoll wäre ist u. a. Ziel der vorliegenden Studie.

Einige physiologische Veränderungen der HRV sollen im Weiteren genannt sein: im Kipptischversuch steigt die LF, was einem erhöhten Sympathikotonus im Stehen entspricht, während die verminderte HF einen erniedrigten Vagotonus reflektiert [108, 205, 220, 236, 266, 314]. Im Stand wird der HF-Anteil vagal und der LF-Anteil vagal und sympathisch vermittelt. Im Liegen wird auch der LF-Anteil nur vagal moduliert [314].

Im Schlaf (NREM) ist der Vago- gegenüber dem Sympathikotonus erhöht, was sich auch in der zirkadianen Rhythmik der HRV zeigt [236] [80, 220, 410]. Malpas et al. [223] schreiben die zirkadianen Änderungen allein dem sympathischen Arm des Vegetativums zu. Sportliche Betätigung am Tage führt zu einem Anstieg der LF, was auf eine erhöhte sympathische bzw. geminderte vagale Aktivität hinweist [47]. Langfristig kommt es, als positiver Effekt, zu einem Anstieg von HRV und BRS [270, 381].

Mit pharmakologischer Provokation [222] konnte die Bedeutung der HF- und LF-Anteile der HRV bezüglich der sympathovagalen Balance ebenfalls nachgewiesen werden.

Alpha-Sympathomimetika (Phenylephrin) erhöhen den Sympathikotonus (LF-Anstieg) bei steigendem Blutdruck und sinkender Herzfrequenz und Nitroprussidnatrium (NPN), ein Vasodilatator, führt reflektorisch zu einem erhöhten Sympathikotonus (LF-Anstieg) und erniedrigtem Vagotonus (HF-Abfall) [6, 269]. Sympathikusblocker wie auch die Epiduralanästhesie [340] vermindern die LF- bei konstanter HF-Power. Die Hemmung des Vagotonus mittels Atropin führt zu einem Abfall in LF- und HF-Power [314, 340].

Es gibt einen markanten Einfluss der Atmung auf die HRV [23, 56, 110, 293, 293, 309, 339, 394]. Bei hoher Atmungsfrequenz nimmt die HF der HRV ab [42, 58, 194, 195, 255, 311, 340, 361] und bei hohem AZV zu [42, 195]. Die Herzfrequenz selbst sowie der Blutdruck zeigen keine Änderungen [42]. Deswegen muss die Atmung in HRV-Studien kontrolliert bzw. ihr Einfluss berücksichtigt

werden. Dies gilt insbesondere für die von uns untersuchten OSAS Patienten. Parameter der HRV sollten unter standardisierten Bedingungen, bei kontrollierter Atmung, am Tage bzw. im Schlaf genau dann untersucht werden, wenn der Einfluss der Atmung minimal gehalten werden kann.

Bei der Interpretation der HRV sind weitere Faktoren zu berücksichtigen. Die HRV nimmt mit dem Alter ab [220, 262, 396], wohingegen die HRV-Ratio altersunabhängig ist [266]. Die HF-Power der HRV z.B. ist umso größer, je jünger und unreifer ein Kind ist [289].

Unterschiede im Geschlecht zeigen sich in der HRV bis zu einem Alter unter 40 Jahren. Die HRV ist bei Männern niedriger. Im Alter zwischen 40 und 70 Jahren ist sie bei Männer und Frauen gleich [383].

### **1.11 Blutdruckvariabilität (BDV)**

Der Blutdruck schwankt, abhängig von der Atmung, um einen mittleren Wert. Mayer fand weitere Blutdruckoszillationen, deren Frequenzen niedriger waren als die der Atmung. Sie entstehen durch Änderungen des peripheren Gefäßtonus mit einer Periodik von ca. 10-20 sec (0.1Hz) und „Mayerwellen“ genannt. Die physiologischen Blutdruckveränderungen werden in Schwankungen I., II. und III. Ordnung unterteilt: I.Ordnung: Änderungen durch Systole und Diastole, II.Ordnung: Änderungen in Abhängigkeit von der Atmung und III.Ordnung: Mayerwellen (0.1Hz). Zusätzlich sind Blutdruckschwankungen niedrigerer Frequenz ( $< 0.04$  Hz) bekannt [142, 224, 276, 283, 299, 300, 302].

Die Blutdruckregulation erfolgt über neurale und humorale Kontrollsysteme. Während das HMV über Herzfrequenz und Kontraktilität geregelt wird, ist der zweite Druckdeterminante, der periphere Widerstand, vom Gefäßtonus abhängig. Das Kreislaufzentrum der *M.oblongata* sowie übergeordnete Zentren erhalten Impulse von den Barorezeptoren im Aortenbogen, im Karotissinus und in den Herzhöhlen mittels *N. glossopharyngeus* und *N. vagus*. Diese Impulse führen bei Druckanstieg zur Hemmung, bei Druckabfall zur Steigerung efferenter Impulse. Effektoren sind der positiv chronotrop und inotrop wirkende Sympathikus sowie der negativ chronotrop und atrial inotrop wirkende Parasympathikus. Weitere Blutdruck-regulierende Systeme sind das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, die Hypothalamus-Hypophyse-Nebennierenrinden-Achse sowie einige Depressorhormone.

Die Bestimmung der BDV erfolgt ähnlich der HRV. Ausgangspunkt ist die Differenz zweier aufeinander folgender Blutdruckwerte einer kontinuierlich aufgezeichneten Blutdruckkurve[15, 16, 29, 107, 188, 198, 205, 218, 222, 261, 266, 274, 283, 299, 300, 302, 390, 395].

### *Zeitbereich*

Für den Zeitbereich ist die Standardabweichung (SD) als Parameter der BDV etabliert.

### *Frequenzbereich*

Es wird ein Leistungsspektrum der BDV in folgenden Frequenzbereichen erstellt:

- High Frequency (0.15-0.4 Hz). Der HF-Gipfel ist im Bereich der Atmungsfrequenz lokalisiert. Als Ursache werden mechanische Auswirkungen der Atmung auf den Blutdruck vermutet. Anders als bei der HRV scheint der Parasympathikus keinen Einfluss zu haben
- Low Frequency (0.04-0.15 Hz). In der LF-Power spiegeln sich die Mayerwellen wider. Der Sympathikus vermittelt einen Teil dieser Fluktuationen. Die LF-Power unterliegt der Regulation durch Baroreflex und humorale Einflüsse. Der Parasympathikus hat wahrscheinlich keinen Einfluss.
- Very Low Frequency (< 0.04 Hz). Die Oszillationen reflektieren die Interaktion verschiedener Kontrollmechanismen, z.B. des Renin-Angiotensin-Systems, der endothelialen Funktion und der Thermoregulation

Der Quotient der LF- und HF-Power wird Ratio der BDV genannt [55, 224]. Die diastolische BDV weist im Gegensatz zur systolischen BDV keine oder nur eine geringe HF-Power auf, da der Einfluss der Atmung auf die diastolischen Druckschwankungen gering ist [15, 16, 63]. Hier könnten eher respiratorische Einflüsse auf die Pumpfunktion und den Gefäßtonus eine Rolle spielen. In unserer Studie werden die Variabilitäten sowohl im systolischen, diastolischen als auch mittleren Blutdruck bestimmt.

Die klinische Bedeutung der BDV ist weniger untersucht als die der HRV [276]. Hypertoniker z.B. haben eine höhere BDV als Gesunde [205, 222, 226, 227, 243, 276, 282, 282]. Palatini et al. 1996 beschreiben, dass eine erhöhte BDV einem höheren Grad an kardiovaskulären Komplikationen entspricht [198, 272]. Auch Patienten mit einer nur milden Hypertonie zeigen bereits Änderungen der BDV [270]. Patienten mit autonomer Fehlregulation reagieren bei Stress, beispielsweise beim Aufrichten aus liegender Position, mit Änderungen der BDV [29]. Auch OSAS-Patienten zeigen Änderungen, speziell eine Erhöhung der BDV [198, 241, 245, 251, 403].

Gegenstand intensiver Forschung ist auch der Zusammenhang zwischen BDV und sympathovagaler Balance [188, 221, 266, 283, 299, 390, 395]. Eine Zunahme der BDV-Ratio z.B. gilt als Zeichen erhöhter sympathischer Aktivität. Nach Gabe von Vasokonstringenzen (Phenylephrin) oder -dilatatoren (NPN) kann man eine Steigerung der LF- bzw. der HF-Komponente der BDV beobachten [266, 269]. Eine erhöhte Atmungsfrequenz führt zu einem Absinken der HF der BDV [58, 255, 340]. Lagewechsel im Kipptischversuch führt zu einem Anstieg der LF der BDV [108].



## 1.12 Barorezeptorsensitivität (BRS)

Die BRS beschreibt die Empfindlichkeit der Barorezeptoren auf Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz [15, 16, 20, 65, 75, 102, 142, 152, 201, 279, 299, 301, 305, 316, 325, 362, 368, 373]. Im Aortenbogen und im Carotissinus befinden sich Barorezeptoren, die als Proportional-Differential-Fühler den Blutdruck und die Druckanstiegsgeschwindigkeit messen. Blutdruckanstieg bewirkt über den Baroreflex eine Hemmung des Sympathikus und eine Aktivierung des Parasympathikus mit dem Effekt der Abnahme des arteriellen peripheren Widerstandes und der Herzfrequenz. Die Einheit der BRS wird in ms/mmHg angegeben und besagt, um wie viel Millisekunden sich das RR-Intervall der Herzschläge, bei Änderung des Blutdruck um 1 mmHg, verlängert oder verkürzt.

Für die Blutdruckregulation via Baroreflex ist neben der Änderung der Sensitivität der Rezeptoren das „Resetting“ dieser bekannt. Es entspricht einer Sollwertverstellung der Barorezeptoren zu höheren oder niedrigeren Blutdruckwerten ohne Änderung der Sensitivität [41, 142].

Die BRS lässt sich mittels verschiedener Methoden bestimmen [185, 279, 301, 362, 364]. Dabei kann der arterielle Blutdruck experimentell verändert oder physiologische Blutdruckschwankungen genutzt werden. Im ersten Fall wird der Blutdruck durch vasoaktive Substanzen (AT II, Phenylephrin, Nitroglycerin, NPN) moduliert und Auswirkungen auf das RR-Intervall registriert [185, 279, 301]. Eine weitere Möglichkeit ist die direkte Stimulierung der Barorezeptoren [305], z.B. mittels Karotissinusmassage, Valsalva-Manöver, Kipptischversuch oder Neck-Chamber-Methode [72, 75]. Neue computergestützte Verfahren lassen eine Messung der physiologischen, spontanen BRS zu [279, 285, 306, 419]. Diese erfolgt näherungsweise aus der HRV und systolischen BDV. Im Zeitbereich werden 4 oder mehr Herzschläge, in denen der systolische Blutdruck (BDS) und das RR-Intervall ansteigen oder abfallen identifiziert und die BRS berechnet (Sequenzmethode). Im Frequenzbereich lässt sich die BRS aus den Leistungsspektren von HRV und syst. BDV bestimmen. Aus der LF- und HF-Power der HRV und syst. BDV wird der so genannte  $\alpha$ -Index nach Pagani, ein Maß der BRS, bestimmt [210, 266, 279, 301, 325] [270, 312]. Die Ergebnisse der noninvasiven Methode korrelieren gut mit der experimentellen Bestimmung der BRS [285, 312, 325, 412]. Mittels bivariater Kreuzspektralanalyse können zusätzlich Phasenverschiebung und Verstärkung zwischen HRV und BDV berechnet werden [15, 65, 337, 338]. Chaostheoretische Ansätze werden hier nicht erwähnt [25]. Der Baroreflex ist sowohl vagal (schnelle) als auch sympathisch (langsame Überleitung) vermittelt [65, 305]. Die hochfrequenten Schwingungsanteile aus der HRV und BDV ( $\alpha$ -HF) sind überwiegend vagal, die niederfrequenten Anteile ( $\alpha$ -LF) hingegen sympathisch als auch vagal bedingt [377]. Eine verminderte BRS gilt als prognostisch ungünstig, wobei dieser Zusammenhang auch kontrovers diskutiert wird [279]. Die BRS sinkt u. a., wenn der Sympathikus dominiert und steigt, wenn der Parasympathikus dominiert [185]. Die BRS wird neben der HRV als ein Parameter des kardiovaskulären Risikos, z.B. nach einem Myokardinfarkt angesehen [186, 201, 254, 343, 344, 368]. Eine erniedrigte HRV und eine Reduktion der BRS scheinen dabei unabhängig voneinander mit einer schlechteren Überlebenschancen assoziiert zu sein [185, 392].

Für Patienten mit kongestiver Herzkrankheit, arterieller Hypertonie oder einem OSAS ist eine Verminderung der BRS bekannt [45, 242, 317, 343, 363, 368, 392].

Die BRS unterliegt zusätzlich einem zirkadianen Rhythmus und ist vom Alter, weniger vom Geschlecht, abhängig [165, 389]. Mit dem Alter nehmen BRS und Vagotonus signifikant ab [164, 165, 308].

### **1.13 HRV, BDV und BRS im Schlaf**

Im Schlaf kommt es zu Änderungen im kardiovaskulären System [173, 205, 225, 264, 318, 409]. Im NREM-Schlaf sind die Herzfrequenz, der Blutdruck, das AMV und die SNA erniedrigt [199]. Im REM-Schlaf steigen Herzfrequenz, Blutdruck und SNA [199]. Zusätzlich steigt die Atemantwortschwelle und die CRS. Der Muskeltonus fällt ab. Der Parasympathikotonus sinkt [199]. Die HRV, BDV und BRS besitzen ebenfalls eine Abhängigkeit von der Schlafphase, zumindest was die Stadien REM und NREM betrifft [405] [1, 198, 204, 318, 370]. Bei Gesunden sind MSNA, Herzfrequenz und BDV im NREM- geringer als im REM-Schlaf. Die MSNA ist im REM-Schlaf sogar höher als im Wachzustand. Die Standardabweichungen von HRV und BDV fallen im Schlaf. Die HRV-Ratio, Parameter der sympathovagalen Balance, nimmt vom Wachzustand zum NREM-Schlaf ab. Die LF-Power der BDV sinkt. Die HF-Power der HRV steigt. Otzenberger et al. [264] z.B. konnten eine Korrelation zwischen der SD-HRV und der dominierenden Frequenz im Elektroenzephalogramm (EEG) nachweisen.

Die genannten Befunde werden als Ausdruck einer Zunahme der parasympathischen (HF-HRV) und Abnahme der sympathischen Aktivität (LF-BDV) im NREM-Schlaf gewertet. Die Rolle des Baroreflexes im Schlaf ist noch weitestgehend unklar. Die Barorezeptoren scheinen im Schlaf einem „Resetting“ zu niedrigen Blutdruckwerten zu unterliegen, wobei die BRS zunimmt.

### **1.14 Sympathovagale Balance und Obstruktives Schlafapnoe Syndrom**

Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems aber auch OSAS Patienten zeigen häufig abnorme Tag-Nacht-Veränderungen in Bezug auf HRV, BDV und BRS [37, 40, 41, 44, 103, 137, 166, 169, 170, 172, 198, 205, 210, 222, 226, 241, 256, 272, 278, 280, 306, 310, 315, 323, 354, 372, 405]. Bei OSAS-Patienten findet sich im Schlaf, insbesondere zum Ende einer jeden Apnoe eine stark erhöhte sympathische Aktivität, welche im REM-Schlaf noch verstärkt sein kann. Während der Apnoe hingegen kann es infolge der Barorezeptorstörung und unzureichender Hemmung der Chemorezeptor vermittelten kardiovagalen Aktivierung zu bedrohlichen Bradyarrhythmien kommen. Sauerstoffabnahme und Kohlendioxid-Anstieg führen zur Aktivierung des Vagotonus, Erhöhung der Atmungs- und Minderung der Herzfrequenz. Zudem steigt während der Apnoe die BDV, was ein Risiko für akute koronare Ereignisse darstellt [198, 199, 403]. Folgend treten kurz- und langfristige Patho- und Kompensationsmechanismen auf, welche Baro- und Chemoreflex einschließen und Patientenspezifität zeigen. Dieses Adaptationsverhalten scheint vom Alter, dem Ausprägungsgrad der Erkrankung und den Begleiterkrankungen abhängig und umfasst Änderungen der autonomen

Kreislaufkontrolle, der Blutvolumenregulation, der endothelabhängigen Gefäßtonuskontrolle und der sympathischen Regulation. So ist beim OSAS eine akute und chronische Inbalance des sympathovagalen Tonus, eine erhöhte Sympathikus- und verminderte Vagusaktivität, bekannt [41, 44, 45, 46, 102, 104, 138, 169, 171, 198, 199, 241, 242, 253, 263, 323, 333, 353, 354, 369, 402, 403, 407, 411]. Der Sympathikus ist im Schlaf und am Tage erhöht, was mit einem erhöhten Blutdruck, erhöhter Herzfrequenz und gesteigerter SNA einhergeht. Erhöhter Sympathikotonus und konsekutiv verminderter Vagotonus verursachen eine reduzierte HRV mit Erhöhung der LF- und Verringerung der HF-Komponente. Zudem ist die BDV erhöht und sind BRS und CRS vermindert.

Die HRV ist beim OSAS, scheinbar mehr noch als die BRS u. a. deswegen von Bedeutung, weil die Hf-Schwankungen in den Apnoephasen ein wichtiges diagnostisches Kriterium darstellen [128, 170, 403]. Die zyklische Variation der Herzfrequenz (CVHR-cyclic variation of heart frequency) führt zur Abnahme der RSA. Die CVHR entspricht in ihrer Periode dem Apnoe-/Nonapnoe-Zyklus mit Abnahme der Herzfrequenz während der Apnoe und Zunahme während der Hyperventilation zum Apnoeende. Diese CVHR im Zeitbereich von 30-120 sec entspricht auch der o. g. Tatsache, dass mit Beginn einer Apnoe die parasympathische Aktivität zunächst zu- und die sympathische Aktivität abnimmt. Die obstruktive Apnoe führt durch Erhöhung des intrathorakalen Druckes zu einer Erhöhung des transmuralen intrathorakalen Aortendruckes und der Aktivität der aortalen Barorezeptoren und schließlich zur Minderung der SNA. Zum Ende der Apnoe jedoch kommt es durch Absinken der vagalen afferenten Impulse, durch fehlende Lungendehnung, zunehmende Hypoxie und den sinkenden Blutdruck zu einem Anstieg der SNA, die mit Einsetzen der Atmung weiter zunimmt [199, 369]. Die LF- und HF-Power Erhöhung der HRV während der pathologischen Atmung weisen ebenfalls darauf hin [128, 169, 170, 253, 327, 354].

Die chronischen Veränderungen von HRV, BDV und BRS beim OSAS haben verschiedene Ursachen, die chronische Hypoxämie, Veränderungen im Baroreflex, hormonelle Störungen (ANP) sowie Änderungen der vaskulären Reaktivität und der Koagulation [199]. Dabei scheint der Ausprägungsgrad der Erkrankung von Bedeutung. Sowohl die Sensitivität des Baro- als auch Chemorezeptors korrelieren mit dem AHI [241, 242, 245, 253, 263, 278, 406]. Die HRV nimmt mit steigendem AHI ab. Das Spektrum der HRV im Frequenzbereich zeigt dabei eine Zunahme des LF- und VLF-Bereiches sowie der Ratio.

Die wenigen Arbeiten zur BDV beim OSAS zeigen, dass diese im Schlaf höher ist als bei Gesunden [138, 198, 369], wobei die Deutung der BDV und deren Änderungen nicht einheitlich ist. Penzel et al. [294, 295] konnten mittels Spektralanalyse des invasiv gemessenen Blutdrucks nachweisen, dass sich periodische Störungen der Atmung mehr in der BDV als in der HRV widerspiegeln [130]. Die Autoren differenzierten zwischen RSA und Apnoe-bedingten Schwankungen. Die systolischen Blutdruck-Schwankungen zeigten die beste Korrelation zu den Apnoen. Schlafstadienabhängige Änderungen der BDV beim OSAS konnten Coccagna et al. [53] beschreiben. Die BDV, wie auch die MSNA, ist vor allem im NREM (St.II)- und REM-Schlaf erhöht [199, 205, 369]. Ob dies einem

unabhängigen Einfluss der Atmungsstörungen oder dem Schlafstadium selbst zuzuschreiben ist, bleibt unklar.

Die Abhängigkeit von HRV, BDV und BRS beim OSAS von der Schlaftiefe (NREM I-IV; REM) ist hierbei ansatzweise [198, 251, 253, 392], aber nicht ausreichend untersucht. Zudem ist die BDV vom AHI abhängig [198, 241]. Leroy et al. [198] konnten einen Zusammenhang zwischen BDV und AHI bzw. Arousal-Index (ArI) bereits bei Schnarchern nachweisen. Demnach kann der AHI oder auch die Hypoxämie die Änderung der BDV allein nicht erklären [283], obwohl sie als potenter Faktor für die OSA-induzierte autonome Dysbalance angesehen werden [354]. Neben den Schlafstadien und dem AHI kann auch das Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie entscheidend für die Beurteilung der o. g. Parameter sein. Eine Hypertonie geht mit Änderungen der HRV [267], BDV [280, 282] und BRS [75] einher, unabhängig von einem OSAS. Es ist daher ein Ziel dieser Studie den Unterschied zwischen normotonen und hypertonen OSAS Patienten bzgl. der Parameter der sympathovagalen Balance zu untersuchen.

Nicht nur im Schlaf, sondern wie bereits beschrieben, auch am Tage ist die sympathovagale Balance beim OSAS verändert [35, 44, 169, 172, 199, 241, 243, 247, 272, 281, 392]. Es zeigt sich, wie im Schlaf, eine verringerte HRV bei erhöhter LF-Komponente und Ratio sowie verringerter HF-Komponente. Auch die BRS ist verringert, während die BDV erhöht ist. Den wenigen bisher durchgeführten Tagesuntersuchungen zur sympathovagalen Balance ist gemein, dass sie unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt wurden. In der hier vorliegenden Studie wird ein einheitliches Tagesprotokoll für Patienten und Probanden verwandt und werden Zeitpunkt der Untersuchung, Untersuchungsbedingungen und der Einfluss der Atmung auf die zu untersuchenden Parameter berücksichtigt.

Die Spezifität der genannten Veränderungen am Tage und im Schlaf zeigt sich u. a. dadurch, dass diese unter einer effektiven Therapie z. T. reversibel sind. Es ist erwiesen, dass durch eine CPAP-Therapie der AHI deutlich abnimmt und sich die klinischen Symptome eines OSAS und der Bluthochdruck deutlich bessern [67, 240], letzterer nicht nur im Schlaf. Die Parameter der sympathovagalen Balance betreffend zeigen sich ebenfalls Änderungen [26, 35, 171, 240, 248]. Die CVHR verschwindet und die Apnoe-spezifischen Änderungen der HRV als auch der BDV normalisieren sich [349]. Ferner nimmt messbar die SNA ab [240, 369], sinkt der Blutdruck und steigt die BRS [4, 26, 35, 168, 233, 240, 326, 384, 407]. Bonsignore et al. [35], Narkiewicz et al. und Somers et al. [240, 369] weisen auf die Bedeutung der Therapiedauer hin, fanden eine Verbesserung der HRV und BRS, wie auch Roche [326], erst nach Langzeit-Therapie. Khoo et al. [171] konnten an 13 OSAS-Patienten, dass sich unter CPAP-Therapie (3-9 Monate) die vagale Kontrolle der Herzfrequenz verbessert. Andere Autoren konnten eine Abnahme der MSNA bereits nach einem Therapie-Monat zeigen [411].

Die Abhängigkeit der Therapieeffekte vom AHI, dem Beatmungsdruck und den kardiovaskulären Begleiterkrankungen ist jedoch noch weitgehend unklar, ebenso der Einfluss der Überdruckbeatmung selbst auf den menschlichen Organismus. Der Eigeneffekt einer Beatmungstherapie auf die sympathovagale Balance soll durch Tages-Untersuchungen an gesunden Probanden, die einer experimentellen druckunterstützten Atmung unterzogen werden, getestet werden.

Derzeit befindet sich die Anwendung und Interpretation der Parameter HRV, BDV und BRS in der Schlafmedizin noch in den Kinderschuhen. Die breite Anwendung ist durch die verhältnismäßig aufwendige Datenauswertung und begrenzte Verfügbarkeit limitiert.

### **1.15 Zielstellung**

Es ergeben sich folgende Ziele für die vorliegende Arbeit:

1. Untersuchung des Einflusses einer Beatmungstherapie bei einem milden-moderaten OSAS auf die Mikrostruktur des Schlafes und die Befindlichkeit am Tage
2. Untersuchung der Parameter der sympathovagalen Balance - HRV, BDV und BRS - im Schlaf bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS ohne bzw. mit begleitender arterieller Hypertonie im Vergleich zu gesunden Probanden. Untersuchung der Parameter der sympathovagalen Balance im Schlaf in Abhängigkeit vom Schlafstadium.
3. Untersuchung der Parameter der sympathovagalen Balance im Schlaf und am Tage bei Patienten mit einem milden-moderaten und schweren OSAS ohne bzw. mit begleitender arterieller Hypertonie nach Kurzzeitanwendung (2 Tage - 4 Wochen) der Beatmungstherapie.
4. Untersuchung des Einflusses der Behandlungsmethode - Druckunterstützte Atmung - insbesondere einer Drucksteigerung auf die Parameter der sympathovagalen Balance bei gesunden Probanden und OSAS Patienten am Tage.
5. Untersuchung des Einflusses von Alter, Geschlecht und BMI auf die Parameter der sympathovagalen Balance bei gesunden Probanden und OSAS Patienten.

## 2 Methoden

### 2.1 Patientenrekrutierung

Die Auswahl der Patienten erfolgte aus der Schlafmedizinischen Ambulanz der Charité. Es wurden 3 Gruppen für drei Patienten-Studien rekrutiert.

1. Patienten mit einem milden-moderaten Schlafapnoe Syndrom für die **Arousal** Studie (Studie I)
2. Patienten mit einem milden-moderaten Schlafapnoe Syndrom für die Untersuchung der Parameter der sympathovagalen Balance **im Schlaf** vor und mit einer Beatmungstherapie (Studie II)
3. Patienten mit einem milden-moderaten bzw. einem schweren Schlafapnoe Syndrom für die Untersuchung der Parameter der sympathovagalen Balance **am Tage** vor und mit einer Beatmungstherapie (Studie III)

### 2.2 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung und Auswahl der Probanden aus der Normalbevölkerung erfolgte entsprechend definierter Ein- und Ausschlusskriterien. Es wurden Probanden für zwei Studien gesucht, wobei die Probanden für die Studie V von denen der Studie IV rekrutiert wurden.

1. Probanden zur Untersuchung der Parameter der sympathovagalen Balance **im Schlaf** (Studie IV)
2. Probanden zur Untersuchung der Parameter der sympathovagalen Balance **am Tage** unter den Bedingungen getriggerte Normalatmung und experimenteller druckunterstützte Atmung

### 2.3 Auswahl der Patienten und Probanden

#### 2.3.1 Studie I

Die Patienten durchliefen ein Stufenprogramm der SBAS Diagnostik [303]. Es beinhaltet einen Schlafapnoe Fragebogen nach Siegrist [355], die spezifische Schlaf- und die Allgemein-Anamnese, die körperliche Untersuchung und das ambulante Schlafapnoe-Monitoring. Zusätzliche Untersuchungen wurden bei klinischer Notwendigkeit durchgeführt. Bei V. a. eine Schlafapnoe ( $RDI > 1/h$ ) und vorhandener klinischer Symptomatik (Schnarchen, Tagesmüdigkeit, unfreiwilliges Einschlafen am Tage, nächtliches Erwachen mit/ohne Dyspnoe und/oder Palpitationen, Nykturie, morgendliche Kopfschmerzen und/oder Schlaftrunkenheit, eingeschränkte psychische und/oder physische Leistungsfähigkeit) wobei die Tagesmüdigkeit einzig obligates Kriterium war, erfolgte die Einbestellung ins Schlaflabor zur Durchführung einer diagnostischen kardiorespiratorischen PSG. Vordem wurde ein EKG, eine Lungenfunktionsuntersuchung und ein Röntgen-Thorax durchgeführt. Bestätigte sich in der PSG der Befund eines milden OSAS, wobei hier ein AI von  $< 5/h$  Voraussetzung war und lag keine andere Schlafstörung vor (RLS, PLM o. a.) dann erfolgte ein Tagesmüdigkeitstest, der Multiple Schlaflatenz-Test (MSLT). Die Patienten verblieben dann in der Studie, wenn dieser erfolgreich absolviert wurde und die Compliance gegenüber dem Test nicht eingeschränkt war. Im weiteren Verlauf erfolgte die Einstellung auf eine nasale Überdruckbeatmungstherapie. Die Patienten verblieben dann in der Studie, wenn in zwei Nächten eine effektive Einstellung gelang und die objektive und subjektive Compliance gegenüber der Therapie mindestens als gut einzuschätzen war. Die zweite Studiennacht war die dritte Therapienacht, in welcher die Atmungsaussetzer beseitigt

waren und der Beatmungsdruck nicht mehr geändert wurde. Im Anschluss an die 3. Therapienacht wurde eine MSLT Kontrolle durchgeführt.

Ein letztes Auswahlkriterium für den Einschluss in die Studie war die Qualität der nächtlichen Aufzeichnung von EEG, Schnarchgeräusch und Atmung. Die Daten der Patienten waren dann für die weiteren Analysen verwendbar, wenn mindestens ein EEG, ein EOG, beide EMG, das Schnarchgeräusch und die Atmung auswertbar waren.

#### *Einschlusskriterien*

- Schlafbezogene Atmungsstörung mit einem AI kleiner 5/h und einem AHI kleiner 10/h
- Schriftliche Einverständniserklärung

#### *Ausschlusskriterien*

- Asthma bronchiale, interstitielle Lungenerkrankungen, chronisch obstruktive Bronchitis
- Akute oder chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen: Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate, APS, Herzinsuffizienz, klinisch relevante Herzrhythmusstörungen
- Andere den Schlaf beeinträchtigende internistische Erkrankungen
- Neurologisch/psychiatrische Erkrankungen
- Schlafstörungen (Parasomnien/Insomnie)
- Alkoholmissbrauch oder Drogenkonsum
- Eine innerhalb der letzten 12 Monate durchgeführte alternative Schnarch- bzw. Schlafapnoe Therapie (Theophyllin-Medikation, OP, intraorale Hilfsmittel etc.)
- Mangelnde oder fehlende Compliance gegenüber der Beatmungstherapie (z.B. Schlafstörung, Platzangst, akute Rhinitis etc.)
- Mangelnde oder fehlende Compliance gegenüber dem Studienprotokoll

### **2.3.2 Studie II**

Die Patienten durchliefen ein diagnostisches Stufenprogramm analog zur Studie I. Bei V. a. einer Schlafapnoe (RDI > 5/h) und bestehender klinischer Symptomatik (siehe Studie I) erfolgte eine diagnostische kardiorespiratorische PSG. Vordem wurden zusätzlich ein EKG, eine Lungenfunktionsuntersuchung und ein Röntgen-Thorax durchgeführt.

Zusätzlich zu den Standardableitungen im Schlaf wurde eine noninvasive Blutdruckmessung durchgeführt. Die Patienten verblieben in der Studie, wenn sich in der Diagnostiknacht das OSAS mit einem milden-moderaten Befund (5-35/h) bestätigte und keine weitere Schlafstörung (RLS, PLM o.a.) bzw. keine nächtliche Herzrhythmusstörung (Lown II-IV, Vorhofflimmern, Blockierungen) vorlag.

Im weiteren Verlauf erfolgte die Einstellung auf eine nasale Überdruckbeatmung. Die Patienten verblieben dann in der Studie, wenn diese in einer Nacht gelang und die objektive und subjektive Compliance gegenüber der Therapie mindestens als gut einzuschätzen war. Es erfolgte eine zweite Messnacht, die sogenannte Therapiekontrolle, in der die Atmungsaussetzer weitgehend beseitigt waren und der Beatmungsdruck nicht mehr geändert wurde. In dieser Nacht wurde erneut das Blutdruck-Meßsystem angewandt (2. Studiennacht).

Ein letztes Auswahlkriterium für den Einschluss in die Studie war die Qualität der nächtlichen Aufzeichnung von Schlaf, Atmung, EKG und Blutdruck. Die Daten der Patienten waren dann für die weiteren Analysen verwendbar, wenn der Schlaf und die Atmung auswertbar waren und mindestens ein 5 min Intervall pro Schlafstadium 1,2,REM und SWS vorlag, welches jeweils in den Signalen

EKG, Blutdruck, Atmung, EEG, EMG keinen Artefakt aufwies. Zu diesen zählten technische, z.B. Ableitungsfehler, oder biologische Artefakte wie z.B. Lage- oder Schlafstadienwechsel, Atmungsstörungen, Extrasystolen u. a.

#### *Einschlusskriterien*

- Behandlungsbedürftige Schlafbezogene Atmungsstörung mit einem AHI zwischen 5 und 35/h
- Schriftliche Einverständniserklärung

#### *Ausschlusskriterien*

- Siehe Studie I und:
- Diabetes mellitus
- Medikamente:  $\beta$ -Blocker, zentral wirksame Medikamente
- Fehlende Artefakt-freie Analyseabschnitte
- Herzrhythmusstörungen
- Schrittmacher-Patienten
- Angeborene oder erworbene Herzklappenfehler
- Dekompensierte Herzinsuffizienz
- Polyneuropathien

### **2.3.3 Studie III**

Patienten der Studie II sowie weitere, nicht an der Studie II teilnehmende Patienten, vornehmlich solche mit einem schweren OSAS, wurden für die Studie III rekrutiert. Nach erfolgter Diagnostiknacht im Schlaflabor wurden die Patienten, Erfüllen der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Studie II) vorausgesetzt, in diese Studie aufgenommen. Der hier durchgeführte Test zur Untersuchung der sympathovagalen Balance am Tage wurde nach der Diagnostiknacht, nach der 2. Therapienacht (Therapiekontrolle, TK) und im Rahmen einer zweiten Therapiekontrolle nach 4 wöchiger häuslicher Anwendung der Therapie (TK-4) durchgeführt. Es wurden all jene Patienten in der Auswertung der Studie belassen, die komplett alle drei Tests absolvierten und bei denen innerhalb der vier Wochen der Anwendung der Beatmungstherapie zu Hause keine Komplikationen oder Nebenwirkungen betreffs der Therapie bzw. andersartige gesundheitliche Probleme auftraten.

#### *Einschlusskriterien*

- Schlafbezogene Atmungsstörung mit einem AHI  $> 5/h$
- Schriftliche Einverständniserklärung

#### *Ausschlusskriterien*

- Siehe Studie II
- Nebenwirkungen, Komplikationen oder mangelnde objektive Therapiecompliance im Verlauf von 4 Wochen
- akute gesundheitliche Probleme innerhalb der 4 Wochen nach Therapieeinstellung, welche die Anwendung der Beatmungstherapie zeitweise oder vollständig beeinträchtigen.



Zusätzlich wurden die Patienten nach dem Schweregrad des OSAS und dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie in Gruppen geteilt. Ein RDI von 35/h wurde als Grenze zwischen mild-moderatem und schwerem OSAS postuliert. Die Einteilung in Hypertoniker/Nonhypertoniker erfolgte entsprechend der Anamnese. Nur wenn zweifelsfrei die Diagnose feststand, wurde ein Patient den Hypertonikern zugeordnet. Jeder der 24 hypertonen Patienten war vom Hausarzt auf eine blutdrucksenkende Medikation eingestellt. Folgende Medikamente bzw. Kombinationen wurden eingenommen (Patientenanzahl): ACE-Hemmer (7), ACE-H & Ca-Antagonist (2), ACE-H und Nitrat (3), ACE-H & Diuretikum (2), ACE-H & Diuretikum & Nitrat (1), alpha-Rezeptor-Blocker (3), Ca-Antagonist (2), Nitrat (4). Drei Patienten gaben kardiale Ereignisse (Schmerzen, Palpitationen etc.) in den zurückliegenden Jahren an und insgesamt 7 Patienten hatten erhöhte Nüchternblutzuckerwerte bei der Labor-Routine-Untersuchung. Davon befanden sich 2 Patienten unter Diät.

Während des stationären Aufenthaltes erfolgte in den Tagen der Therapieeinstellung zusätzlich eine Blutdruckmessung (Riva-Rocci), bestehend aus 6 Einzelmessungen, von denen der Mittelwert gebildet wurde. Zur Therapiekontrolle nach 4-6 Wochen wurde der Mittelwert aus 3 Messungen verwendet.

Eine mangelnde Compliance zur Langzeitanwendung der Beatmungstherapie war ein Ausschlusskriterium. Die Patienten mussten zur 4-Wochen-Therapiekontrolle (TK-4) das Gerät mitbringen um die Betriebszeit (objektive Compliance) abzulesen. Zusätzlich wurde die durchschnittliche Schlafzeit erfragt (subjektive Komponente) und die prozentuale Compliance errechnet. Werte unter 50 % hatten den Ausschluss aus der Studie zur Folge.

#### **2.3.4 Studien IV und V**

Die Auswahl der Probanden erfolgte entsprechend folgendem Studienplan:

Geworben wurde in öffentlichen Verwaltungs-Einrichtungen, großen Betrieben und der Presse. Initial wurde ein Telefoninterview zur Feststellung von Alter und Geschlecht und zur Abklärung eventueller gesundheitlicher Störungen bzw. sonstiger Ausschlusskriterien durchgeführt. Im weiteren Verlauf erhielten die Probanden in einem Vorstellungsgespräch u. a. Fragebögen zum Schlaf, dem Schnarchen, der Tagesbefindlichkeit und internistischen bzw. neurologisch u./o. psychiatrischen Erkrankungen. Der ausführlichen Anamnese und dem internistischen Status folgten die Untersuchungen: Labor, EKG (12-Kanal), Lungenfunktionstest. Zusätzlich erhielten die Probanden bei anamnestisch begründetem V. a. Schnarchen bzw. eine SBAS ein ambulantes Schlafapnoe-Monitoring.

Nach Einschluss in die Studie erfolgte eine kardiorespiratorische PSG mit zusätzlicher Erfassung des Blutdrucks mittels kontinuierlicher noninvasiver Messung. Diese „Adaptations“-Nacht diente der Gewöhnung an die Untersuchungsbedingungen, dem Ausschluss eines „first night“ Effektes und dem Ausschluss einer Schlafstörung entsprechend den Ausschlusskriterien. Ergaben sich in dieser Nacht kein Anhalt für eine SBAS oder sonstige Schlafstörung und kein Anhalt für eine Herzrhythmusstörung, so erfolgte der Einschluss in die zweite, die Studien-Nacht. Nach erfolgreichem Abschluss der Studie IV konnten Probanden unmittelbar in die Studie V aufgenommen werden.

### *Einschlusskriterien*

- Alter zwischen 25 und 65 Jahren
- Altersentsprechender anamnestischer & körperlicher Untersuchungsbefund
- Schriftliche Einwilligungserklärung der Probanden nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung

### *Ausschlusskriterien*

- Medikamenten- und/oder Drogenabhängigkeit: Screening auf Kokain, Benzodiazepine, Amphetamine, Opiate, Barbiturate und Cannabinoide
- Einnahme von zentral wirksamen Medikamenten
- Einnahme von Medikamenten, die Einfluss auf den Schlaf haben wie z.B.  $\beta$ -Blocker
- Einnahme von Medikamenten, die den Erregungsablauf des Herzen verändern wie z.B. Antiarrhythmika (Erlaubt sind: ACE-Hemmer, Diuretika, Calcium-Antagonisten, Nitrate)
- Alkoholkrankheit und/oder regelmäßigen Alkoholkonsum von  $> 30$  g/Tag
- Teilnahme an klinisch-pharmakologischen Prüfungen innerhalb der letzten 4 Wochen vor Prüfungsbeginn
- Psychiatrische / neurologische Erkrankungen, welche die Compliance beeinträchtigen
- Funktionsstörungen der Schilddrüse (klinisch oder paraklinisch gesichert)
- Diabetes mellitus sowie bekannte Glukosetoleranzstörung
- Akute und chronisch-entzündliche Lebererkrankungen (ALAT, ASAT und  $\gamma$ -GT  $> 50$  U/l)
- Chronische Schmerzsymptomatik jeglicher Genese
- Kardiale und pulmonale Erkrankungen (Ausnahme: arterielle Hypertonie, die nicht mit  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Blockern therapiert ist)
- Akute und chronische Nierenerkrankungen sowie Harnwegsinfektionen
- Schlafbezogene Atmungsstörung (RDI  $> 10$ /h)
- Restless Legs Syndrom, periodische Beinbewegungen oder eine Parasomnie
- Vorliegen von anderen Schlafstörungen (internistisch, neurologisch/psychiatrisch oder psychophysiologisch bedingt)
- Mangelnde Compliance gegenüber dem Studienprotokoll
- Mangelnde Compliance gegenüber der Überdruckbeatmung

Für alle 5 Studien, die im Rahmen dreier DFG-Projekte (**DFG 584/1-1,2 und 4**) durchgeführt wurden, lagen entsprechende Voten der Ethikkommission der Charité vor. Es wurden nur Probanden und Patienten eingeschlossen, für die nach Aufklärung ein schriftliches Einverständnis vorlag.

## **2.4 Ablauf der Studien**

### **2.4.1 Studie I**

#### *Voruntersuchung*

Im Rahmen des diagnostischen Stufenprogramms erfolgte eine Allgemein- und spezielle Schlaf-Anamnese, eine Fragebogenaktion (Schlafapnoe-Fragebogen nach Siegrist und Epworth Sleepiness Scale (ESS)), eine körperliche Untersuchung und ein ambulantes Schlafapnoe Monitoring. Bei V. a. ein mildes OSAS wurden die Patienten für die Studie rekrutiert.

### *Erhebung von Anamnese und körperlichem Status, kardiorespiratorische Tests*

- Erhebung einer allgemeinen medizinischen sowie einer spezifischen Schlaf-Anamnese
- Erhebung von Alter, Größe und Gewicht
- Berechnung des Körpermasseindex (BMI)
- Bestimmung von Herzfrequenz und Blutdruck (sitzende Position nach 5min Ruhe, re. Arm)
- Ableitung eines EKG
- Körperliche Untersuchung
- Lungenfunktionsprüfung
- Röntgen-Thorax

### *Schlafableitung*

Eine komplette kardiorespiratorische PSG mit dem Schlafanalysesystem SIDAS-GS® (Respironics Int., France) wurde in allen 4 Nächten durchgeführt. Studienächte waren die Diagnostiknacht und die dritte Nacht mit der Beatmungstherapie. Nach Anlegen der Ableitelektroden und Sensoren erfolgt die technische und biologische Eichung. Zwischen 22 und 23 Uhr war für alle Patienten der Beginn der Nacht. Die Patienten wurden mit einer Infrarotkamera und Wechselsprechanlage überwacht. Der Schlafrum wurde während der Messungen nur in Ausnahmefällen betreten, wenn der Patient danach verlangte oder wenn erhebliche korrekturbedürftige Mängel in der Schlafaufzeichnung auftraten bzw. in Notfällen. Störungen im Schlafablauf wurden dokumentiert. Ende der Untersuchung war um 6 Uhr.

### *Multiple Sleep Latency Test (MSLT)*

Der MSLT ist ein standardisierter Test zur Kontrolle der Tagesmüdigkeit [48]. Er wird 4-5 mal für je 20 Minuten im Abstand von je 2 Stunden und mittels der PSG durchgeführt. Der erste Test beginnt zirka 1.5-3 Stunden nach dem Wecken. Während der Durchführung ist in dem abgedunkelten und schallisolierten Raum auf eine wohltemperierte Atmosphäre zu achten und zwischen den Tests auf das Ess- und Trinkregime des Patienten. Zwischen den Testsegmenten haben die Patienten Zeit zum Beschäftigen und dürfen nicht einschlafen. Dies wurde vom Schlaflabor-Personal kontrolliert, wie auch die Einnahme von Medikamenten. Alkohol und Koffein wurden vermieden. Wir führten vier Tests durch, um 9, 11, 13 und 15 Uhr. Der MSLT erfolgte nach der Diagnostik- und der 3.CPAP-Nacht.

## **2.4.2 Studie II**

### *Voruntersuchung*

Diese erfolgte analog zur Studie I

### *Erhebung von Anamnese und körperlichem Status, kardiorespiratorische Tests*

Diese erfolgte analog zur Studie I

### *Schlafableitung*

Der Ablauf der Schlafableitung erfolgte analog zur Studie I. Die PSG wurde durch die zusätzliche

Registrierung des kontinuierlichen Blutdruck mittels des *Portapres*<sup>®</sup>-Systems (TNO Biomedical Instrumentation Research Unit; The Netherlands) modifiziert. Die Ableitung erfolgte mit einem 32-Kanal-Schreiber *Neurofax*<sup>®</sup> (Nihon-Kohden, Tokio, Japan) und wurde mit einem nachgeschalteten *Astromed*<sup>®</sup> MT95K2-Recorder (Astro-Med, Inc., West Warwick, RI, USA), digitalisiert und gespeichert. Das Blutdrucksignal wurde parallel und zeitgleich zu den Parametern der PSG registriert und gespeichert. Nach Anlegen der Elektroden und Sensoren erfolgt die Eichung. Zwischen 22 und 23 Uhr war für alle Patienten der Beginn der Studiennacht. Der weitere Ablauf der Nächte erfolgte analog zur Studie I. Studienächte waren die Diagnostiknacht und die zweite Nacht mit der Beatmungstherapie. Die erste Therapienacht diente der Druckoptimierung.

### 2.4.3 Studie III

Voruntersuchungen und Schlafableitung erfolgten analog zu Studie II, wobei nur die Patienten nachts auch die kontinuierliche Blutdruckmessung durchführten, die an der Studie II teilnahmen.

#### *Tagesmessung*

Die Patienten wurden jeweils an 3 Tagen, zur gleichen Tageszeit (zw. 9 - 12 Uhr) getestet. Der erste Messtag, die Vorkontrolle (VK) erfolgte nach der Diagnostiknacht, der 2. Messtag, die Therapiekontrolle (TK) wurde nach der 2. Therapienacht durchgeführt und der 3. Messtag, die 4-Wochen-Therapiekontrolle (TK-4) nach 4, spätestens 6 Wochen.

Die Studie hatte zum Ziel, den Einfluss der Beatmungstherapie auf die Parameter der sympathovagalen Balance am Tage zu untersuchen. Zusätzlich wurde der Einfluss einer Druckerhöhung bei experimenteller druckunterstützter Atmung am Tage auf die genannten Parameter untersucht. An jedem Messtag war der Ablauf der Einzelmessung gleich:

Es wurden das EKG (Ableitung II), das kontinuierliche Blutdrucksignal (BD), nasaler Atemfluss (NAF) sowie Thorax- und Abdomenexkursionen (THOR, ABD) mit Piezo-Atemgurten (Pro-Tech Services, Inc., Woodville, WA, USA) registriert. Die Blutdruckmessung erfolgte mittels nichtinvasiver, kontinuierlicher Technik (*Portapres*<sup>®</sup>). Am Beginn stand eine Ruhephase mit gleichmäßiger Atmung, jedoch durfte der Patient nicht einschlafen. Der Patient lag in einem um 45° angewinkelten Bett in einem abgedunkelten, schallgedämmten Raum, mit Blick auf die Anzeige des Beatmungsgerätes.

Der weitere Testablauf erfolgte standardisiert nach folgendem Schema:

1. 6 min Ruheatmung
2. 6 min druckunterstützte Atmung mit einem EPAP 5 mbar, IPAP 9 mbar, Atemfrequenz: 12/min
3. 6 min druckunterstützte Atmung mit einem EPAP 5 mbar, IPAP 9 mbar, Atemfrequenz: 15/min
4. 6 min druckunterstützte Atmung mit einem EPAP 10 mbar, IPAP 14 mbar, Atemfrequenz: 12/min
5. 6 min druckunterstützte Atmung mit einem EPAP 10 mbar, IPAP 14 mbar, Atemfrequenz: 15/min

Für die druckunterstützte Atmung im Bi-Level-Modus wurde das Beatmungsgerät Quantum<sup>TM</sup> PSV, Modell 7700 (Heinen&Löwenstein GmbH, Bad Ems) benutzt. Der verwendete S/T (Spontaneous/Timed) - Modus sorgte für eine zeitlich gesteuerte Atemluftzufuhr, entsprechend der vorgegebenen Atmungsfrequenz (12 oder 15/min). Am Gerät ist über ein Anzeigenfeld jeweils der Beginn der In- bzw. Expiration (Wechsel des Beatmungsdruckes) zu erkennen. Zusätzlich wurde eine Druckanstiegszeit von 0.7 sec und eine prozentuale Inspirationsdauer von 33 % gewählt. EPAP (expiratory positive airway pressure) ist der Druck, gegen den bei der Ausatmung zu atmen ist, IPAP (inspiratory positive airway pressure) ist die Druckunterstützung während der Einatmung. Der Druck wurde über ein Schlauchsystem und eine Nasenmaske (Soft - Series<sup>TM</sup> - Ausführung) appliziert. Zwischen den einzelnen Messungen war eine Pause von 2-3 min, jeweils zur Adaptation an das neue Atmungsregime.

#### **2.4.4 Studie IV**

##### *Zeitlicher Ablauf der Studie*

Die Studie begann für jeden Probanden mit der Voruntersuchung, innerhalb derer die Erhebung von Anamnese und körperlichem Status sowie die o. g. klinischen und paraklinischen Tests durchgeführt wurden. Diese Untersuchung fand an einem beliebigen Wochentag statt. Nach Auswertung der Ergebnisse unterzogen sich die Probanden einer Kontrollnacht mit Schlafableitung zum Ausschluss einer Schlafstörung. Zwischen diesen beiden Untersuchungsabschnitten durften für den jeweiligen Probanden maximal 14 Tage liegen. Nach Abschluss und Auswertung der Kontrollnacht fand die Entscheidung über den Einschluss in die Studie statt. Bei Einschluss wurde die Studien- unmittelbar nach der Kontrollnacht durchgeführt. Im Anschluss an die zweite Messung, spätestens im Verlauf der darauf folgenden Woche, wurden die Probanden nochmals nachuntersucht. Bei Probanden der Studie V folgte der Studiennacht eine kardiorespiratorische Tagesmessung.

##### *Voruntersuchung*

Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung über Ziel und Ablauf der Studie fand innerhalb von 14 Tagen vor Studienbeginn für jeden Probanden eine Voruntersuchung statt. Innerhalb derer erfolgte gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien durch anamnestische, klinische und spezifische Schlafuntersuchungen die Auswahl der Probanden. Die Voruntersuchung enthielt: Erhebung der Anamnese und körperlichem Status, Laboruntersuchung, Herzkreislauf- und Lungenfunktionstests, ggf. Schlafapnoe-Monitoring, Schlafableitung.

##### *Erhebung von Anamnese und körperlichem Status, kardiorespiratorische Tests*

- Erhebung einer allgemeinen medizinischen sowie einer spezifischen Schlaf-Anamnese
- Zum Ausschluss einer Schlafstörung soll von den Probanden der Schlaffragebogen B nach Görtelmeyer und der Schlafapnoe Fragebogen nach Siegrist ausgefüllt werden
- Erhebung von Alter, Größe und Gewicht
- Berechnung des Körpermassenindex (BMI)

- Messung der Körpertemperatur
- Bestimmung von Herzfrequenz und Blutdruck (sitzende Position nach 5min Ruhe, re. Arm)
- Ableitung eines EKG
- Körperliche Untersuchung
- Lungenfunktionsprüfung

#### *Laboruntersuchung*

Bei der Voruntersuchung wurde den Probanden Vollblut abgenommen zur Bestimmung von:

- Hämatologie: Hb, Hk, Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten
- Gerinnung: PTT, TPZ (Quick)
- Biochemie: Natrium, Kalium, Kalzium, Chlorid, Kreatinin, Harnstoff, Gesamt-Bilirubin, Glukose, ALAT, ASAT,  $\gamma$ -GT, TSH

Weiterhin wurde Mittelstrahlurin gesammelt zur Bestimmung von:

- Urinstatus: pH, Bilirubin, Urobilinogen, Bakterien, Ketonkörper; Erythrozyten, Leukozyten, Proteine und Glukose
- Drogen- & Alkoholscreening: Kokain, Benzodiazepin, Amphetamin, Barbiturat, Opiat, Cannabinoid

#### *Schlafableitung*

Die Schlafableitung wurde in der Kontrollnacht durchgeführt. Sie sollte möglichst nach den ersten beiden Teilen der Voruntersuchung stattfinden, um unnötige Schlafableitungen zu vermeiden. Sie beinhaltet eine kardiorespiratorische PSG.

#### *Durchführung der Studiennacht*

Nach Einschluss in die Studie erfolgt die sogenannte Studiennacht, die der Kontrollnacht, die auch gleichzeitig die Adaptationsnacht darstellt, folgte.

Die Untersuchungen fanden im Forschungslabor des Institutes für Klinische Pharmakologie der Charité statt. Es handelt sich um speziell zur Schlafableitung eingerichtete Räumlichkeiten, die in Ausstattung und Funktion den Richtlinien der Dt. Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) entsprechen. Zur Schlafableitung und -analyse wurden ALICE 3<sup>TM</sup>-Systeme (Fa. Healthdyne International S.A., Antony, Frankreich) verwendet. Es standen zwei Schlafaufzeichnungs- und Analysesysteme in Einzelräumen zur Verfügung. Während der Nächte wurden die Probanden von erfahrenen Nachtdiensten, analog zur Überwachung der Patienten im klinischen Schlaflabor, betreut.

Die Schlafuntersuchungen fanden für jeden Probanden zu den jeweils üblichen Bettzeiten statt. Die Probanden hatten sich zu den Untersuchungs Nächten zwei Stunden vor ihrer üblichen Bettgezeit, je nach Absprache zwischen 20 und 22 Uhr im Schlaflabor einzufinden. Nach Anlegen der Elektroden erfolgte die Impedanzmessung und Bioeichung. Zusätzlich fand vor dem Einschlafen eine konventionelle Blutdruckmessung statt. Die Schlafableitung wurde zu dem mit den Probanden festgelegten Zeitpunkt, entsprechend der üblichen Bettgezeit, in der Kontroll- und Studiennacht jeweils gleich gestartet. Die Beendigung der Schlafableitung erfolgte nach dem Erwachen des Probanden (Schlaf ad libitum) oder zu festgelegten Weckzeiten, je nach Wunsch, spätestens jedoch

um 8 Uhr und in Kontroll- und Studiennacht zum gleichen Zeitpunkt. Nach dem Erwachen wurde der morgendliche Blutdruck gemessen.

#### *Schlaffragebogen*

- Morgen- und Abendprotokoll der DGSM (validierte Fragebögen)

Die Probanden erhielten jeweils am Tag nach der im Schlaflabor verbrachten Nacht morgens ein Morgenprotokoll und abends ein Abendprotokoll.

#### *Restriktionen während der Untersuchung*

Die Probanden wurden angehalten, an den Tagen vor den Untersuchungs Nächten im Schlaflabor keinen Alkohol sowie nach 17 Uhr keine koffeinhaltigen Speisen oder Getränke (Kaffee, Tee, Cola, Schokolade) zu sich zu nehmen.

#### **2.4.5 Studie V**

Probanden der Studie IV wurden gefragt, ob sie auch an Studie V teilnehmen. Ähnlich der Tagesmessung bei den Patienten (Studie III) erfolgte der Ablauf der Messung bei diesen Probanden.

Die Messung erfolgte zwischen 9 und 11 Uhr unter standardisierten Bedingungen in der Schlafambulanz der Charité (Ruhe, konstante Temperatur ca. 22°C). Der Proband befand sich, ähnlich wie der Patient in Studie III, in halb liegender Position mit 30-45° angehobenem Oberkörper. Abgeleitet wurden die gleichen Parameter wie in Studie III. Zwischen den Messungen lag jeweils eine Pause von ca. 2-3 Minuten. Mit dem Standardverfahren nach Riva-Rocci wurde nach jedem Protokollpunkt der Blutdruck am Oberarm bestimmt. Die Atmungsfrequenz während der Ruheatmung wurde visuell mit Hilfe eines modifizierten Metronoms (Lichtsignal) vorgegeben. Die Überdruckbeatmung erfolgte mittels nasaler Bi-Level-Maskenbeatmung, wie auch in Studie III. Die Atmungsfrequenz betrug 12 und 15/min, der applizierte positiv expiratorische Atemdruck (EPAP) 5 und 10 mbar bei einem IPAP von 9 und 14 mbar.

Nach 10minütiger Ruhephase begann die Messung zunächst mit spontaner Ruheatmung. Darauf folgten 6 Protokollschritte von jeweils 7 Minuten Länge. Im Vergleich zur Tagesmessung bei den Patienten wurde hier auch die Ruheatmung mit unterschiedlicher vorgegebener Atmungsfrequenz durchgeführt.

1. Ruheatmung mit Atmungsfrequenz 12/min
2. Druckunterstützte Atmung mit Atemfrequenz 12/min und EPAP 5 mbar
3. Druckunterstützte Atmung mit Atemfrequenz 12/min und EPAP 10 mbar
4. Ruheatmung mit Atemfrequenz 15/min
5. Druckunterstützte Atmung mit Atemfrequenz 15/min und EPAP 5 mbar
6. Druckunterstützte Atmung mit Atemfrequenz 12/min und EPAP 10 mbar

## 2.5 Untersuchungstechniken

### *Schlaffragebögen*

Das Morgen- und Abendprotokoll der DGSM erlauben Aussagen zur subjektiven Morgenbefindlichkeit, Schlafqualität, Einschlafzeit und Schlafdauer bzw. der Leistungsfähigkeit am Tage. Der Schlafapnoe-Fragebogen dient dem Vor-Screening einer Schlafapnoe, die Epworth Sleepiness Scale (ESS) [161] der Objektivierung der Tagesmüdigkeit.

### *Ambulantes Schlafapnoe-Monitoring*

Das Schlafapnoe Monitoring erfolgte mit dem MESAM IV<sup>®</sup> Gerät [MAP, München, Germany], welches das Schnarchgeräusch mit einem Larynx-Mikrofon, die Körperlage sowie die Sauerstoffsättigung und den Puls mittels Pulsoximetrie und EKG-Elektroden aufzeichnet [70, 87]. Die Messung erfolgte jeweils zu Hause, wobei dem Patienten bzw. dem Probanden das korrekte Anlegen des Messegerätes in der Klinik ausführlich erklärt wurde.

### *Kardiorespiratorische Polysomnographie*

Die Schlafableitung erfolgte für Patienten und Probanden, was die Ableitparameter und Elektroden betrifft, jeweils gleich, obwohl mit unterschiedlichen Systemen.

Für die Studie I, II und III erfolgte die Ableitung mittels 32-Kanal-Schreiber *Neurofax*<sup>®</sup> (Nihon-Kohden, Tokio, Japan) und dem A/D-Wandler und Speichersystem *Astro-Med*<sup>®</sup> MT95K2 Recorder (Astro-Med, Inc., West Warwick, RI, USA). Für die Studie IV wurde das Alice III System verwandt und für die Studie V das Schlafanalysestystem *Embla*<sup>®</sup> (Flaga hf, Reykjavik, Island).

<b>Parameter:</b>	<b>n Ableitungen:</b>	<b>Methoden:</b>
Elektroenzephalogramm (EEG) bei Patienten	4 unipolare (10/20 System)	C3-A1, C4-O1, C4-F3, C3-O2
Elektroenzephalogramm (EEG) bei Probanden	8 unipolare (10/20 System)	F3, C3, P3, O1 gegen A2 F4, C4, P4, O2 gegen A1
Elektrookulogramm (EOG)	2	EOG-li (Epikanthus – A1) EOG-re (Epikanthus – A2)
Elektromyogramm (EMG)	2	EMG Kinn (M. mentalis) EMG Bein (M. tibialis)
Elektrokardiogramm (EKG)	1	modifizierte V1
Schnarchgeräusch	1	Kehlkopfmikrofon
Nasen/Mundfluss (NAF)	1	Thermistoren
Thoraxexkursion (THOR)	1	Piezoelektrische Messung
Abdomenexkursion (ABD)	1	Piezoelektrische Messung
Sauerstoffsättigung (SaO <sub>2</sub> )	1	Pulsoximetrie
Lagesensor	1	elektromechanisch



### *Noninvasive Blutdruckmessung*

Die kontinuierliche Blutdruck-Messung im Schlaf bzw. am Tage erfolgte jeweils mit dem Portapres<sup>®</sup>-System. Mit dieser portablen Weiterentwicklung des Finapres<sup>®</sup>-Systems (Finapres 2300, Ohmeda) [296, 357] wird der Blutdruck am Finger (meist Mittelfinger) Schlag für Schlag photoplethysmographisch gemessen. Das Prinzip des Portapres beruht auf einem geschlossenen Regelkreis mit der Volume-Clamp-Methode von Penaz und den Physiological-Calibration-Kriterien von Wesseling [292, 415, 416]. Es wird der Druck im Cuff bestimmt, der nötig ist, das Blutvolumen im Finger auf dem Ausgangsniveau zu halten. Des Weiteren ist in das System eine Höhenkorrektur integriert. Obwohl bei 24h - Messungen eine hohe Rate an Artefakten auftritt, auch durch den Cuff-Wechsel mit anschließenden Kalibrierungssignalen [261, 274], sind Kurzzeit-Messungen sehr genau und gut reproduzierbar. Spektralanalysen des systolischen Blutdrucks überschätzen oft dessen Variabilität bei Frequenzen unter 0.025 Hz. Bei höheren Frequenzen gibt es keine Unterschiede zu invasiven Meßmethoden [261]. Somit wird der fingerarterielle Blutdruck mit einer oberen Grenzfrequenz von 40 – 60 Hz gut erfasst. Die BDV korreliert mit intraarteriell gemessenen Werten [154, 274].

Die Abtastrate für das EKG und den Blutdruck betrug 200 Hz, für die Atmungssignale 50 Hz. Alle Signale wurden im jeweiligen Polysomnographen aufgezeichnet und anschließend auf CD gesichert.

## **2.6 Auswertung**

### **2.6.1 Auswertung des Schlafes und der Arousal**

#### *Schlafstruktur*

Sie wird entsprechend den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [319] und der ASDA [9] bestimmt. Es werden jeweils 30 sec Epochen ausgewertet und die Schlafstadien NREM 1, 2, 3 und 4 (Tiefschlaf, Slow Wave Sleep/SWS = St. 3+4) sowie Traumschlaf (REM) detektiert. Zusätzlich werden in der Studie I die Augenbewegungen (Rems) im Traumschlaf gezählt. Die zu ermittelnde REM-Dichte ist der Anteil der 30sec-Epochen mit Rems im Verhältnis zur Gesamt-REM-Zeit. Die visuelle Auswertung des Schlafes ergibt mittels spezieller Auswerteprogramme (z.B. CYCLO<sup>®</sup>, Warmuth, Fietze) die Gesamtschlaflänge als Schlafperiodenzeit (Sleep Period Time, SPT), die Totale Schlafzeit (Total Sleep Time, TST), die Dauer und den prozentualen Anteil der einzelnen Schlafstadien, die Schlafstadienwechsel, die Schlaflatenzen (Einschlaf-, Tiefschlaf- und REM-Schlaf-Latenz), die REM-Dichte und die Schlafeffektivität.

#### *Arousal*

Sie werden visuell ausgezählt und differenziert. Es werden drei Formen von Arousal unterschieden:

Respiratorische Arousal:	bedingt durch Apnoen, Hypopnoen, Hypoventilation/periodische Atmung
Bewegungsarousal:	Änderungen der EMG Amplitude in mindestens einer der EMG-Ableitungen
EEG-Arousal:	$\alpha$ -Aktivität im EEG im NREM-Schlaf ohne Änderungen in anderen Ableitungen

Respiratorische Arousal (R-Arousal) treten am Ende einer Apnoe-, Hypopnoe- oder Hypoventilationsphase auf. Bewegungsarousal assoziieren beim OSAS mit den R-Arousal, treten zusätzlich aber auch atmungsunabhängig auf. Sie dienen u. a. der Differenzierung von periodischen Bewegungen im Schlaf wie z.B. dem Restless Leg Syndrom (RLS).

Dem alleinigen Auftreten von EEG-Arousal konnte bisher keine klinische Relevanz nachgewiesen werden, einzig die Insomnie wird mit dieser Form von Arousal in Verbindung gebracht. Auch hat sich in Studie I gezeigt, dass sie sehr selten auftreten, weswegen sie in den folgenden Studien (II-V) nicht mehr analysiert wurden.

Den 1992 von der Vereinigung der amerikanischen Schlafzentren veröffentlichten ASDA-Kriterien zur Bestimmung von Arousal im EEG [9] wurde für die in den Studien I, II und IV durchgeführte Arousal-Detektion folgendes entnommen:

- ein Arousal tritt nach mindestens 10sec eines Schlafstadiums auf
- ein Arousal hat eine Länge von 3 – 15 sec
- zwischen zwei Arousal muss ein 10sec-Intervall Schlaf liegen
- ein REM-Arousal muss mit Veränderungen im EMG einhergehen
- alleinige Veränderungen im EMG sind kein Arousal
- Artefakte, K-Komplexe oder  $\delta$ -Wellen sind keine Arousal
- Schlafstadienwechsel sind nicht implizit auch Arousal, sondern nur dann, wenn sie den oben genannten Kriterien genügen.

Es wurden Arousal Indices berechnet, ein R-Index, als die Anzahl der R-Arousal pro Stunde Schlaf und ein M-Index, als Anzahl der Bewegungsarousal pro Stunde Schlaf. Zusätzlich wurden die Arousal in Abhängigkeit des Schlafstadiums detektiert und entsprechende Indices berechnet. Mit Hilfe des Schlafanalyseprogramms wurden die Arousal dargestellt und den Schlafstadien zugeordnet.

### **2.6.2 Auswertung der Atmung**

Für die Beurteilung einer Schlafapnoe und die Berechnung des AHI werden Nasenfluss, Thorax- und Abdomenexkursion, die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung herangezogen. Eine Apnoe ist definiert als das Sistieren des Luftflusses an Nase und Mund für eine Dauer von mindestens 10 sec. Eine Hypopnoe entspricht der Reduktion der Amplitude der Einzelsignale von Nase und/oder Mund bzw. des thorako-abdominalen Summensignals um mindestens 50 % für eine Dauer von mindestens 10 sec mit einem assoziierten Arousal zum Ende der Hypopnoe oder/und einem Sauerstoffabfall um mindestens 3 % [12]. Die Apnoen/Hypopnoen werden gezählt und auf Stunde Schlaf umgerechnet. Man erhält den AI und HI bzw. den AHI. Zusätzlich wurden Arousal-assozierte periodische Atmung, Hypoventilationen oder andere Atmungsstörungen detektiert, wenn diese mit einer Reduktion des thorako-abdominalen Summensignals von 20-50 % im Vergleich zur vorhergehenden normalen Amplitude einhergehen. Diese milden respiratorischen Ereignisse wurden in der Summe den Hypopnoen zugerechnet. Sauerstoffabfälle waren für diese Ereignisse keine Bedingung.

Die Atmungsanalyse erfolgte durch unterschiedliche, insgesamt drei Auswerter, die jeweils blind, was das Studienobjekt und das dazugehörige EEG betrifft, die visuelle Analyse durchführten.

### 2.6.3 Analyse von EKG, Blutdruck und Atmung zur Ermittlung der HRV, BDV und BRS

Aus dem EKG, dem kontinuierlichen, nichtinvasiven Blutdrucksignal (BD), sowie den Atmungssignalen (NAF, THOR, ABD) werden mit Methoden der Zeitreihenanalyse Parameter im Zeit- und Frequenzbereich bestimmt und ausgewertet (Tabelle 1):

#### 1. Zeitbereich:

- Herzfrequenz mit Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Quadratwurzel vom quadratischen Mittelwert sukzessiver Differenzen (RMSSD)
- Systolischer, diastolischer und mittlerer Blutdruck jeweils mit MW und SD

#### 2. Frequenzbereich:

- Herzfrequenzvariabilität (LF-, HF-Komponente, LF/HF-Ratio, Power)
- Blutdruckvariabilität (LF-, HF-Komponente, LF/HF-Ratio, Power); jeweils aus dem systolischen und diastolischen Blutdruck
- Barorezeptorsensitivität ( $\alpha$ -LFHF,  $\alpha$ -LF-,  $\alpha$ -HF-Komponente)
- Atmungsfrequenz

#### Auswahl relevanter Zeitintervalle

In den Studien II und IV wurden pro Schlafstadium je 5 min-Intervalle selektiert und in den Studien III und V der gesamte Testabschnitt von 6-7 min Dauer. Anschließend wurden jeweils ca. 3 min Intervalle (180 sukzessive Herzperioden) für die weitere Analyse ausgewählt. Dazu wurden in Studie II und IV aus dem Cyclogramm jene Zeitpunkte ermittelt, in denen eine Schlafphase ohne Unterbrechungen länger als 5 min dauerte. Es wurden in der Studie II die Schlafstadien differenziert in die Phasen *NREM-I*, *-II*, *-III+IV*, *REM* sowie *Wach* und in der Studie IV in die Phasen *NREM-Schlaf*, *REM-Schlaf* sowie *Wach*.

Das Schlafstadium *NREM-IV* war bei den Patienten der Studie II praktisch nicht vorhanden und die Phase *Wach* konnte wegen der schlechten Aufzeichnungsqualität durch Bewegungs- und sonstige Artefakte in beiden Studien nicht in die weitere Auswertung einbezogen werden.

Bedingungen für die Verwendung eines Zeitabschnittes waren:

- eine normale Atmung ohne Apnoen oder Hypopnoen (lt. Definition)
- eine kontinuierliche Blutdruckkurve ohne Kalibrierungsimpulse
- keine Bewegungs- oder technische Artefakte
- kein Schlafphasenwechsel oder Arousal

Es wurden, wenn möglich, mehrere Zeitabschnitte einer Schlafphase analysiert. Die Zeitabschnitte wurden computergestützt selektiert und zur weiteren Auswertung gespeichert.

#### Signal-Vorverarbeitung

Es wurde ein spezielles Softwarepaket genutzt, welches die im Rahmen der PSG erfassten und

gespeicherten Parameter offline verarbeitet und einer Analyse zugänglich macht [115, 115, 116, 118, 118]. Als Software-Entwicklungsumgebung wurde MATLAB [Ver. 5.3, The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA] genutzt. Als erster Schritt wurden aus den Signalen (Abtastfrequenz 200 Hz, Auflösung 10 Bit) mit einem Butterworth-Tiefpassfilter höherfrequente Störungen (Grenzfrequenz 30Hz bei  $-3$  dB) und aus dem EKG-Signal auch die Baseline-Schwankungen (Hochpassfilter, Grenzfrequenz 0.7Hz bei  $-3$  dB) eliminiert.

Anschließend wurden für die Analyseabschnitte jeweils die QRS-Komplexe aus dem EKG mittels Schwellwertkriterium unter Berücksichtigung der 1. und 2. Ableitung detektiert. Danach wurde die Herzperiodendauer (HPD), der zeitliche Abstand zweier R-Zacken (Genauigkeit  $\pm 2.5$  ms) bestimmt und über die Zeit abgetragen. Beat-to-Beat-Zeitreihen (Beat  $\equiv$  Herzschlag) wurden für die HPD (RR-Intervall), den systolischen, diastolischen und mittleren Blutdruck (BDS, BDD, BDM) berechnet.

Nach Elimination und manueller Korrektur von Artefakten in diesen Zeitreihen wurde ein Intervall von 180 sukzessiven Beats aus der HPD und den korrespondierenden Zeitreihen BDS, BDD, BDM selektiert und nachfolgend im Zeit- und Frequenzbereich analysiert. Waren jeweils mehr als 10 Werte in den Zeitreihen zu korrigieren, so wurde das Intervall verworfen. Der Verlauf der Signal-Vorverarbeitung und -analyse ist in den Abbildungen 2 und 3 dargestellt.

#### *2.6.3.1 Analyse im Zeitbereich*

Zunächst wurde die Analyse im Zeitbereich durchgeführt. Dazu wurde von der HPD und dem Blutdruck jeweils Mittelwert und Standardabweichung (SDNN) bestimmt. Zusätzlich erfolgte die Berechnung der RMSSD. Die RMSSD erfasst vornehmlich hochfrequente Oszillationen, korreliert mit dem spektralen HF-Bereich und reflektiert somit die vagale Ansteuerung [89]. Die SDNN hingegen zeigt eher niederfrequente und trendartige Modulationen an und repräsentiert die Gesamtvariabilität. Sie ist auch von der Aufzeichnungslänge abhängig und damit nur vergleichbar, wenn gleich lange Zeitreihen zur Auswertung kommen. Nach der Berechnung dieser Parameter wurden in den Zeitreihen Gleichanteile und linearen Trends beseitigt und diese anschließend mit Hilfe kubischer Splines interpoliert und mit 4 Zyklen/Beat neu abgetastet.

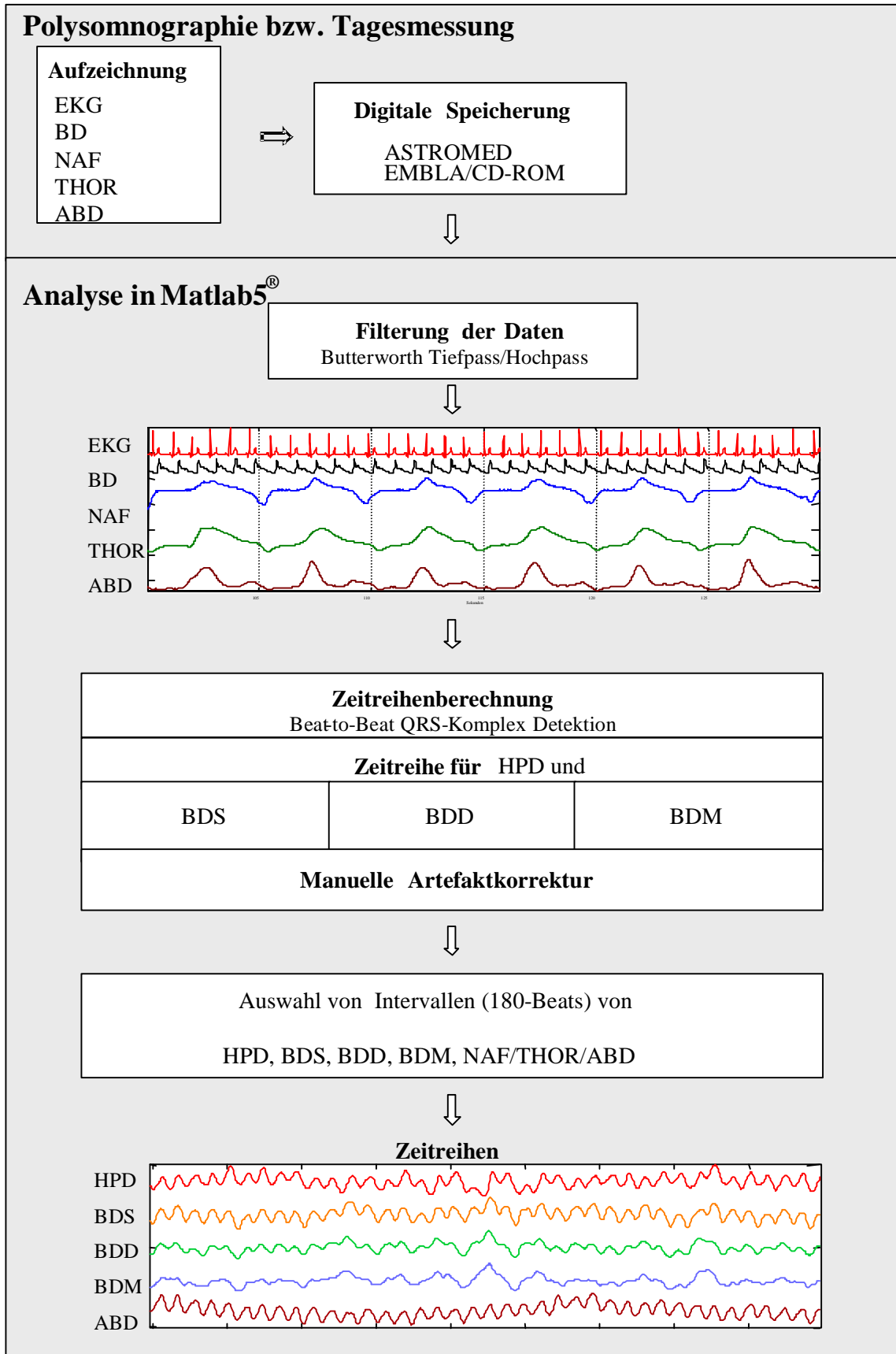


Abbildung 2: Signalaufzeichnung und Vorverarbeitung

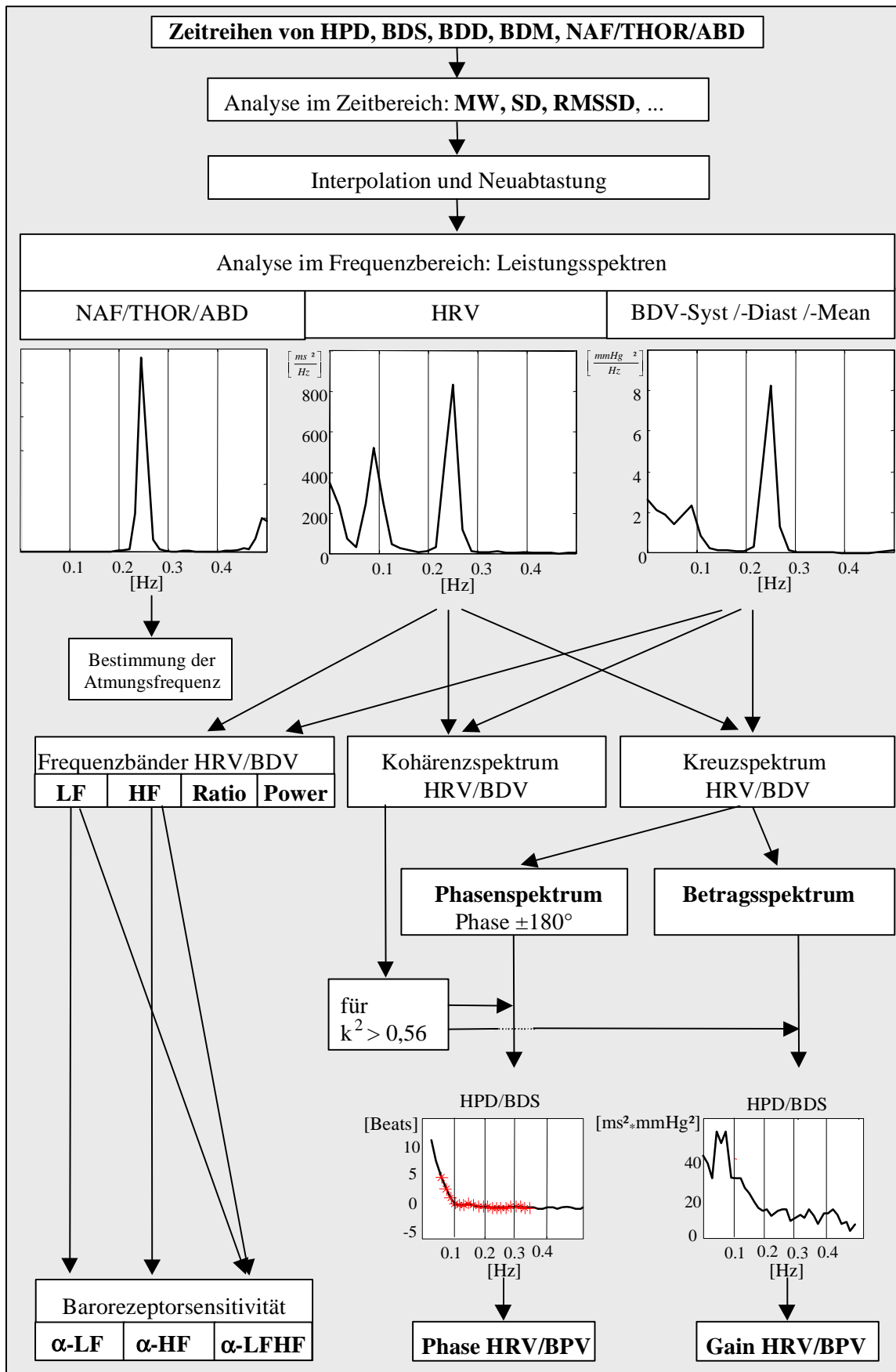


Abbildung 3: Signalanalyse

### 2.6.3.2 Analyse im Frequenzbereich

Zur Transformation in den Frequenzbereich wurde das spektralanalytische Schätzverfahren nach Welch, welches auf der FFT basiert, angewandt [414]. Um das Spektrum als Funktion der Frequenz in Hz (1/s) zu erhalten, musste anschließend die Frequenzachse mittels Division durch die mittlere Herzperiodendauer transformiert werden [15]. Aus den berechneten Leistungsspektren wurden durch numerische Integration die niederfrequenten- (LF: 0.04-0.15 Hz) und hochfrequenten (HF: 0.15-0.4 Hz) Spektralbänder extrahiert und somit für die HRV und die BDV jeweils die Parameter  $LF$  und  $HF$  gebildet. Aus diesen wurden die Parameter  $Power$  (LF+HF) und  $Ratio$  (LF/HF) abgeleitet [89].

Für unsere Studie erfolgte die Bestimmung der spontanen BRS im Frequenzbereich. Dazu wurde diese aus der Übertragungsfunktion zwischen den RR-Intervallen und dem systolischen Blutdruck im zu analysierenden LF-, HF- oder gesamten Frequenzbereich berechnet. Als Parameter wurden die Koeffizienten  $\alpha-LF$ ,  $\alpha-HF$  und  $\alpha-LFHF$  extrahiert.

Des Weiteren wurde, jedoch nur in *Studie V*, das Übertragungsverhalten zwischen HRV und BDV, repräsentiert durch die Phasenverschiebung und die Verstärkung (Gain), aus dem Kreuzspektrum bestimmt. Mit Hilfe der Kohärenzfunktion ( $K^2$ ) wird die spektrale Ähnlichkeit zweier Signale (HRV und BDV) bestimmt.  $K^2$  kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und spiegelt die Beziehung zwischen HRV (Input) und BDV (Output) wider. Ist  $K^2$  gleich 1, so verhalten sich die zwei Signale absolut linear zueinander [17, 17, 338]. Für Kohärenzen  $K^2 > 0.56$  [65, 311, 311] gelten Signale über dem entsprechenden Frequenzband als ähnlich und Phase und Gain (Leistung) des Kreuzspektrums können für diese Frequenzen bestimmt werden [17, 17, 338]. Die Phase  $\theta(f)$  HRV-BDV beschreibt die zeitliche Kopplung zwischen Herzfrequenz und systolischem Blutdruck. Sie kann Werte zwischen  $-180^\circ$  und  $+180^\circ$  annehmen und wird in Beats umgerechnet. Definiert wurde, dass positive Werte einen vorausgehenden, negative einen der Herzfrequenz nachfolgenden Blutdruck beschreiben [337]. Gain  $|H(f)|$  1 und 2 des Kreuzspektrums stellen den Einfluss von der Herzfrequenz auf den Blutdruck und umgekehrt in einem Black-Box-System dar.

In Tabelle 1 sind die analysierten Parameter mit dem dazugehörigen Algorithmus zusammengefasst.

Tabelle 1: Parameter der HRV, BDV und BRS im Zeit- und Frequenzbereich. \* Ermittlung jeweils für HRV und BDV (systolische, diastolische); LF = LF-Power; HF = HF-Power,  $\theta(f)$  nur in Studie V.

Parameter	Beschreibung	Formel
HPD [ms], syst. und diast. Blutdruck [mmHg]	Mittlere Herzperiodendauer, systolischer/diastolischer Blutdruck im Analyseintervall	$\bar{u} = \frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} u(n)$
Herzfrequ. [1/min]	Herzfrequenz	$Herzfrequ. = \frac{1000 \times 60}{HPD[ms]}$
SD *[ms]	Standardabweichung der gemittelten NN-Intervalle (HRV), der gemittelten syst. und diast. Blutdruckwerte (BDS, BDD)	$\sigma = \sqrt{\sigma^2} = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{n=0}^{N-1} \{u(n) - \bar{u}\}^2}$
RMSSD [ms]	Quadratwurzel aus dem Mittelwert der quadrierten Differenzen sukzessiver NN-Intervalle (HRV)	$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (NN_i - NN_{i+1})^2}{n-1}}$
Leistungsspektrum	Berechnung des Leistungsspektrums nach der Methode von Welch[414]	$E\{\hat{P}_{xx}(\omega)\} = \frac{1}{2\pi \ w\ ^2} \int_{-\pi}^{\pi} P_{xx}(\theta)  W(\omega - \theta)  d\theta$ mit: $\ w\ ^2 = \sum w(n)^2$
LF* [ms <sup>2</sup> ]o.[mmHg <sup>2</sup> ]	Leistung unter der Kurve zwischen 0.04-0.15 Hz	$LF = \sum_{f=0,04Hz}^{0,15Hz} \Delta f \frac{E(f) + E(f+1)}{2}$
HF* [ms <sup>2</sup> ]o.[mmHg <sup>2</sup> ]	Leistung unter der Kurve zwischen 0.15-0.4Hz	$LF = \sum_{f=0,15Hz}^{0,4Hz} \Delta f \frac{E(f) + E(f+1)}{2}$
Power *[ms <sup>2</sup> ]o.[mmHg <sup>2</sup> ]	Gesamtleistung unter der Kurve zwischen 0.04-0.4Hz	Power=LF+HF
Ratio *[-]	Quotient aus LF- und HF-Power	$Ratio = \frac{LF}{HF}$
$\alpha$ -LFHF [ms/mmHg]	Barorezeptorsensitivität (BRS) berechnet aus den Spektren von HRV und BDS	$BRS = \frac{\sqrt{\frac{LF_{(HRV)}}{LF_{(BDS)}}} + \sqrt{\frac{HF_{(HRV)}}{HF_{(BDS)}}}}{2}$
$\alpha$ -LF [ms/mmHg]	BRS berechnet aus den Spektren von HRV und BDS im LF-Band	$LF - BRS = \sqrt{\frac{LF_{(HRV)}}{LF_{(BDS)}}}$
$\alpha$ -HF [ms/mmHg]	BRS berechnet aus den Spektren von HRV und BDS im HF-Band	$HF - BRS = \sqrt{\frac{HF_{(HRV)}}{HF_{(BDS)}}}$



### *Analyse und Kontrolle der Atmungsfrequenz in Studie III und V*

Für die Analyse der Atmung, wurde entweder der Nasale Fluss (NAF), der thorakale Effort (THOR) oder der abdominale Effort (ABD) gewählt. Zunächst wurde das Integral des Signals gebildet und aus diesem die Zeitreihe bestimmt und der maximale Peak im Leistungsspektrum des Atemsignals berechnet

## **2.7 Statistik**

Die Durchführung der Statistik erfolgte z. T. mit Unterstützung des Instituts für Medizinische Biometrie der Charité. Des Weiteren wurde das Statistikprogramm *SPSS* Version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) verwendet. Als statistisch signifikant wurde das 5% Niveau ( $p \leq 0.05$ ) angenommen.

### **2.7.1 Studie I**

Hauptparameter ist der Respiratorische Arousal Index (RDI). Für den Vergleich zwischen Diagnostik- und 2. Therapienacht verwendeten wir den Wilcoxon Test. Der Einfluss der Nacht (1.-3.) und der Schlafstadien (NREM I, II, III und IV, REM und Wach) wurde mit dem Friedman Test untersucht. Die Korrelationsanalyse zwischen den PSG Parametern und den MSLT-Schlaflatenzen und -Fragebogenscores erfolgte mit Hilfe des Spearman Korrelationskoeffizienten.

### **2.7.2 Studien II und III**

Für jeden Patienten wurden mehrere Zeitreihen eines Schlafstadiums ausgewertet. Es wurden für die einzelnen Parameter, bezogen auf die Untersuchungsgruppen sowohl der Median als auch der Mittelwert bestimmt. Tabellarisch dargestellt werden jeweils nur die Mediane.

Die Daten waren häufig nicht normalverteilt (Kolmogorow-Smirnov-Test). Es wurden folgende nicht-parametrischen und parametrischen Tests angewendet:

- Rangsummentest nach Wilcoxon für zwei verbundene Stichproben für den:
  - Vergleich von AI, HI, AHI und den Arousal vor und mit einer nCPAP-Therapie
  - Vergleich von HRV, BDV und BRS vor und mit einer nCPAP-Therapie
  - Vergleich von HRV, BDV und BRS im NREM- und REM-Schlaf
- Students-T-Test für den:
  - Vergleich des Anteils der Schlafphasen NREM I, II, III und IV, REM und Wach an der Gesamtschlafzeit vor und mit einer nCPAP-Therapie
- Varianztest nach Friedmann für n verbundene Stichprobe mit listenweisem Fallausschluss für den:
  - Vergleich von HRV, BDV und BRS in den Schlafphasen NREM I, II und III in Studie II. Bei Signifikanz erfolgte der Wilcoxon-Test zwischen NREM I und II, II und III und I und III mit der  $\alpha$ -Adjustierung nach Bonferroni-Holm.

- Kruskal-Wallis Test für die:  
Prüfung vorhandener Gruppenunterschiede in den Parametern von HRV, BDV und BRS der vier Gruppen in der Studie III (Non-Hypertoniker und mildes-moderates oder schweres OSAS, Hypertoniker und mildes-moderates oder schweres OSAS).
- Man-Whitney (U-Test) für zwei unabhängige Stichproben für den:
- **Studie II:** Vergleich von HRV, BDV und BRS jeweils zwischen zwei verschiedenen Patientengruppen Hypertoniker vs. Non-Hypertoniker
- **Studie III:** Non-Hypertoniker mit einem milden-moderaten OSAS vs. Non-Hypertoniker mit schwerem OSAS
- **Studie III:** Hypertoniker mit einem milden-moderaten OSAS vs. Hypertoniker mit schwerem OSAS
- **Studie III:** Patienten mit einem milden-moderaten OSAS und Hypertonie vs. Patienten mit einem milden-moderaten OSAS ohne Hypertonie
- **Studie III:** Patienten mit schwerem OSAS und Hypertonie vs. Patienten mit schwerem OSAS ohne Hypertonie
- **Studie III:** Hypertoniker mit einem milden-moderaten OSAS vs. Hypertoniker mit schwerem OSAS
- **Studie II+IV:** OSAS Patienten vs. gesunde Probanden

### 2.7.3 Studie IV

Für jeden Probanden wurden für mehrere Zeitreihen eines Schlafstadiums die Analyse durchgeführt und anschließend die berechneten Parameter gemittelt. Das Vorliegen einer Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorof-Smirnof-Anpassungstest geprüft. Mit Hilfe der deskriptiven Statistik wurden Extremwerte und Ausreißer, welche außerhalb des Erwartungsbereiches lagen als Artefakte bzw. Messfehler klassifiziert und aus der Auswertung ausgeschlossen. Es wurden für die einzelnen Parameter der Median und die Perzentile (25%-Perzentil, 75%-Perzentil) oder der Mittelwert und die Standardabweichung ( $\pm$ SD) bestimmt. Die weitere Statistik erfolgte entsprechend der Studie II.

### 2.7.4 Studie V

#### *Test auf Normalverteilung*

Bei den Daten handelte es sich um stetige Parameter. Zunächst wurden die Parameter durch Betrachtung der Q-Q-Diagramme und durch Anwendung des Kolmogorow-Smirnov- sowie des Lilliefors-Tests auf Normalverteilung geprüft. Für einige Parameter wie die Mittelwerte von HPD, BDS, BDD sowie für die Logarithmen von HRV-Ratio und BDV-Ratio ergaben sich normalverteilte Datensätze. Es wurden parameterfreie Tests angewendet, die keine bestimmte Verteilung voraussetzen.

### *Einfluss von Atemfrequenz und Überdruck (nach Bonferroni-Holm)*

Im Unterschied zur Studie III wurden hier auch Unterschiede in HRV, BDV und BRS zwischen den 6 verschiedenen Protokollpunkten des Tagestests ermittelt. Da es sich um mehr als zwei Bedingungen bei der gleichen Person handelte, wurde der Varianztest nach Friedman für verbundene Stichproben durchgeführt. Für  $p < 0.05$  wurde zur weiteren Analyse als Post-hoc-Test der Rangsummentest nach Wilcoxon für gepaarte Stichproben angewendet.

Getestet wurde insbesondere der Einfluss des Beatmungsdrucks unter verschiedenen Atemfrequenzen.

Insgesamt ergaben sich folgende 9 Kombinationen:

1. EPAP 0: AF 12 gegen AF 15
2. EPAP 5: AF 12 gegen AF 15
3. EPAP 10: AF 12 gegen AF 15
4. AF 12: EPAP 0 gegen EPAP 5
5. AF 12: EPAP 0 gegen EPAP 10
6. AF 12: EPAP 5 gegen EPAP 10
7. AF 15: EPAP 0 gegen EPAP 5
8. AF 15: EPAP 0 gegen EPAP 10
9. AF 15: EPAP 5 gegen EPAP 10.

Durch die Mehrfachtestung können sich Zufallssignifikanzen ergeben und zu einem falsch-positiven Ergebnis führen. Daher wurde das Signifikanzniveau mit Hilfe der  $\alpha$ -Adjustierung nach Bonferroni-Holm korrigiert [147]. Die p-Werte aus dem Wilcoxon-Test wurden der Rangfolge nach, mit dem kleinsten Wert beginnend, geordnet und für  $n = 9$  und  $p \leq 0.05$  bzw.  $p \leq 0.1$  ergaben sich neue Signifikanzen  $p^*$ :

1. Rang: $p^* \leq 0.05/n$	= 0.0056	bzw. = 0.0111
2. Rang: $p^* \leq 0.05/(n - 1)$	= 0.0063	bzw. = 0.0125
3. Rang: $p^* \leq 0.05/(n - 2)$	= 0.0071	bzw. = 0.0143
4. Rang: $p^* \leq 0.05/(n - 3)$	= 0.0083	bzw. = 0.0167
5. Rang: $p^* \leq 0.05/(n - 4)$	= 0.01	bzw. = 0.02
6. Rang: $p^* \leq 0.05/(n - 5)$	= 0.0125	bzw. = 0.025
7. Rang: $p^* \leq 0.05/(n - 6)$	= 0.0167	bzw. = 0.0333
8. Rang: $p^* \leq 0.05/(n - 7)$	= 0.025	bzw. = 0.05
9. Rang: $p^* \leq 0.05/(n - 8)$	= 0.05	bzw. = 0.1

Für die Auswertung von  $\alpha$ -HF wurde – nach Abklärung des Einflusses der Atmungsfrequenz – der Schwerpunkt auf den Einfluss der Überdruckbeatmung gelegt. Statistisch wurden damit nur noch  $n = 6$  Kombinationen (4. bis 9.) untereinander verglichen.

#### **2.7.5 Darstellung der Ergebnisse**

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt tabellarisch als Median oder graphisch in Form von Boxplots. Angegeben werden der Median als quer über die Box gelegte Linie, der Interquartilbereich mit 50 % der Werte als Box. Die Linien eines Boxplots enden beim letzten Wert der noch nicht Ausreißer ( $> 1.5 - 3$ -faches der Boxlänge) oder Extremwert ( $> 3$ -fache der Boxlänge) ist.

#### **2.7.6 Einfluss von Alter, Geschlecht und Body Mass Index**

Um den Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI auf die bestimmten Parameter zu untersuchen, wurde die lineare Regressionsanalyse im Rückwärtsverfahren angewendet. Hierbei stellt z.B. die zu testende

Größe HPD die abhängige Variable, Alter, Geschlecht und BMI die unabhängigen Variablen dar. Für die Parameter, die laut Regression in Beziehung zu der abhängigen Variablen standen, wurden Streudiagramme (Alter, BMI) bzw. Boxplots (Geschlecht, Altersgruppe) erstellt und mit Hilfe des nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Tests für zwei unabhängige Stichproben (Altersgruppe, Geschlecht) statistisch untersucht. Für  $p < 0.05$  galten die Werte als signifikant verschieden, für  $p < 0.1$  als gering verschieden. Es wurde die  $\alpha$ -Adjustierung nach Bonferroni-Holm [376, 428, 428] verwendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Studie I

Es wurden 22 von initial 47 rekrutierten Patienten in die Studie eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug  $43.6 \pm 9.2$  (36.2 - 49.7) Jahre, der BMI  $28.1 \pm 3.9$  (25.4 - 32)  $\text{kg/m}^2$ .

##### 3.1.1 Atmungsparameter

Der RDI in der Diagnostiknacht betrug  $10.5 \pm 7.1$  (4.7 - 17.7)/h der TST. Der Apnoe-Index machte dabei nur  $1.2 \pm 1.5$  (0 - 1.6) /h aus. Der Hypopnoe-Index betrug  $9.3 \pm 6.6$ /h. Alle Patienten wurden auf eine CPAP Beatmung eingestellt. Der mittlere nCPAP Druck betrug  $10.2 \pm 2.1$  (8.4 - 12) mbar. Ein Patient erhielt eine Bi-Level Therapie mit 10/6 mbar. Der RDI sank unter Therapie in der zweiten Nacht im Vergleich zur Diagnostiknacht signifikant auf  $3.1 \pm 3$  (1.4 - 4.9)/h ( $p < 0.001$ ), mit einem Abfall des AI auf  $0.3 \pm 1$ /h und des HI auf  $2.9 \pm 3.1$ /h. Die Akut-Compliance aller Patienten war sehr gut.

##### 3.1.2 Schlafstadien und Schlaflatenzen

Die Makrostruktur des Schlafes änderte sich unter Therapie nicht. (Tab.2). Unterschiede im Verlauf fanden sich lediglich in der REM-Dichte, der Einschlaf latenz (ESL) und der SWS Latenz ( $p < 0.05$ ).

*Tabelle 2: Schlafparameter in einer Diagnostiknacht und 3 folgenden Nächten mit einer Beatmungstherapie bei 22 Patienten mit einem milden Schlafapnoe Syndrom [aus Fietze et al. 1999]*

	Diagnostik	1. CPAP-Nacht	2. CPAP-Nacht	3. CPAP-	ANOVA
Bettzeit [min]	$430.5 \pm 56.2$	$442.2 \pm 37.8$	$440.9 \pm 36.6$	$422.7 \pm 64.1$	
Schlafperiode [min]	$415.9 \pm 53.5$	$416.8 \pm 40.4$	$421.7 \pm 35.1$	$403.6 \pm 62.5$	
Totale Schlafzeit	$382.4 \pm 53.0$	$373.4 \pm 49.1$	$376.9 \pm 42.3$	$368.6 \pm 58.4$	
ESL [min]	$10.8 \pm 12.3$	$18.0 \pm 16.3^a$	$13.4 \pm 10.9$	$14.6 \pm 13.7$	*
SWS Latenz [min]	$54.9 \pm 77.5$	$22.1 \pm 18.2$	$22.0 \pm 12.2$	$34.4 \pm 22.4$	*
REM Latenz [min]	$146.6 \pm 90.2$	$103.4 \pm 61.1$	$99.7 \pm 53.1$	$93.0 \pm 48.4$	
REM Dichte [%]	$47.2 \pm 25.1$	$60.0 \pm 24.2$	$62.5 \pm 19.4$	$53.6 \pm 23.7$	*
Schlafeffizienz [%]	$89.1 \pm 6.9$	$84.4 \pm 7.9$	$85.9 \pm 9.4$	$87.2 \pm 6.7$	
Wach [%]	$6.5 \pm 6.3$	$9.2 \pm 7.1$	$9.1 \pm 8.5$	$7.3 \pm 5.9$	
Schlafstadium 1 [%]	$23.5 \pm 12.5$	$17.2 \pm 7.2$	$15.6 \pm 6.8$	$21.9 \pm 8.4$	
Schlafstadium 2 [%]	$41.2 \pm 12.1$	$42.3 \pm 10.1$	$41.3 \pm 8.6$	$39.4 \pm 7.6$	
Schlafstadium 3 [%]	$12.1 \pm 6.3$	$13.0 \pm 5.7$	$13.8 \pm 4.5$	$12.2 \pm 4.8$	
Schlafstadium 4 [%]	$3.9 \pm 5.5$	$5.5 \pm 6.2$	$5.6 \pm 6.7$	$4.2 \pm 4.4$	
Schlafstadium REM	$11.8 \pm 8.4$	$11.8 \pm 6.8$	$13.5 \pm 6.6$	$14.2 \pm 7.6$	

##### 3.1.3 Arousal und Atmungsstörungen

Eine Besserung der Schlafstruktur unter Therapie zeigte die Arousal Analyse. Der R-Index fiel von  $5.2 \pm 5.9$  (0.7 - 7.8) in der Diagnostiknacht auf  $0.7 \pm 1.5$  (0 - 0.8) in der 3. nCPAP-Nacht ( $p < 0.001$ ) (Tab. 3). Der Gesamtarousal-Index nahm ebenfalls ab, wenn auch nur gering von  $14.9 \pm 8.6$  (8.8 - 20.1) auf  $11.2 \pm 11.6$  (5.7 - 15.8;  $p < 0.05$ ). Der M-Index änderte sich nicht.

Die Schlafstadienabhängige Arousalanalyse ergab eine Dominanz der M-Arousal in allen vier Nächten im NREM 1 und 2 ( $p < 0.05$ ). Die R-Arousal waren gering mehr im NREM 1 zu finden. Die CPAP-Therapie führte zu einer Abnahme der R-Arousal in beiden Schlafstadien NREM-1 und 2 ( $p < 0.01$ ).

*Tabelle 3: Arousal-Indices bei 22 Patienten mit einem milden Schlafapnoe Syndrom in einer Diagnostiknacht und 3 folgenden Nächten mit einer Beatmungstherapie [aus Fietze et al. 1999]*

	Diagnostik	1. CPAP-	2. CPAP-Nacht	3. CPAP-	ANOVA
Gesamtarousal Index	14.9 ± 8.6	11.2 ± 8.9	11.6 ± 10.5	11.2 ± 11.6	*
R index	5.2 ± 5.9	1.9 ± 3.8	1.2 ± 2.1	0.7 ± 1.5	**
M index	9.7 ± 5.6	9.3 ± 6.4	10.3 ± 8.8	11.3 ± 9.5	
R index SS 1	9.2 ± 9.8	4.8 ± 7.0	3.6 ± 6.1	1.9 ± 3.6	**
SS 2	5.1 ± 6.9	1.7 ± 4.1	1.0 ± 1.8	0.5 ± 1.1	**
SWS	0.6 ± 0.9	0.4 ± 1.0	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.42	
REM	4.6 ± 8.6	1.0 ± 3.0	1.0 ± 1.8	0.6 ± 1.9	
M index SS 1	27.8 ± 17.	32.4 ± 16.8	38.6 ± 26.7	33.5 ± 27.5	
SS 2	6.7 ± 5.9	5.7 ± 5.0	6.8 ± 6.2	6.7 ± 7.8	
SWS	1.5 ± 2.5	1.7 ± 1.8	2.1 ± 2.5	2.2 ± 2.3	
REM	1.8 ± 2.4	1.5 ± 2.5	1.6 ± 2.6	1.6 ± 2.6	

### 3.1.4 MSLT und Fragebögen

Der MSLT wurde bei 18 der 22 Patienten durchgeführt. Drei Patienten beendeten aus persönlichen Gründen nicht alle. Die mittlere Schlaflatenz nahm signifikant zu, von  $9.4 \pm 4.4$  (6 - 12.2) vor Therapie auf  $12.9 \pm 5.3$  (9.1 - 17.6) nach der dritten Therapienacht ( $p < 0.05$ ). Die einzelnen Schlaflatenzen waren signifikant nur um 12 Uhr verlängert:  $7.5 \pm 4.5$  (3.2 - 11.7) vs.  $13.1 \pm 6.8$  (8 - 20) min ( $p < 0.01$ ).

Die vollständige Auswertung der Morgen- und Abendschlafprotokolle war bei 16 Patienten möglich. Hier ergab sich eine deutliche Verbesserung des Morgenbefindens unter Therapie von  $18.2 \pm 4.4$  auf  $22.8 \pm 2.9$  Punkte ( $p < 0.01$ ). Das Abendbefinden stieg ebenfalls von  $21.9 \pm 3.2$  auf  $27.4 \pm 3.5$  ( $p < 0.01$ ).

### 3.1.5 Korrelationsanalyse

Eine signifikante Korrelation ergab sich zwischen dem R-Index und dem HI ( $r = 0.58$ ;  $p < 0.01$ ) sowie dem RDI ( $r = 0.62$ ;  $p < 0.01$ ). Auch zeigte sich eine Korrelation in der Änderung des R-Index unter nCPAP und der Änderung des RDI ( $r = 0.62$ ,  $p < 0.01$ ) bzw. des HI ( $r = 0.82$ ,  $p < 0.01$ ). Bezüglich des Gesamtarousal-Index ergaben sich keine Korrelationen. Die mittlere Schlaflatenz im MSLT zeigte eine negative Korrelation zur Änderung des HI unter nCPAP ( $r = -0.22$ ). Auch zu den Änderungen Fragebogen-Scores ergab sich eine signifikante Korrelation mit der Änderung von HI und RDI ( $r = -0.5$ ,  $p < 0.01$ ) unter Therapie. Keine Korrelationen fanden sich hingegen bezüglich der Arousal, weder mit dem MSLT, noch den Fragebögen.

### 3.1.6 Zusammenfassung

Eine Beatmungstherapie mit effektiver Behandlung der nächtlichen Atmungsstörung führte bei Patienten mit einem milden OSAS zu keinen wesentlichen Änderungen der Makrostruktur des Schlafes. Nur die Einschlaf- und REM-Latenzen sowie die REM-Dichte änderten sich. Die Mikrostruktur betreffend fand sich keine Änderung der Bewegungs- bei signifikanter Minderung der respiratorischen Arousal.

Die Besserung der Mikrostruktur ging mit einer objektiven Besserung der Müdigkeit (MSLT) und der Befindlichkeit (Fragebögen) am Tage einher.

Die o. g. objektiven Befunde korrelierten mit der Abnahme der Atmungsstörungen mit der Therapie, jedoch nicht mit der Änderung der R-Arousal.

## 3.2 Studie II

### 3.2.1 Schlaf und Atmung vor Einleitung einer Beatmungstherapie

Das durchschnittliche Alter der 21 eingeschlossenen Patienten lag bei  $55 \pm 7$  (46-68) Jahren. Der BMI betrug  $32 \pm 5.3$  (21-46)  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Bei vierzehn Patienten war anamnestisch eine arterielle Hypertonie bekannt. Zwei Patienten hatten einen Herzinfarkt (MI) in der Anamnese, der länger als fünf Jahre zurücklag. Zwei Patienten wiesen einen mit oralen Antidiabetika eingestellten Diabetes mellitus auf, bei zwei weiteren Patienten fielen erhöhte Nüchternblutzuckerwerte auf. Bei 16 Patienten zeigten sich erhöhte Gesamtcholesterinwerte. Vierzehn Patienten nahmen regelmäßig Medikamente ein. Hierunter waren vertreten (Anzahl der Patienten):  $\beta$ -Blocker (2), ACE-Hemmer (4), AT II-Blocker (3), Calcium-Antagonisten (5),  $\alpha_2$ -Rezeptorenblocker (3), Antisymphotonika (1).

14 der 21 Patienten waren Normotoniker, 7 hatten eine bekannte, medikamentös optimal behandelte, arterielle Hypertonie. In der Tabelle 4 sind die demographischen Daten, das Ausmaß der Schlafapnoe und die Schlafqualität getrennt für Normotoniker und Hypertoniker jeweils vor und nach Einleitung der Therapie dargestellt. Es ergaben sich bis auf den höheren Hypopnoe-Index nach Therapie bei den Hypertonikern keine signifikanten Unterschiede.

Für die Gesamtgruppe der 21 Patienten betrug der mittlere Beatmungsdruck in der zweiten Therapienacht  $9.5 \pm 1.5$  mbar. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme des AI, des HI und des respiratorischen Gesamtindex (RDI) ( $p < 0.001$ ). Dies ging mit einer signifikanten Abnahme der R-Arousal einher ( $p < 0.001$ ). Die M-Arousal änderten sich nicht. Die Schlafstruktur der Patienten zeigte unter der nCPAP-Therapie eine signifikante Zunahme des Tiefschlafes (NREM III+IV) von  $7 \pm 6$  auf  $12 \pm 6$  % ( $p < 0.01$ ), bedingt durch die Zunahme des Stadiums III (von  $6.6 \pm 4.8$  auf  $10.4 \pm 5.6$  %). Der Leichtschlaf-Anteil (NREM I und II) änderte sich nicht, ebenso wie der REM-Schlaf und der Wachanteil.

*Tabelle 4: Alter, BMI, Atmungsparameter (AI-Apnoe-Index, HI-Hypopnoe-Index, AHI-Apnoe-Hypopnoe-Index) und Schlafparameter (SWS - Slow Wave Sleep (Tiefschlaf), REM - Rapid Eye Movement Sleep (Traumschlaf) und Arousal) bei 14 normotonen und 7 hypertonen OSAS Patienten. Die Atmungs- und Schlafparameter sind jeweils vor und mit der Beatmungstherapie (CPAP) dargestellt.*

OSAS-Patienten	Normotensiv		Hypertensiv		Sign.
	MW	SD	MW	SD	
Alter	52.43	4.96	57.30	7.17	n. s.
BMI	29.14	5.16	34.05	4.85	n. s.
AI	12.53	8.37	14.26	12.06	n. s.
HI	6.13	3.92	8.00	14.19	n. s.
AHI	21.3	16.07	22.26	14.55	n. s.
AI CPAP	0.78	0.92	0.85	1.27	n. s.
HI CPAP	0.13	0.22	0.49	0.45	p < 0.05
AHI CPAP	0.91	0.84	1.34	1.43	n. s.
SWS	9.14	5.76	6.19	6.13	n. s.
REM	16.32	4.27	19.41	8.62	n. s.
SWS CPAP	12.68	7.76	10.57	5.89	n. s.
REM CPAP	16.21	6.42	14.42	10.81	n. s.
R-Arousal	103.00	35.61	89.21	91.93	n. s.
R-Arousal CPAP	8.71	16.96	14.64	7.25	n. s.
M-Arousal	17.71	11.28	13.00	10.95	n. s.
M-Arousal CPAP	26.57	32.86	14.64	7.25	n. s.

### 3.2.2 HRV, BDV und BRS im REM- und NREM-Schlaf vor und mit CPAP-Therapie

Der Vergleich der Parameter im Frequenzbereich von HRV, BDV und BRS vor und mit der Beatmungstherapie ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt und der Vergleich der Parameter im Zeit- und Frequenzbereich in Tabelle 5 aufgelistet.



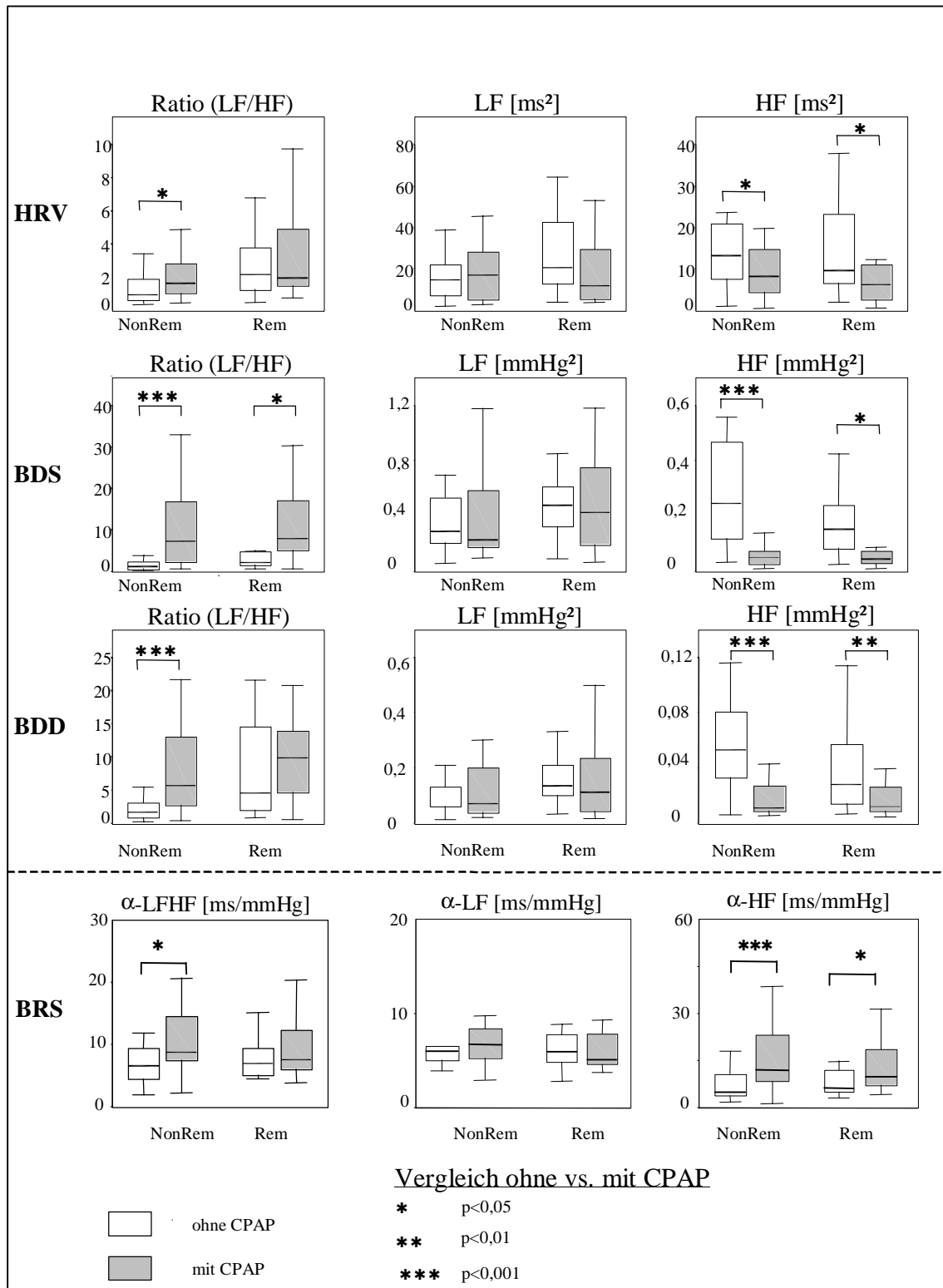


Abbildung 4: Vergleich der Herzfrequenzvariabilität (HRV), Blutdruckvariabilität (systolisch: BDS und diastolisch: BDD) und Barorezeptorsensitivität (BRS) im Frequenzbereich ohne und mit CPAP-Therapie (Median) (\*:p<0.05; \*\*:p<0.01; \*\*\*:p<0.001)

Tabelle 5: Vergleich der Herzfrequenzvariabilität (HRV), Blutdruckvariabilität (systolisch: BDS und diastolisch: BDD) und Barorezeptorsensitivität (BRS) sowie deren Komponenten im Zeit- und Frequenzbereich ohne und mit CPAP-Therapie (Median) (\*:p<0.05; †:p<0.01; ‡:p<0.001)

Schlafstadium	NREM			REM		
	Diagnostik	CPAP	Sign.	Diagnostik	CPAP	Sign.
HRV						
Hf [1/min]	64.39	61.37	*	63.95	64.3	
HPD [ms]	931.77	977.67	*	938.2	933.11	
SD [ms]	31.17	28.13		35.61	34.27	
RMSSD [ms]	26.18	24.47		21.05	21.15	
Ratio	0.94	1.65	*	2.15	1.96	
LF [ms <sup>2</sup> ]	14.8	17		20.5	11.83	
HF [ms <sup>2</sup> ]	13.2	8.17	*	9.69	6.24	*
Power [ms <sup>2</sup> ]	32	23.95		32.2	16.65	*
BDS						
MW [mmHg]	101.5	104.2		104.1	102.4	
SD [mmHg]	2.5	2.3		3.6	2.7	
Ratio	1.09	7.2	‡	2.2	7.9	*
LF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.3	0.23		0.5	0.43	
HF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.24	0.05	‡	0.15	0.04	*
Power [mmHg <sup>2</sup> ]	0.64	0.4		0.7	0.5	*
BDD						
MW [mmHg]	75.36	74		75.4	69	
SD [mmHg]	1.3	1.04		1.6	1.4	
Ratio	1.66	5.7	‡	4.55	9.85	
LF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.08	0.07		0.13	0.1	
HF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.05	0.01	‡	0.03	0.01	†
Power [mmHg <sup>2</sup> ]	0.16	0.09		0.2	0.14	
BRS						
α-	6.55	8.7	‡	6.95	7.5	
α-LF [ms/mmHg]	6.06	6.66		5.98	5.1	
α-HF [ms/mmHg]	6.4	12.3	‡	9.2	9.8	*

### 3.2.2.1 Herzfrequenzvariabilität

#### Zeitbereich

Die mittlere Herzfrequenz sank unter CPAP im NREM-Schlaf ab. Dementsprechend stieg die HPD. Im REM-Schlaf zeigte sich keine signifikante Änderung der Herzfrequenz oder HPD. Die Standardabweichung und RMSSD der HRV änderte sich unter Therapie ebenfalls nicht.

#### Frequenzbereich

Die Ratio der HRV nahm unter CPAP-Therapie zu [96], signifikant jedoch nur im NREM-Schlaf. Es kam zu einer signifikanten Abnahme der HF-Power sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf (p<0.05). Die LF-Power der HRV änderte sich unter CPAP nicht.

### 3.2.2.2 Blutdruckvariabilität

#### *Zeitbereich*

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte und deren Standardabweichungen zeigten keine signifikanten Änderungen vor und unter der nCPAP-Therapie.

#### *Frequenzbereich*

Die Ratio von BDS und BDD stieg im NREM unter nCPAP an. Im REM ließ sich ebenfalls ein Anstieg der Ratio nachweisen, signifikant jedoch nur in der BDS. Die HF-Power der BDS und BDD fiel unter CPAP-Therapie ab. Die LF-Power zeigte keine signifikante Veränderung unter CPAP.

### 3.2.2.3 Barorezeptorsensitivität

Die BRS stieg im NREM-Schlaf unter CPAP-Therapie an. Die BRS im LF-Bereich zeigte weder im NREM noch REM signifikante Unterschiede zwischen Diagnostik- und CPAP-Therapie-Nacht. Die HF-Komponente der BRS stieg signifikant unter CPAP sowohl im NREM als auch im REM-Schlaf an.

## **3.2.3 Schlafstadienabhängiger Vergleich von HRV, BDV und BRS**

Schlafstadienabhängige Unterschiede der Parameter von HRV, BDV und BRS wurden im REM und NREM Schlaf für die Gesamtgruppe der 21 Patienten mit einem milden-moderaten OSAS untersucht und sind in Tabelle 6 dargestellt.

### 3.2.3.1 Herzfrequenzvariabilität

#### *Zeitbereich*

Sowohl ohne als auch mit CPAP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Herzfrequenz und Herzperiodendauer zwischen NREM- und REM-Schlaf. Die Standardabweichung der HRV nahm mit und ohne CPAP-Therapie vom NREM- zum REM-Schlaf signifikant zu.

#### *Frequenzbereich*

Ohne und mit CPAP war die Ratio-HRV im REM- größer als im NREM Schlaf. In der Nacht ohne CPAP war die LF-Power im REM-Schlaf erhöht. Unter CPAP-Therapie war die HF-Power im REM erniedrigt.

### 3.2.3.2 Blutdruckvariabilität

#### *Zeitbereich*

Die systolischen und diastolischen Blutdruckwerte zeigten keine Änderungen in Abhängigkeit der Schlafphase NREM bzw. REM. Ohne und mit CPAP-Therapie waren die Standardabweichungen der BDS und BDD im REM Schlaf signifikant erhöht.

### Frequenzbereich

Vor nCPAP waren Ratio und LF-Power im REM-Schlaf erhöht und die HF-Power der BDS und BDD verringert. Mit der CPAP-Therapie ließ sich dagegen nur in der Ratio der BDD im REM-Schlaf ein signifikant höherer Wert feststellen.

#### 3.2.3.3 Barorezeptorsensitivität

Die BRS zeigte keine Unterschiede in Abhängigkeit vom Schlafstadium. Lediglich die HF-Komponente war vor Therapie im REM erhöht und unter CPAP zeigte sich eine niedrigere LF-BRS im REM-Schlaf.

*Tabelle 6: Vergleich der Parameter von HRV, BDV und BRS im Zeit- und Frequenzbereich vor und mit einer nCPAP-Therapie bei 21 OSAS Patienten im REM- und NREM-Schlaf (\*:p<0.05; †: p<0.01; ‡:p<0.001).*

Schlafstadium	Diagnostik			CPAP		
	NRE	REM	Sign.	NREM	REM	Sign.
<b>HRV</b>						
Hf [1/min]	64.39	63.95		61.37	64.3	
HPD [ms]	931.77	938.2		977.67	933.11	
SD [ms]	31.17	35.61	†	28.13	34.27	*
RMSSD	26.18	21.05		24.47	21.15	
Ratio	0.94	2.15	‡	1.65	1.96	*
LF [ms <sup>2</sup> ]	14.8	20.5	‡	17	11.83	
HF [ms <sup>2</sup> ]	13.2	9.69		8.17	6.24	*
Power [ms <sup>2</sup> ]	32	32.2		23.95	16.65	
<b>BDS</b>						
MW [mmHg]	101.5	104.1		104.2	102.4	
SD [mmHg]	2.5	3.6	‡	2.3	2.7	‡
Ratio	1.09	2.2	†	7.2	7.9	
LF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.3	0.5	†	0.23	0.43	
HF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.24	0.15		0.05	0.04	
Power [mmHg <sup>2</sup> ]	0.64	0.7		0.4	0.5	
<b>BDD</b>						
MW [mmHg]	75.36	75.4		74	69	‡
SD [mmHg]	1.3	1.6	‡	1.04	1.4	†
Ratio	1.66	4.55	‡	5.7	9.85	*
LF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.08	0.13	†	0.07	0.1	
HF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.05	0.03	‡	0.01	0.01	
Power [mmHg <sup>2</sup> ]	0.16	0.2		0.09	0.14	
<b>BRS</b>						
α-LFHF [ms/mmHg]	6.55	6.95		8.7	7.5	
α-LF [ms/mmHg]	6.06	5.98		6.66	5.1	‡
α-HF [ms/mmHg]	6.4	9.2	*	12.3	9.8	

### 3.2.4 HRV, BDV und BRS im REM- und NREM-Schlaf vor und mit CPAP-Therapie bei normotensiven und hypertensiven OSAS-Patienten

Der Vergleich der Parameter HRV, BDV und BRS vor und mit einer CPAP-Therapie wurde auch getrennt für die Gruppen Hypertoniker und Nichthypertoniker untersucht. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 7 dargestellt. Es zeigt sich im Wesentlichen, dass die signifikanten Änderungen der Herzfrequenz und der BRS mit der nCPAP-Therapie nur bei den hypertonen OSAS Patienten nachweisbar sind. Auch für die Parameter der HRV und BDV zeigen sich signifikante Unterschiede vornehmlich bei den Hypertonikern.

Tabelle 7: Vergleich der Parameter HRV, BDV und BRS im Zeit- und Frequenzbereich vor (Diagnostik) und mit einer CPAP-Therapie in Abhängigkeit des Schlafstadiums NREM und REM bei 14 normotensiven und 7 hypertensiven OSAS Patienten. Die Signifikanzen beziehen sich auf den Unterschied zwischen Diagnostik- und Therapie-Daten (\*= $p<0.05$ , †= $p<0.01$ , ‡= $p<0.001$ ).

Schlafstadium	Normotensiv				Hypertensiv			
	REM		NREM		REM		NREM	
Nacht	Diagnostik	CPAP	Diagnostik	CPAP	Diagnostik	CPAP	Diagnostik	CPAP
RR	909.69	967.03	956.46	974.93	946.65	981.51	931.87	986.1
RR-Varianz	39.89	33.69	27.97	27.93	35.76	35.57	32.74	31.90
BDS	110.32	129.39	129.40	115.58	111.87	122.80	98.10	112.0
BDS-Varianz	5.87	7.32	5.21	5.58	6.12	5.25	5.42	4.40
HRV								
HRV-LF	23.35	9.46 *	10.40	17.15	20.45	14.20	15.20	14.60
HRV-HF	8.19	6.11	8.77	7.24	10.67	6.36	17.65	8.97
HRV-LF/HF	2.44	3.49	1.67	1.54	1.87	1.86	0.94	1.66 *
Syst. BDV								
SBDV-LF	0.57	0.39	0.29	0.34	0.44	0.43	0.30	0.23
SBDV-HF	0.12	0.06	0.34	0.06 *	0.18	0.04 †	0.24	0.04 ‡
Ratio SBDV	3.58	9.70	1.18	14.68	2.07	7.47 *	1.07	7.11 ‡
BRS								
$\alpha$ -LF	5.37	4.54	6.06	6.49	6.47	5.33	6.01	6.72
$\alpha$ -HF	6.90	7.14	4.07	12.29	9.31	10.71 †	7.26	12.10

### 3.2.5 Zusammenfassung

*Einfluss der nCPAP-Therapie auf die Parameter HRV, BDV und BRS*

- Mit CPAP kommt es zu einer signifikanten Reduktion der pathologischen Atmung, der respiratorischen Arousal sowie zu einer Zunahme von Tiefschlaf.
- Die Herzfrequenz nahm mit der CPAP-Therapie im NREM-Schlaf ab. Systolischer und diastolischer Blutdruck änderten sich in den analysierten Zeitabschnitten mit CPAP nicht.
- Mit CPAP steigt die Ratio der Herzfrequenz- und Blutdruck-Variabilität. Die HF-Power von HRV und BDV fallen. Die LF-Power von HRV und BDV ändert sich nicht.
- Mit CPAP kommt es zu einer Zunahme der Barorezeptorsensitivität im HF-Bereich.

### *Einfluss des Schlafstadiums auf HRV, BDV und BRS vor und mit CPAP-Therapie bei OSAS Patienten*

- Sowohl vor als auch mit CPAP lassen sich Unterschiede in der Herzfrequenz- und Blutdruck-Variabilität sowie der Barorezeptorsensitivität in den Schlafstadien NREM und REM nachweisen.

### *Einfluss des arteriellen Hypertonus bei OSAS Patienten auf die Parameter von HRV, BDV und BRS vor und mit CPAP-Therapie*

- OSAS-Patienten mit einem arteriellen Hypertonus zeigen deutlich mehr Änderungen von HRV, BDV und BRS mit einer CPAP-Therapie als normotone OSAS-Patienten. Speziell die Barorezeptorsensitivität und die BRS im HF-Bereich änderten sich mit nCPAP nur bei den Hypertonikern.

## **3.3 Studie III**

### **3.3.1 Schlaf und Atmung vor Einleitung einer Beatmungstherapie**

Es wurden 48 von initial 75 rekrutierten Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese Patienten erfüllten alle Ein- und Ausschlusskriterien und beendeten alle Tages-Tests einschließlich der 4 Wochen Therapie-Kontrolle. Die demographischen und diagnostischen Angaben sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

*Tabelle 8: 48 Patienten mit einem milden-schweren OSAS vor Einstellung auf eine Beatmungstherapie.*

	Patienten
Anzahl	48
Alter [Jahre]	53.6 ± 1.5
Sex [m / w]	44 / 4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	30.2 ± 0.7
AHI der Polygraphie [/h]	34.8 ± 2.5
AHI der Polysomnographie [/h]	30.7 ± 3.4
Epworth Sleepiness Scale [Punkte]	10.7 ± 0.7

Zusätzlich wurden die OSAS-Patienten, wie bereits in Studie II, entsprechend der Anamnese in Hypertoniker und Nichthypertoniker und in Patienten mit einem milden-moderaten bzw. einem schweren OSAS unterteilt (Tab. 9). Der Blutdruck wurde als Einmalmessung entsprechend dem Tages-Protokoll kontrolliert und ist in der Tabelle als systolischer und diastolischer Druck angegeben. Weder im Alter, noch dem AHI, dem ESS, dem Blutdruck, dem eingestellten CPAP-Druck bzw. der (4-Wochen) Compliance zur Beatmungstherapie unterschieden sich die 4 Patienten-Gruppen. Lediglich der BMI war in der Gruppe der hypertonen Patienten mit ausgeprägtem OSAS größer.

Tabelle 9: Demographische Daten und Angaben zur nCPAP-Therapie bei 48 Patienten mit einem milden-moderaten (M) oder einem schweren (S) Schlafapnoe Syndrom ohne bzw. mit (H) einer arteriellen Hypertonie (MW  $\pm$  SEM, \* $p < 0.05$ ).

	Mild (M)	M + Hypertonie (MH)	Schwer (S)	S + Hypertonie (SH)
Anzahl	14	10	10	14
Alter [Jahre]	51.3 $\pm$ 2.8	52.8 $\pm$ 3.2	49 $\pm$ 3.8	59.6 $\pm$ 1.9
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29.8 $\pm$ 1.6	28.1 $\pm$ 0.9	28.9 $\pm$ 0.8	33.1 $\pm$ 1.3 *
AHI [/h]	22.4 $\pm$ 1.4	20.3 $\pm$ 2.3	48.6 $\pm$ 4.9	47.6 $\pm$ 3.6
ESS [Punkte]	10.4 $\pm$ 1.5	8.1 $\pm$ 1.1	13 $\pm$ 1.3	11 $\pm$ 1.3
syst. Blutdruck [mmHg]	132 $\pm$ 3	135 $\pm$ 4	132 $\pm$ 4	145 $\pm$ 5
diast. Blutdruck [mmHg]	81 $\pm$ 3	84 $\pm$ 2	83 $\pm$ 2	89 $\pm$ 3
CPAP-Stunden	4 $\pm$ 0.6	5.8 $\pm$ 0.4	4.8 $\pm$ 0.8	5.4 $\pm$ 0.7
CPAP [%]	54 $\pm$ 8	77 $\pm$ 5	67 $\pm$ 11	68 $\pm$ 9
CPAP Druck [mbar]	9.5 $\pm$ 0.4	8.9 $\pm$ 0.3	9.4 $\pm$ 0.3	10.1 $\pm$ 0.5

Die Daten der kardiorespiratorischen PSG in den vier Studiengruppen sind in Tabelle 10 dargestellt. Es zeigten sich keine Unterschiede in den Schlafdaten.

Tabelle 10: Polysomnographische Daten der Diagnostiknacht bei 48 Patienten mit (H) bzw. ohne arterielle Hypertonie und milden-moderatem (M) bzw. schwerem (S) OSAS

	M	MH	S	SH
Einschlaf-Latenz [min]	16 $\pm$ 4	26 $\pm$ 6	20 $\pm$ 5	25 $\pm$ 4
Tiefschlaf-Latenz [min]	93 $\pm$ 23	120 $\pm$ 46	76 $\pm$ 33	97 $\pm$ 52
REM-Latenz [min]	112 $\pm$ 13	141 $\pm$ 41	115 $\pm$ 32	183 $\pm$ 36
SPT (sleep period time)[min]	420 $\pm$ 15	401 $\pm$ 37	431 $\pm$ 13	429 $\pm$ 8
TST (total sleep time) [min]	379 $\pm$ 14	389 $\pm$ 20	373 $\pm$ 12	374 $\pm$ 15
NREM I [%]	44 $\pm$ 5	46 $\pm$ 5	48 $\pm$ 6	53 $\pm$ 4
NREM II [%]	28 $\pm$ 4	34 $\pm$ 4	29 $\pm$ 5	29 $\pm$ 3
NREM III+IV [%]	7 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	6 $\pm$ 2	4 $\pm$ 1
REM [%]	21 $\pm$ 2	13 $\pm$ 3	17 $\pm$ 2	14 $\pm$ 3

### 3.3.2 Effekt der zweiten CPAP-Nacht auf Schlaf und Atmung

Die Einstellung auf die nCPAP-Gerät war bei allen Patienten effektiv. Der RDI verringerte sich in allen vier Patientengruppen bereits in der zweiten Therapienacht (M: 21.3  $\pm$  3.1 vs. 3.4  $\pm$  0.7; MH: 19  $\pm$  3.9 vs. 2.7  $\pm$  0.8; S: 44.1  $\pm$  7.5 vs. 3.8  $\pm$  1.5; SH: 38.9  $\pm$  8.2 vs. 3.9  $\pm$  0.8) ( $p < 0.001$ ).

Durch die Beseitigung der Atmungsstörungen kam es zu einer signifikanten Besserung des Schlafprofils. Während sich in den einzelnen Gruppen keine Unterschiede vor und mit Therapie ergaben, zeigte sich in der Gesamtgruppe der 48 Patienten eine Verringerung des Schlafstadiums NREM I um 17 % (von 48 auf 31 %,  $p < 0.001$ ). Es stieg der Anteil an NREM II und Tiefschlaf (NREM III+IV) um 11 bzw. 5 % (NREM II: von 30 auf 41 %; SWS: von 5 auf 10 %,  $p < 0.05$ ). Der REM-Anteil änderte sich in der 2. Therapienacht nicht.

### 3.3.3 Befindlichkeit am Tage nach 4 Wochen CPAP-Therapie

28 der 48 auf ein Beatmungsgerät eingestellten OSAS Patienten hatte entsprechend den für die Studie festgelegten Kriterien eine gute Therapiecompliance. Unter Berücksichtigung der 4 Studiengruppen

waren dies 15 OSAS Patienten mit milder-moderater Schlafapnoe (M: 8, MH: 7) und 13 Patienten mit einem schweren OSAS (S: 6, SH: 7).

Im Epworth Score gaben alle 28 Patienten an, sich mit der Therapie subjektiv besser zu fühlen (M:  $10.3 \pm 2.2$  vs.  $7 \pm 1.7$ ; MH:  $9 \pm 0.7$  vs.  $3.3 \pm 0.4$ ; S:  $13.5 \pm 1.5$  vs.  $3.3 \pm 0.8$ ; SH:  $12.9 \pm 1.9$  vs.  $3.4 \pm 0.9$ ) ( $p < 0.05$ ).

Die 4-wöchige Therapie bewirkte hinsichtlich des Blutdrucks nur geringe Änderungen. Der systolische Druck in der MH- und S-Gruppe fiel leicht ab. Die Patienten mit mildem OSAS ohne Hochdruck und diejenigen mit schwerer Schlafapnoe und bekanntem Hypertonus profitierten hinsichtlich des Blutdrucks am Tage von der Therapie der Schlafapnoe eher nicht: (BP-systolisch [mmHg]; M:  $133 \pm 4$  vs.  $135 \pm 6$ ; MH:  $136 \pm 3$  vs.  $130 \pm 4$ ; S:  $132 \pm 5$  vs.  $123 \pm 4$ ; SH:  $145 \pm 6$  vs.  $148 \pm 8$ ; MW  $\pm$  SEM).

Der diastolische Blutdruck zeigt ebenfalls keine signifikanten Änderungen (BP-diastolisch [mmHg]; M:  $81 \pm 3$  vs.  $84 \pm 5$ ; MH:  $83 \pm 3$  vs.  $85 \pm 3$ ; S:  $83 \pm 3$  vs.  $79 \pm 3$ ; SH:  $87 \pm 4$  vs.  $90 \pm 5$ ). In der Tendenz steigt er eher an, nur bei den Patienten mit schwerem OSAS ohne Hypertonus kommt es, wie auch beim systolischen Wert, zu einer leichten Reduktion.

### 3.3.4 HRV vor und mit CPAP-Therapie

#### *HRV-Parameter im Zeitbereich*

Vor Therapiebeginn (VK) ist die RMSSD bei den milden-moderaten OSAS-Patienten am größten und bei schwerem OSAS mit bekannter Hypertonie am niedrigsten ( $p < 0.05$ ).

Nach Beginn der Therapie zeigt sich nur in der Gruppe schweres OSAS mit Hypertonie ein signifikanter Nutzen, die RMSSD steigt ( $p < 0.05$ ). Der Effekt ist jedoch nur ein kurzfristiger, denn nach 4 Wochen erreicht die RMSSD annähernd den Ausgangswert. Änderungen in den anderen Gruppen konnten unter Therapie nicht nachgewiesen werden.

#### *HRV-Parameter im Frequenzbereich*

Den HF-Bereich der HRV betreffend zeigt sich vor Therapie in der Gruppe SH im Vergleich zu den anderen Gruppen ein signifikant kleinerer Wert (SH vs. M;  $p < 0.05$ ), was auch der RMSSD entspricht. Mit der nCPAP-Therapie zeigt sich ein Akuteffekt auch nur in diesem Parameter und nur bei den Hypertonikern mit ausgeprägtem OSAS (SH) ( $p < 0.05$ ). Es kommt bei diesen Patienten zu einer kurzfristigen Anteilserhöhung der schnellen vagalen Modulationen. Nach 4 Wochen Therapie ist dieser Effekt nicht mehr nachweisbar.

Hervorzuheben ist die gute Übereinstimmung der HR-Daten im Zeit- und Frequenzbereich. Beide Parameter sind von der HPD abhängig. Je niedriger die Herzfrequenz, desto größer ist deren Schwankungsbreite (HPD vs. RMSSD  $r = 0.54/p < 0.001$  und HPD vs. HF-HRV  $r = 0.46/p < 0.05$ ). Weiterhin besteht eine negative Korrelation mit der Ratio der HRV (Ratio HRV vs. RMSSD  $r = -0.63/p < 0.001$  und Ratio-HRV vs. HF-HRV  $r = -0.65/p < 0.001$ ). Höhere Ratio-Werte ergeben eine



eingeschränkte Variabilität. Der Zusammenhang zwischen RMSSD und HF-HRV mit dem Alter und der BRS ist in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Korrelation von RMSSD bzw. HF-HRV und BRS bei 48 OSAS Patienten vor Einleitung einer nCPAP-Therapie.

	RMSSD	HF-HRV
BRS, $\alpha$ -LF	+0.64 (p < 0.001)	+0.63 (p < 0.001)
BRS, $\alpha$ -HF	+0.81 (p < 0.001)	+0.80 (p < 0.001)
Alter	-0.39 (p < 0.05)	-0.44 (p < 0.05)

Die Ratio der HRV betreffend zeigt sich bei Ruheatmung eine Abnahme mit der CPAP-Therapie, bedingt durch ein Abfall der LF-Komponente, welcher jedoch auch nach 4 Wochen statistisch nicht signifikant ist (VK: 61.8 vs. TK: 58.7 vs. TK-4: 56.6)[97]. Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so zeigt sich dieser Abfall in drei Gruppen (jeweils nicht signifikant), nicht jedoch bei den Patienten mit einem milden OSAS. Die Hypertoniker-Gruppen scheinen bezüglich der Ratio der HRV den stärksten Nutzen aus einer nCPAP-Therapie zu ziehen, obwohl die Änderungen statistisch nicht signifikant sind (Abb.5). Kurzfristige Effekte sind z.B. in der MH-Gruppe sichtbar, jedoch auch hier nicht signifikant (VK: 1.44 vs. TK: 0.92; n. s.). Alle weiteren Veränderungen sind ebenfalls nur ein Trend.

Bei der Interpretation der Daten der HRV ist zu beachten, dass bei der Ruhe-Atmung die Atemfrequenz nicht konstant ist. Aus diesem Grunde ist hier eine Messung bei vorgegebenen Atembedingungen aussagekräftiger.

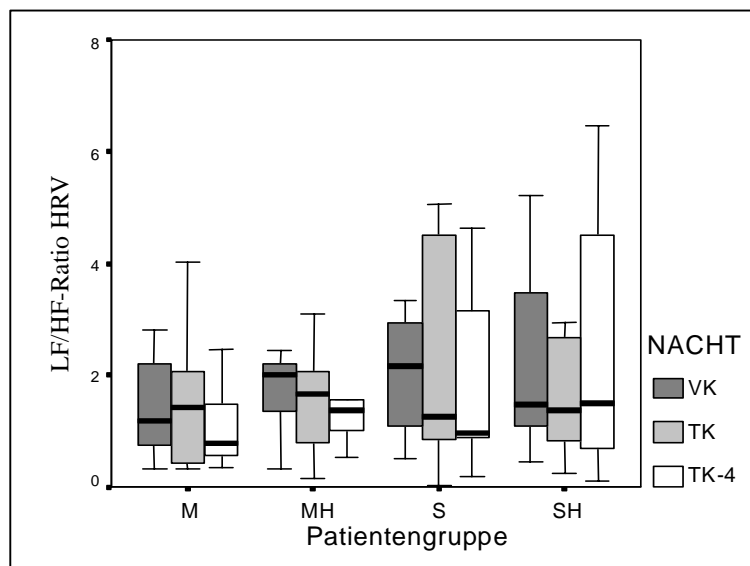


Abbildung 5: Die Ratio der HRV vor (VK), nach 2 Tagen (TK) und nach 4 Wochen (TK-4) mit einer nCPAP-Therapie bei 48 Patienten mit (H) bzw. ohne arterielle Hypertonie und milden-moderatem (M) bzw. schwerem (S) OSAS

Im Gruppenvergleich vor Therapie zeigt die Ratio der HRV bei den Patienten mit mildem OSAS ohne Hypertonus (M) den kleinsten Wert und wird gering größer bei zusätzlich bestehendem Hypertonus (Baseline: M: 1.19 vs. MH: 2.02; n. s.).

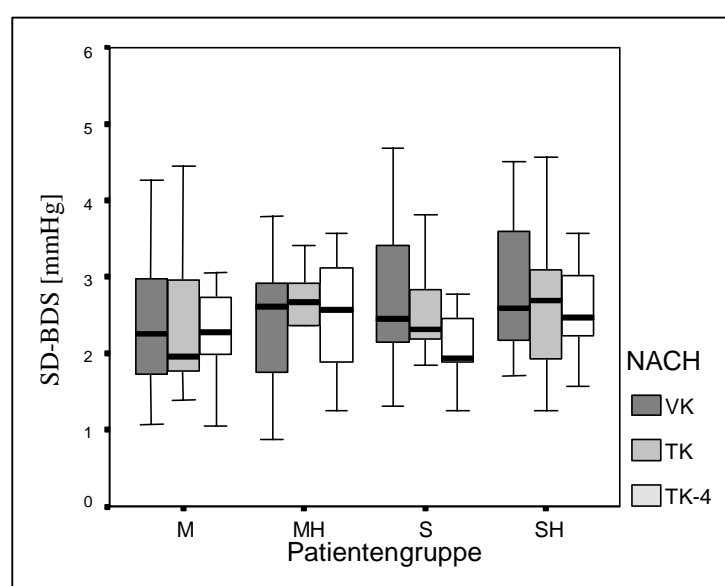
Die LF-HRV und Ratio-HRV sind negativ mit Parametern im Zeit- (RMSSD) bzw. Frequenzbereich (BRS) korreliert, welche eher die parasympathische Aktivität repräsentieren (Tab.12).

*Tabelle 12: Korrelation der LFn-HRV und Ratio-HRV zu RMSSD und BRS-HF bei 48 OSAS Patienten vor Einleitung einer CPAP-Therapie.*

	LFnHRV	RatHRV
RMSSD	-0.67 (p < 0.001)	-0.63 (p < 0.001)
BRS, $\alpha$ -HF	-0.50 (p < 0.001)	-0.47 (p < 0.05)

### 3.3.5 BDV vor und mit CPAP-Therapie

Abbildung 6 zeigt den Verlauf der Standardabweichung der systolischen Blutdruckvariabilität (SD-BDS) vor und mit einer nCPAP-Therapie in den vier untersuchten Patientengruppen.



*Abbildung 6: SD-BDS vor (VK), nach 2 Tagen (TK) und nach 4 Wochen (TK-4) einer nCPAP-Therapie in den Patientengruppen M: milde Schlafapnoe, MH: M + Hypertonus, S: schwere Schlafapnoe und SH: S + Hypertonus*

Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede, weder im Verlauf der Therapie innerhalb der vier Gruppen, noch im Gruppenvergleich. Die Power der systolischen Blutdruckvariabilität zeigt ein ähnliches Verhalten wie die Standardabweichung.

Ein Parameter, der z.B. die SD-BDS nicht aber die Power-BDS beeinflusst ist das Alter ( $r=0.3$ ,  $p<0.05$ ). Der BMI hat keinen Einfluss auf Parameter der BDV. Eine Korrelation der genannten Parameter mit der BRS zeigt im LF-Bereich einen negativen Zusammenhang sowohl für die SD ( $r=-0.4$ /  $p<0.05$ ) als auch die Power ( $-0.49/p<0.001$ ) der systolischen BDV und im HF-Bereich ( $-0.53/p <$

0.001) nur für die Power der systolischen BDV. Eine eingeschränkte BRS geht mit einem Anstieg der BDV einher.

### 3.3.6 BRS vor und mit CPAP-Therapie

Die Abbildung 7 zeigt, dass die Kombination von schwerem OSAS und Bluthochdruck (SH) die BRS im LF-Bereich ( $\alpha$ -LF) signifikant einschränkt (Median/range: SH: 0.67/1.19 vs. M: 1.2/3.67 und SH vs. S: 1.33/1.94;  $p < 0.05$ ; SH vs. MH: 0.91/0.78 n. s.).

Ein Hypertonus bei milder Schlafapnoe (MH) führt zu keinen signifikanten Änderungen im Vergleich zu Gruppe M. Auch zwischen mildem und schwerem OSAS ohne Hypertonie (M vs. S) zeigt sich kein Unterschied.

Mit der nCPAP-Therapie kommt es auch nur bei der SH-Gruppe zu einem Anstieg von  $\alpha$ -LF (SH: 0.67/1.19 vs. 0.89/2.47;  $p < 0.05$ ). Bei den anderen drei Gruppen zeigt sich keine Änderung der BRS mit nCPAP, sie fällt eher leicht ab. Ein geringer Abfall zeigt sich auch in der SH-Gruppe nach 4 Wochen Anwendung der Therapie (4 Wochen: 0.6/1.97).

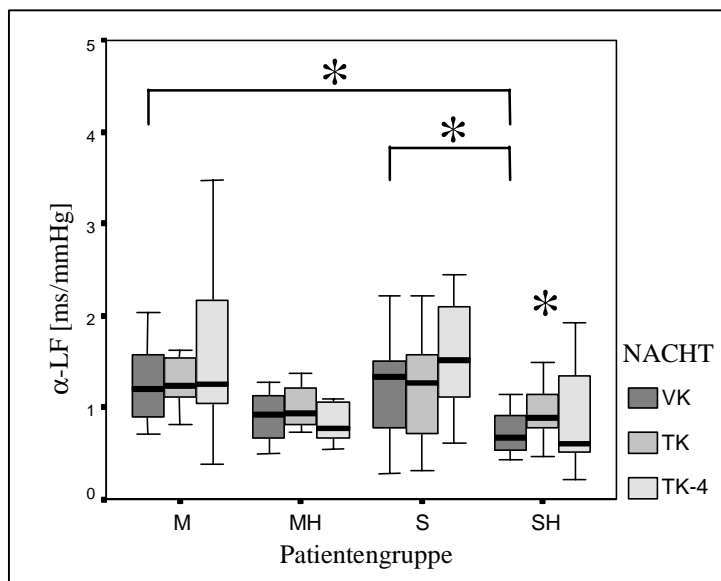


Abbildung 7: BRS,  $\alpha$ -LF [ms/mmHg] vor (VK), nach 2 Tagen (TK) und nach 4 Wochen (TK-4) einer CPAP-Therapie bei Patienten mit: milder Schlafapnoe (M), M + Hypertonus (MH), schwerer Schlafapnoe (S) und S + Hypertonus (SH) (\*:  $p < 0.05$ )

In der Gruppe S zeigt sich nach 4 Wochen nCPAP ein leichter Anstieg der BRS (S: 1.33/1.94 vs. 1.43/1.83; n. s.), der für die anderen drei Gruppen nicht zu verzeichnen ist.

Die Abbildung 10 zeigt die BRS im HF-Bereich. Es zeigen sich keine signifikanten Änderungen unter der Kurzzeit- oder Langzeittherapie mit CPAP. Bei OSAS-Patienten ohne Hypertonus ist mit CPAP zunächst eine geringe Zunahme und 4 Wochen später eine geringe Abnahme der HF-BRS ( $\alpha$ -HF) zu erkennen. Gleiches gilt für Patienten mit schwerem OSAS und begleitendem Hypertonus.

Lediglich vor Therapie ist zu verzeichnen, dass  $\alpha$ -HF bei den Patienten mit schwerem OSAS und Hypertonie signifikant niedriger ist als die der Patienten ohne Hypertonie bzw. mit einem milden OSAS (SH: 0.78/3.45 vs. S: 1.54/2.2 und SH vs. M: 1.45/7.06;  $p < 0.05$ ) (SH vs. MH: 1.21/2.35; n. s.) (Abb.8).

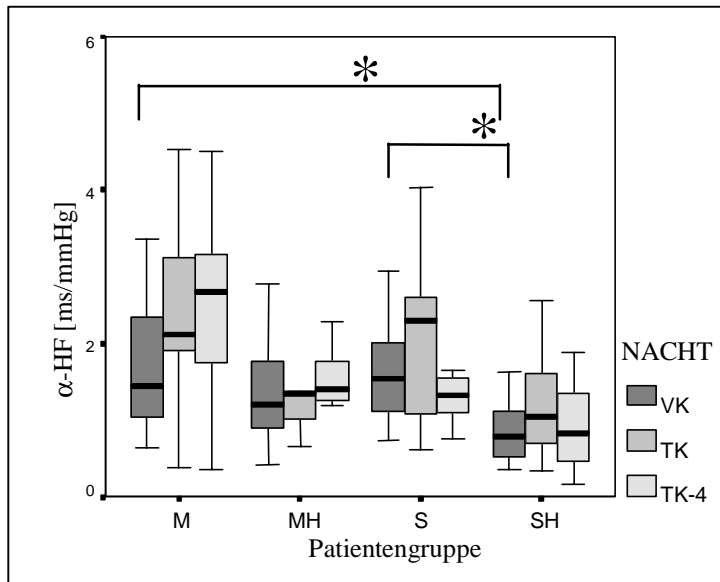


Abbildung 8: BRS ( $\alpha$ -HF) vor (VK), nach 2 Tagen (TK) und nach 4 Wochen (TK-4) einer nCPAP-Therapie bei Patienten mit: milder Schlafapnoe (M), M + Hypertonus (MH), schwerer Schlafapnoe (S) und S + Hypertonus (SH) (\*:  $p < 0.05$ )

Die BRS ( $\alpha$ -LF,  $\alpha$ -HF) korreliert positiv mit den Parametern der HRV im Zeitbereich und negativ mit der systolischen BDV im LF-Bereich. Niedrige BRS-Werte gehen mit einem schnellen Herzschlag, eingeschränkter HRV und hoher BDV einher. Alter und BMI haben eine inverse Beziehung zur BRS (Tab.13).

Tabelle 13: Korrelationen der BRS mit Parametern der HRV und BDV im Zeitbereich sowie Alter und BMI bei 48 OSAS Patienten vor Einleitung einer nCPAP-Therapie ( $\ddagger$ :  $p < 0.001$ ; \* $p < 0.05$ )

	$\alpha$ -LF	$\alpha$ -HF
HPD	+0.33*	+0.58 $\ddagger$
RMSSD	+0.64 $\ddagger$	+0.81 $\ddagger$
SD-HPD	+0.73 $\ddagger$	+0.8 $\ddagger$
SD-BDS	-0.4 *	
BMI	-0.37 *	-0.37 *
Alter	-0.52 $\ddagger$	-0.29 *

### 3.3.7 HRV bei Druckerhöhung im Tagestest

#### Zeitbereich

Bei einer EPAP-Druckerhöhung von 5 auf 10 mbar stieg die RMSSD unabhängig von der Atmungsfrequenz ([Median/Range] EPAP 5 vs. 10, AF 12/min: 16.1/83.6 vs. 18.9 /85.4; \* $p < 0.05$ ; AF 15/min: 17.4/60,4 vs. 21.5/76.8; ‡: $p < 0.001$ ) (Abb.9).

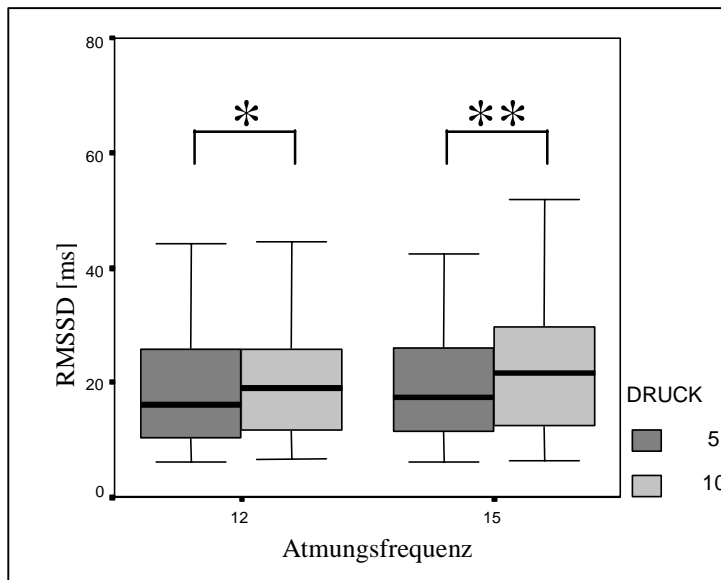


Abbildung 9: RMSSD bei Ruhe- und druckunterstützter Atmung bei OSAS Patienten (\*  $p < 0.05$ , ‡: $p < 0.001$ ).

Die HPD änderte sich nicht. Bei einer Atmungsfrequenz von 12/min steigt die HPD unter Druckerhöhung von 5 auf 10 mbar gering von [Median/Range] 863/509 auf 888/448 und bei 15/min von 881/499 auf 892/433 ms.

#### Frequenzbereich

Im Frequenzbereich zeigt HF-HRV ein ähnliches Bild. Bei einer Atmungsfrequenz von 12/min steigt die HF-HRV unter Druckerhöhung von [Median/Range] 7.7/199.4 auf 10/146.5 ( $p < 0.001$ ) und bei einer Atmungsfrequenz von 15/min von 5.6/66 auf 6.9/131.6 ( $p < 0.001$ ).

Im LF-Bereich der HRV ergaben sich keine Änderungen während der druckunterstützten Atmung ([Median/Range]; AF 12/min: CPAP 5 mbar: 41.4/79.8 vs. 10 mbar 42.3/83.6; AF 15/min: CPAP 5 mbar: 56.7/76.1 vs. 10 mbar 54.6/87.4; n. s.). Das normierte LF-Band der Patienten ist unter CPAP-Atmung bei beiden Drücken kleiner als unter Ruhebedingungen (\* $p < 0.05$ ). Die Ratio der HRV zeigt ebenfalls keine signifikanten Unterschiede vor und mit einer druckunterstützten Atmung weder bei einer Atmungsfrequenz von 12 noch 15/min. Der Parameter HF-HRV ist in Abbildung 10, die LF/HF-Ratio ist in Tabelle 14 dargestellt.

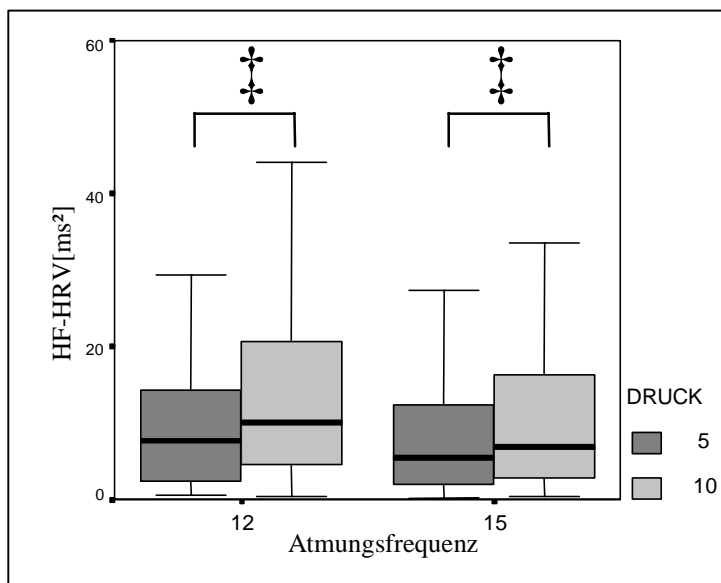


Abbildung 10: HF-HRV bei Ruhe- und druckunterstützter Atmung bei OSAS Patienten (\*  $p < 0.05$ , ‡:  $p < 0.001$ ).

Tabelle 14: HRV-Parameter Ratio (LF/HF) bei 48 OSAS Patienten vor Einleitung einer Beatmungstherapie in einem Tagetest ohne bzw. mit druckunterstützter Atmung mit unterschiedlichen expiratorischen Drucken (EPAP) und fixierten Atmungsfrequenzen (AF).

Paramete	Testbedingung	Median/Range
Ratio	Ruhe	1.61/9.86
	EPAP 5 mbar, AF	0.73/6.38
	EPAP 10 mbar, AF	0.73/7.08
	EPAP 5 mbar, AF	1.29/6.82
	EPAP 10 mbar, AF	1.17/8.89

### 3.3.8 BDV bei Druckerhöhung im Tagetest

#### Zeitbereich

Die Abbildung 11 zeigt die Standardabweichung des systolischen Blutdruckes in Abhängigkeit der verschiedenen Atmungsbedingungen. Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg bei Druckerhöhung von 5 auf 10 mbar sowohl bei einer Atmungsfrequenz von 12 als auch 15/min (Median/Range; [mmHg]; AF 12/min: 2.3/3.4 vs. 2.6/3.9;  $p < 0.05$ ; AF 15/min: 2.4/3.2 vs. 2.7/4.4;  $p < 0.001$ ). Zwischen Ruheatmung und den CPAP-Atmung bestehen keine signifikanten Unterschiede.

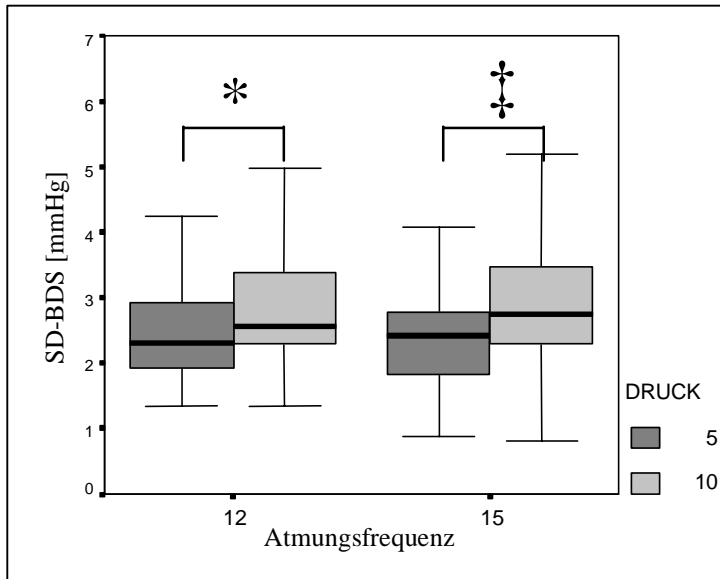


Abbildung 11: SD-BDS bei Ruhe- und druckunterstützter Atmung bei OSAS Patienten vor Beginn einer nCPAP-Therapie (\*  $p < 0.05$ , ‡:  $p < 0.001$ ).

#### Frequenzbereich

Die Abbildung 12 zeigt die Power der systolischen BDV unter verschiedenen Atmungsbedingungen. Es zeigt sich ein signifikanter Anstieg bei Druckerhöhung von 5 auf 10 mbar sowohl bei einer AF von 12 als auch 15/min (Median/Range; [mmHg<sup>2</sup>]; AF 15/min: 12.9/41.8 vs. 17.9/72.4;  $p < 0.001$ ).

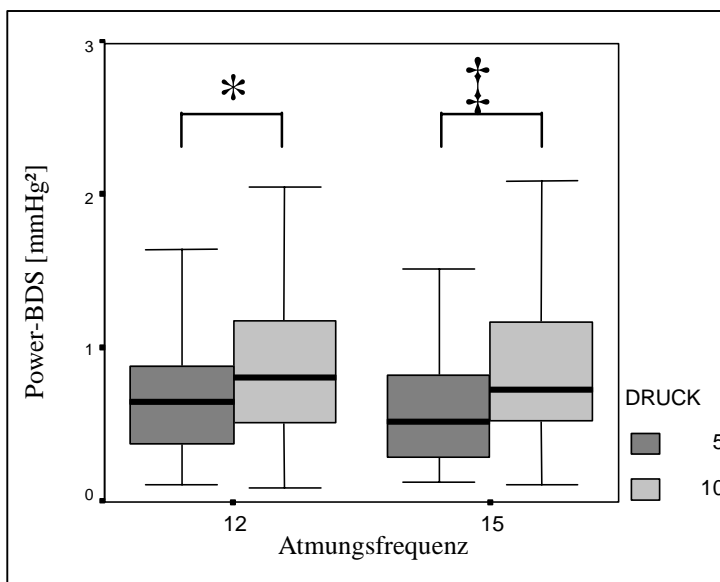


Abbildung 12: Power-BDS bei Ruhe- und druckunterstützter Atmung bei OSAS Patienten (\* $p < 0.05$ , ‡:  $p < 0.001$ ).

### 3.3.9 BRS bei Druckerhöhung im Tagetest

Die BRS der OSAS Patienten im Tagetest weist unter allen Atembedingungen ein fast identisches Niveau aufweist. Weder der Umstieg auf eine Überdruckatmung, noch die Drucksteigerung von EPAP 5 auf 10 mbar ruft eine Änderung der BRS bei OSAS Patienten hervor und dies unabhängig, ob während der druckunterstützten Atmung eine Atmungsfrequenz von 12 oder 15/min vorliegt.

Für den HF-Bereich der BRS z.B. ergaben sich folgende Werte: (Median/Range; [ms/mmHg]; *Ruhe*: 1.12/7.35 AF 12/min, CPAP 5 vs. 10: 1.2/8.84 vs. 1.11/6.14; AF 15/min, CPAP 5 vs. 10: 1.25/9.15 vs. 1.02/4.92).

### 3.3.10 Zusammenfassung

*HRV, BDV und BRS bei einem milden-moderaten und einem schweren OSAS mit bzw. ohne arterieller Hypertonie*

Wir verglichen vier Patienten-Gruppen, die sich im Ausprägungsgrad des OSAS und dem Bestehen einer arteriellen Hypertonie unterschieden. Hinsichtlich Alter, BMI, Blutdruck am Tage, Schlafstruktur und eingestelltem CPAP-Druck gab es keine Gruppenunterschiede. Dennoch konnten wir für die HRV im Zeit- (RMSSD) und Frequenz- (HF-HRV, Ratio) Bereich sowie die BRS Unterschiede nachweisen. Bei den Patienten mit schwerem OSAS und arterieller Hypertonie waren die RMSSD, die HF-HRV und LF- und HF-BRS verringert und die Ratio im Vergleich zu den anderen drei Gruppen erhöht. In der BDV zeigten sich keine Unterschiede in Abhängigkeit vom OSAS bzw. dem Hypertonus.

*HRV, BDV und BRS bei einem milden-moderaten und einem schweren OSAS mit bzw. ohne arterieller Hypertonie vor, nach der 2. CPAP-Nacht und nach 4 Wochen Therapie*

Unter der CPAP-Therapie zeigen sich nur wenig Änderungen in den o. g. Parametern. Die Änderungen, die nachweisbar sind, entsprechen im Wesentlichen den o. g. Ausgangswerten. Vornehmlich bei Patienten mit ausgeprägtem OSAS und einem Hypertonus sinkt die RMSSD, steigt die HF-HRV, sinkt die Ratio der HRV und steigt die BRS, jedoch nur im LF-Bereich. Die Änderungen sind jeweils bereits nach der 2. CPAP-Nacht nachweisbar, ohne Progression oder Regredienz nach 4 Wochen CPAP-Therapie.

*HRV, BDV und BRS bei einem milden-moderaten und einem schweren OSAS mit bzw. ohne arterieller Hypertonie bei Drucksteigerung von 5 auf 10 mbar im Tagetest*

Eine Druckerhöhung von EPAP 5 auf 10 mbar bewirkt bei OSAS Patienten einen Anstieg der RMSSD und HF-HRV sowie einen Anstieg der SD und der Power der BDV. Sonstige Parameter und die BRS ändern sich nicht.



### 3.4 Studien IV und V

#### 3.4.1 Patientenbezogene Daten

43 bzw. 47 polysomnographisch gesicherte Normalschläfer von initial 286 rekrutierten Probanden konnten in die beiden folgenden Studien aufgenommen werden (Abb.13).

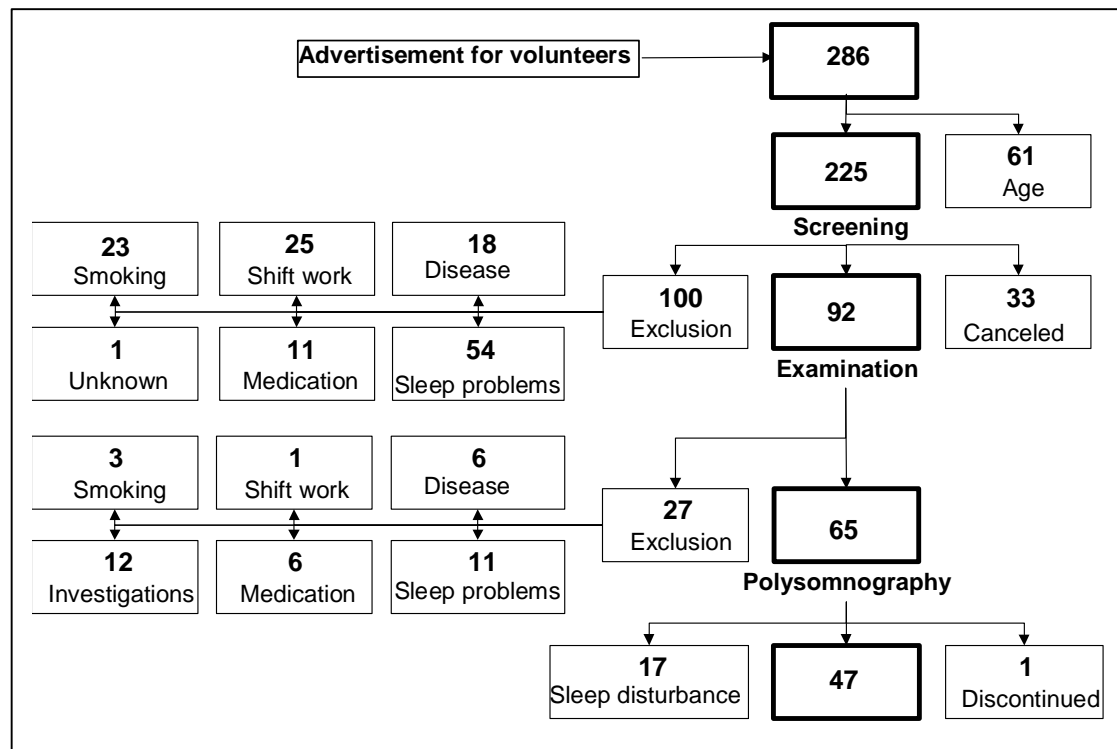


Abbildung 13: Rekrutierung von 47 gesunden Schläfern aus 286 Freiwilligen (aus Fietze, Diefenbach 2002).

Von insgesamt 43 der 47 rekrutierten Probanden konnten genügend artefaktfreie Analyseintervalle aus der Schlafaufzeichnung gewonnen werden. Bei 4 Probanden ließ sich keine repräsentative Anzahl von zu analysierenden Zeitreihen der Herzfrequenz und des Blutdruck gewinnen. Das mittlere Alter der 43 Probanden der Studie IV betrug  $45.4 \pm 10.7$  Jahre, der BMI  $24.3 \pm 3.3 \text{ kg/m}^2$ . Ein Vergleich der Daten erfolgte mit den OSAS-Patienten der Studie II.

47 der 50 rekrutierten gesunden Schläfer wurden in Anschluss an die Studie IV in die Studie V aufgenommen. Das mittlere Alter dieser 47 Probanden lag bei  $46.5 \pm 10.5$  Jahren, der BMI bei  $24.7 \pm 3.17 \text{ kg/m}^2$ . Entsprechend dem Alter unterteilten wir die 47 Probanden der Studie V zusätzlich in eine Gruppe A der 25- bis 45-Jährigen (8 weibliche, 16 männliche Probanden) und eine Gruppe B der 46- bis 65-Jährigen (15 weibliche, 11 männliche Probanden). Das durchschnittliche Alter in Gruppe A betrug  $37.3 \pm 5.7$  Jahre, in Gruppe B  $54.7 \pm 6.1$  Jahre.

Die Schlafeffizienz in der zweiten (Studien-) Nacht betrug im Mittel 90.4 % bei folgenden Schlafdaten: Bettzeit (TIB)  $454.9 \pm 42.2$  min, Totale Schlafzeit (TST)  $411.2 \pm 49$  min, Einschlafzeit (ESL)  $14.1 \pm 8.2$  min, SWS Latenz  $23.9 \pm 36.7$  min, REM Latenz  $73.5 \pm 27.9$  min, Stadium I  $29.3 \pm$

12.9 min (7.1 %/TST), Stadium II 243.4 ± 34.2 min (59.2%/TST), Stadium III 37.7 ± 15.5 min (9.2 %/TST), Stadium IV 14.5 ± 15.7 min (3.5 %/TST), REM 83 ± 20.3 min (20.2 %/TST), Bewegungszeit (MT) 2.8 ± 1.8 min (0.7 %/TST) und Wach 43.7 ± 31.4 min (9.6 5/TIB).

### 3.4.2 Studie IV

Es wurden, analog zur Studie II die Parameter der HRV, BDV und BRS im Zeit- und Frequenzbereich ermittelt. Es wurden die Mediane der einzelnen Parameter für den REM und NREM-Schlaf ermittelt (Tab.15), wobei für den REM- 39 Probanden in die Auswertung und für den NREM-Schlaf 41 Probanden einbezogenen werden konnten. Bei vier Probanden ließen sich keine repräsentativen (artefaktfreien) Zeitreihen in den Stadien I, II und III finden und bei 2 Probanden auch nicht im REM-Schlaf.

*Tabelle 15: Vergleich der Parameter von HRV, BDV und BRS im Zeit- und Frequenzbereich bei gesunden Probanden im NREM und REM-Schlaf.*

<b>Median</b>	<b>REM</b>	<b>NREM</b>	<b>Sign.</b>
<b>HPD [ms]</b>	976.9	1025.4	p<0.0001
<b>SD-HPD</b>	51.68	45.7	
<b>BDS [mmHg]</b>	111.4	108.4	
<b>SD-BDS</b>	6.66	5.9	
<b>BDD [mmHg]</b>	61.9	58	
<b>SD-BDD</b>	3.7	3	p<0.007
<b>BPM [mmHg]</b>	80.4	76.1	
<b>SD-BDM</b>	4.24	3.7	p<0.01
<b>HRV</b>			
<b>LF/HF-Ratio</b>	4.98	1.76	p<0.0001
<b>LF [ms<sup>2</sup>]</b>	43.1	33.4	
<b>HF [ms<sup>2</sup>]</b>	8.2	19.5	p<0.0001
<b>BDSV</b>			
<b>LF/HF-Ratio</b>	9.41	7.2	
<b>LF [mmHg<sup>2</sup>]</b>	0.7	0.62	
<b>HF [mmHg<sup>2</sup>]</b>	0.74	0.08	
<b>α-Index</b>			
<b>BRS</b>	10.4	12.8	p<0.02
<b>α-LF [ms/mmHg]</b>	9.4	8.6	
<b>α-HF [ms/mmHg]</b>	12.1	16.56	p<0.001

Es zeigen sich z. T. deutliche Schlafstadien-abhängige Unterschiede in allen drei Parametern (HRV, BDV und BRS). Im REM Schlaf zeigt sich im Zeitbereich von HRV und BDV eine höhere Herzfrequenz und BDV (SD-BDD). Im Frequenzbereich ist ein Abfall der HRV (hohe Ratio) und der BRS nachweisbar. Der Vergleich der BRS und deren Spektralbereiche in den beiden Schlafstadien ist in Abbildung 14 auch graphisch dargestellt.

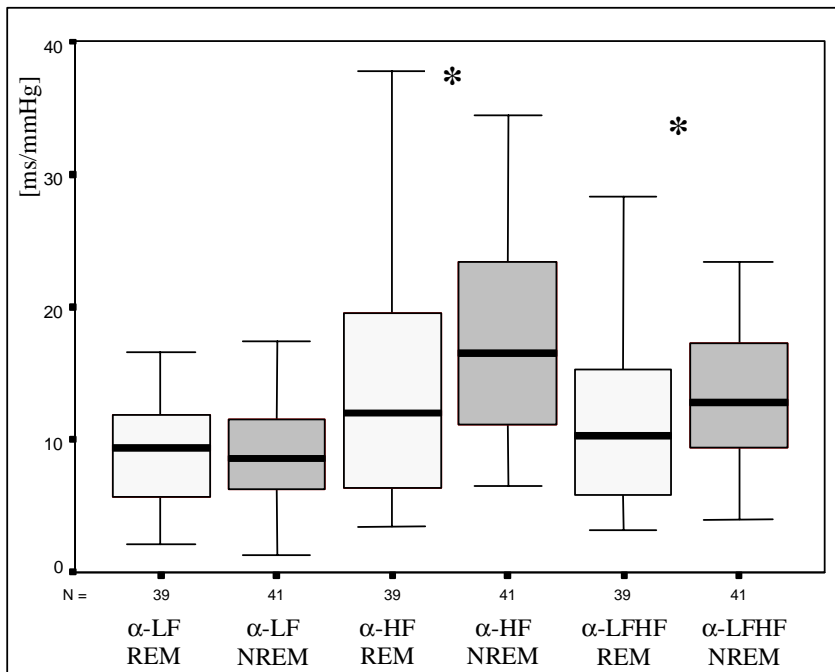


Abbildung 14: BRS im REM und NREM Schlaf bei gesunden Probanden (\*  $p < 0.05$ ).

Zusätzlich haben wir für die HRV eine Unterteilung des NREM Schlafes in die Stadien I/II und III/IV vorgenommen. Hier zeigt sich im „Inner-NREM-Vergleich“, dass jeweils im Tiefschlaf (St. III+IV) die HPD nochmals höher und die Ratio niedriger ist als im NREM-Schlaf der Stadien I und II (Abb.15).

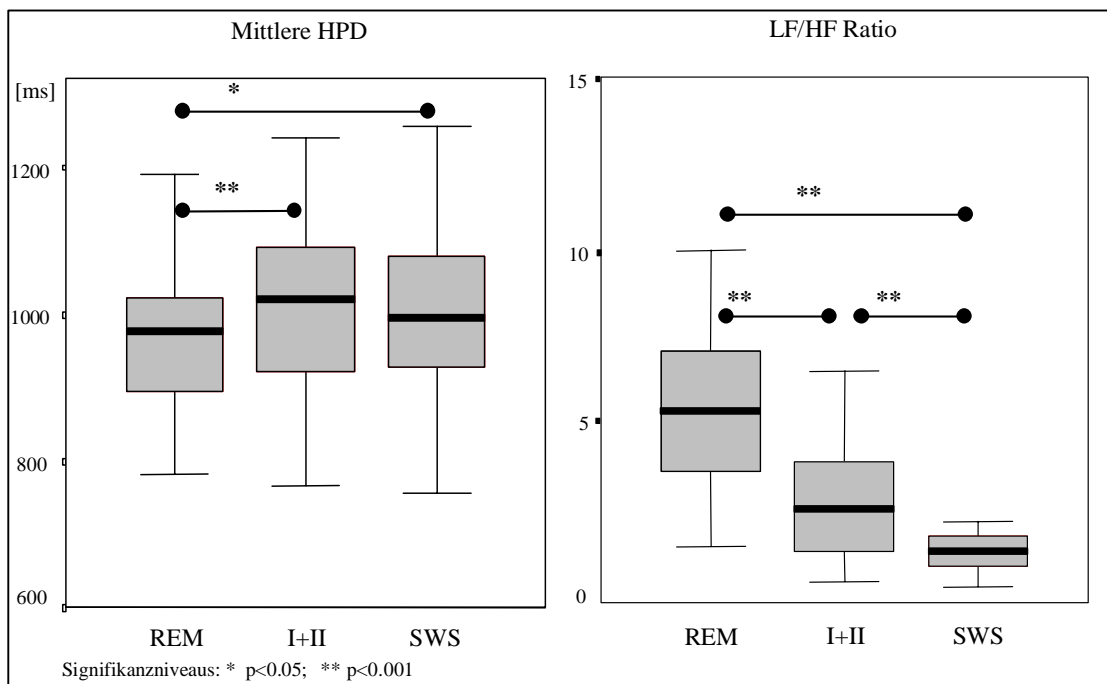


Abbildung 15: HPD und Ratio-HRV im REM und den NREM Stadien I+II und III+IV (SWS) bei gesunden Probanden (\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ ).

In der Tabelle 16 ist der Vergleich der o. g. Parameter im NREM- und REM-Schlaf zwischen gesunden Probanden und den OSAS-Patienten der Studie II dargestellt. Es zeigen sich wesentliche Unterschiede im Frequenzbereich von HRV, BDV und BRS. Die Ratio der HRV ist aufgrund der niedrigeren LF-HRV bei den Patienten vornehmlich im REM-Schlaf kleiner, ebenso die systolische BDV in beiden Schlafstadien als auch die BRS, diese jedoch nur im NREM, nicht im REM Schlaf.

*Tabelle 16: Parameter der HRV, BDV und BRS im Zeit- und Frequenzbereich bei gesunden Probanden und OSAS-Patienten im NREM- und REM-Schlaf.*

<b>Median</b>	<b>Probanden REM</b>	<b>Patienten REM</b>	<b>Sign.</b>	<b>Probanden NREM</b>	<b>Patienten NREM</b>	<b>Sign.</b>
HPD [ms]	976.9	936.8		1025.4	931.9	
SD-HPD	51.68	35.8		45.7	31.8	P<0.008
BDS [mmHg]	111.4	110.3		108.4	105.5	
SD-BDS	6.66	5.9		5.9	5.3	
BDD [mmHg]	61.9	56		58	57.7	
SD-BDD	3.7	3.6		3	2.6	
BDM [mmHg]	80.4	75.5		76.1	72.3	
SD-BDM	4.24	4		3.7	3.2	
<b>HRV</b>						
LF/HF-Ratio	4.98	2.2	P<0.001	1.76	0.9	
LF [ms <sup>2</sup> ]	43.1	20.5		33.4	14.8	p<0.0001
HF [ms <sup>2</sup> ]	8.2	9.7		19.5	13.2	
<b>BDV (syst.)</b>						
LF/HF-Ratio	9.41	2.2	P<0.0001	7.2	1.1	p<0.0001
LF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.7	0.48		0.62	0.29	P<0.006
HF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.74	0.15	P<0.006	0.08	0.25	p<0.0001
<b><math>\alpha</math>-Index</b>						
BRS	10.4	7		12.8	6.1	p<0.0001
$\alpha$ -LF [ms/mmHg]	9.4	5.97		8.6	6.1	P<0.05
$\alpha$ -HF [ms/mmHg]	12.1	9.2		16.56	6.8	p<0.0001

#### 3.4.2.1 Zusammenfassung

##### *Vergleich von HRV, BDV und BRS im REM und NREM Schlaf bei gesunden Schläfern*

Es zeigen sich z. T. deutliche Unterschiede in Abhängigkeit vom Schlafstadium. Im REM Schlaf sind Herzfrequenz und BDV höher und zeigt sich ein Abfall der HRV und der BRS im Vergleich zum NREM Schlaf.

##### *Vergleich von HRV, BDV und BRS im REM und NREM Schlaf bei gesunden Schläfern und Patienten mit einem milden-moderaten OSAS*

Bei OSAS-Patienten zeigen sich die Unterschiede in der HRV, BDV und BRS zu den gesunden Schläfern im NREM, weniger im REM-Schlaf. Im NREM-Schlaf ist bei den Patienten die HRV verringert (SD-HPD) und die LF-Komponente, die BDV erhöht (niedrige Ratio BDV) und die BRS

sowohl im LF- als auch HF-Bereich verringert. Im REM-Schlaf sind nur Unterschiede in der Ratio-HRV und –BDV nachweisbar, die bei den Patienten jeweils verringert ist.

### 3.4.3 Studie V

Vor Beginn der Tagesmessung lag die Herzfrequenz im Mittel bei 66/min, der Blutdruck bei 123/63 mmHg. Die Atmungsfrequenz in Ruhe entsprach bei allen Probanden der Normalatmung von 12 bis 16/min. In diesem Bereich lagen auch die von uns vorgegebenen Atmungsfrequenzen von 12 und 15/min.

#### 3.4.3.1 HRV, BDV und BRS bei Ruhe- und druckunterstützter Atmung

In Tabelle 17 sind die Parameter von HRV, BDV und BRS im Zeit- und Frequenzbereich bei getriggertem Atmung am Tage ohne und mit Druckunterstützung bei gesunden Probanden dargestellt.

*Tabelle 17: Parameter von HRV, BDV und BRS im Zeit- und Frequenzbereich bei gesunden Probanden am Tage unter den Bedingungen getriggertem Atmung mit vorgegebener Atmungsfrequenz (AF) und verschiedenen expiratorischen Drücken (EPAP) einer Überdruckatmung. Statistischer Vergleich der Ruheatmung ohne Überdruck mit der Drucksteigerung auf 5 mbar (\*  $p < 0.05$ , †  $p < 0.01$ , ‡  $p < 0.001$ ).*

<b>Median</b>	<b>12/min</b>	<b>12/min EPAP 5</b>	<b>12/min EPAP 10</b>	<b>15/min</b>	<b>15/min EPAP 5</b>	<b>15/min EPAP 10</b>
HPD [ms]	874.8	937.4 ‡	939.2	911.1	961.3 ‡	948.2
BDS [mmHg]	131.1	136.9	134.5	131.2	137.5	135.7
BDD [mmHg]	64.2	69.8 *	74.7	66.8	71.8 *	76
BDM [mmHg]	84	89.1 †	91.2	84.9	91.2	95
<b>HRV</b>						
LF/HF-Ratio	0.499	0.373	0.498	0.722	0.661	1.041
LF [ms <sup>2</sup> ]	14.7	13.9	16.3	10.7	14.3	1.68
HF [ms <sup>2</sup> ]	23.6	24.6 *	25.0	13.4	20.5 †	1.87
<b>SBDV</b>						
LF/HF-Ratio	2.785	2.285	3.19	5.27	4.568	5.005
LF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.284	0.255	0.273	0.279	0.276	0.358
HF [mmHg <sup>2</sup> ]	0.095	0.075	0.099	0.070	0.068	0.053
<b><math>\alpha</math>-Index</b>						
$\alpha$ -LF	6.8	7.0	7.6	6.3	8.6	7.3
$\alpha$ -HF	12.9	17.0 †	16.9	11.4	15.8 *	15.1

#### *Einfluss von Überdruckbeatmung auf die Herzperiodendauer*

Überdruckbeatmung führte zu einer Zunahme der HPD und somit zu einer erniedrigten Herzfrequenz (Abb.16). Die Höhe der Überdruckbeatmung, EPAP 5 oder EPAP 10, war hierbei nicht von Bedeutung.

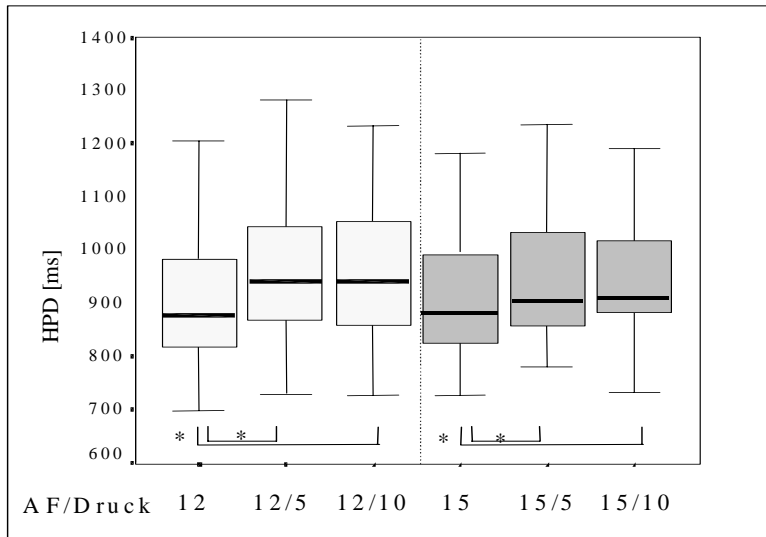


Abbildung 16: Einfluss von EPAP auf die HPD (\*  $p < 0.05$ )

#### Einfluss von Überdruckbeatmung auf den Blutdruck

Diastolischer und mittlerer arterieller Blutdruck (Abb.17) nahmen bei druckunterstützter Atmung signifikant zu. Die Druckerhöhung von 5 auf 10 mbar war jedoch, wie schon bei der HPD weder signifikant hinsichtlich einer weiteren Blutdruckerhöhung für die Atemfrequenz von 12 noch 15/min. Der mittlere Blutdruck verhielt sich ähnlich. Einzig bei 15/min zeigte sich eine weitere Druckerhöhung bei EPAP-Steigerung von 5 auf 10 mbar ( $p < 0.05$ ). Der systolische Blutdruck änderte sich nicht.

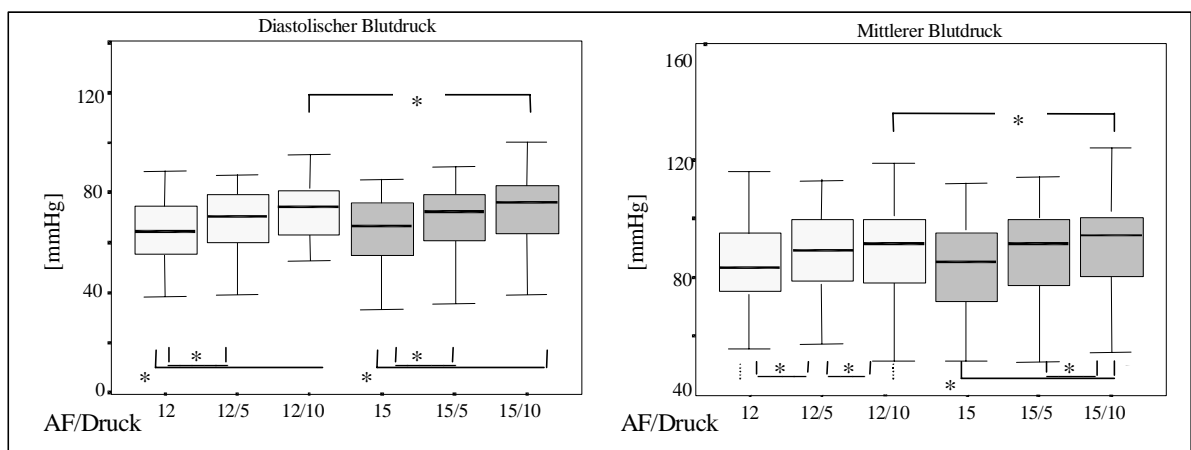


Abbildung 17: Einfluss von EPAP auf den mittleren und diastolischen Blutdruck (\*  $p < 0.05$ )

#### Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die Herzfrequenzvariabilität

Die Parameter der HRV wurden durch die Druckunterstützung kaum beeinflusst. Die HRV-Ratio zeigte keine Änderungen. Die Kombination von hoher Atemfrequenz und Überdruck führte zu geringen Änderungen der LF- und HF-HRV. Bei einer Atemfrequenz von 15/min stieg die LF-

HRV bei Druckerhöhung von 0 auf 10 mbar ( $p < 0.05$ ) und die HF-HRV bei Druckanstieg von 0 auf 5 mbar ( $p < 0.05$ ). Bei 12/min Atmungsfrequenz stieg nur die HF-HRV gering an, bei Druckänderung von 0 auf 5 mbar ( $p < 0.05$ ).

#### *Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die Blutdruckvariabilität*

Die Ratio und der HF-Bereich der BDV änderten sich bei druckunterstützter Atmung nicht, weder bei 12 noch 15/min Atmungsfrequenz. Einzig im LF-Bereich der BDV zeigte sich ein geringer, nicht signifikanter Anstieg bei Druckerhöhung von EPAP 0 auf 5 und 0 auf 10 mbar.

#### *Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die Barorezeptorsensitivität ( $\alpha$ -Index)*

Der  $\alpha$ -LF-Index als ein Parameter der BRS blieb beim Übergang von Normalatmung zu druckunterstützter Atmung konstant, wohingegen sich der  $\alpha$ -HF-Index z. T. änderte. Unter der Atmungsfrequenz von 12/min nahm er zu, bei Drucksteigerung von 0 auf 5 ( $p < 0.01$ ). Bei der Atmungsfrequenz von 15/min zeigten sich dieselben Änderungen ( $p < 0.05$ ) (Abbildung 18). Die weitere Drucksteigerung ergab keine zusätzlichen Änderungen des  $\alpha$ -HF-Index.

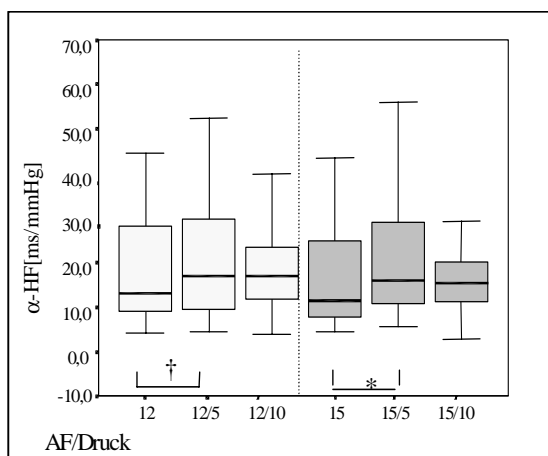


Abbildung 18: Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die BRS ( $\alpha$ -HF) (\*  $p < 0.05$ , †  $p < 0.01$ )

#### *3.4.3.2 Einfluss von Alter, Geschlecht und BMI auf HRV, BDV und BRS bei Gesunden*

Das Alter hatte keinen signifikanten Einfluss auf HPD, QT, BDS, BDM, BDD, HRV-Ratio, HF-HRV, die Spektralparameter der BDV und den  $\alpha$ -HF-Index.

Eine Korrelation zum Alter zeigte sich nur für den LF-Bereich der HRV als nichtnormierter Parameter. Bis auf das Atmungsregime (AF 12/min, Druck 5 mbar) war bei allen anderen Tests die LF-HRV bei den jüngeren Probanden größer ( $p < 0.05$ ). Ebenso verhielt sich der  $\alpha_{LF}$ -Index ( $p < 0.05$ ). Einzig kein Unterschied zeigte sich hier beim Atmungsregime: AF 12/min, Druck 0.

Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf BDS, BDD, BDM, HRV-Ratio, BDV-Ratio, die Spektralparameter von HRV und BDV,  $\alpha$ -LF-Index und  $\alpha$ -HF-Index.

Unterschiede waren lediglich für die HPD zu verzeichnen, die bei Frauen niedriger als bei den Männern war ( $p < 0.05$ ) (Abb.19).

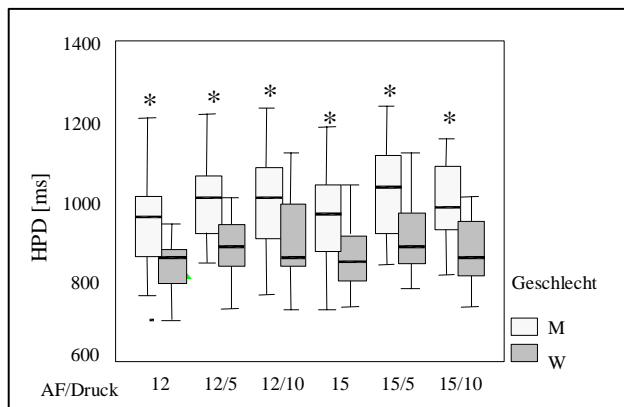


Abbildung 19: Einfluss des Geschlechts auf die HPD (\*  $p < 0.05$ )

Mit dem Body Mass Index korrelierte keiner der in dieser Studie untersuchten Parameter.

### 3.4.3.3 Zusammenfassung

#### *Einfluss einer druckunterstützten Atmung auf HRV, BDV und BRS*

Herzperiodendauer, diastolischer und mittlerer Blutdruck nehmen bei Druckapplikation mit einem EPAP von 5 mbar zu. Der systolische Blutdruck bleibt unverändert. Bei weiterer Drucksteigerung von 10 mbar erhöhen sich mittlerer und diastolischer Blutdruck nochmals. Die Ratio von Herzfrequenz- (HRV) und Blutdruck- (BDV) Variabilität blieben bei Druckapplikation unverändert. Die Power der HRV im HF-Bereich nahm unter Druckapplikation (5 mbar) zu. Die Barorezeptorsensitivität änderte sich bei Druckapplikation im HF-Bereich. Der  $\alpha$ -HF-Index stieg bei einem Druck von 5 mbar an, der  $\alpha$ -LF-Index blieb unbeeinflusst. Die genannten Änderungen traten unabhängig von der Atmungsfrequenz (12 bzw. 15/min) auf. Eine weitere Druckerhöhung von EPAP 5 auf 10 mbar zeigte keinen zusätzlichen Effekt bezüglich der untersuchten Parameter der HRV, BDV und BRS.

#### *Einfluss von Alter und Geschlecht*

Es zeigten sich nur geringe Unterschiede in den Parametern der HRV, BDV und BRS unter den gegebenen Testbedingungen betreffs Alter und Geschlecht. Bei den älteren Probanden (46–65 Jahre) ergaben sich niedrigere Werte für den LF-Bereich der HRV und den  $\alpha$ -LF-Index. Beim männlichen Geschlecht war eine verlängerte HPD zu verzeichnen. Die normierten Parameter von HRV und BDV sowie die HRV- und BDV-Ratio waren alters- und geschlechtsunabhängig.



## 4 Diskussion

Ziel der Studien war die Objektivierung des kardiovaskulären Risikos und der Störung der Qualität des Schlafes bei einem milden-moderaten OSAS. Das moderate-schwere OSAS ist ein Krankheitsbild, welches aus klinischer Sicht heute eine klare Indikation für die Einleitung einer spezifischen Therapie, der Überdruckbeatmung, darstellt. Die Indikation ergibt sich hier allein schon aufgrund des Ausmaßes der nächtlichen Atmungsstörungen. Bei milden Formen der Schlafapnoe, vornehmlich bei einem AHI unter 30/h Schlaf besteht kein Konsens über die spezifische Behandlung. Grund dafür ist u. a., dass das Risiko eines milden OSAS bisher wenig untersucht und bekannt und demzufolge auch der Nutzen einer Therapie nicht erwiesen ist. Hieraus definiert sich der Bedarf an wissenschaftlichen Untersuchungen zu den milden Formen eines OSAS. Die Anwendung neuer Untersuchungs- und Auswertetechniken von Parametern des Schlafes, der Atmung und des Herzkreislaufsystems kann hier helfen, Risiken und Folgen einer milden-moderaten Schlafapnoe aufzudecken sowie deren Änderung unter Therapie und die Effektivität der Therapie nachzuweisen.

In einer ersten Studie konnten wir zeigen, dass trotz erhaltener Makrostruktur des Schlafes Änderungen der Mikrostruktur nachweisbar sind, die sich unter einer Beatmungstherapie normalisieren und somit die Effektivität der Therapie bei Patienten mit einem milden OSAS belegen. Der Therapieeffekt spiegelte sich auch im Wohlbefinden wider, insbesondere durch Abnahme der Tagesmüdigkeit.

Vier weitere Studien hatten die Analyse von Parametern der sympathovagalen Balance, der HRV und BDV sowie der BRS zum Inhalt. Es wurden Änderungen dieser Parameter bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS sowohl im Schlaf als auch am Tage untersucht und deren Bedeutung anhand des Therapieeffektes und eines Vergleiches mit Gesunden analysiert. Es konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einem milden-moderaten OSAS im Schlaf eine erhöhte BDV und verringerte HRV und BRS aufweisen. Diese Veränderungen sind auch am Tage nachweisbar. Diese Änderungen der Parameter der sympathovagalen Balance sind gegenüber Gesunden sowohl im Schlaf als auch am Tage kontrolliert. In weiteren Untersuchungen konnte nachgewiesen werden, dass eine kurzfristige Beatmungstherapie (2 Tage – 4 Wochen) einen positiven Effekt auf Parameter der sympathovagalen Balance ausübt. Eine Normalisierung der genannten Parameter im Vergleich mit Gesunden ergab sich jedoch nicht eindeutig. Für den Nachweis des Therapieeffektes auf die sympathovagale Balance bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS sind weitere Untersuchungen notwendig, die zusätzlich den Einfluss der Höhe des Beatmungsdruckes, der Therapiedauer, des Alters, der Konstitution und der Begleiterkrankungen objektivieren. In unseren Studien konnte gezeigt werden, dass z.B. ein neben der Schlafapnoe zusätzlich bestehender arterieller Hypertonus Einfluss auf den Effekt einer Beatmungstherapie hat. Bei hypertonen OSAS Patienten zeigen sich die deutlicheren Änderungen der sympathovagalen Balance unter Therapie im Vergleich zu OSAS Patienten ohne Hypertonie.

Eine Studie der sympathovagalen Balance bei Gesunden am Tage unter Normal- und druckunterstützter Atmung hat gezeigt, dass es nur wenige, aber dennoch nachweisbare Effekte des Überdrucks auf die Parameter von HRV, BDV und BRS zu geben scheint. Nachgewiesen werden konnte eine Zunahme der HPD, des mittleren und diastolischen Blutdrucks, der HF-HRV und des  $\alpha$ -HF-Index der BRS. Demnach können Nebeneffekte dieser Therapieform in der klinischen Routine nicht ausgeschlossen werden. Die Kombination von hohem expiratorischen Druck (10 mbar) und höherer Atmungsfrequenz (15/min) scheint hier für Patienten ein zusätzliches Risiko darzustellen, was zu der Schlussfolgerung führt, dass zumindest Patienten mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko nicht unkritisch auf eine Beatmungstherapie eingestellt werden sollten, insbesondere was die Höhe des Beatmungsdruckes und einer evtl. einstellbaren Atmungsfrequenz angeht. Im Folgenden werden die einzelnen Studien und die verwandten Methoden diskutiert.

## 4.1 Methodendiskussion

### 4.1.1 Studie I

In dieser Studie wird der Parameter EEG-Arousal hinsichtlich der Beurteilbarkeit des Therapieeffektes bei Patienten mit einem milden OSAS untersucht. Diese Studie ist den folgenden 4 Studien vorangestellt, um nachzuweisen, inwiefern Routine-Parameter der kardiorespiratorischen PSG geeignet sind, z.B. Therapieeffekte bei Patienten mit einem milden OSAS nachzuweisen. Die Arousal sind heute etabliertes Instrument der PSG-Auswertung beim OSAS und wichtiges pathophysiologisches Korrelat für dessen, insbesondere kardiovaskuläre Folgen. Studien hierzu gibt es zahlreiche, jedoch nicht speziell für Patienten mit einer milden Schlafapnoe, dem obstruktiven Schnarchen, einem UARS oder nur dem Problem Schnarchen. Wir untersuchten Patienten mit einer milden Schlafapnoe aus folgenden Gründen:

- ein mildes OSAS ist eine häufige schlafbezogene Atmungsstörung
- ein mildes OSAS ist meist eine Vorstufe der moderaten-ausgeprägten Schlafapnoe
- das Risiko eines milden OSAS ist nicht eindeutig belegt
- ein mildes OSAS geht meist mit einer Diskrepanz zwischen deutlichen klinischen Beschwerden und geringem Ausmaß der nächtlichen Atmungsstörung einher
- die Therapie eines milden OSAS ist umstritten

Somit ergibt sich die Notwendigkeit des wissenschaftlichen Nachweises der Risiken eines milden OSAS und des Effektes einer spezifischen Therapie. Zielparameter unserer Studie waren die Arousal, speziell deren Differenzierung in respiratorische (R) und Bewegungs- (M) Arousal. Eine solche Differenzierung ist in den internationalen Arousal-Guidelines [9] nicht vorgesehen, was die Innovation der Methodik beleuchtet. Zudem haben wir, in Modifikation der Guidelines auch Arousal mit einer Länge von 1.5-3 sec detektiert, jedoch keine Mikroarousal (<1.5 sec). Die ASDA-Klassifikation für Arousal berücksichtigt nur Arousal mit einer Dauer zwischen 3 und 15 Sekunden. Eine Limitation der Studie ist die gewählte EEG-Montage. Mit zentralen, zentro-parietalen und okzipitalen Ableitungen sind z.B. frontale Arousal nicht verifizierbar, ganz abgesehen von subkortikalen Arousal, die aber mit einfacher Technik heute generell noch nicht messbar sind. Die von uns gewählte EEG-

Montage entspricht dem Standard einer Schlaf-EEG-Ableitung und wurde bereits durch die Applikation von okzipitalen Elektroden erweitert. Die Arousal-Detektion als objektives Kriterium des Schlafes sollte mit einer objektiven Methode zum Nachweis der Befindlichkeit am Tage validiert werden. Hierfür verwendeten wir den MSLT, eine wissenschaftlich etablierte Methode [48]. Einschränkend ist zu sagen, dass wir vier und nicht fünf Einzeltests durchführten. Ein Effekt der nCPAP-Therapie auf die Befindlichkeit (Müdigkeit) am Tage konnte nachgewiesen werden, jedoch ergab sich keine Korrelation zu Änderungen der Arousal unter Therapie. Möglicherweise war hier die Anzahl der untersuchten Patienten zu gering.

#### **4.1.2 Studien II bis V**

In Studie II bis V wurden Parameter der sympathovagalen Balance bei Probanden (Studie IV und V) und Patienten mit einem milden-moderaten (Studie II) und schweren (Studie III) OSAS vor und nach Einleitung einer Beatmungstherapie untersucht. Methodisch wurden hierfür über bestimmte Zeitintervalle im Schlaf bzw. am Tage das EKG und der Blutdruck kontinuierlich gemessen. Aus diesen Daten wurde mittels Zeitreihen-Analysen die HRV, BDV und BRS bestimmt und deren Parameter im Zeit- und Frequenzbereich berechnet.

Das EKG wurde mittels einer Standardableitung bestimmt, die für alle untersuchten Patienten und Probanden gleich Anwendung fand. Die Messung des Blutdruckes erfolgte noninvasiv mittels Fingerplethysmographie mit dem portablen Aufzeichnungssystem Portapres<sup>®</sup>. Dieses System wurde bei allen Personen jeweils gleich, standardisiert, angewandt. Diese Messtechnik hat sich für die Analyse der BDV bewährt, da die Blutdruckkurve kontinuierlich Beat-to-Beat aufgezeichnet wird [76, 188, 191, 205, 260, 261, 292, 295, 400]. Es ist ein gegenüber der invasiven Blutdruck-Messung validiertes System [65] und gegenüber seinem Vorgänger dem Finapres<sup>®</sup> methodisch überlegen, da es eine automatische Höhenkorrektur enthält und mit zwei alternierend arbeitenden Finger-Manschetten ausgerüstet ist. Somit werden Bewegungs-Artefakte, vor allem bei Langzeitmessungen im Schlaf, ausgeglichen und Artefakte durch das permanente „Abklemmen“ eines Fingers vermieden.

Kritisch anzumerken ist eine methodische Modifizierung in den Studien II und IV. Die normalerweise regelmäßige (ca. alle 60 sec) Kalibrierung wurde abgestellt, da sonst keine kontinuierlichen Zeitreihen von 6-8 min Dauer zu erheben waren. Die Kalibrierung wurde nur einmal in der Stunde durchgeführt, jeweils für 10 Minuten. Dieses Procedere dürfte Einfluss auf die Absolutwerte des nächtlichen Blutdruckes haben, da langsame Blutdruck-Shifts innerhalb von 60 Minuten nicht auszuschließen sind, aber weniger oder gar nicht auf die Variabilität. Dennoch erfolgt die Interpretation der Daten der BDV und BRS der Studie II und IV unter dem Vorbehalt dieser Tatsache.

Die Zeitreihenanalyse in den Studien II-V erfolgte einheitlich entsprechend des in der Methodik beschriebenen Procedere. Generell gingen wir von überwiegend deterministischen und periodischen Signaleigenschaften aus. Somit konnten Methoden wie die diskrete FFT angewendet werden. Stochastische Komponenten wurden ausgeschlossen. Auch deterministisch chaotisches Verhalten wurde in der Analyse nicht berücksichtigt, obwohl es Hinweise gibt, dass bei kardiovaskulären

Pathologien, wie dem arteriellen Hypertonus, nichtlineares chaotisches Signalverhalten von Bedeutung sein kann [424]. Notwendige Voraussetzungen für die Analysen wie die Stationarität verlangen nach mathematischen Zugeständnissen. Mit einer standardisierten Datenerhebung ist jedoch eine gute Annäherung an Stationarität möglich.

Das Powerspektrum der FFT repräsentiert die gesamte Signalenergie, ohne Unterscheidung zwischen spezifischen Oszillationen und Rauschen und liefert nur Schätzwerte. Es kann Informationen über z.B. akute kardiovaskuläre Zustände geben, eine quantitative Schätzung z.B. des autonomen Tonus ist jedoch nicht möglich [300]. Auch gibt es bisher keinen einheitlichen Konsens der Bedeutung der einzelnen von uns untersuchten Parameter von HRV, BDV und BRS im Zeit- und Frequenzbereich hinsichtlich ihrer Bedeutung für die sympathovagale Balance und hinsichtlich ihrer Bedeutung in Abhängigkeit der Untersuchungsbedingungen. Von einigen Autoren wird die Ratio der HRV für die Beurteilung der sympathovagalen Balance favorisiert [221, 222, 266]. Montano et al. untersuchten die normierten LF und die Ratio der HRV in Abhängigkeit von der Körperneigung und fand eine Zunahme der sympathischen Aktivität bei Hebung des Oberkörpers [236]. Wir untersuchten die Patienten und Probanden am Tage zwar mit leicht erhobenem Oberkörper, jedoch mit einem konstanten Neigungswinkel. Im Schlaf lagen die Probanden und Patienten hingegen flach. Verglichen wurden jedoch nur Tages- oder Nacht-Messungen, so dass hier ein Einfluss der Körperlage ausgeschlossen werden kann.

Die Bedeutung des HF- und LF-Bereiches der HRV bezüglich der sympathovagalen Balance fanden Pagani et al. 1986, dass Hunde nach bilateraler Entfernung des Ganglion stellatum nicht mehr in der Lage sind, LF-HRV-Änderungen zu zeigen. Er charakterisierte den LF-Bereich der HRV als sowohl sympathisch, siehe auch Eckberg 1997 [73] und vagal moduliert. Die Tatsache, dass die HF-Komponente nach Atropin-Infusion um ca. 99 % reduziert wird, veranlasste Rimoldi et al. dazu, den HF-Bereich als Marker des vagalen Tonus zu sehen [324]. Die Ratio wird von den Autoren als dynamische sympathovagale Balance beschrieben. Eine medikamentöse Erhöhung des Blutdruckes bei 10 Probanden in einer Studie von Bloomfield et al. ergab eine Erhöhung der HPD sowie des logarithmierten HF-Bereiches [32]. Die Autoren interpretierten dies als Fähigkeit des HF-Bandes, Änderungen des Parasympathikotonus anzuzeigen. Houle and Billman 1999 unterbanden den koronaren Blutfluss bei 71 Hunden nach physischer Belastung und stattgehabtem Myokardinfarkt. Während die Herzfrequenz anstieg, kam es zur Reduktion der LF-HRV und keiner Erhöhung des Sympathikotonus [150]. Demnach ist das LF-Band nicht eindeutig sympathisch getriggerten Oszillationen zuzuordnen. Vielmehr spielt die vagale Modulation in diesem Frequenzbereich, wie oben bereits beschrieben, ebenfalls eine Rolle.

Diese Beispiele der nicht einheitlichen Interpretation z.B. der einzelnen Frequenz-Parameter der HRV zeigt, dass die gewählte Analyse der sympathovagalen Balance mittels HRV, BDV und BRS auch eine Limitation darstellt. Eine alternative Methoden ist z.B. die invasive Methode der MSNA, bei der aber auch regionale intraindividuelle Unterschiede Einfluss haben [345, 380].

Die von uns gewählte noninvasive Methodik ist auch sehr artefaktanfällig. Supraventrikuläre Extrasystolen, EKG-Signalartefakte bei Körperlagewechsel im Schlaf u. a. können die Analyse beeinflussen. Ein wichtiger Schritt unserer Analyse war daher die visuelle Artefaktkorrektur bezüglich Störungen im EKG und Blutdruck, aber auch anderer Parameter, wie dem EMG, der Körperlage, dem Schnarchen und der Atmung. Im Schlaf analysierten wir nur 6-8 min Intervalle, die eindeutig keine Atmungsstörungen aufwiesen. Dies machte den Einschluss von Patienten in die Studie II, z. T. auch IV, besonders schwierig.

Die Bestimmung der BRS kann durch direkte arterielle oder non-invasive kontinuierliche Blutdruckmessung erfolgen und es können spontane oder experimentelle BDV-Änderungen untersucht werden [191, 404]. Viele Autoren bestimmen die BRS durch Anwendung vasoaktiver, den Blutdruck ändernder ("Oxford method", Phenylephrine, Nitroprusside) Substanzen [362] oder durch direkte Reizung des Barorezeptors z.B. mit der Neck-Suction-Methode [72, 74]. In unserer Studie wurde der  $\alpha$ -Index berechnet, eine nichtinvasive Methode zur Bestimmung der spontanen BRS [270, 301]. Diese Methode der BRS-Analyse aus spontanen Hf- und Blutdruckschwankungen ist ebenfalls gut geeignet, Informationen über die Baroreflex-Kontrolle und die sympathovagale Balance [377] zu erzielen. Sie ist auch anwendbar bei Personen mit einem eingeschränkten Baroreflex [3], was bei Patienten mit einem OSAS bzw. einer arteriellen Hypertonie nicht ausgeschlossen werden kann.

Zusammenfassend kann man feststellen, dass die Charakterisierung der sympathovagalen Balance mittels spektralanalytischer Zeitreihenanalysen aus dem EKG- und Blutdruck-Signal als eine hinreichende Schätzung aufgefasst werden kann.

#### **4.1.3 Studien II und IV**

Für die Studien II und IV erfolgten die o. g. Messungen im Schlaf, zum einen bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS vor und unter der Beatmungstherapie und zum anderen bei Probanden. Zwar gibt es ähnliche, aber keine vergleichbaren Untersuchungen. So wurde z.B. der Blutdruck entweder diskontinuierlich oder kontinuierlich, aber jeweils über die ganze Nacht gemessen, ohne Berücksichtigung der pathologischen Atmung bei den OSAS Patienten.

Unsere Studie unterscheidet sich methodisch wesentlich von bisherigen, da sie:

- ausschließlich Phasen mit normaler Atmung im Schlaf berücksichtigt, auch bei den Patienten
- den Einfluss der Schlafphasen berücksichtigt
- das Vorhandensein eines arteriellen Hypertonus bei den OSAS-Patienten berücksichtigt und
- mehrere Abschnitte einer Schlafphase, verteilt über die Nacht, in die Analyse einbezieht, um ultradiane Einflüsse und Extremwerte zu minimieren

Limitierungen waren:

- die schwierige Rekrutierung von artefaktfreien Zeitintervallen in möglichst allen Schlafstadien, vor allem bei den OSAS-Patienten. Je mehr Atmungsstörungen, desto schwieriger die Selektion von artefaktfreien Intervallen mit Normalatmung.
- OSAS-Patienten mit fehlendem Tiefschlaf wurden nicht in die Studie II eingeschlossen.
- Untersuchung nur des Akuteffektes (Studie II) einer Beatmungstherapie (2. CPAP-Nacht) bei den OSAS-Patienten, was Aussagen zum Langzeiteffekt der Therapie auf die sympathovagale Balance im Schlaf nicht zulässt.
- AZV und intrathorakaler Druck wurden nicht bestimmt. Der Einfluss der Atmung auf die HRV, BDV und BRS kann daher nicht objektiviert werden.
- Die Chemorezeptorsensitivität wurde nicht berücksichtigt.

#### 4.1.4 Studien III und V

Die Untersuchung am Tage wurde standardisiert durchgeführt, ist aber in der Abfolge und Dauer der Messung, in Wahl des Beatmungsdruckes, in Wahl der Beatmungsmaske, in Wahl der Körperposition und des Zeitpunktes der Messung empirisch. Es gibt keine vergleichbaren Studien. Ein Merkmal beider Studien ist, dass eine Atmungskontrolle über die Atmungsfrequenz erfolgte. Andere Parameter der Atmung wie z.B. das AMV wurden nicht kontrolliert. Es wundert, dass auch neuere Studien [242, 245] auf eine Kontrolle der Atmung verzichten, obwohl der Einfluss auf die Parameter der HRV und BDV bekannt ist [18, 21, 22, 23, 112, 120, 293, 311, 374, 382, 394]. Zudem ist nachgewiesen, dass die Atmungsfrequenzkontrolle eine valide Methode für Untersuchungen der BRS ist [60]. Die Kontrolle der Atmungsfrequenz erfolgte in unsere Studie durch das Bi-Level-Beatmungsgerät, alternativ zu einem Metronom. Die Wahl der Atmungsfrequenz erfolgte aus der klinischen Praxis und den physiologischen Vorgaben. Normalatmung, aber auch Atmung mit Druckunterstützung hat eine Frequenz zwischen 12 und 18/min. Andere Studien zum Einfluss der Atmungsfrequenz auf die sympathovagale Balance erforschten entweder größere Spannbreiten, z.B. Novak et al. [255] zwischen 0.05 Hz (AF 3) und 0.46 Hz (AF 27.6/min) oder aber nur das langsame Atmen [18, 22, 309]. Limitierend hinsichtlich einer Aussage des Einflusses der Atmungsfrequenz auf die Parameter der sympathovagalen Balance in unserer Studie ist die nur geringe Änderung von 3/min (12 und 15/min). Der Schwerpunkt der Untersuchung und auch der Diskussion liegt daher im Einfluss der Druckapplikation und -änderung auf die Parameter der sympathovagalen Balance und nicht der Atmungsfrequenz.

Der Druckunterschied von 4 mbar (inspiratorisch vs. expiratorisch) im Bi-Level Modus wurde ebenfalls empirisch, in Anlehnung an die klinische Routine gewählt ebenso wie der EPAP. Ein EPAP bzw. PEEP von 5 mbar ist ein häufig applizierter expiratorischer Druck in der noninvasiven und invasiven Beatmungstherapie. Der EPAP von 10 mbar entspricht eher dem mittleren Beatmungsdruck einer nächtlichen Langzeitbeatmung bei OSAS Patienten.

Diskutiert werden müssen auch andere Einflussfaktoren auf HRV, BDV und BRS wie z.B. zirkadiane und ultradiane Rhythmen und die Körperlage. Durch standardisierte Messzeiten und Körperposition haben wir versucht, dieser Tatsache Rechnung zu tragen. Die Tagesuntersuchung wurde einheitlich bei um 30° erhöhtem Oberkörper vorgenommen. Dies ermöglichte einen Sichtkontakt des

Patienten/Probanden zum Taktgeber, dem Beatmungsgerät. Über eine Teilaktivierung des sympathischen Nervensystems bei erhobenem Oberkörper ist bereits diskutiert [236]. Zusätzlich müssen Faktoren wie physische und mentale Belastung möglichst konstant gehalten werden [389]. Stress führt zu einem erhöhten Sympathikotonus, einer Vasokonstriktion und einem Blutdruckanstieg (BDS) [91]. Auch aus diesem Grund wurden die Untersuchungsbedingungen, auch was die äußeren Bedingungen betrifft, standardisiert.

Ein limitierender Faktor der Studie III ist die Heterogenität des Patientenkollektivs. Bereits die Einteilung in Hypertoniker (n=24) und Normotoniker (n=24) enthält, wie übrigens auch für die Studie II zutreffend (7 Hypertoniker von 21 untersuchten Patienten), eine Unschärfe, da sie nur auf der Eigenanamnese beruht. Bei bekannter Diagnose und konstanter antihypertensiver Medikation erfolgte die Zuordnung zur Hypertoniegruppe. Ein möglicher Einfluss nächtlich erhöhten Blutdruckes kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, ebenso wie der Einschluss unerkannter Borderline-Hypertoniker. Gleiches gilt für den Einfluss drucksenkender Medikation bei den Hypertonikern, zumal diese sehr heterogen war. In Studie III nahmen ACE-Hemmern 15, Nitrate 8, Ca-Antagonisten 4 und  $\alpha$ -Blocker sowie Diuretika 3 Patienten ein. Patienten mit einer Betablocker-Medikation wurden, wie in Studie II, ausgeschlossen, da sie die sympathovagale Balance beeinflussen. Für andere antihypertensiv wirkende Stoffgruppen ist der Einfluss auf die sympathovagale Balance umstritten. Während Salo nach 8 Wochen Therapie hypertensiver Schlafapnoiker keinen Einfluss des ACE-Hemmers auf die HRV und BDV nachweisen konnte, fand Veerman bei essentiellen Hypertonikern einen inhibitorischen Effekt auf die BDV im 0.08 – 0.12 Hz Bereich. BRS, HF-HRV und BDV zeigten dabei keine Änderungen [334, 408]. Für die Nitrate existieren kaum Studien, eine eher sympathische Aktivierung wird postuliert und für die Ca-Antagonisten ist der Einfluss auf die sympathovagale Balance von der pharmakologischen Stoffklasse abhängig [393]. Bei meist in Kombination eingesetzten Pharmaka ist aufgrund des teilweise inversen Einflusses von einem partiellen Antagonismus auszugehen, der noch schwerer objektivierbar ist.

Ein möglicher Einflussfaktor in Studie III ist auch Patienten-Compliance gegenüber der 4-wöchigen nCPAP-Therapie. Patienten mit einem Compliance-Wert unter 50% wurden ausgeschlossen.

Auch der Phänotyp der Patienten sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden. Die Gruppe der ausgeprägten Schlafapnoiker mit begleitender Hypertonie (SH) in Studie III hat einen signifikant höheren BMI als die Patienten der anderen Gruppen. Grassi konnte in einer Untersuchung an 10 jungen übergewichtigen Probanden mit normalem Blutdruck eine gesteigerte SNA im Vergleich zu Probanden finden [123]. Auch eine Hyperinsulinämie kann eine sympathische Aktivierung verursachen [398]. Dagegen kam Narkiewicz zu dem Schluss, dass aus Übergewicht allein keine SNA Erhöhung folgt. Nur bei gleichzeitigem Vorliegen einer Schlafapnoe war die MSNA erhöht [247]. Die Werte der HRV-Ratio unserer Patienten (Studie III) der Gruppen MH, S und SH sind allerdings, trotz höherem BMI der SH-Gruppe, vergleichbar. Der Einfluss von Alter bzw. Geschlecht war in den Studien III und V gering.

## 4.2 Studie I

Die Patienten mit einem milden OSAS hatten alle eine klinische Symptomatik. Sie klagten über Schnarchen und Tagesmüdigkeit bzw. unfreiwilliges Einschlafen am Tage und dies bei einem AI unter 5/h. Dies war auch das einzig harte Einschlusskriterium. Neben den Apnoen wurden zusätzlich die Hypopnoen und andere respiratorische Ereignisse, zusammen ergaben sie den HI, sowie die respiratorischen und Bewegungsarousal detektiert. Der AHI sollte 10/h nicht überschreiten. Es wurden auch Patienten eingeschlossen, die darüber lagen, jedoch musste der AI kleiner 5/h sein. Ein AHI von 5/h ist heute noch die Diagnose-Schwelle für eine Schlafapnoe [10, 215] und der AHI von (10-)15/h die Diagnose-Schwelle für ein mildes-moderates OSAS [10, 135, 181].

Der durchschnittliche Arousal-Index (ArI) bei den 22 Patienten mit einem milden OSAS betrug  $14.9 \pm 8.6/h$ , was sowohl der Arousalanzahl bei Gesunden als auch der beim OSAS entspricht. Chugh et al. [50] wiesen einen ArI von 0-15/h bei 336 OSAS Patienten mit einem mittleren AHI von 4.04/h und einen ArI von 15-25/h bei 448 Patienten mit einem AHI von 9.09/h nach. Mathur et al. [231] berichten über einen mittleren ArI bei Gesunden von 21/h. Im Gegensatz zu anderen Studien [146] konnten Marthur et al. keine Arousalunterschiede in Abhängigkeit von Schnarchen, Atmungsaussetzern oder Tagesmüdigkeit nachweisen.

Untersucht man die Arousal in Abhängigkeit der Schlafstadien, so zeigt sich, dass diese vornehmlich im Stadium I und schon weniger im Stadium II auftreten. Dies entspricht der Tatsache, dass die Arousalchwelle, vor allem für respiratorische Ereignisse in diesen beiden Schlafstadien am niedrigsten ist [24] und im Tiefschlaf am höchsten, wie wir in einer anderen aktuellen Arbeit nachweisen konnten [68]. Dabei konnten wir zeigen, dass das Auftreten von respiratorischen Arousal unabhängig von der Art der Atmungsstörung bzw. dem Sauerstoffabfall ist.

Die Indikation für eine CPAP-Therapie bei Patienten mit einem milden OSAS ist die klinische Symptomatik. Ob auch kardiovaskuläre Risiken eine Therapie begründen könnten, wurde in den folgenden Studien II-V untersucht. Die CPAP-Therapie war bei allen Patienten effektiv, die Atmungsaussetzer konnten eliminiert werden. Dennoch zeigte sich im Vergleich zur Diagnostiknacht in den Therapienächten eine nur geringe Änderung der Gesamtarousal. Ein Grund ist das Übergewicht der Bewegungsarousal, die sich unter Therapie, wie auch von anderen Autoren nachgewiesen [99], nicht änderten. Entscheidend ist daher die Änderung des Verhältnisses von R- und M-Arousal [69]. Bewegungsarousal scheinen für die Aufrechterhaltung eines normalen Schlafprofils wichtig und auch unabhängig von Atmungsstörungen bzw. einem Einfluss von nächtlicher Überdruckbeatmung. Der Therapieeffekt bei Patienten mit einem milden OSAS zeigt sich nur in der Verringerung der R-Arousal im EEG, auch wenn diese nicht so deutlich wie bei OSAS Patienten [94] ausfällt. Mögliche Erklärung für die geringe Anzahl von detektierbaren Arousal ist die Tatsache, dass nicht alle Atmungsereignisse mit einem sichtbaren Arousal einhergehen [229, 321]. Dies könnte durch deren subkortikalen Ursprung bedingt sein [61], deren topologische Verteilung (z.B. frontale Arousal) [257] oder Morphologie (z.B. Delta Arousal) [24].



In Übereinstimmung mit dem objektiven Therapieerfolg bei den von uns untersuchten milden OSAS Patienten zeigt sich eine Verbesserung der Tages-Befindlichkeit. Im MSLT konnte eine signifikante Zunahme der mittleren Schlaflatenz unter CPAP nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu zeigen sich in der Makrostruktur des Schlafes keine wesentlichen Änderungen. Lediglich die Einschlaf- und die SWS-Latenzen sowie die REM Dichte änderten sich. Ein SWS und/oder REM Rebound, bei Einstellung auf eine Beatmungstherapie häufig [94, 155], zeigte sich bei den milden Schlafapnoikern nicht. Der in der dritten Therapienacht verhältnismäßig hohe Stadium I - und niedrige REM-Anteil könnte einem "letzte Nacht" Effekt entsprechen oder aber Folge der ersten beiden Einstellungsächte sein.

Der von uns definierte Hypopnoe-Index enthielt auch andere Arousal assoziierte respiratorische Ereignisse und war höher als der Apnoe-Index. Demnach war eine Korrelation zwischen der Anzahl der R-Arousal und dem HI zu erwarten. Diese zeigte sich, wenn auch nur gering. Der Einfluss der nicht Arousal assoziierten Ereignisse ist hier zu berücksichtigen. Dies und die niedrige Gesamtanzahl von Apnoen (<5/h) ist wohl auch der Grund, warum die Apnoen mit den R-Arousal nicht korrelierten. Somit scheint den Hypopnoen und den sonstigen Arousal assoziierten Atmungsereignissen bei Patienten mit einem milden OSAS entscheidende Bedeutung hinsichtlich der klinischen Symptomatik zuzukommen. Diese These wird durch die Tatsache gestützt, dass der HI negativ mit dem Fragebogenscore und geringer ausgeprägt mit der mittleren Schlaflatenz im MSLT korreliert. Eine Korrelation zwischen dem ArI und dem MSLT fand sich hingegen nicht, ist aber auch bei Patienten mit ausgeprägtem OSAS nicht zwingend nachweisbar [84, 179, 229], obwohl R-Arousal ein guter Prädiktor für Tagesmüdigkeit sein sollen [328].

Zusammenfassend zeigt sich, dass der nachweisbar subjektive Erfolg einer CPAP-Therapie bei Patienten mit einem milden OSAS keine Änderungen der Makrostruktur des Schlafes hervorruft. Bei einem milden OSAS sind daher die Analyse der Mikrostruktur des Schlafes und die Analyse sämtlicher Arousal assoziierter respiratorischer Ereignisse von Bedeutung. Mit Hilfe dieser Parameter ist ein objektiver Therapieerfolg nachweisbar, der ggf. durch zusätzliche Verfahren wie den MSLT kontrolliert werden kann.

Ob auch kardiovaskuläre Parameter geeignet sind, die Notwendigkeit einer Therapie bei Patienten mit einem milden-moderaten Schlafapnoe Syndrom zu begründen, wird in den folgenden Studien untersucht.

### **4.3 Studie II**

Wir konnten nachweisen, dass es unter der Beatmungstherapie bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS zu einer signifikanten Reduktion der Atmungsaussetzer und der R-Arousal kam. Die Schlafqualität besserte sich mit Therapie durch Zunahme des Tiefschlafes. Neben den bekannten Effekten der CPAP-Therapie, die Atmung und Sauerstoffsättigung zu normalisieren, intrathorakale Druckschwankungen zu eliminieren, die R-Arousal im Schlaf zu beseitigen und nächtliche Rhythmusstörungen [176] zu mindern ist auch eine Reduzierung des Sympathiko- und Erhöhung des

Parasympathiko-Tonus bekannt [137, 149, 243, 246, 349, 369, 411]. Auch in unserer Studie zeigte sich eine Abnahme der Herzfrequenz unter der Therapie und zwar im ruhigen Wachzustand vor dem Schlaf und im NREM-Schlaf. Zusätzlich zeigte sich für die Gesamtgruppe eine Zunahme der BRS im NREM Schlaf und der Ratio von HRV und BDV, jeweils bei Abfall des HF-Anteils. Die Veränderungen der BDV waren deutlicher ausgeprägt als die der HRV und bei hypertonen deutlicher als bei den normotonen OSAS Patienten.

In den Schlafstadien zeigen sich in der Gesamtgruppe vor Therapie z. T. andere Unterschiede der untersuchten Parameter als mit der CPAP-Therapie, die jedoch vor und mit Therapie gering sind. HRV- und BDV-Ratio sind im REM-Schlaf höher. In der BRS ist kein eindeutiger schlafstadienabhängiger Unterschied auszumachen. Ein Zusammenhang zwischen HRV bzw. BDV und der Schlaftiefe (NREM I, II, III) zeigte sich in der Diagnostiknacht, jedoch nicht mit der Therapie.

So unbestritten gut messbar und meist einheitlich die Verbesserungen der Schlafqualität bei OSAS Patienten unter Therapie sind, so variabel scheint die Wirkung der Therapie auf das kardiovaskuläre und autonome Nervensystem. Eindrucksvoll und gut erkennbar ist die Abnahme der CVHR unter Therapie [128, 172]. Auch der Blutdruck und die Herzfrequenz sinken und dies nicht nur im Schlaf sondern auch am Tage [273, 335]. Auch wir konnten einen Abfall der Herzfrequenz im Wachzustand (vor dem Schlaf) und im NREM-Schlaf feststellen. Da die Herzfrequenz bei OSAS-Patienten im Vergleich zu Gesunden meist erhöht ist [44, 241, 242, 369], spricht die Abnahme für einen Therapieeffekt und am ehesten für eine Zunahme des Parasympathikotonus. Auch Mayer et al. fanden nach Langzeitanwendung (6 Monate) von CPAP einen Abfall der Herzfrequenz. Diese Abnahme zeigte sich in unserer Studie jedoch nur im NREM-Schlaf. Im REM-Schlaf, in dem die Sympathikusaktivität normalerweise erhöht ist [188, 199, 201, 205], kam es zu keiner Reduktion. Eine mögliche Ursache ist die Eliminierung der Atmungsstörungen vornehmlich aus den NREM-Phasen, wo sie weit häufiger als im REM-Schlaf vorkommen.

Ein Abfall des Blutdrucks am Tage bei OSAS Patienten ist bekannt, zeigt sich aber auch mit einer Placebo-Therapie (ineffektiver CPAP-Druck) [67] bzw. ist in anderen Studien gar nicht nachweisbar [240, 407]. Unterschiedliche Patienten (normo- bzw. hypertensiv), unterschiedliche Blutdruck-Medikation bzw. Dauer der CPAP-Anwendung könnten Gründe für derartig widersprüchliche Ergebnisse sein. Auch ist bei Interpretation des mittleren nächtlichen Blutdruckes häufig nicht angegeben, ob auch Zeitintervalle mit Apnoephasen eingeschlossen sind. Die Schwankungen des Blutdruckes in diesen Phasen können entscheidend den nächtlichen Mittelwert beeinflussen [7, 325]. In unserer Studie konnten wir unter Kurzzeit-CPAP-Anwendung keine Änderung des systolischen oder diastolischen Blutdruckes, weder im Wachzustand vor dem Einschlafen, noch im REM oder NREM Schlaf nachweisen, weder für Patienten mit als auch ohne Hypertonie. Ein Grund dafür könnte der Einfluss der antihypertensiven Medikation sein. Blutdruckunterschiede in den verschiedenen Schlafstadien (Wach, REM, NREM) konnten wir ebenfalls nicht erkennen, obwohl diese bei

Gesunden bekannt sind [199, 205]. Möglicherweise ist dies ein Merkmal für OSAS Patienten und Folge der vornehmlich in den NREM-Phasen vorkommenden Atmungsstörungen, die den Blutdruck auch in Apnoe-freien Intervallen erhöhen, womit dieser dem REM Schlaf bzw. Wachzustand gleichkommt.

Die Absolutwerte von Herzfrequenz und Blutdruck lassen jedoch nur bedingt Rückschlüsse auf die sympathovagale Balance zu. Effizienter lässt sich diese z.B. durch Bestimmung von Neurotransmitter, der Bestimmung von HRV und BDV oder der direkten Bestimmung der SNA untersuchen. Unabhängig von der Methodik lassen alle bisher durchgeführten Studien beim OSAS auf eine Erhöhung des Sympathikotonus schließen. Der Einfluss der nCPAP-Therapie auf Parameter der sympathovagalen Balance ist jedoch noch wenig untersucht [35, 240, 392]. Narkiewicz et al. z.B. beschreiben eine Verringerung der MSNA am Tage bei OSAS Patienten nach 6 Monaten Beatmungstherapie und Tkacova et al. eine Erhöhung der gestörten BRS unter CPAP bei OSAS Patienten mit einer Herzinsuffizienz.

Im folgenden sollen die Ergebnisse unserer Studie für die BRS, die HRV und die BDV diskutiert werden und zwar für die Gesamtgruppe der Patienten bzw. unter Berücksichtigung des Vorhandenseins einer arteriellen Hypertonie.

#### **4.3.1 BRS im Schlaf bei OSAS vor und mit Therapie**

OSAS Patienten haben eine hohe Komorbidität, vor allem bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen wie der pulmonalen Hypertonie [332], der Herzinsuffizienz [203], dem Myokardinfarkt [49], der Koronaren Herzerkrankung [11, 291], der Hypertonie [427] und nächtlicher Herzrhythmusstörungen [175]. Eine Schädigung der arterialen Baroreflex-Kontrolle scheint eine Schlüsselrolle in Bezug auf autonome und hämodynamische Änderungen bei OSAS Patienten zuzukommen [242, 402].

Die BRS beschreibt die Empfindlichkeit der Barorezeptoren auf Blutdruckschwankungen zu reagieren und stellt einen Parameter des kardiovaskulären Risikos dar [45, 189, 221, 275, 284, 312, 368, 429]. Der Baroreflex mindert Blutdruckoszillationen um einen vorgegebenen Wert. Als Afferenzen dienen Rezeptoren in der Aorta und Karotisgabel, deren Impulse in die M.oblongata weitergeleitet werden und über sympathische und parasympathische Neurone Einfluss auf das Herzkreislauf-System nehmen. Der Baroreflex verfügt über zwei Mechanismen zur Blutdruckregulation, dem „Resetting“ und der Sensitivitätsänderung. Beim Resetting kommt es zu einer Änderung der Blutdrucksollwerte. Trotz Änderung des Blutdruckes kommt es zu keiner Änderung der Herzfrequenz [41, 205]. Bei Änderung der Sensitivität kommt es bei gleichartiger Druckänderung zu einer stärkeren Änderung der Herzfrequenz.

Im normalen Schlaf nimmt die BRS zu, es kommt zu einem Resetting zu niedrigen Blutdruckwerten, was möglicherweise zentralnervös bedingt ist [201, 205, 237]. Warum die BRS im Schlaf ansteigt, ist jedoch noch unklar.

Der Baroreflex beeinflusst zudem die auch von uns untersuchten HRV- und BDV-Spektren, jedoch in unterschiedlichen Frequenzbereichen. Die HRV wird z.B. in allen Frequenzbereichen beeinflusst [205,

299]. Bei seiner Ausschaltung kommt es zur Reduktion der HRV-Power. Eine Erhöhung der BRS führt zur Zunahme der HF-Power. Die HF-Power der BDV wiederum wird vom Baroreflex kaum beeinflusst.

In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass die nCPAP-Therapie bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS die nächtliche BRS signifikant beeinflusst. Sie steigt unter Therapie bei den Patienten an, bei denen zusätzlich zum OSAS eine arterielle Hypertonie vorhanden ist. Bei den normotonen OSAS Patienten zeigte sich lediglich ein geringer, nicht signifikanter Anstieg. Die Zunahme der BRS unter Therapie entspricht der Tatsache, dass eine verminderte BRS bei OSAS Patienten vor Therapie im Vergleich zu Gesunden bekannt ist [45, 270] und auch von uns in Studie IV untersucht und nachgewiesen wurde. Für Patienten nach stattgehabtem Myokardinfarkt haben Rovere et al. im Liegen sogar eine Art Risikowert für die BRS, unter 3 ms/mmHg, ermittelt [182].

Der Verbesserung der BRS unter der CPAP-Therapie können verschiedene pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen: die Beeinflussung der arterialen Barorezeptoren [149, 367, 369, 392], die Änderung der CRS [373, 402], die Eliminierung sympathomimetischer und parasympatholytischer Stimuli wie rezidivierende Hypoxämien, intrathorakale Druckschwankungen bzw. Arousal im Schlaf [55], die Zunahme des end-expiratorischen Lungenvolumens und damit des Einflusses auf die intrathorakalen Barorezeptoren [43] und der Anstieg des inspiratorischen Antriebs [30]. Letzterer wiederum kann das sympathische Nervensystem durch Stimulierung der pulmonalen Dehnungsrezeptoren reflektorisch inhibieren. Betreffs der Chemosensitivität ist bekannt, dass auch bei Vorliegen von normalen Blutgasen die periphere CRS beim OSAS erhöht ist [245]. Der zentrale Chemoreflex ist dabei normal [245, 284]. Die erhöhte CRS mindert die BRS, da zwischen CRS und BRS ein antagonistisches Verhältnis besteht [245, 275, 402]. Eine Aktivierung der Barorezeptoren wiederum hemmt die kardiovaskuläre Antwort auf eine Chemoreflexaktivierung [373] und der Baroreflex vermindert die chemoreflexinduzierte Bradykardie bei Apnoe sowie die chemoreflexinduzierte Vasokonstriktion bei Normalatmung und Apnoe. Die chronisch erhöhte CRS beim OSAS kann somit eine Ursache für die verminderte BRS sein und die Änderung unter der nCPAP-Therapie der verbesserten nächtlichen Oxygenierung des Blutes entsprechen.

Verminderte vagale Aktivität, wie beim OSAS [29], hat ebenfalls Einfluss auf die BRS. Reizt man z.B. die Gesichtshaut mit kaltem Wasser und aktiviert den Vagus durch eine provozierte Bradykardie, so kann dies Folge der Baroreflexänderung sein [177]. Auch bei der CPAP-Therapie kann es zu einer Reizung des N.trigeminus durch den Luftzug in der Atemmaske kommen. Andererseits kann Überdruck aber auch zu einer direkten Reizung der Barorezeptoren führen und den Reflex aktivieren. Zur Objektivierung dieses Einflusses haben wir die Studie V durchgeführt.

Die Zunahme der BRS ( $\alpha_{HF}$ -Index) unter CPAP nur bei den OSAS Patienten mit bekanntem Hypertonus war mit keiner Änderung des Blutdruckes und nur im NREM-Schlaf mit einer Zunahme der HPD verbunden. Ein ähnliches Verhalten, die Herzfrequenz betreffend, fand sich auch bei Tkacova et al.. Bei Non-OSAS Probanden konnten Vaile et al. [397] zudem nachweisen, dass eine

Änderung der BRS im Schlaf unabhängig vom Ausmaß des nächtlichen physiologischen Blutdruckabfall (dipping or non-dipping) ist.

Die Änderung der BRS nur bei den hypertonen OSAS Patienten könnte ein Hinweis darauf sein, dass die BR-Funktion im Schlaf bei normotensiven Patienten mit einem milden-moderaten OSAS nicht bzw. noch nicht geschädigt ist oder kompensiert wird und dass der Hypertonus eine gestörte parasympathisch vermittelte kardioinhibitorische Reaktion hervorruft [423]. Die Erhöhung des  $\alpha_{HF}$ -Index bei den hypertonen OSAS Patienten mit CPAP kann ein Indiz für die Wiederherstellung des vagalen Anteils der Baroreflex-Kontrolle sein. Zu berücksichtigen ist, dass die HF- der BRS nachts stärker ausgeprägt ist als die LF-Komponente [265] und dass eine Hypertonie einen dämpfenden Einfluss auf die BRS hat [40]. Ein gering ausgeprägtes OSAS ohne Hypertonie scheint keine selbstständige Ursache für eine BRS Änderung im Schlaf in Phasen mit Normalatmung darzustellen.

Wie groß der Einfluss eines Hypertonus ist, haben auch Luicini et al. gezeigt, die auch in prähypertensiven Stadien bereits Änderungen des autonomen Tonus und der BRS beschreiben [210]. Der Hypertonus beeinflusst nicht nur die BRS sondern auch HRV und BDV [38, 177, 182, 188, 201, 210, 283]. So änderte sich z.B. in unserer Untersuchung die Ratio der HRV und der systolischen BDV im NREM-Schlaf unter CPAP bei den Hypertonikern, nicht jedoch bei den Normotonikern. Doch auch bei Normotonikern konnten wir unter der Therapie Änderungen, speziell in der LF-HRV und im HF-Bereich der systolischen BDV nachweisen. In keinem Parameter inkl. Blutdruck ließen sich signifikante Unterschiede beim direkten Vergleich Hypertoniker und Normotoniker finden. Hier ist in der Interpretation Zurückhaltung geboten. Möglicherweise waren die Hypertoniker verschieden gut medikamentös eingestellt, die Anzahl der Normotoniker zu gering, befanden sich in der Gruppe der Normotoniker Borderline-Hypertoniker oder waren die Kriterien der Gruppeneinteilung zu unscharf.

Unbestritten ist, dass die Apnoephasen großen Einfluss auf Änderungen der BRS im Schlaf haben. In Zeitreihen mit Atmungsstörungen ist der mechanische Einfluss der Atmung auf HRV, BDV und BRS nicht objektivierbar. In unserer Studie haben wir ausschließlich Intervalle mit Normalatmung analysiert, die auch mit keiner unmittelbar vor- und nachgeschalteten Episode mit Atmungsstörungen assoziiert waren. Auch das Schlafstadium fand in unserer Untersuchung Berücksichtigung. Wir konnten eine Erhöhung der BRS unter CPAP in den Schlafstadien NREM und REM nachweisen, für die Gesamtgruppe und die Hypertoniker, nicht jedoch für die Normotoniker. Dies ist ein Hinweis darauf, dass sich bei therapierten (hypertonen) OSAS Patienten der autonome Tonus im Schlaf unabhängig vom Ausgangstonus zu ändern scheint. Der war, was die BRS für die Gesamtgruppe der 21 Patienten betrifft, im REM Schlaf signifikant höher als im NREM Schlaf. Andererseits änderte sich der Blutdruck weder bei den Hypertonikern, noch den Nonhypertonikern. Somit änderte sich eher die Sensitivität des Barorezeptors und es kam zu keinem Resetting des Barorezeptors unter Therapie. Auch zeigte sich eine deutliche Änderung der BDV (HF-BDV, Ratio-BDV), in beiden Schlafstadien, vornehmlich bei den Hypertonikern.

Es bleibt zu bedenken, dass z.B. eine Baroreflexdenervierung (sinoatriale Denervierung) eine

Reduktion der HRV im LF- und HF-Bereich induziert. Der HF-Bereich der systolischen BDV ändert sich dabei nicht und LF- und HF-BRS nehmen ab [275, 341]. Parati weist daher darauf hin, dass die Kopplung zwischen HRV und BDS im HF-Bereich auch einen Nicht-Baroreflex-Ursprung haben kann, hier z.B. zentrale oder periphere (Atmung, Hormone etc.) Mechanismen eine Rolle spielen können [275]. Um z.B. den Einfluss der Atmung zu minimieren hatten wir, wie bereits diskutiert, nur Abschnitte mit Normalatmung untersucht. Auch dienten die Studien am Tage, unter standardisierten Atmungsbedingungen, zu weiteren Abklärung derartiger Zusammenhänge.

Den Einfluss des Ausmaßes der Atmungsstörungen in Bezug auf unsere Ergebnisse haben wir nicht untersucht, da wir zum einen "nur" 21 Patienten in die Studie eingeschlossen und uns zum anderen auf das milde-moderate OSAS beschränkt haben. Parati et al. 97 z.B. beschreiben eine Korrelation zwischen der BRS und dem AHI vor Therapie im NREM Schlaf, jedoch schloss er normotensive Patienten bzw. Borderline Hypertoniker und Apnoe-Intervalle in die Analyse mit ein [278].

#### **4.3.2 HRV im Schlaf bei OSAS vor und mit Therapie**

Die Ratio der HRV nahm in der Gesamtgruppe und bei den hypertonen OSAS Patienten unter der Therapie jeweils im NREM Schlaf zu. Dies entspricht einer Zunahme der sympathischen bzw. Abnahme der parasympathischen Aktivität [38, 205, 262, 266, 314]. Dies widerspricht zum einen den Ergebnissen der BRS. Zum anderen ist nachgewiesen, dass der Sympathikotonus beim OSAS im Schlaf vor Therapie, im Vergleich zu Gesunden erhöht ist, ebenso wie die HRV-Ratio, die LF-HRV, die MSNA, die Herzfrequenz, der Blutdruck und der Norepinephrinspiegel [44, 169, 172, 253, 326, 369, 403].

Bei der Interpretation unserer Ergebnisse und beim Vergleich mit anderen Studien ist zu berücksichtigen, dass wir das EKG und den Blutdruck ausschließlich in Phasen mit Normalatmung im Schlaf ausgewertet haben. In diesen Phasen ist vor Therapie ein Parasympathikus-Rebound und ein Sympathikus-Abfall, im Gegensatz zu der erhöhten sympathischen Aktivierung in den Apnoephasen [369] denkbar. Dies würde eine Zunahme des Sympathikus unter Therapie in vergleichbaren Analyseabschnitten erklären. Vanninen et al. konnten zeigen, dass die Ratio der HRV bereits ca. 4 min vor Beginn einer Apnoephase ansteigt und auch nach der Apnoephase verändert bleibt [104, 403]. Ein bestimmter Abstand der Analyseintervalle zu den Apnoephasen sollte demnach definiert werden, wurde von uns aber nicht festgelegt. Gegen eine generelle Sympathikusaktivierung unter der nCPAP-Therapie spricht die beschriebene Abnahme der Herzfrequenz, der konstante Blutdruck und der Anstieg der BRS [177].

Die Zunahme der HRV-Ratio entspricht im Wesentlichen der Abnahme des HF-Anteils, der, ebenso wie die Gesamtpower der HRV den vagal vermittelten Einfluss der Atmung (RSA) widerspiegelt. Auch Bilge et al. stellten eine Abnahme der HF-Power unter CPAP fest [26]. Das LF-Band zeigte keine Änderungen. Die LF-Power kommt im wesentlichen durch Fluktuationen des arteriellen Druckes (Mayer-Wellen) zustande, die in erster Linie neurogen sympathisch vermittelt werden, jedoch auch über den Baroreflex einem vagalen Einfluss unterliegen [88, 89, 314]. Die LF-Power der HRV ist

zudem vom Alter, Geschlecht und der körperlichen Aktivität abhängig [89, 235]. Sie steigt bei akuter, ist bei chronischer Sympathikuserhöhung aber häufig nicht mehr nachweisbar [38, 89, 209, 211, 217, 235, 270, 365]. Bilge et al. und Roche et al. konnten bei OSAS-Patienten unter CPAP-Therapie einen Abfall der LF-Power nachweisen [26, 326], andere Autoren wie auch wir, jedoch nicht [171].

CPAP erhöht den intrathorakalen Druck, erhöht das endexpiratorische Lungenvolumen, vermindert die inspiratorische Atemarbeit und vermindert die Amplitude der intrathorakalen Druckschwankungen [67, 392]. Der o. g. Abfall der HF-HRV könnte eine Folge dieser Veränderungen der Atemmechanik sein [30, 88, 333]. Brown et al. konnten zeigen, dass mit zunehmender Atmungsfrequenz auch die HRV-Power sinkt [42]. Bei einer Atmungsfrequenz von 6/min (0.1 Hz) ist die RSA am größten, da im HRV-Spektrum der LF-Peak bedingt durch Vasomotion mit dem Atmungs-Peak zusammenfällt. Bei niedriger Atmungsfrequenz sinkt die Herzfrequenz während der Inspiration, normalerweise steigt sie [394]. Eine Änderung der Grundatmungsfrequenz im Schlaf von Diagnostik- zu Therapienacht, in den Tabellen nicht dargestellt, fanden wir in unserer Studie jedoch nicht. Die Power kann aber auch bei konstanter Atmungsfrequenz und zwar mit zunehmendem AMV ansteigen [42, 289, 333]. Dieser Parameter wurde in unserer Studie nicht kontrolliert. Theoretisch müsste das AMV unter CPAP sinken, um den Abfall der HF-HRV zu erklären. Eine flachere Atmung unter CPAP ist denkbar und wird im Rahmen der Studie V nochmals diskutiert. Letztlich hat auch der intrathorakale Druck Einfluss auf die HF-HRV [336, 337, 354]. Bei frustraner obstruktiver Atmung z.B. ist die HF-HRV erhöht. CPAP wiederum verhindert negativen intrathorakalen Druck, was zur Abnahme der HF-Power führen kann. Auch unter Normalatmung im Schlaf kann bei OSAS-Patienten vor der Therapie eine Obstruktion der oberen Luftwege mit Anstieg des intrathorakalen Druckes existieren. Dies könnte die erhöhte HF-Power in Phasen mit Normalatmung und deren Abnahme unter CPAP erklären. Bei Gesunden zeigt sich kein bzw. nur ein geringes HF-Band [63, 79]. Zu beachten ist zudem, dass sich Sympathikus und Parasympathikus auch synergistisch verhalten können [221, 283].

Die Tatsache, dass wir die genannten Änderungen nur im NREM Schlaf fanden, könnte Hinweis auf den Einfluss der Apnoen auf diese Schlafstadien (I-III) sein, wie bereits für die BRS diskutiert.

Bei Normotonikern waren die o. g. Änderungen der HRV unter Therapie nicht nachweisbar. Hier zeigte sich lediglich eine Änderung der LF-Komponente im REM Schlaf ohne Auswirkungen auf die Ratio der HRV. Dies spricht dafür, dass die HRV bei Normotonikern mit einem milden-moderaten OSAS nicht verändert ist und durch eine Überdruckbeatmung auch nicht beeinflusst wird.

### **4.3.3 BDV im Schlaf bei OSAS vor und mit Therapie**

Die Analyse der BDV widerspiegelt kurzfristige periodische Schwankungen des Blutdrucks infolge Änderungen der Atmung und der Vasomotorik [283, 302]. Die Blutdruckänderungen sind über den Baroreflex mit der Herzfrequenz gekoppelt [142, 283]. Blutdruckoszillationen spielen eine wichtige Rolle in der Entstehung der HRV und umgekehrt. Nach Saul et al. besitzt die HRV einen antioszillatorischen Effekt auf die BDV [337]. Die BDV ist u. a. bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie und bei OSAS Patienten verändert [15, 16, 29, 198, 205, 226, 227, 272]. Penzel konnte

nachweisen, dass beim OSAS zwei spezifische Blutdruckoszillationen im Schlaf dominieren [294]. Eine im Bereich  $<0.06\text{Hz}$  während der Apnoen und eine zweite im Bereich  $0.2\text{-}0.4\text{Hz}$  während obstruktiver Atmung und Schnarchen. Unter einer Therapie kommt es bei den von uns untersuchten OSAS Patienten in der Gesamtgruppe und nur den Hypertonikern zu einem signifikanten Abfall des HF-Anteils der systolischen BDV im NREM und REM Schlaf mit Zunahme der BDV-Ratio. Bei den Normotonikern ändert sich lediglich die HF-syst.-BDV im NREM Schlaf, ohne Auswirkungen auf die Ratio. Der Zusammenhang zwischen BDV und sympathovagale Balance ist im Gegensatz zur HRV nicht eindeutig [283]. Eine parasympathische Blockade führt zu keiner Änderung der BDV [29, 283, 302]. Der Einfluss des Sympathikus scheint auch gering, da die Übertragung seiner Aktivität auf Rezeptorebene sehr langsam ist [299, 379]. Stauss et al. beschreiben im Tierversuch an normotonen und hypertonen Wistar Ratten, dass die BDV im Bereich von  $0.02\text{-}0.8\text{ Hz}$  (low und middle frequency) nicht geeignet scheint, den bei den spontan hypertensiven Ratten erhöhten Sympathikotonus zu widerspiegeln.

Mechanische Einflüsse der Atmung auf den Blutdruck könnten jedoch die HF-Komponente verändern [79, 188, 224, 283, 300, 337, 390]. CPAP z.B. verändert den intrathorakalen Druck und die Atmung und könnte so Einfluss auf die BDV ausüben. Dafür spricht, dass gleichartige HF-Änderungen (im NREM) sowohl bei non-hypertonen als auch hypertonen Patienten nachgewiesen werden konnten.

Puffermechanismen für Blutdruckschwankungen sind der o. g. Baroreflex und Stickstoffmonoxid (NO). Bei einer Denervierung der arteriellen Barorezeptoren konnte eine Zunahme der Power im VLF-Spektrum der BDV nachgewiesen werden [228, 282, 283]. Der Baroreflex dämpft wahrscheinlich die LF-, jedoch nicht die atemsynchronen HF-Blutdruckoszillationen [201, 275]. Es wird vermutet, dass die Atmungs-bedingten Blutdruckoszillationen im HF-Bereich durch NO gepuffert werden. In einer Studie von Persson et al. wird nach Hemmung der NO-Bildung eine Zunahme der HF-Power der BDV beschrieben. Der adäquate Reiz zur NO-Freisetzung aus den Intimazellen sind Scherkräfte. Voraussetzung dafür sind intakte Zellen und wie beim OSAS vorkommende starke Blutdruckschwankungen [133, 201, 283, 370]. Es ist denkbar, dass diese Schwankungen und die assoziierten Sauerstoffabfälle eine Gefäßwandschädigung begünstigen und den NO-Puffermechanismus beeinflussen. Die so geschädigten Intimazellen wären auch in Phasen normaler Atmung nicht mehr in der Lage, ausreichend NO zu bilden. Unter CPAP erholt sich möglicherweise das NO System.

Die LF-Power der BDV zeigte weder in den systolischen (BDS) noch diastolischen (BDD) Blutdruckspektren signifikante Änderungen unter CPAP. Es wird angenommen, dass Änderungen der LF-BDV aus Fluktuationen im Vasomotorentonus, welche durch den Sympathikus und vasoaktive Substanzen vermittelt werden, resultieren [188, 205, 283, 300, 302]. Bei Zunahme der Sympathikusaktivität (z.B. Aufrichten aus liegender Position, mentaler Stress etc.) nimmt die LF-Power zu, bei Abnahme (z.B.  $\beta$ -Blockade) fällt sie [220, 270]. Ein chronisch erhöhter Sympathikotonus, z.B. bei arterieller Hypertonie, führt hingegen bei hypertensiven Ratten zu keiner



Erhöhung der LF-Power [378].

Die Änderungen der BDV vor und mit einer nCPAP-Therapie sind ausgeprägter als die der HRV, aber auch hinsichtlich des Zusammenhanges zur sympathovagalen Balance schlechter interpretierbar. Dies gilt sowohl für die systolische, erst recht für die diastolische BDV. In beiden Spektralbereichen ergab sich zudem eine deutliche Abhängigkeit vom Schlafstadium. Die Ratio der systolischen als auch diastolischen BDV waren im REM Schlaf deutlich höher als im NREM Schlaf. Ein Einfluss der Atmung kann auch hierbei, wie bereits für die BRS diskutiert, nicht ausgeschlossen werden.

Zusammenfassend deuten mehrere Parameter direkt bzw. indirekt auf eine Zunahme des Vagotonus unter CPAP bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS. Die Studie zeigt aber auch, wie komplex die Zusammenhänge zwischen Herz-Kreislauf-Regulation, Schlaf und Atmungsstörungen sind und wie kompliziert die Interpretation einzelner Parameter der HRV, BDV und BRS.

Anhand der Differenzierung der Patienten in Hypertoniker und Nichthypertoniker ließ sich nachweisen, dass insbesondere die Hypertonie Einfluss auf die untersuchten Parameter hat und dass die Koexistenz von Hypertonie und Schlafapnoe, auch bei nur geringer Ausprägung, ein nachweisbar erhöhtes Risiko darstellt. Anhand der Parameter HRV, BDV und BRS ließ sich, ähnlich wie für die Arousal jedoch mit Einschränkungen nachweisen, dass Patienten mit einem nur milden-moderaten OSAS von einer nCPAP-Therapie profitieren. Nachfolgende Studien müssen den Langzeiteffekt einer Therapie auf die o. g. Parameter, insbesondere die BRS prüfen.

#### **4.4 Studie III**

Unabhängig vom Ausmaß der Atmungsstörung der untersuchten OSAS Patienten sank auch in dieser Studie der AHI unter der nCPAP-Therapie in der zweiten Nacht der Anwendung signifikant. Er betrug nach Therapie im Mittel 3-4/h. Die Effektivität der Therapie zeigte sich auch anhand der Besserung der Schlafstruktur. Das Stadium I nahm von 48% auf 31% ab, der SWS-Anteil nahm zu, von 6% auf 11%. Der Traumschlaf änderte sich unter Therapie nicht (17% vs. 18%).

Nach einer kontinuierlichen Anwendung von vier Wochen wurde eine Therapiekontrolle hinsichtlich der Parameter der sympathovagalen Balance durchgeführt. Möglicher Einflussfaktor ist hier die CPAP Compliance. Wir definierten sie als mindestens 50%ige Anwendung im Schlaf, speziell der Schlafzeit [297]. Sie betrug bei unseren Patienten zwischen 3 und 5.5 h/Nacht bei einer Gerätenutzung von 65-80 % pro Tag. Es ergab sich eine mittlere Nutzungszeit von 67 % der Schlafzeit. Die Compliance korrelierte dabei weder mit dem AHI noch mit dem Epworth Score als Maß der subjektiven Tagesbefindlichkeit. Andere Autoren hingegen konnten nach 4 Wochen CPAP-Therapie bei einer Nutzungszeit von 3.2h/Nacht signifikante Änderungen im MSLT und ESS nachweisen [85]. Es fällt auf, dass in unserer Studie die höhere Compliance (77%) die Hypertoniker mit nur mildem OSAS haben, im Vergleich zu den Normotonikern mit mildem OSAS (54%). Die Gruppe mit der höheren Compliance zeigt sich auch subjektiv zufriedener mit der Therapie. Der ESS mit Therapie ist jedoch vergleichbar so gut wie der von Patienten mit ausgeprägtem OSAS (ESS 3-4). Der ESS nach Therapie

entspricht Daten von Zimmermann et al. 2000 der einen mittleren Epworth Score für OSAS Patienten von 12 vor und 5 nach Therapie angibt. Eine mögliche Erklärung für die Compliance-Unterschiede bei mildem OSAS könnte der Umstand der nächtlichen Blutdrucksenkung bei den Hypertonikern durch die Therapie sein. Hohe Blutdruckwerte sind häufig mit Befindlichkeitsstörungen und Müdigkeit assoziiert [430]. Andererseits ist bei der Gruppe mit schwerer Schlafapnoe und Hypertonie keine Senkung des systolischen Blutdrucks festzustellen, doch auch diese Gruppe profitiert von der Therapie hinsichtlich der Einschlafneigung. Prinzipiell kann man feststellen, dass sich ein höherer AHI auch in einer stärkeren Müdigkeit vor Therapie niederschlägt. Die Tatsache, dass in unserer Untersuchung alle Patienten subjektiv von der Therapie profitierten, hängt damit zusammen, dass nur wenige Patienten mit einem nur milden OSAS eingeschlossen wurden und diese ja auch nur dann, wenn sie eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit aufwiesen. Andererseits sind die Patientengruppen statistisch gesehen eher gering, was die o. g. Aussage relativiert.

Betreffs des Blutdruckes unter CPAP zeigten sich z. T. deutliche Änderungen, die einzig für die hypertonen Patienten mit schwerem OSAS jedoch nicht nachweisbar waren. Möglich ist, dass die Blutdruckgenese hier vornehmlich andere Ursachen als das OSAS hat [160, 427]. Eine weitere Erklärung könnte sein, dass sich Änderungen des Blutdrucks am Tage nach Einleitung einer CPAP-Therapie erst nach längerer Anwendungsdauer zeigen. Unklar sind hier auch der Einfluss der Höhe des Hypertonus bzw. der Dauer seines Bestehens.

Die Herzfrequenz betreffend zeigt sich in der RMSSD ein signifikanter Therapieeffekt bei den Patienten mit schwerem OSAS und bekannter Hypertonie. Bei diesen ist auch im Vergleich zu den drei anderen Patientengruppen vor Therapie die RMSSD am geringsten. Dies kann als Zunahme der Variabilität der Herzfrequenz und damit positiver Therapie-Effekt gewertet werden. Unklar bleibt jedoch, warum dieser Effekt nur bei den hypertonen OSAS Patienten, möglicherweise kommt es nur hier zu einer kurzfristigen Änderung des Blutdruckverhaltens am Tage, nachzuweisen ist und warum nur als Kurzzeit- und nicht auch als Langzeiteffekt nach 4 Wochen.

#### **4.4.1 HRV vor, 2 Tage und 4 Wochen nach Einleitung einer CPAP-Therapie**

##### *4.4.1.1 HRV beim OSAS in Abhängigkeit vom AHI und einem Hypertonus am Tage*

Die HRV-Parameter RMSSD (Zeitbereich) und HF-HRV (Frequenzbereich) widerspiegeln die vagale Ansteuerung des Sinusknotens [89]. Diesem vegetativen Einfluss wird eine protektive Rolle bei akuten kardialen Ereignissen hinsichtlich der elektrischen Stabilität zugeschrieben [174]. In unserer Tagesuntersuchung zeigen die Patienten mit schwerem OSAS und bekannter Hypertonie im Vergleich zu den anderen Patienten eine deutliche Beeinträchtigung (verringerte HF-HRV) der parasympathischen Aktivität am Tage. Auch Wiklund et al. 2000 führten ähnliche Untersuchungen zur HRV beim OSAS durch, während freier und kontrollierter Atmung und beschreiben eine parasympathische Dysfunktion [421]. Dabei korrelierten die vagalen Marker nicht mit dem AHI. Wir hingegen konnten eine negative Korrelation des AHI mit der HF-HRV (auch der RMSSD,  $r=-0.31$ )

nachweisen ( $r=-0.32$ ). Die Hypertonie-Anamnese hatte einen zusätzlichen Einfluss. Eine Beeinträchtigung des Parasympathikotonus bei Hypertonikern, auch ohne OSAS, ist bekannt [15, 267]. Somit scheinen Hypertonus und OSAS additiv, zumindest synergistisch, den vagale Tonus zu mindern.

Ein weiterer Parameter für die sympathovagale Balance im Frequenzbereich ist die Ratio-HRV [89, 221, 266]. Es zeigen sich in unserer Studie gering höhere Werte bei begleitendem Hypertonus und hohem AHI. Andere Autoren hingegen wiesen eine signifikante Erhöhung der HRV-Ratio beim OSAS nach, wobei hier frei atmende, normotone, normalgewichtige OSAS-Patienten und Probanden unter Anwendung des Finapres<sup>®</sup>-Systems untersucht wurden [242]. Bei Patienten mit schwerem OSAS war dabei neben der erhöhten Ratio-HRV, die Power der HRV eingeschränkt, die MSNA verstärkt und die Power der systolischen BDV erhöht. Patienten mit einem milden-moderaten OSAS ( $AHI < 20/h$ ) wiesen hingegen ähnliche Werte der Ratio-HRV auf wie die Probanden. Die Arbeitsgruppe nimmt eine schweregradabhängige Änderung der sympathovagalen Balance beim OSAS an, unabhängig von Begleiterkrankungen wie der arteriellen Hypertonie [241, 242]. Sie führten die erhöhte MSNA bei OSAS-Patienten u. a. auf eine tonische Aktivitätserhöhung des afferenten Schenkels des Chemoreflexes zurück. MSNA und Blutdruck sanken bei Atmung von 100%igem Sauerstoff. Die über den Chemoreflex gesteigerte Atmung wirkt negativ via thorakale Afferenzen auf den Sympathikotonus, weshalb es unter Apnoe-Bedingungen zu einer Potenzierung der sympathischen Aktivität kommt [375], die auch persistieren kann [238] und so auch nachts in Phasen mit Normalatmung oder eben am Tage nachweisbar wird. Bei OSAS-Patienten und Hypertonikern scheint eine Chronifizierung des vegetativen Ungleichgewichtes denkbar [243]. Die Tatsache, dass die Ratio-HRV auch vom Schweregrad einer Hypertonie abhängig ist, konnten bereits Guzzetti et al. 88 bei 40 Hypertonikern zeigen. Die Ratio-HRV war bei einer Borderline-Hypertonie nicht verändert. Fehlende Unterschiede der HRV-Ratio im Gruppenvergleich vor Therapie bzw. im Therapievergleich könnten in unserer Studie demnach auf die unterschiedlich Behandlung, Genese und Dauer der Hypertonie, den doch eher niedrigen mittleren AHI oder auf die kleinen Patientengruppen zurückzuführen sein.

Zu weiteren möglichen Einflussfaktoren zählt das Alter. Kuo et al. 99 konnten eine signifikante Abnahme der HRV-Ratio nach dem 60. Lebensjahr feststellen, bei Männern ausgeprägter als bei Frauen [180]. Auch wir fanden eine negative Korrelation zwischen Alter und HF-HRV, Hinweis dafür, dass im Alter die HF-HRV ab- und die Ratio zunimmt.

#### *4.4.1.2 HRV beim OSAS vor, 2 Tage und 4 Wochen nach Einleitung einer CPAP-Therapie am Tage*

Die Effektivität einer nCPAP-Behandlung hinsichtlich des Einflusses auf die sympathovagale Balance bei OSAS-Patienten im Schlaf ist bereits in Studie II untersucht und diskutiert. Hier erfolgte eine Untersuchung am Tage, weswegen diese Daten auch nicht mit denen der Studie II vergleichbar sind. Ein Vergleich mit anderen Arbeiten wiederum berücksichtigt die Studienbedingungen (Therapiedauer, Tages- oder Nachtmessung, Patientenklientel etc.). So berichten Waradekar et al. [411] z.B. über eine Reduktion der MSNA nach einmonatiger nCPAP-Therapie, mit Korrelation zur Compliance der

Therapie. Stenlof et al. [384] wiesen unter nCPAP-Therapie eine Katecholamin-Reduktion im Serum nach, Bonsignore et al. [35] und Tkacova et al. [392] eine Zunahme der BRS. Roche et al. [326] konnten nach 3monatiger Therapie bei 14 OSAS-Patienten (mittleres Alter 61 Jahre, AHI 50/h) eine signifikante Reduktion der Ratio-HRV mit Abfall der LF- und Anstieg der HF-HRV nachweisen und deuten dies als Reduktion des Sympathikotonus. Khoo et al. [171] konnten bei 13 Patienten mit schwerem OSAS nach 3-9 Monaten nCPAP-Therapie, wie auch wir, keine Änderungen der HRV nachweisen, es sei denn, die HF-HRV und Ratio-HRV wurden einer Korrektur hinsichtlich der Atmungsfrequenz unterzogen. Darunter ergab sich ein Abfall der Ratio-HRV und ein Anstieg der HF-HRV, wobei dieser unabhängig von der Therapiedauer war. Nelesen et al. [250] untersuchten Parameter der Hämodynamik und der sympathovagalen Balance vor, nach einer Nacht und nach 4 Woche nCPAP-Therapie bei 41 OSAS-Patienten. Nach einer Woche waren die HF-HRV, wie auch das Schlagvolumen, signifikant erhöht. Der periphere Widerstand war verringert. Sie folgerten eine Umstellung der Hämodynamik von einer sympathisch-widerstandsgesteuerten hin zu einer vagalkardial gesteuerten Regulation.

Dennoch ist die Anzahl der Studien gering, meist auf geringe Fallzahlen beschränkt und oft nicht vergleichbar. Untersuchungen, welche die Spektralanalyse zur Charakterisierung der autonomen Balance anwenden, dabei OSAS und Hypertonus in die Betrachtung einbeziehen und Akut- und Langzeitwirkung einer nCPAP-Therapie testen, sind bisher nicht bekannt. Betrachtet man das gesamte in unserer Studie untersuchte Patientenkollektiv, so zeigen sich unter der Therapie keine Änderungen der HRV im Zeit- bzw. Frequenzbereich. Signifikante Unterschiede lassen sich in der Gruppe der Patienten mit schwerem OSAS und Hypertonie nachweisen. Hier sinkt die RMSSD, steigt die HF-HRV und sinkt gering die HRV-Ratio. Warum sich die Änderungen der HF-HRV nur als Akuteffekt zeigen, analog zur RMSSD der Herzfrequenz, und nicht auch nach 4 Wochen Therapie bleibt unklar. Möglicherweise hat hier die Überdruckbeatmung einen zusätzlichen (Neben-) Effekt auf die sympathovagale Balance der nicht bekannt ist und in Studie V untersucht wird oder aber es gibt einen Akuteffekt der Therapie der Atmungsstörungen, der nur nach den ersten Therapienächten nachweisbar ist, danach wieder abnimmt und dem bleibenden Einfluss des Hypertonus (am Tage) zum Opfer fällt. Es deutet demnach einiges auf eine Erhöhung des vagalen und Abnahme des Sympathikotonus nach Einleitung einer Therapie bei OSAS Patienten hin, vornehmlich derer mit begleitendem Hypertonus. Die Koexistenz beider Erkrankungen scheint entscheidend das Ausmaß der Änderungen der sympathovagalen Balance vor und nach einer Therapieeinleitung am Tage, ähnlich wie im Schlaf, zu beeinflussen.

#### **4.4.2 BRS und BDV vor, 2 Tage und 4 Wochen nach Einleitung einer CPAP-Therapie**

##### *4.4.2.1 BRS und BDV beim OSAS in Abhängigkeit vom AHI und einem Hypertonus am Tage*

Die Patienten mit schwerem OSAS und Hypertonie weisen im LF-, wie auch im HF-Band der BRS signifikant geringere Werte auf als die normotonen OSAS-Patienten, unabhängig ob ein mildes-

moderates oder ein ausgeprägtes OSAS vorliegt. Diese Tatsache belegt insbesondere den Einfluss der Hypertonie auf die BRS am Tage, der deutlich größer scheint, als der eines OSAS. Es ist auch in der Literatur unstrittig, dass eine Hypertonie Änderungen der BRS hervorruft, unabhängig von einer Rechtsverschiebung des „operating-set-points“ der Druck-HPD-Beziehung, auch als Resetting bekannt [75]. Harrington et al. [134], die den Einfluss des Alters und des Blutdruckes auf die Sensitivität des Baroreflexes untersuchten, fanden bei Hypertonikern signifikante Änderungen im HF-Band der BRS, nicht im LF-Band. Warum sich in unserer Studie kein gleichartiger Unterschied der BRS zwischen milden-moderaten OSAS Patienten ohne bzw. mit arteriellem Hypertonus zeigt, bleibt unklar. Offensichtlich scheint es Zusammenhänge zwischen dem AHI, dem Hypertonus und der BRS am Tage zu geben, die bisher nicht beschrieben sind. Das OSAS und Hypertonus jedoch auch unabhängige Entitäten hinsichtlich der Wirkung auf die BRS sein können, haben Brooks et al. [41] gezeigt. Nach Initiierung eines OSAS für 1 bis 3 Monate kam es im Tierversuch zu einem höheren Tages-Blutdruck mit erhöhter Variabilität. Die BRS und die basale HPD änderten sich nicht. Sie folgern, dass die BRS-Reduktion bei OSAS-Patienten eher sekundär erfolgt und nicht Ursache der sich ausbildenden Hypertonie darstellt. Eine mit unserer vergleichbare Studie, auch am wachen OSAS-Patienten (n=10), zeigte ebenfalls eine Einschränkung der BRS. Diese korrelierte negativ mit der sympathischen Ruhe-Aktivität [45]. Zwar wurde hier das Alter berücksichtigt, nicht aber BMI und Blutdruck. Betreffs Alter (BRS-LF;  $r=-0.52$  /BRS-HF;  $r=-0.29$ ) und BMI (BRS;  $r=-0.37$ ). Bei Laitinen et al. [189] waren in einer Studie mit Phenylephrine-Bolus-Technik Alter und Geschlecht zu ca. 52 % für die interindividuelle Variation der BRS bei gesunden Probanden verantwortlich. Mit steigendem Alter sank die BRS. Andere Autoren konnten keine Altersabhängigkeit ausmachen [62]. Dennoch sollten bei der Interpretation der BRS nicht nur Ausmaß des OSAS und Begleiterkrankungen, sondern auch BMI und Alter berücksichtigt werden.

Die Parameter der BDV zeigten keine signifikanten Unterschiede in den vier untersuchten Patientengruppen in Abhängigkeit vom AHI bzw. dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie. Einige Studien haben zeigen können, dass bei hypertonen Patienten mit einheitlichem Blutdruck-Niveau einer erhöhten BDV eine prognostische Bedeutung zukommen kann. Auch korrelieren pathologische kardiovaskuläre Zustände mit dem Ausmaß der BDV unabhängig vom Blutdruck-Niveau. Unklar ist jedoch, im Gegensatz zur HRV, der Einfluss von antihypertensiver Medikation auf Parameter der BDV [276, 282]. Bedeutung hat die BDV bezüglich der BRS. In unserer Studie korrelierte die Standardabweichung der systolischen BDV ( $-0.40$ ;  $p<0.05$ ) negativ mit der LF-BRS und die Power der systolischen BDV negativ mit der BRS im LF- und HF-Bereich (LF:  $r=-0.49$ /HF:  $r=-0.53$ ;  $p<0.001$ ). Die Standardabweichung der BDV scheint eher die LF-Oszillationen des Blutdruckes zu charakterisieren.

Die inverse Beziehung zwischen systolischer BDV und der BRS wird auch von anderen Autoren beschrieben [188]. Diese Arbeitsgruppe charakterisiert die BDV als einen Parameter, der eher den Sympathikotonus widerspiegelt. Es bleiben dennoch, wie oben bereits diskutiert viele Fragen bei der

Beurteilung der BDV hinsichtlich der sympathovagalen Balance [73, 119]. Zwar konnten wir z.B. die beschriebenen Korrelationen nachweisen, jedoch keine Unterschiede der Parameter der BDV im Gruppenvergleich, lediglich eine gering höhere BDV bei den Hypertonikern, sowohl mit einem milden-moderaten als auch einem schweren OSAS. Dies zeigte sich auch in der Power der systolischen BDV, die ebenfalls gering erhöht war, was im Konsens mit der Beeinträchtigung der HF-BRS und der negativen Korrelation zwischen BRS und Ratio-HRV bzw. positiven Korrelation mit Parametern der vagalen Modulation (RMSSD und HF-HRV) steht.

Es lässt sich feststellen, dass beim OSAS mit bestehendem Hypertonus die BDV am Tage erhöht und die BRS verringert sein kann, ähnlich, wie für den Schlaf in Studie II, und anderen [198], beschrieben. Ursache könnte ein Sensitivitätsverlust des Baroreflexes, hervorgerufen durch die repetitiven nächtlichen Atmungsaussetzer, die Sauerstoffsättigungsabfälle, die Arousal und die nächtliche Sympathikus-Aktivierung sein. Aber auch das Ausmaß der Atmungsstörung hat einen Einfluss auf die untersuchten Parameter. Es zeigt sich eine positive Korrelation zwischen dem AHI und der SD der systolischen BDV ( $r=0.3$ ,  $p<0.05$ ) sowie der Power der systolischen BDV ( $r=0.44$ ;  $p<0.05$ ) und eine negative Korrelation mit der BRS (AHI vs. LF-BRS;  $r=-0.42$ , AHI vs. HF-BRS;  $r=-0.48$ ;  $p<0.05$ ). Derartige Zusammenhänge werden als frühes Zeichen einer autonomen Dysfunktion interpretiert, z.B. bei Diabetikern, wo sich eine erhöhte Standardabweichung der systolischen BDV am Tag im Vergleich zu Kontrollpersonen zeigt. Der Blutdruck wurde hier jedoch diskontinuierlich gemessen [232]. Im Gegensatz zu anderen Studien [224, 352] waren die von uns aufgezeigten Änderungen der BDV im Gruppenvergleich mit bzw. ohne Hypertonus und mit einem milden-moderaten bzw. einem schweren OSAS nicht signifikant und die BRS Unterschiede nur bei schwerem OSAS nachweisbar. Ursache kann die geringe n-Zahl der Patienten sein, methodische Differenzen und der Einfluss weiterer noch nicht genannter Faktoren der kardiovaskulären Regulation, wie z.B. der periphere Widerstand. Die Erkenntnis, dass bei Lyon-Ratten nur eine schwache Korrelation zwischen der BRS und der BDV besteht und Atropin trotz signifikanter BRS-Reduktion nicht die BDV erhöht, führte zudem zur Annahme des nicht-linearen Zusammenhanges von BRS und BDV [352, 386]. Supiano et al. [387] wiesen bei älteren Hypertonikern eine bei erhöhter sympathischer Aktivität gesteigerte arterielle Alpha-Rezeptoren-Sensitivität nach. Sie führten dies auf eine gestörte Rezeptoren-Desensibilisierung zurück. Bei OSAS-Patienten ist eine reduzierte Endothel-abhängige Vasodilatation und in Kombination mit einer Hypertonie auch eine gestörte Endothel-unabhängige Vasodilatation bekannt [46]. Aus dem Endothel freigesetztes NO ist in der Lage, die Regulation des Blutdruckes schneller zu beeinflussen als der Baroreflex [300]. Derartige Mechanismen könnten auch unsere Ergebnisse, wie bereits betreffs Studie II erwähnt, wesentlich bestimmen.

#### 4.4.2.2 *BRS und BDV beim OSAS vor, 2 Tage und 4 Wochen nach Einleitung einer CPAP-Therapie am Tage*

Die Tatsache, dass die Beziehung zwischen OSAS, Hypertonus, BDV und BRS in Untersuchungen der sympathovagalen Balance am Tage schwer zu objektivieren ist, zeigt auch der Effekt einer

nCPAP-Therapie. Weder für die HRV, noch BDV und auch nur eingeschränkt für die BRS (nur bei schwerem OSAS und Hypertonie) und weder nach der 2. CPAP-Nacht, noch nach 4 Wochen Therapie ließen sich signifikante Änderungen in den vier Patientengruppen nachweisen. In der Tendenz zeigt sich zwar eine Abnahme der BDV (SD-SBDV) unter Therapie und Zunahme der HRV (Ratio-Abfall) aber jeweils ohne Signifikanz. Die BRS betreffend zeigt sich nur nach der 2.CPAP-Nacht eine Zunahme im LF-Bereich, die danach jedoch wieder rückläufig ist. Auch die deutlicheren Änderungen bei Vorliegen der Kombination von Hypertonus und OSAS insbesondere beim schweren OSAS verlieren unter der Therapie ihre Bedeutung, zumindest was den Effekt von CPAP auf die sympathovagale Balance am Tage betrifft.

Insgesamt scheint neben der Herzfrequenz und der Blutdruckwerte für Tagesuntersuchungen der sympathovagalen Balance die BRS der geeignete Parameter bei OSAS Patienten. Es muss nur neben dem Alter und dem BMI auch auf die Begleiterkrankungen wie Bluthochdruck geschaut und deren Einfluss objektiviert werden. Eine Zunahme der BRS ist ja bekanntes prognostisches Kriterium für die Prognose von Hochdruckpatienten. In der Studie von Shan et al. [352] an spontan hypertensiven Ratten hatte die BRS noch vor dem systolischen Blutdruck und der HRV den größten Zusammenhang zu Endorgan-Schäden - das Herz, die Niere, die Arterien und akute kardiovaskuläre Ereignisse betreffend. Die erhöhte Sympathikus-Aktivität spielt hier eine entscheidende Rolle. Weitere Untersuchungen bei OSAS Patienten am Tage sind notwendig, um die o. g. Zusammenhänge zu beleuchten bzw. Standards in der Beurteilung der Parameter der sympathovagalen Balance zu finden.

#### **4.4.3 Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die sympathovagale Balance am Tage**

Wir untersuchten in diesem Tagesprotokoll den Einfluss der Drucksteigerung einer experimentellen druckunterstützten Atmung auf die Parameter der sympathovagalen Balance. Hierbei wurde die Steigerung des expiratorischen Druckes (EPAP) von 5 auf 10 mbar bei den vorgegebenen Atmungsfrequenzen von 12 und 15/min getestet. Auch nur diese Daten sind mit denen der Studie V vergleichbar. Die Steigerung von 0 auf 5 mbar konnte hier nicht untersucht werden, da die Patienten während der Ruheatmung spontan atmeten und nicht wie die Probanden der Studie V mit der vorgegebenen Atmungsfrequenz. Die hier erhobenen Daten werden zusammen mit den Daten der Studie V diskutiert.

### **4.5 Studie IV**

#### **4.5.1 Rekrutierung von gesunden Schläfern**

Zur Evaluierung von Unterschieden der Parameter der sympathovagalen Balance in verschiedenen Schlafstadien und für den Vergleich der Daten im Schlaf haben wir eine Gruppe gesunder Probanden erstellt. Neben einem aufwendigen ambulanten Rekrutierungsprocedere wurde zusätzlich eine PSG zum Ausschluss einer Schlafstörung durchgeführt. Gesunde Probanden in der Altersgruppe zwischen 25 und 45 ließen sich schnell rekrutieren, die der Altersgruppe 45 – 65 Jahre hingegen nur schwer.

Schließlich konnten insgesamt 47 gesunde Schläfer eingeschlossen werden. Das bedeutet, dass 72 von 192 (37.5%) Patienten, die in das Screening-Protokoll aufgenommen wurden schließlich deswegen ausgeschlossen wurden, weil sie keine gesunden Schläfer waren. 94 der 286 (32.9%) Probanden, die auf die Anzeige reagierten und 101 von 192 (52.6%), die nach dem Screening in die Voruntersuchung einstiegen, mussten wegen anderer Gründe ausgeschlossen werden [93]. Wir schlussfolgern, dass allein die Rekrutierung gesunder Schläfer sehr schwierig ist, zumindest aus freiwilligen Personen, die sich auf eine Anzeige hin melden und motiviert sind, eine Schlafuntersuchung durchzuführen. Diese gewisse Selektion macht eine Verallgemeinerung der Aussage auf die Gesamtbevölkerung nicht möglich. Die Rekrutierung war notwendig, da es heute zum einen noch keine Normwerte für gesunden Schlaf der erwachsenen Bevölkerung gibt und zum anderen keine Normwerte für die Parameter der sympathovagalen Balance HRV, BDV und BRS weder für den Schlaf noch den Tag existieren.

Die Schlafanalyse unserer Probanden betreffend zeigte sich ein normales Schlafprofil und im Mittel normale Schlafstadienanteile. Unterschiede der Schlafqualität in den beiden Altersgruppen bzw. getrennt nach Geschlecht konnten nicht nachgewiesen werden. Einzig bei den 20 Frauen zeigte sich eine signifikant längere Einschlafzeit.

#### **4.5.2 HRV, BDV und BRS im REM- und NREM-Schlaf bei Gesunden**

Für die Analyse der nächtlichen HRV, BDV und BRS konnten Daten von 39 Probanden im REM-Schlaf und 41 Probanden im NREM Schlaf erhoben werden. Bei den anderen Probanden ließen sich in einem der beiden Schlafstadien keine artefaktfreien Analyseabschnitte rekrutieren. Der Vergleich der Parameter in diesen beiden Schlafstadien ergab signifikante Unterschiede sowohl im Zeit- als auch Frequenzbereich. Die HPD war im NREM- größer als im REM-Schlaf, die Standardabweichung des mittleren und diastolischen Blutdrucks im NREM- geringer als im REM-Schlaf. Im NREM Schlaf zeigte sich zudem eine Abhängigkeit der HPD von der Schlaftiefe. Im SWS-Schlaf war sie größer als im NREM-I und II.

Die HRV betreffend ergab sich eine deutliche Abnahme der Ratio im NREM Schlaf, dabei im SWS deutlicher als im NREM-I+II-Schlaf [117]. Bedingt war dies durch die Zunahme des vagal vermittelten HF-Anteils der HRV. Es zeigten sich keine schlafstadienabhängigen Unterschiede in der BDV. Die BRS war im NREM- deutlich höher als im REM-Schlaf, insbesondere der vagal vermittelte HF-Anteil.

Die von uns erhobenen Normaldaten der HRV, BDV und BRS entsprechen den bekannten Änderungen der sympathovagalen Balance im Schlaf, der Zunahme des Parasympathikus und Abnahme des Sympathikus im NREM- im Vergleich zum REM-Schlaf [199, 205]. Dies bedeutet eine langsamere Herzfrequenz (höhere HPD), höhere HRV und höhere BRS im NREM Schlaf. Andere Autoren bestätigen diese Befunde [9, 34, 204, 237, 239, 370]. Es zeigt sich auch, dass die Zunahme des Parasympathikus im NREM Schlaf bedeutender als die Abnahme des Sympathikus zu sein scheint, denn es ändern sich ausschließlich die Parameter, die den vagalen Einfluss widerspiegeln. Zwar sinkt



auch der LF-Bereich von HRV und BRS, jedoch nicht signifikant. Warum sich keine Änderungen in der BDV zeigen bleibt unklar.

#### **4.5.3 HRV, BDV und BRS im REM- und NREM-Schlaf bei Gesunden und OSAS-Patienten**

Schließlich wurden die nächtlichen Daten der Probanden mit denen der OSAS Patienten aus Studie II verglichen. Hier zeigen sich wesentliche Unterschiede im NREM, weniger im REM Schlaf und dies deutlich für die BDV und die BRS. Die Ratio der systolischen BDV ist bei den Patienten im NREM und REM Schlaf deutlich niedriger als bei den Probanden, was für eine erhöhte BDV beim OSAS spricht. Dies berichten auch andere Autoren [36, 350], die z.B. Änderungen (Abnahme) der BRS im Schlaf bereits bei Schnarchern fanden [230]. Auch die signifikante Abnahme der BRS, bedingt durch einen deutlichen Abfall des HF- und weniger des LF-Anteils entspricht den bekannten, oben bereits ausgeführten Zusammenhängen. Im REM- zeigt sich im Unterschied zum NREM-Schlaf einzig eine Veränderung der Ratio der HRV, die bei den Patienten niedriger ist. Dies würde bedeuten, dass in diesem Schlafstadium die HRV bei den Patienten größer ist, was nicht zu erwarten war. Hier scheint der relativ hohe LF-Anteil bei den Probanden von Bedeutung, der ja vagal als auch sympathisch vermittelt wird. Offensichtlich scheint der sympathische Einfluss in diesem Schlafstadium bei Probanden größer als bei Patienten. Dies ist denkbar, zumal im REM Schlaf bei den Patienten in der Regel auch keine Atmungsstörungen auftreten. Somit wäre hier eine Art Rebound des Parasympathikus möglich, da in den anderen Schlafstadien aufgrund der Atmungsstörungen die SNA deutlich erhöht ist [369]. Ein ähnlicher Denkansatz ist für die BRS im REM Schlaf beider Gruppen möglich. Diese unterscheidet sich nicht. Am ehesten ist Ursache nicht die zu niedrige BRS der Probanden, sondern die zu hohe BRS der Patienten, die sich im NREM und REM Schlaf ja nicht unterscheidet.

Die Studie IV hat schließlich nicht nur gezeigt, dass beim OSAS eine veränderte sympathovagale Balance im Schlaf im Vergleich zu Gesunden vorliegt, sondern auch, dass der angewandte mathematische Apparat der Bestimmung der HRV, BDV und BRS valide ist. Die erhobenen Daten entsprechen denen der Literatur und auch die schlafstadienabhängigen Unterschiede bei den gesunden Schläfern widerspiegeln die bekannten Variationen der sympathovagalen Balance im gesunden Schlaf.

#### **4.6 Studie V**

Die Abhängigkeit eines Bereiches der HRV, der RSA von der Atmungsfrequenz ist bekannt [42, 79, 106, 144, 255, 309]. Pitzalis et al. [311] z.B. haben den Einfluss der Atmungsfrequenz auf das Zusammenspiel von HRV und BDV untersucht. Bei Anstieg von 6 auf 16/min nehmen die HF-Oszillationen von BDV und HRV ab. Über andere, die oben genannten Parameter beeinflussende Faktoren ist bisher weniger bekannt. Dies betrifft z.B. auch eine Änderung des intrathorakalen Druckes während druckunterstützter Atmung. Auch der kombinierte Einfluss von druckunterstützter Atmung und Atmungsfrequenz ist nicht erforscht.

Die klinische Relevanz einer solchen Fragestellung, der Untersuchung des Einflusses einer Überdruckatmung auf Parameter der sympathovagalen Balance, ergibt sich daraus, dass diese Form der „Beatmung“ heute eine Methode der Wahl in der Heimbeatmung z.B. bei Patienten mit einer SBAS oder neuromuskulären Erkrankungen darstellt. Ziel dieser Studie war es zu prüfen, ob die sympathovagale Balance durch eine experimentelle druckunterstützte Atmung, unabhängig von Änderungen der Atemfrequenz, beeinflusst wird. Dies ist von Bedeutung, da Parameter der sympathovagalen Balance wie z.B. die HRV unabhängige Risikomarker für das Herz-Kreislauf-System darstellen und als solche zur Beurteilung der Therapieeffektivität beim OSAS zur Anwendung kommen, wie im Rahmen dieser Arbeit erfolgt und oben bereits diskutiert.

Sollte es einen unabhängigen Einfluss von Überdruckatmung auf diese Parameter geben, so wären gewünschte Therapieeffekte (Beseitigung der Atemaussetzer) auf das Herz-Kreislauf-System durch diese zusätzlichen Nebeneffekte zu ergänzen bzw. zu korrigieren. Wir konnten in der Studie nachweisen, dass sowohl applizierter Überdruck als auch eine Änderung der Atemfrequenz Einfluss auf die sympathovagale Balance ausüben. Durch Druckapplikation von 5 mbar steigen sowohl bei einer Atemfrequenz von 12/min als auch 15/min Parameter der vagalen Reflexaktivität wie der  $\alpha$ -HF Index, die HF-HRV und die HPD signifikant an. Im Gegensatz dazu kam es zu einer Steigerung des mittleren und diastolischen Blutdrucks. Eine weitere Drucksteigerung von 5 auf 10 mbar hingegen ergab keine zusätzlichen Änderungen der genannten Parameter, auch nicht des Blutdrucks. Einzig der mittlere Blutdruck nahm bei Drucksteigerung von 5 auf 10 mbar bei einer Atemfrequenz von 15/min weiter zu. Die Phasenbeziehung für die HF- und LF-Komponente von systolischem Blutdruck und Herzfrequenz änderte sich nicht, was zu der Vermutung führt, dass CPAP zu keiner Instabilität des Baroreflexes führt.

Die Erhöhung des Blutdrucks unter CPAP wiederum könnte, zumindest z. T. die Abnahme der Herzfrequenz erklären. Es bleibt jedoch unklar, warum sich der Blutdruck bereits bei geringen Änderungen des Druckes ändert. Möglich ist eine reflektorische Erhöhung des Blutdruckes aufgrund einer Kohlendioxid-Retention unter Druckatmung. Es ist zudem interessant, dass die Erhöhung des Blutdruckes im Gegensatz zu einer deutlichen Minderung bei OSAS-Patienten steht [335].

Pathophysiologisch steigt bei Applikation von Überdruck (EPAP) der intrathorakale Druck und der venöse Rückstrom sinkt [59, 307]. Es sinken HZV und Blutdruck, wobei die Abnahme des Blutdruckes beim Gesunden gering ist (5–10 mmHg). Die Aktivität von Vorhofdehnungs- und Bezold-Jarisch-Reflex nimmt ab. Via Medulla oblongata wird die vagale Aktivität gemindert und die sympathische gesteigert. Konsekutiv nehmen Herzfrequenz, Schlagkraft und arterieller Blutdruck zu. Dies steigert wiederum die Aktivität der Barorezeptoren, was zu einer Aktivierung des Parasympathikus und einer Minderung des Sympathikus führt. Umgekehrt führt eine Abnahme des intrathorakalen Druckes, z.B. beim Müller-Manöver, zu einem verminderten rechtsatrialen Druck, einem Anstieg des venösen Rückstroms. Dies geht bis zu einem Druck von ca. - 4 mmHg. Danach kollabieren die großen Venen und der Zustrom zum Herzen nimmt ab [313]. Die intakte Funktion des



sein, die Aussagen über einen Effekt von CPAP nicht eindeutig zulässt. In unserer Studie haben wir den Einfluss der Atmungsfrequenz durch die Vorgabe in physiologischen Bereichen (12 bzw. 15/min) begrenzt und möglicherweise demzufolge auch eine Änderung der BRS nachweisen können. Der  $\alpha$ -HF-Index stieg signifikant an. Die Tatsache, dass sich  $\alpha$ -LF nicht änderte scheint daran zu liegen, dass sich unter CPAP der Vago- und weniger der Sympathikotonus ändert. Die Erhöhung der HF-HRV steht im Einklang mit den beschriebenen Änderungen und weist darauf hin, dass in der Tat der Baroreflex bei druckunterstützter Atmung eine entscheidende Rolle spielt und verantwortlich für die Zunahme der HPD zu sein scheint [269].

Die Mechanismen der Erhöhung der BRS können Effekte anderer Änderungen einschließen, wie z.B. die Änderung des Füllungsdrucks im linken Herzen und des transmuralen Druckgradienten [39, 248, 249] was wesentlich die Interaktion zwischen kardiopulmonalen (niedriger Druck) und arterialen Barorezeptoren (hoher Druck) beeinflusst. So kann die CPAP induzierte Deaktivierung der kardiopulmonalen Baroreflexes eine Stimulierung des arterialen Baroreflexes verursachen [66, 74]. Eine derartige kardiopulmonale Reflexdeaktivierung kann auch die Blutdrucksteigerung erklären. Wenn Überdruckatmung die Rezeptoren, die den Druck in den großen Venen und Arterien messen sollen deaktiviert, dann kann dies zu einer Erhöhung der peripheren sympathisch vermittelten Vasokonstriktion führen und zwar ohne Steigerung der Herzfrequenz. Dies deckt sich auch mit den Daten von Heindl et al. [139], die einen Anstieg der MSNA und des Blutdrucks bei Gesunden und herzinsuffizienten Patienten bei Applikation von Überdruck (5 und 10 mbar) beschreiben.

Die Steigerung des Blutdrucks schließlich aktiviert den Barorezeptor und kann reflektorisch zu einer, zumindest in unserer Studie nachgewiesenen Herzfrequenzabnahme führen. Ein Resetting des Barorezeptors mit Steigerung des Blutdrucks, ein zweiter möglicher Mechanismus der Änderung der Barorezeptorfunktion, kann hierbei jedoch nicht ausgeschlossen werden.

#### **4.6.1 Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die Herzperiodendauer**

Die HPD stieg bei druckunterstützter Atmung. Die Erhöhung des EPAP von 5 auf 10 mbar führte zu keinen weiteren Änderungen. Török et al.[394] stellten keine Änderung der HPD fest, wobei hier der oben diskutierte Einfluss des langsamen Atmens sicher eine Rolle spielt. Ähnliches wurde von Butler et al.[43] bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beschrieben. Statt einer reinen CPAP-Atmung, wie sie von Török und anderen verwendet wurde, wählten wir (aus den schon genannten Gründen) einen Bi-Level-Modus. Da sich in diesem Modus der Druck bei Inspiration und Expiration ändert, kann der Triggereffekt – vorgegebene Atemfrequenz erhöht die vagale Aktivität [268] – verstärkt worden sein. Ein gesteigerter Vagotonus, wie auch der o. g. Blutdruckanstieg kann den Anstieg der HPD erklären.

In anderen Studien wurde gezielt der Unterschied zwischen der Bi-Level- und CPAP-Beatmung in bezug auf hämodynamische Herz-Kreislauf-Parameter getestet [271, 413]. Es konnte gezeigt werden, dass BiPAP® im Gegensatz zu CPAP z.B. bei OSAS-Patienten weniger bis keine Effekte auf Parameter wie das kardiale Auswurfvolumen, den pulmonal vaskulären Widerstand oder den pulmonal

intravaskulären bzw. transmuralen Druck hat [271]. Im Vergleich Spontan- zu CPAP-Atmung zeigten sich in den Parametern AMV, Atemfrequenz, Kohlendioxid- und Sauerstoffpartialdruck und kardiales Auswurfvolumen [346] keine Unterschiede [13].

#### **4.6.2 Einfluss von druckunterstützter Atmung auf den Blutdruck**

Durch die druckunterstützte Atmung änderten sich der diastolische und mittlere Blutdruck, jedoch nicht der systolische Blutdruck. Eine Erhöhung des Druckes von EPAP 5 auf 10 mbar hatte keinen zusätzlichen Effekt. In einigen Studien zum Einfluss von Überdruckatmung auf Parameter der Hämodynamik wird berichtet, dass sich der Blutdruck nicht ändert [13, 346, 358], in anderen (Heindl et al. 2001) zeigt sich eine Erhöhung, ebenfalls des diastolischen Blutdrucks.

Der Anstieg des diastolischen Blutdruckes kann, wie bereits diskutiert, durch eine Erhöhung des peripheren Widerstandes und/oder die Änderung der Interaktion von kardiopulmonalen und arterialen Barorezeptoren, bedingt durch die Änderung des intrathorakalen Druckes und des venösen Rückstromes, erklärt werden. Ein Anstieg des peripheren Widerstandes führt zu einer Zunahme des diastolischen Blutdruckes, ein Anstieg im kardialen Auswurfvolumen würde sich eher in einer Zunahme des systolischen Wertes zeigen. Eine weitere Erklärung für die selektive Änderung nur des diastolischen Druckes mag darin liegen, dass er durch Wandspannungsänderungen in der Diastole empfindlicher auf Druckänderungen reagiert als der systolische Druck [356].

#### **4.6.3 Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die HRV**

Die Analyse der HRV erlaubt Rückschlüsse auf die sympathovagale Balance. Die HF-HRV spiegelt die vagale, die LF-HRV die sympathische als auch parasympathische Aktivität wider. Die Power wurde im Gegensatz zur Studie III hier nicht untersucht, aber zusätzlich eine Normierung der Werte von LF- und HF-HRV vorgenommen, um Einflussfaktoren zu minimieren [219].

Die HRV wurde durch die druckunterstützte Atmung nicht signifikant beeinflusst. Es zeigte sich keine Änderung der LF- bei Zunahme der HF-Komponente [82]. Diese Ergebnisse korrespondieren mit denen von Török et al. [394], die eine unveränderte RSA unter CPAP beschreiben. Sie untersuchten den LF-Bereich von HRV und BDV, die Amplitude der RSA sowie die BRS. Dennoch hinkt ein Vergleich mit dieser Studie, da unter einer Atmungsfrequenz von 6/min neben dem Vagus auch der Sympathikus in der Lage ist, Oszillationen dieser Frequenz auf die HRV weiterzuleiten, wie oben bereits diskutiert. Butler et al. [43] beschreiben bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), dass nach 15 bis 45 min Überdruckatmung Anstiege in LF, HF und Power der HRV nachweisbar sind. Andere Autoren berichten von einer Abnahme der RSA [193, 219, 388]. Diese unterschiedlichen Ergebnisse sind auf die verschiedenen Methoden und Versuchspersonen – teils Probanden, teils Patienten – zurückzuführen. Butler et al. [43] machen die Lungendehnungsrezeptoren [388] für den Anstieg der HRV [43] verantwortlich. Nach de Boer et al. [65, 219] werden Änderungen der HRV jedoch via Baroreflex generiert. Auch ist zu bedenken, dass die von den o. g. Autoren untersuchten Patienten eine Herzinsuffizienz und somit am ehesten eine erniedrigte BRS hatten, womit der

Baroreflex als Ursprung der HRV-Oszillationen wahrscheinlich vernachlässigbar ist [43, 163].

Die weitere Druckerhöhung von 5 auf 10 mbar in unserer Studie führte zu keinen weiteren Änderungen der HRV. Einfluss könnte die Tatsache haben, dass eine Drucksteigerung von 0 auf 5 nicht mit der von 5 auf 10mbar vergleichbar ist, zumal die Druckregime ohne Pause appliziert wurden. Zusammenfassend weisen die Änderungen der HRV unter EPAP auf eine erhöhte tonisch-vagale Aktivität hin.

#### **4.6.4 Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die BDV**

Die LF-Oszillationen in der Blutdruckamplitude werden wahrscheinlich durch den sympathischen Anteil des vegetativen Nervensystems und den Baroreflex vermittelt [6, 340]. Die HF-Schwingungen werden über Änderungen des venösen Rückstroms mechanisch auf den Blutdruck übertragen. Sie finden sich mehr im systolischen als im diastolischen oder mittleren Blutdrucksignal [222]. In unserer Studie änderte sich, trotz Änderung des mittleren und diastolischen Blutdrucks, die BDV durch die Applikation von Druck nicht. Torök et al.[394] hingegen haben einen Anstieg der LF-BDV und der Power beschrieben. Die HF-BDV änderte sich dabei nicht; die Amplitude der BDV stieg im Vergleich von Spontan- zu kontrollierter Atmung (AF 6/min) an und erhöhte sich bei Applikation von CPAP weiter. Aus o. g. Gründen sind diese mit den von uns gewonnenen Daten nicht vergleichbar.

#### **4.6.5 Einfluss von druckunterstützter Atmung auf die BRS**

Der  $\alpha$ -Index, die BRS, änderte sich unter EPAP im LF-Bereich nicht, im HF-Bereich stieg er an[82]. Auf die Ergebnisse von Török et al. [394] ist bereits eingegangen worden. Er beschreibt eine unveränderte BRS. Der Anstieg vom  $\alpha$ -HF-Index in unserer Studie kann auf eine erhöhte vagale Reflexaktivität des Barorezeptors deuten, bedingt durch eine Erhöhung des intrathorakalen Druckes, Stimulation der Lungendehnungsrezeptoren und der kardiopulmonalen Barorezeptoren als auch auf den Einfluss von peripheren Reflexen (z.B. Lungendehnungsrezeptoren) oder zentrale Mitinnervation [283, 288, 305]. De Boer et al.[64] beschreiben, dass ab einer Atmungsfrequenz von 0.2 Hz (12/min) die BRS fast ausschließlich vagal vermittelt wird. Der Anstieg im HF-Bereich der BRS kann auch eine nur durch gesteigerten intrathorakalen Druck veränderte Rezeptoraktivität widerspiegeln [394].

#### **4.6.6 Einfluss von Alter, BMI und Geschlecht auf HRV, BDV und BRS**

Eine Korrelation der Parameter von HRV, BDV und BRS mit dem Alter zeigte sich nur in der LF-HRV und war bei den jüngeren mehr als bei den älteren Probanden. Dieses Verhalten zeigte sich auch im  $\alpha_{LF}$ -Index. Dies könnte auf einen größeren Einfluss des Sympathikus auf die sympathovagale Balance unter den gegebenen Untersuchungsbedingungen bei jüngeren Probanden hinweisen oder eben den bekannten Einfluss des Alters auf die sympathovagale Balance, unabhängig der Untersuchungsbedingungen, widerspiegeln. Eine verminderte vagale Aktivität im Alter ist bekannt, RSA [262, 396] und BRS [389] sind erniedrigt. Normierte Parameter wie HRV- und BDV-Ratio sind, wie auch in unserer Studie, unabhängig von Alter und Geschlecht, was auch für den Blutdruck zutrifft.

Das Geschlecht hatte auf unserer Ergebnisse keinen Einfluss. Lediglich die HPD war bei den Männern signifikant höher, sowohl ohne als auch mit druckunterstützter Atmung. Es ist bekannt, dass es hormonbedingte Schwankungen der sympathovagalen Balance gibt [234] und der Vagotonus bei Frauen höher ist [80, 308]. Mit dem Alter gleichen sich diese Unterschiede wieder an [383]. Andere Autoren berichten, dass die BRS geschlechtsunabhängig ist [389]. Der BMI hatte keinen Einfluss auf die Parameter der sympathovagalen Balance, wobei dessen geringe Spannweite zu bedenken ist, die hier sicherlich Einfluss hat.

#### **4.6.7 HRV, BDV und BRS bei Druckänderung von 5 auf 10 mbar bei Gesunden und OSAS Patienten am Tage**

Retrospektiv wurde ein Vergleich der HRV, BDV und BRS bei Drucksteigerung von 5 auf 10 mbar am Tage bei Probanden und Patienten durchgeführt. Der Vergleich bleibt auf diese eine Untersuchungsbedingung beschränkt, da die Patienten im Tagetest (Studie III) keine kontrollierte Ruheatmung, sondern im Unterschied zu den Probanden, eine Spontan-Ruheatmung vor Applikation des Druckregimes durchführten.

Im Zeitbereich zeigte sich bei den Probanden keine Änderung des Blutdrucks, der Herzfrequenz bzw. deren Parameter der Variabilität bei einer Drucksteigerung von 5 auf 10 mbar. Bei den Patienten hingegen ergab sich eine Zunahme der HRV (RMSSD) sowie eine Zunahme der systolischen BDV (Standardabweichung). Sonstige Änderungen ließen sich im Zeitbereich nicht nachweisen. Dennoch scheinen die genannten Änderungen Hinweis dafür, dass im Unterschied zu gesunden Personen, nicht nur die Druckapplikation (von 0 auf 5 mbar) sondern auch die Drucksteigerung bei OSAS Patienten Änderungen der sympathovagalen Balance hervorruft. Dies zeigt sich auch im Frequenzbereich, wo es sowohl bei 12 als auch 15/min Atmungsfrequenz zu einer Zunahme der HF-HRV als auch der Power der systolischen BDV kam. Die BRS zeigt keine Änderungen bei einer Drucksteigerung von 5 auf 10 mbar, weder bei den Probanden, noch den Patienten. Dies lässt vermuten, dass nicht nur die Druckapplikation, wie bei den Probanden nachgewiesen, sondern auch die Drucksteigerung eines druckunterstützten Atmungsregimes durchaus Auswirkungen auf die sympathovagale Balance haben kann, unabhängig vom eigentlichen Therapieeffekt. Die Bedeutung für OSAS Patienten scheint, zumindest unsere Ergebnisse betreffend, nicht erheblich bzw. klinisch nicht relevant. Welche Bedeutung diese Tatsache jedoch für Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen wie Hypertonus, Herzinsuffizienz usw. hat, bleibt Gegenstand weiterer Untersuchungen in denen CPAP bei Patienten appliziert wird, die keine Atmungsstörung, sondern ausschließlich die genannten Herzkreislaufkrankungen haben [105].

Es bleibt auch zu untersuchen, welchen Einfluss eine weitere Druckerhöhung über 10 mbar und eine Atmungsfrequenz über 15/min auf die sympathovagale Balance hat. Dies gilt auch für weitere Einflussfaktoren, wie Gewöhnungseffekt, Einfluss der plötzlichen Drucksteigerung, Amplitude der Druckänderung oder Einfluss des jeweiligen Studienregimes.

## 5 Zusammenfassung

Gemeinsames Ziel der vorliegenden Studien war die Untersuchung des Herzkreislauftrisikos bei Patienten mit einem milden-moderaten und schweren obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS) mittels Parameter der sympathovagalen Balance.

Anhand z. T. neuer Auswerte- und Analyseverfahren und Anwendung nichtinvasiver kontinuierlicher Untersuchungstechniken wurden Parameter des Schlafes und des Herzkreislaufsystems objektiviert und mit denen von Gesunden verglichen. Der Einfluss vom Ausprägungsgrad des OSAS, von Alter und BMI, von arterieller Hypertonie und vom Schlafstadium sowie der Effekt einer nächtlichen Beatmungstherapie sowie experimenteller druckunterstützter Atmung am Tage auf diese Parameter wurde untersucht.

Zielparameter waren die Arousal im Schlaf (Studie I) und die Herzfrequenz (HRV)- und Blutdruckvariabilität (BDV) sowie Barorezeptorsensitivität (BRS) (Studie II-V).

Messinstrument war für die Schlafaufzeichnungen die kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) in Kombination mit einer nichtinvasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung (Portapres®) und am Tage die kardiorespiratorische Polygraphie inklusive der kontinuierlichen Blutdruckmessung. Die therapeutische Überdruckbeatmung im Schlaf erfolgte bei den Patienten mit einem OSAS. Es wurde die CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)- und Bi-Level-Beatmung angewandt. Die experimentelle druckunterstützte Atmung am Tage mit unterschiedlichen Drucken und Atmungsfrequenzen wurde bei Patienten und Gesunden durchgeführt. Bei den Patienten erfolgten die genannten Untersuchungen im Schlaf bzw. am Tage jeweils vor und nach Beginn einer CPAP-Therapie.

### Arbeitsprogramm

Studie I: Objektivierung der klinischen Beschwerden und der Mikrostruktur im Schlaf bei Patienten mit einem milden OSAS vor und nach Einleitung einer Beatmungstherapie.

Studie II: Untersuchung von HRV, BDV und BRS im Schlaf bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS mit oder ohne zusätzlich bestehende arterielle Hypertonie, jeweils vor und nach Einleitung einer Beatmungstherapie.

Studie III: Untersuchung von HRV, BDV und BRS am Tage ohne und mit experimenteller druckunterstützter Atmung bei Patienten mit einem milden-moderaten und schweren OSAS mit oder ohne zusätzlich bestehender arterieller Hypertonie, jeweils vor, unmittelbar nach und 4 Wochen nach Einleitung einer Beatmungstherapie.

Studie IV: Untersuchung von HRV, BDV und BRS im Schlaf bei schlafgesunden Probanden.

Studie V: Untersuchung von HRV, BDV und BRS am Tage bei schlafgesunden Probanden ohne und mit experimenteller druckunterstützter Atmung.



## **Untersuchungsziele**

Studie I: Analyse der respiratorischen und Bewegungs- Arousal im Schlaf bei Patienten mit einem milden OSAS vor und mit einer Beatmungstherapie und Untersuchung des Zusammenhanges zwischen der Mikrostruktur des Schlafes und den mittels Fragebogen und Tagestests objektivierten klinischen Beschwerden.

Studie II: Analyse von Parametern im Zeit- und Frequenzbereich der HRV, BDV und BRS im Schlaf bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS in Intervallen ohne Atmungsstörungen. Untersuchung des Einflusses des Schlafstadiums, einer begleitenden arteriellen Hypertonie und des Therapieeffektes auf die genannten Parameter.

Studie III: Analyse von Parametern im Zeit- und Frequenzbereich der HRV, BDV und BRS am Tage bei OSAS Patienten. Untersuchung des Einflusses vom Ausprägungsgrad des OSAS, einer begleitenden arteriellen Hypertonie und des Therapieeffektes auf die genannten Parameter. Untersuchung des Einflusses von experimenteller druckunterstützter Atmung auf die genannten Parameter in Abhängigkeit vom applizierten Druck und der Atmungsfrequenz.

Studie IV: Analyse von Parametern im Zeit- und Frequenzbereich der HRV, BDV und BRS im Schlaf bei gesunden Probanden unter Berücksichtigung des Schlafstadiums. Vergleich mit OSAS Patienten.

Studie V: Analyse von Parametern im Zeit- und Frequenzbereich der HRV, BDV und BRS am Tage bei gesunden Probanden. Untersuchung des Einflusses von experimenteller druckunterstützter Atmung auf die genannten Parameter in Abhängigkeit vom applizierten Druck und der Atmungsfrequenz.

## **Ergebnisse**

*Studie I:* Die Überdruckbeatmung bei Patienten mit einem milden OSAS führt zu einer Änderung der Mikrostruktur des Schlafes. Die Makrostruktur ändert sich nicht. Die respiratorischen Arousal nehmen, bei Konstanz der Bewegungsarousal, ab. Es zeigt sich eine Korrelation zwischen der Änderung der Anzahl der Hypopnoen unter der Therapie und der Verbesserung der klinischen Symptomatik am Tage, objektiviert durch den Multiplen Schlaflatenz-Test.

*Studie II:* Die Überdruckbeatmung führt bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS zu einer Zunahme der BRS, vornehmlich im HF-Bereich und zu einer Abnahme der Herzfrequenz im Schlaf. Diese beiden Effekte zeigten sich im NREM ausgeprägter als im REM-Schlaf und waren in der Gesamtgruppe der Patienten und nur bei den Hypertonikern signifikant, bei normotonen OSAS Patienten nicht nachweisbar. Der Blutdruck im Schlaf änderte sich nicht. Die HRV nahm unter der Therapie eher ab und die BDV zu. Dieser Effekt war unabhängig vom Schlafstadium, aber bei den hypertonen deutlicher ausgeprägt als bei normotonen OSAS Patienten.

*Studie III:* Die Überdruckbeatmung führt bei OSAS Patienten am Tage zu einer signifikanten Zunahme der BRS und der HF-Power der HRV. Dieser Effekt ist nur nach dem 2. CPAP Tag nachweisbar, nicht mehr nach 4 Wochen Anwendung der Therapie. Die BDV ändert sich nicht. Die beschriebenen Änderungen sind abhängig vom Schweregrad des OSAS und dem Bestehen einer

arteriellen Hypertonie. Nur bei hypertonen Patienten mit einem schweren OSAS sind die oben beschriebenen Änderungen der HRV und BRS am Tage nachweisbar. Bei diesen Patienten sind vor Therapie die HRV im HF-Bereich und die BRS im Vergleich zu Patienten mit einem milden-moderaten OSAS ohne Hypertonie signifikant geringer. Bei experimenteller druckunterstützter Atmung am Tage zeigt sich keine Änderung der BRS. Nachweisbar sind eine Erhöhung der HRV im Zeit- und Frequenz (HF)-Bereich sowie eine Erhöhung der BDV im Zeit- und Frequenzbereich.

*Studie IV:* Bei gesunden Schläfern zeigt sich eine signifikante Abnahme der Variabilität der Herzfrequenz (Abnahme der Herzfrequenz, Zunahme der Ratio-HRV, Abnahme der HF-HRV) im REM im Vergleich zum NREM Schlaf. Die Blutdruckvariabilität (SD) nimmt im REM-Schlaf zu und die Barorezeptorsensitivität (HF-Bereich) ab.

Der Vergleich der Daten mit denen von Patienten mit einem milden-moderaten OSAS (Studie II) zeigt signifikante Unterschiede der BRS im NREM Schlaf, die bei den Patienten verringert ist. Die BDV ist in beiden Schlafstadien bei Patienten größer (geringere Ratio) und die HRV zeigt eine niedrigere LF-Power bei den Patienten mit verminderter Ratio, jedoch ist dieser Befund bezogen auf die Schlafstadien nicht einheitlich.

*Studie V:* Experimentelle druckunterstützte Atmung mit einem EPAP (expiratory positive airway pressure) von 5 mbar bei gesunden Probanden am Tage führt zu einer Abnahme der Herzfrequenz und Zunahme des mittleren und diastolischen Blutdrucks. Die HF-Power von HRV und BRS nimmt zu. Die BDV ändert sich nicht. Eine weitere Drucksteigerung auf 10 mbar führt, ähnlich wie bei den Patienten, zu keinen zusätzlichen Änderungen von HRV, BDV und BRS. Die Phasenbeziehung zwischen Herzfrequenz- und Blutdruckänderungen ändert sich unter Druckapplikation nicht.

### **Schlussfolgerungen**

*Studie I:* Patienten mit einem milden-moderaten OSAS haben ein erhöhtes nächtliches Herzkreislaufisiko, objektiviert durch die signifikant hohe Anzahl an (respiratorisch bedingten) Arousal. Arousal stören den Schlaf und sind mit meist deutlichen Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen sowie einer Zunahme des Sympathikotonus assoziiert. Die klinische Relevanz der respiratorischen Arousal zeigt sich unter einer CPAP-Therapie. Die Arousal nehmen deutlich ab und obwohl keine zusätzlichen Änderungen der Schlafstruktur nachweisbar sind, bessert sich die klinische Symptomatik, objektiviert durch den MSLT.

Die Notwendigkeit einer Beatmungstherapie von Patienten mit einem milden OSAS lässt sich ableiten.

*Studie II & IV:* Patienten mit einem milden-moderaten OSAS haben ein erhöhtes Herzkreislaufisiko im Schlaf, objektiviert durch Unterschiede der sympathovagalen Balance bei Patienten und gesunden Personen. Beim OSAS ist die BRS im NREM Schlaf deutlich vermindert und die BDV in beiden Schlafstadien, REM und NREM, erhöht. Diese Befunde lassen vermuten, dass bei Patienten mit einem milden-moderaten OSAS eine sympathovagale Dysbalance mit Zunahme des Sympathiko- und

Abnahme des Parasympathikotonus im Schlaf besteht. Es wurden vergleichbare Intervalle normaler Atmung im Schlaf bei Patienten und Probanden untersucht und dennoch deutliche Unterschiede nachgewiesen. Das OSAS führt demnach auch in Phasen mit Normalatmung zu nachweisbaren Änderungen der sympathovagalen Balance im Schlaf. Die Prävalenz der Unterschiede im NREM Schlaf scheint mit dem Auftreten von Atmungsaussetzern vornehmlich in diesem Schlafstadium in Verbindung zu stehen. Die HRV zeigt keine Unterschiede zwischen Probanden und Patienten.

Eine effektive Therapie des OSAS führt bei den Patienten zu einer Abnahme der nächtlichen Herzfrequenz und Zunahme der BRS. In Übereinstimmung mit dem Probandenvergleich zeigt sich dieser Effekt vornehmlich im NREM-Schlaf. Berücksichtigt man zusätzlich den arteriellen Hypertonus in der Anamnese der OSAS-Patienten, so sind die beschriebenen Änderungen nur bei den hypertonen, nicht bei den normotonen OSAS Patienten nachweisbar. Dies lässt darauf schließen, dass Patienten mit einem milden-moderaten OSAS hinsichtlich des Herzkreislauftrisikos genau dann von einer Therapie profitieren, wenn es von einer arteriellen Hypertonie begleitet ist. Es muss darauf hingewiesen werden, dass hier Kurzeffekte innerhalb der zweiten Therapienacht beschrieben werden. Es ist bemerkenswert, dass bereits in dieser 2.Nacht signifikante Änderungen der sympathovagalen Balance nachweisbar sind. Wir wissen nicht, wie sich dieser Effekt im Langzeitverlauf verhält und welchen Effekt die Überdruckatmung an sich auf die untersuchten Parameter hat. Letzterer Zusammenhang wird in Studie V untersucht und der Langzeiteffekt am Tage in Studie III. Warum die BDV zu- und die HRV eher abnimmt, bleibt unklar. Hier scheint der Einfluss der Atmung auf HRV und BDV eine entscheidende Rolle zu spielen.

Der nächtliche Blutdruck änderte sich unter der CPAP-Therapie nicht, was dem derzeitigen Kenntnisstand von Blutdruckänderungen unter OSAS-Therapie entspricht, zumal wir keine Blutdruckunterschiede zwischen Patienten und Probanden weder im REM noch NREM Schlaf nachweisen konnten.

*Studie III:* Auch am Tage, objektiviert in einer standardisierten Messung von HRV, BDV und BRS in Ruhe und bei Spontanatmung zeigen sich Änderungen der sympathovagalen Balance nach Einleitung einer Beatmungstherapie. Diese sind jedoch nur bei Patienten mit einem schweren OSAS und begleitender arterieller Hypertonie nachweisbar. Bei diesen Patienten sind die HRV im HF-Bereich und die BRS vor Therapie geringer und die HRV-Ratio vermehrt ausgeprägt als bei normotonen Patienten bzw. Patienten mit einem milden-moderaten OSAS. Dies lässt auf einen verringerten Vagotonus am Tage schließen, der abhängig vom Ausprägungsgrad des OSAS und dem Vorhandensein eines Hypertonus ist. Unter einer nächtlichen Beatmungstherapie lässt sich ein Effekt der Änderung der sympathovagalen Balance und damit hinsichtlich des Herzkreislauftrisikos genau bei den Patienten nachweisen, bei denen vor Therapie eine Dysbalance besteht. Es kommt zu einer Zunahme des Vagotonus, objektiviert durch die Zunahme der HF-HRV und der BRS bei hypertonen Patienten mit einem schweren OSAS. Warum dieser Effekt nach 4 Wochen Anwendung der Beatmungs-Therapie nicht mehr nachweisbar ist, bleibt offen, zumal sich der Blutdruck am Tage nicht

änderte. Möglicherweise liegt nach der 2. Therapienacht, ähnlich dem REM-Rebound in den ersten Therapienächten, ein Rebound des Vagotonus am Tage vor. Die BDV am Tage ändert sich bei keiner der untersuchten Patientengruppen unter der Therapie, was darauf schließen lässt, dass Änderungen im Blutdruck und dessen Variabilität am Tage bei den untersuchten OSAS Patienten weder nach der 2. noch 30. Therapienacht auftreten.

Die experimentelle druckunterstützte Atmung am Tage, insbesondere die Drucksteigerung von EPAP 5 auf 10 mbar verursacht keine Änderung der BRS. Die HF-HRV steigt, ebenso die BDV. Diese uneinheitlichen Befunde lassen keinen Schluss hinsichtlich einer Änderung der sympathovagalen Balance zu, zumal die Ausgangswerte an sich ja z. T. pathologisch verändert sind.

*Studie V:* Ob die Atmung mit bzw. gegen einen Überdruck aber auch ohne bestehende nächtliche Atmungsstörungen Einfluss auf die sympathovagale Balance hat, haben wir bei gesunden Personen am Tage getestet. Der Nachweis konnte erbracht werden. Die Erhöhung des Blutdrucks bei experimenteller druckunterstützter Atmung, möglicherweise aufgrund einer CO<sub>2</sub>-Retention, könnte eine reflektorisch bedingte Abnahme der Herzfrequenz erklären. Weitere mögliche Pathomechanismen für die Blutdruckerhöhung sind der Einfluss des Baroreflex, z.B. über eine CPAP induzierte kardiopulmonale Reflexdeaktivierung, was sich u. a. in der Änderung der HF-HRV widerspiegelt. Auch ein Resetting des Barorezeptors mit Steigerung des Blutdrucks kann nicht ausgeschlossen werden. Im Frequenzbereich zeigen sich keine Änderungen der BDV. Die HRV im HF-Bereich und die BRS im HF- und LF-Bereich nehmen zu. Letzteres könnte auf eine Zunahme des Vagotonus deuten, steht dann aber im Widerspruch zur Blutdruckerhöhung. Eine weitere Drucksteigerung auf 10 mbar hat keinen zusätzlichen Effekt auf die sympathovagale Balance. Der Effekt einer Überdruckatmung auf die Parameter der sympathovagalen Balance bei gesunden Probanden lässt darauf schließen, dass deren Anwendung bei OSAS-Patienten mit zusätzlich erhöhtem Herzkreislaufisiko, z.B. einer KHK, Herzinsuffizienz oder Rhythmusstörungen aus pathophysiologischer Sicht eher noch mit Vorsicht zu erfolgen hat, da sich Nebeneffekte auf die sympathovagale Balance zeigen, die jedoch noch weiterer Klärung bedürfen.

Es sind z. T. deutliche Effekte der Beatmungstherapie auf die sympathovagale Balance bei Patienten mit einem milden-moderaten Schlafapnoe Syndrom nachweisbar, die darauf hinweisen, dass bereits bei einer milden-moderaten Ausprägung der Erkrankung ein Herzkreislaufisiko vorliegt. Dieses kann effektiv und kurzfristig mit einer Beatmungstherapie vermindert werden. Einfluss auf diese Effekte haben das Alter, das Ausmaß der Schlafapnoe, das Schlafstadium, die Begleiterkrankungen, insbesondere der hier untersuchte arterielle Hypertonus und der Zeitpunkt der Messung der sympathovagalen Balance. Die Messung im Schlaf ist praktikabel und scheint aussagefähiger und klinische relevanter zu sein.

## Literatur

1. Adamson, P. B.; Vanoli, E.; Ba, Lin; Hull, S. und Ori, J. W. (1993): Autonomic Expression During Sleep Stages in Normal Persons, *Circulation* (Band 88), Nr. 4, Seite I-115.
2. Adelman, H. G. (1999): Design of a PC-based system for time-domain and spectral analysis of heart rate variability., *Comput.Biomed.Res.* (Band 32), Nr. 1, Part 2, Seite 77-92.
3. Airaksinen, K. E.; Tahvanainen, K. U.; Kuusela, T. A.; Huikuri, H. V.; Niemela, M. J.; Karjalainen, P. und Eckberg, D. L. (1997): Cross spectral analysis in assessment of baroreflex gain in patients with coronary artery disease., *Ann Noninvasive Electrocardiol.* (Band 2), Nr. 3, Seite 229-235.
4. Akashiba, T.; Kurashina, K.; Minemura, H.; Yamamoto, H. und Horie, T. (1995): Daytime hypertension and the effects of short-term nasal continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome, *Intern.Med.* (Band 34), Nr. 6, Seite 528-532. URL: PM:7549136
5. Akselrod, S.; Gordon, D.; Madwed, J. B.; Snidman, N. C.; Shannon, D. C. und Cohen, R. J. (1985): Hemodynamic regulation: investigation by spectral analysis., *Am.J.Physiol.* (Band 249), Nr. 4 Pt 2, Seite H867-H875.
6. Akselrod, S.; Gordon, D.; Ubel, F. A.; Shannon, D. C.; Berger, A. C. und Cohen, R. J. (1981): Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control., *Science* (Band 213), Nr. 4504, Seite 220-222.
7. Ali, N. J.; Davies, R. J.; Fleetham, J. A. und Stradling, J. R. (1992): The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea, *Chest* (Band 101), Nr. 6, Seite 1526-1532. URL: PM:1600769
8. American Academy of Sleep Medicine (1999): Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Task Force Report, *Sleep* (Band 22), Nr. 5, Seite 667-689.
9. American Sleep Disorders Association (1992): EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association, *Sleep* (Band 15), Nr. 2, Seite 173-184. URL: PM:11032543
10. American Sleep Disorders Association (1995): Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances., *Sleep* (Band 18), Nr. 6, Seite 511-513.
11. Andreas, S.; Schulz, R.; Haro, W.; Werner, G. S. und Kreuzer, H. (1995): [Sleep-related breathing disorders in patients with coronary heart disease], *Dtsch.Med.Wochenschr.* (Band 120), Nr. 45, Seite 1533-1537.
12. ASDA Task Force Report (1998):
13. Askitopoulou, H.; Sykes, M. K. und Young, C. (1978): Cardiorespiratory effects of increased airway pressure during controlled and spontaneous breathing after cardiac surgery., *Br.J.Anaesth.* (Band 50), Nr. 12, Seite 1203-1209.
14. Barnes, M.; Houston, D.; Worsnop, C. J.; Neill, A. M.; Mykytyn, I. J.; Kay, A.; Trinder, J.; Saunders, N. A.; Douglas, McEvoy R. und Pierce, R. J. (2002): A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 165), Nr. 6, Seite 773-780. URL: PM:11897643
15. Baselli, G.; Cerutti, S.; Civardi, S.; Liberati, D.; Lombardi, F.; Malliani, A. und Pagani, M. (1986): Spectral and cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variability signals., *Comput.Biomed.Res.* (Band 19), Nr. 6, Seite 520-534.
16. Baselli, G.; Cerutti, S.; Livraghi, M.; Meneghini, C.; Pagani, M. und Rimoldi, O. (1988): Causal relationship between heart rate and arterial blood pressure variability signals, *Med.Biol.Eng Comput.* (Band 26), Nr. 4, Seite 374-378 URL: PM:3255844
17. Berger, R. D.; Saul, J. P. und Cohen, R. J. (1989): Transfer function analysis of autonomic regulation. I. Canine atrial rate response., *Am.J.Physiol.* (Band 256), Nr. 1 Pt 2, Seite H142-H152.
18. Bernardi, L.; Gabutti, A.; Porta, C. und Spicuzza, L. (2001): Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity, *J.Hypertens.* (Band 19), Nr. 12, Seite 2221-2229. URL: PM:11725167

19. Bernardi, L.; Hayoz, D.; Wenzel, R.; Passino, C.; Calciati, A.; Weber, R. und Noll, G. (1997): Synchronous and baroreceptor-sensitive oscillations in skin microcirculation: evidence for central autonomic control, *Am.J.Physiol* (Band 273), Nr. 4 Pt 2, Seite H1867-H1878. URL: PM:9362255
20. Bernardi, L.; Leuzzi, S.; Radaelli, A.; Passino, C.; Johnston, J. A. und Sleight, P. (1994): Low-frequency spontaneous fluctuations of R-R interval and blood pressure in conscious humans: a baroreceptor or central phenomenon?, *Clin.Sci.(Colch.)* (Band 87), Nr. 6, Seite 649-654.
21. Bernardi, L.; Porta, C.; Gabutti, A.; Spicuzza, L. und Sleight, P. (2001): Modulatory effects of respiration, *Auton.Neurosci.* (Band 90), Nr. 1-2, Seite 47 –56. URL: PM:11485292
22. Bernardi, L.; Porta, C.; Spicuzza, L.; Bellwon, J.; Spadacini, G.; Frey, A. W.; Yeung, L. Y.; Sanderson, J. E.; Pedretti, R. und Tamarin, R. (2002): Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure, *Circulation* (Band 105), Nr. 2, Seite 143-145. URL: PM:11790690
23. Bernardi, L.; Wdowczyk-Szulc, J.; Valenti, C.; Castoldi, S. ; Passino, C.; Spadacini, G. und Sleight, P. (2000): Effects of controlled breathing, mental activity and mental stress with or without verbalization on heart rate variability., *J.Am.Coll.Cardiol.* (Band 35), Nr. 6, Seite 1462-1469.
24. Berry, R. B. und Gleeson, K. (1997): Respiratory arousal from sleep: mechanisms and significance., *Sleep.* (Band 20), Nr. 8, Seite 654-675.
25. Bettermann, H. und Van, Leeuwen P. (1998): Evidence of phase transitions in heart period dynamics., *Biol.Cybern.* (Band 78), Nr. 1, Seite 63-70.
26. Bilge, A. R.; Lacroix, A.; Gerard, P.; Kulbertus, H. E.; Poirrer, P. und Pierard, L. A. (1996): Autonomic effects of short term nasal continuous positive airway pressure therapy in sleep apnea syndrome, *Circulation* (Band 94), Nr. 8, Suppl.I, Seite 2159.
27. Bixler, E. O.; Vgontzas, A. N.; Lin, H. M.; Ten Have, T.; Rein, J.; Vela-Bueno, A. und Kales, A. (2001): Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender, *Am J Respir.Crit Care Med* (Band 163), Nr. 3 Pt 1, Seite 608-613. URL: PM:11254512
28. Bixler, E. O.; Vgontzas, A. N.; Ten Have, T.; Tyson, K. und Kales, A. (1998): Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity, *Am J Respir.Crit Care Med* (Band 157), Nr. 1, Seite 144-148. URL: PM:9445292
29. Blaber, A. P.; Bondar, R. L. und Freeman, R. (1996): Coarse graining spectral analysis of HR and BP variability in patients with autonomic failure., *Am.J.Physiol.* (Band 271), Nr. 4 Pt 2, Seite H1555-H1564.
30. Blaber, A. P. und Hughson, R. L. (1996): Cardiorespiratory interactions during fixed-pace resistive breathing, *J.Appl.Physiol* (Band 80), Nr. 5, Seite 1618-1626. URL: PM:8727548
31. Bloom, J. W.; Kaltenborn, W. T. und Quan, S. F. (1988): Risk factors in a general population for snoring. Importance of cigarette smoking and obesity., *Chest* (Band 93), Nr. 4, Seite 678-683.
32. Bloomfield, D. M.; Zweibel, S.; Bigger, J. T., Jr. und Steinman, R. C. (1998): R-R variability detects increases in vagal modulation with phenylephrine infusion, *Am.J.Physiol* (Band 274), Nr. 5 Pt 2, Seite H1761-H1766. URL: PM:9612388
33. Boland, L. L.; Shahar, E.; Iber, C.; Knopman, D. S.; Kuo, T. F. und Nieto, F. J. (2002): Measures of cognitive function in persons with varying degrees of sleep- disordered breathing: the Sleep Heart Health Study, *J.Sleep Res* (Band 11), Nr. 3, Seite 265-272. URL: PM:12220323
34. Bonnet, M. H. und Arand, D. L. (1997): Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (Band 102), Nr. 5 , Seite 390-396.
35. Bonsignore, M. R.; Parati, G. ; Insalaco, G.; Marrone, O.; Castiglioni, P.; Romano, S.; Di Rienzo, M.; Mancia, G. und Bonsignore, G. (2002): Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 166), Nr. 3, Seite 279-286. URL: PM:12153958
36. Bonsignore, M. R.; Romano, S. ; Marrone, O.; Chiodi, M. und Bonsignore, G. (1997): Different heart rate patterns in obstructive apneas during NREM sleep, *Sleep* (Band 20), Nr. 12, Seite 1167-1174. URL: PM:9493928

37. Bonsignore, M. R.; Romano, S.; Marrone, O. und Insalaco, G. (1995): Respiratory sinus arrhythmia during obstructive sleep apnoeas in humans, *J.Sleep Res.* (Band 4), Nr. S1, Seite 68-70. URL: PM:10607177
38. Bootsma, M.; Swenne, C. A.; Van, Bolhuis HH; Chang, P. C.; Cats, V. M. und Brusckhe, A. V. (1994): Heart rate and heart rate variability as indexes of sympathovagal balance., *Am.J.Physiol.* (Band 266), Nr. 4 Pt 2, Seite H1565-H1571.
39. Bradley, T. D.; Holloway, R. M.; McLaughlin, P. R.; Ross, B. L.; Walters, J. und Liu, P. P. (1992): Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure, *Am.Rev.Respir.Dis.* (Band 145), Nr. 2 Pt 1, Seite 377-382. URL: PM:1736745
40. Bristow, J. D.; Honour, A. J.; Pickering, T. G. und Sleight, P. (1969): Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects, *Cardiovasc.Res.* (Band 3), Nr. 4, Seite 476-485. URL: PM:4311777
41. Brooks, D.; Horner, R. L.; Floras, J. S.; Kozar, L. F.; Render, Teixeira CL und Phillipson, E. A. (1999): Baroreflex control of heart rate in a canine model of obstructive sleep apnea., *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* (Band 159), Nr. 4 Pt 1, Seite 1293-1297.
42. Brown, T. E.; Beightol, L. A.; Koh, J. und Eckberg, D. L. (1993): Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored., *J.Appl.Physiol.* (Band 75), Nr. 5, Seite 2310-2317.
43. Butler, G. C.; Naughton, M. T.; Rahman, M. A.; Bradley, T. D. und Floras, J. S. (1995): Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in congestive heart failure, *J.Am.Coll.Cardiol.* (Band 25), Nr. 3, Seite 672-679. URL: PM:7860912
44. Carlson, J. T.; Hedner, J.; Elam, M.; Ejnell, H.; Sellgren, J. und Wallin, B. G. (1993): Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea, *Chest* (Band 103), Nr. 6, Seite 1763-1768. URL: PM:8404098
45. Carlson, J. T.; Hedner, J. A.; Sellgren, J.; Elam, M. und Wallin, B. G. (1996): Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 154), Nr. 5, Seite 1490-1496. URL: PM:8912770
46. Carlson, J. T.; Rangemark, C. und Hedner, J. A. (1996): Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea, *J.Hypertens.* (Band 14), Nr. 5, Seite 577-584. URL: PM:8762200
47. Casadei, B.; Moon, J.; Johnston, J.; Caiazza, A. und Sleight, P. (1996): Is respiratory sinus arrhythmia a good index of cardiac vagal tone in exercise?, *J.Appl.Physiol.* (Band 81), Nr. 2, Seite 556-564.
48. Caskadon, M. A.; Dement, W. C.; Mitler, M. W.; Roth, T.; Westbrook, P. B. und Keenan, S. ASDA Committee (1985): Guidelines for the multiple sleep latency test (MSLT): A standard measure of sleepiness., *Sleep* (Band 9), Seite 519-524.
49. Chan, H. S.; Chiu, H. F.; Tse, L. K. und Woo, K. S. (1991): Obstructive sleep apnea presenting with nocturnal angina, heart failure, and near-miss sudden death, *Chest* (Band 99), Nr. 4, Seite 1023-1025.
50. Chugh, D. K.; Weaver, T. E. und Dinges, D. F. (1996): Neurobehavioral consequences of arousals, *Sleep* (Band 19), Nr. 10 Suppl, Seite S198-S201.
51. Cirignotta, F.; D'Alessandro, R.; Partinen, M.; Zucconi, M.; Cristina, E.; Gerardi, R.; Cacciatore, F. M. und Lugaresi, E. (1989): Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apnoeas among 30-69-year-old men in Bologna, Italy., *Acta Neurol Scand.* (Band 79), Nr. 5, Seite 366-372.
52. Coats, A. J. (2001): Exercise and heart failure, *Cardiol.Clin.* (Band 19), Nr. 3, Seite 517-524, xii-xiii. URL: PM:11570121
53. Coccagna, G.; Mantovani, M.; Brignani, F.; Manzini, A. und Lugaresi, E. (1971): Laboratory note. Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (Band 31), Nr. 3, Seite 277-281. URL: PM:4105876
54. Colt, H. G.; Haas, H. und Rich, G. B. (1991): Hypoxemia vs. sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea, *Chest* (Band 100), Nr. 6, Seite 1542-1548.
55. Conway, J.; Boon, N.; Jones, J. V. und Sleight, P. (1983): Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal, *Hypertension* (Band 5), Nr. 5, Seite 746-748.

56. Cooke, W. H.; Cox, J. F.; Diedrich, A. M.; Taylor, J. A.; Beightol, L. A.; Ames, J. E.; Hoag, J. B.; Seidel, H. und Eckberg, D. L. (1998): Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms., *Am.J.Physiol.* (Band 274), Nr. 2 Pt 2, Seite H709-H718.
57. Cooper, H. E.; Clutton-Brock, T. H. und Parkes, M. J. (2000): Sinus arrhythmia persists at eupneic frequencies during breath-holding, *J Physiol* (Band 523.P, Seite 291 P.
58. Cottin, F.; Papelier, Y. und Escourrou, P. (1999): Effects of exercise load and breathing frequency on heart rate and blood pressure variability during dynamic exercise., *Int.J.Sports Med.* (Band 20), Nr. 4, Seite 232-238.
59. Cournand, A.; Motley, H. L. und Ichards, D. W. Jr. (1948): Physiological studies of the effect of intermittent positive-pressure breathing on cardiac output in man, *Am J Physiol* (Band 152), Seite 162-174.
60. Davies, L. C.; Francis, D.; Jurak, P.; Kara, I.; Piepoli, M. und Coats, A. J. (1999): Reproducibility of methods for assessing baroreflex sensitivity in normal controls and in patients with chronic heart failure., *Clin Sci (Lond)* (Band 97), Nr. 4, Seite 515-522.
61. Davies, R. J.; Belt, P. J.; Roberts, S. J.; Ali, N. J. und Stradling, J. R. (1993): Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans , *J Appl.Physiol* (Band 74), Nr. 3, Seite 1123-1130.
62. Davy, K. P.; Tanaka, H.; Andros, E. A.; Gerber, J. G. und Seals, D. R. (1998): Influence of age on arterial baroreflex inhibition of sympathetic nerve activity in healthy adult humans, *Am.J.Physiol* (Band 275), Nr. 5 Pt 2, Seite H1768-H1772. URL: PM:9815084
63. de Boer R. W.; Karemaker, J. M. und Strackee, J. (1985): Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach., *Med.Biol.Eng.Comput.* (Band 23), Nr. 4, Seite 352-358.
64. de Boer, R. W.; Karemaker, J. M. und Strackee, J. (1985): Relationships between short-term blood-pressure fluctuations and heart-rate variability in resting subjects. I: A spectral analysis approach., *Med.Biol.Eng.Comput.* (Band 23), Nr. 4, Seite 352-358.
65. de Boer, R. W.; Karemaker, J. M. und Strackee, J. (1987): Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: a beat-to-beat model., *Am.J.Physiol.* (Band 253), Nr. 3 Pt 2, Seite H680-H689.
66. Desai, T. H.; Collins, J. C.; Snell, M. und Mosqueda-Garcia, R. (1997): Modeling of arterial and cardiopulmonary baroreflex control of heart rate, *Am.J.Physiol* (Band 272), Nr. 5 Pt 2, Seite H2343-H2352. URL: PM:9176304
67. Dimsdale, J. E.; Loreda, J. S. und Profant, J. (2000): Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure : a placebo trial. , *Hypertension* (Band 35), Nr. 1 Pt 1, Seite 144-147.
68. Dingli, K.; Fietze, I.; Assimakopoulos, T.; Quispe-Bravo, S.; Witt, C. und Douglas, N. J. (2002): Arousability in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients, *Eur.Respir.J.* (Band 20), Nr. 3, Seite 733-740. URL: PM:12358354
69. Drinnan, M. J.; Murray, A.; White, J. E.; Smithson, A. J.; Gibson, G. J. und Griffiths, C. J. (1996): Evaluation of activity-based techniques to identify transient arousal in respiratory sleep disorders, *J Sleep Res* (Band 5), Nr. 3, Seite 173-180.
70. Duran, Cantolla J.; Esnaola, Sukia S.; Rubio, Aramendi R. und Egea, Santaolalla C. (1994): [Validity of a portable recording system (MESAM IV) for the diagnosis of sleep apnea syndrome], *Arch.Bronconeumol.* (Band 30), Nr. 7, Seite 331-338.
71. Dyken, M. E.; Somers, V. K.; Yamada, T.; Ren, Z. Y. und Zimmerman, M. B. (1996): Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea, *Stroke* (Band 27), Nr. 3 , Seite 401-407. URL: PM:8610303
72. Eckberg, D. L. (1976): Temporal response patterns of the human sinus node to brief carotid baroreceptor stimuli., *J.Physiol.(Lond.)* (Band 258), Nr. 3, Seite 769-782.
73. Eckberg, D. L. (1997): Sympathovagal balance: a critical appraisal, *Circulation* (Band 96), Nr. 9, Seite 3224-3232. URL: PM:9386196
74. Eckberg, D. L.; Kifle, Y. T. und Roberts, V. L. (1980): Phase relationship between normal human respiration and baroreflex responsiveness., *J.Physiol.(Lond.)* (Band 304), Seite 489-502.
75. Eckberg, D. L. und Sleight, P. (1992): *Human baroreflexes in health and disease*, 43. Auflage, Seite 79-119, Oxford University Press, Oxford.



76. Eckert, S. und Horstkotte, D. (2002): Comparison of Portapres non-invasive blood pressure measurement in the finger with intra-aortic pressure measurement during incremental bicycle exercise, *Blood Press.Monit.* (Band 7), Nr. 3, Seite 179-183.
77. Eckoldt, K. (1984): Verfahren und Ergebnisse der quantitativen automatischen Analyse der Herzfrequenz und deren Spontanvariabilität., *Dtsch Gesundh-Wesen* (Band 39), Seite 856-863.
78. Ehlenz, K. (1995): Regulation of blood volume-implications for cardiovascular pathophysiology in sleep apnoea , *J Sleep Res* (Band 4), Nr. S1, Seite 30-3. URL: PM:10607169
79. Elghozi, J. L.; Laude, D. und Girard, A. (1991): Effects of respiration on blood pressure and heart rate variability in humans, *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* (Band 18), Nr. 11, Seite 735-742. URL: PM:1782721
80. Elsenbruch, S.; Harnish, M. J. und Orr, W. C. (1999): Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females., *Sleep.* (Band 22), Nr. 8, Seite 1067-1071.
81. Endres, S. (2002): Einfluß einer Überdruckbeatmung auf die autonome Balance bei Gesunden, *Med. Fakultät Charité der Humboldt-Universität Berlin.*
82. Endres, S.; Glos M.; Romberg, D.; Donath, F.; Maurer, A.; Diefenbach, K.; Witt, C. und Fietze, I. (2001): Effects of CPAP ventilation on heart rate and blood pressure variability in normal subjects., *Am J Respir Crit Care Med* (Band 163), Nr. 5, Seite A630.
83. Engleman, H. M. (2002): When does 'mild' obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome merit continuous positive airway pressure treatment?, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 165), Nr. 6, Seite 743-745. URL: PM:11897636
84. Engleman, H. M.; Martin, S. E.; Deary, I. J. und Douglas, N. J. (1997): Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome, *Thorax* (Band 52), Nr. 2, Seite 114-119.
85. Engleman, H. M.; Martin, S. E.; Kingshott, R. N.; Mackay, T. W.; Deary, I. J. und Douglas, N. J. (1998): Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome, *Thorax* (Band 53), Nr. 5, Seite 341-345. URL: PM:9708223
86. Escourrou, P.; Tessier, O.; Bureau, A.; Nedelcoux, H. und Bourgin, P. (1995): Non-invasive measurement of haemodynamics during sleep apnoea, *J Sleep Res* (Band 4), Nr. S1, Seite 78-82.
87. Esnaola, S.; Duran, J.; Infante-Rivard, C.; Rubio, R. und Fernandez, A. (1996): Diagnostic accuracy of a portable recording device (MESAM IV) in suspected obstructive sleep apnoea, *Eur Respir J* (Band 9), Nr. 12, Seite 2597-2605.
88. Esperer, H. D. (1992): Die Herzfrequenzvariabilität, ein neuer Parameter für die nichtinvasive Risikostratifizierung nach Myokardinfarkt und arrhythmogener Synkope., *Herzschr.Elektrophys.* (Band 3 Seite 1-16.
89. European Society of Cardiology und North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996): Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology [see comments] , *Circulation* (Band 93), Nr. 5, Seite 1043-1065.
90. Faccenda, J. F.; Mackay, T. W.; Boon, N. A. und Douglas, N. J. (2001): Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 163), Nr. 2, Seite 344-348. URL: PM:11179104
91. Fauvel, J. P.; Cerutti, C.; Quelin, P.; Laville, M.; Gustin, M. P.; Paultre, C. Z. und Ducher, M. (2000): Mental stress-induced increase in blood pressure is not related to baroreflex sensitivity in middle-aged healthy men., *Hypertension* (Band 35), Nr. 4, Seite 887-891.
92. Feng, D. L. und Tofler, G. H. (1995): Diurnal physiologic processes and circadian variation of acute myocardial infarction, *J.Cardiovasc.Risk* (Band 2), Nr. 6, Seite 494-498.
93. Fietze, I. und Diefenbach, K. (2002): Healthy sleepers are rare: problems and success rates in establishing a control group for sleep studies., *Neuropsychopharmacology* (Band <http://www.acnp.org/citations/Npp100802402>).

94. Fietze, I.; Quispe-Bravo, S.; Hansch, T.; Rottig, J.; Baumann, G. und Witt, C. (1997): Arousals and sleep stages in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: Changes under nCPAP treatment, *J.Sleep Res.* (Band 6), Nr. 2, Seite 128-133.
95. Fietze, I.; Quispe-Bravo, S.; Schiller, W.; Rottig, J.; Penzel, T.; Baumann, G. und Witt, C. (1999): Respiratory arousals in mild obstructive sleep apnea syndrome, *Sleep* (Band 22), Nr. 5, Seite 583-589.
96. Fietze, I.; Romberg, D.; Glos, M.; Rottig, J. und Witt, C. (2000): Nocturnal heart rate and blood pressure variability in patients with sleep apnea before and after nCPAP, *Am.J Respir.Crit.Care Med.* (Band 161), Nr. 4 Suppl., Seite A863.
97. Fietze, I.; Romberg, D.; Knobe, M.; Glos, M.; Rottig, J.; Quispe-Bravo, S.; Theres, H. und Witt, C. (1999): Heart rate and blood pressure variability in OSAS patients before and after nCPAP therapy, *Eur Respir J* (Band 14), Nr. Suppl. 30, Seite 356s.
98. Fietze, I.; Rottig, J.; Quispe-Bravo, S.; Riedel, F.; Witte, J.; Baumann, G. und Witt, C. (2000): Sleep apnea syndrome in patients with cardiac pacemaker, *Respiration* (Band 67), Nr. 3, Seite 268-271.
99. Fietze, I.; Warmuth, R.; Witt, C. und Baumann, G. (1995): Sleep structure in heavy snorers before and after CPAP treatment. *Sleep Research 1995;24A:p300.*, *Sleep Research* (Band 24A) Seite 300.
100. Fischer, J.; Mayer, G.; Peter, J. H.; Riemann, D. und Sittler, H. (2001): Leitlinie "S2" der DGSM. Nicht-erholsamer Schlaf. (Band Suppl. 3), Blackwell Verlag, Berlin-Wien.
101. Flemons, W. W. (2002): Clinical practice. Obstructive sleep apnea., *N Engl J Med* (Band 347), Nr. 7, Seite 498-504.
102. Fletcher, E. C.; Miller, J.; Schaaf, J. W. und Fletcher, J. G. (1987): Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension, *Sleep* (Band 10), Nr. 1, Seite 35-44. URL: PM:3563246
103. Floras, J. S. (2001): Arterial baroreceptor and cardiopulmonary reflex control of sympathetic outflow in human heart failure, *Ann.N.Y.Acad.Sci.* (Band 940, Seite 500-513. URL: PM:11458705
104. Franco, P.; Szliwowski, H.; Dramaix, M. und Kahn, A. (1999): Decreased autonomic responses to obstructive sleep events in future victims of sudden infant death syndrome, *Pediatr.Res.* (Band 46), Nr. 1, Seite 33-39. URL: PM:10400131
105. Frazier, S. K.; Moser, D. K. und Stone, K. S. (2001): Heart rate variability and hemodynamic alterations in canines with normal cardiac function during exposure to pressure support, continuous positive airway pressure, and a combination of pressure support and continuous positive airway pressure, *Biol.Res.Nurs.* (Band 2), Nr. 3, Seite 167-174. URL: PM:11547538
106. Fredericq, L. (1882)
107. Furlan, R.; Guzzetti, S.; Crivellaro, W.; Dassi, S.; Tinelli, M.; Baselli, G.; Cerutti, S.; Lombardi, F.; Pagani, M. und Malliani, A. (1990): Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects, *Circulation* (Band 81), Nr. 2, Seite 537-547. URL: PM:2297860
108. Furlan, R.; Porta, A.; Costa, F.; Tank, J.; Baker, L.; Schiavi, R.; Robertson, D.; Malliani, A. und Mosqueda-Garcia, R. (2000): Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus., *Circulation* (Band 101), Nr. 8, Seite 886-892.
109. Gannedahl, P. E.; Edner, M. und Ljungqvist, O. H. (1996): Computerized vectorcardiography for improved perioperative cardiac monitoring in vascular surgery., *J.Am.Coll.Surg.* (Band 182), Nr. 6, Seite 530-536.
110. Garcia-Gonzalez, M. A.; Vazquez-Seisdedos, C. und Pallas-Areny, R. (2000): Variations in breathing patterns increase low frequency contents in HRV spectra., *Physiol.Meas.* (Band 21), Nr. 3, Seite 417-423.
111. Gerritsen, J.; Dekker, J. M. ; TenVoorde, B. J.; Kostense, P. J.; Heine, R. J.; Bouter, L. M.; Heethaar, R. M. und Stehouwer, C. D. (2001): Impaired Autonomic Function Is Associated With Increased Mortality, Especially in Subjects With Diabetes, Hypertension, or a History of Cardiovascular Disease: The Hoorn Study., *Diabetes Care* (Band 24), Nr. 10, Seite 1793-1798.

112. Gerritsen, J.; TenVoorde, B. J.; Dekker, J. M.; Kostense, P. J.; Bouter, L. M. und Heethaar, R. M. (2000): Baroreflex sensitivity in the elderly: influence of age, breathing and spectral methods, *Clin Sci (Lond)* (Band 99), Nr. 5, Seite 371-381. URL: PM:11052917
113. Gislason, T.; Benediktsdottir, B.; Bjornsson, J. K.; Kjartansson, G.; Kjeld, M. und Kristbjarnarson, H. (1993): Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women., *Chest* (Band 103), Nr. 4, Seite 1147-1151.
114. Gislason, T.; Janson, C. und masson, K. (1995): Epidemiological aspects of snoring and hypertension., *J.Sleep.Res.* (Band 4), Nr. S1, Seite 145-149.
115. Glos, M.; Endres, S.; Romberg, D.; Enke-Melzer, K.; Witt, C. und Fietze, I. (2001): Analyse der Phasenbeziehung zwischen Herzfrequenz und Blutdruck bei Gesunden, *Somnologie* (Band 5), Nr. Suppl.2, Seite 20.
116. Glos, M.; Romberg, D.; Fietze, I.; Röttig, J.; Knobe, M. und Witt, C. (1999): Analysis of Heart rate and Blood Pressure Variability During Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea., *Comput.Cardiol.Proceedings of the IEEE CinC 99*, Seite 603-606.
117. Glos, M.; Romberg, D.; Hartung, J; Witt, C und Fietze, I. (2002): Analysis of breathing and heart rate variability during sleep in healthy subjects, *Eur Respir J* (Band 20), Nr. Suppl. 38, Seite 408s.
118. Glos, M.; Romberg, D.; Leuthold, T.; Theres, H.; Witt, C. und Fietze, I. (2000): Zeitvariante Spektralanalyse von Herzfrequenz- und Blutdruckvariabilität in Abhängigkeit vom Atmungsmuster., *Biomed Tech* (Band 45), Nr. Ergänzungsband 2, Seite 209-214.
119. Goldberger, J. J. (1999): Sympathovagal balance: how should we measure it?, *Am.J.Physiol* (Band 276), Nr. 4 Pt 2, Seite H1273-H1280. URL: PM:10199852
120. Goso, Y.; Asanoi, H.; Ishise, H.; Kameyama, T.; Hirai, T.; Nozawa, T.; Takashima, S.; Umeno, K. und Inoue, H. (2001): Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure, *Circulation* (Band 104), Nr. 4, Seite 418-423. URL: PM:11468203
121. Gottlieb, D. J.; Yao, Q.; Redline, S.; Ali, T. und Mahowald, M. W. (2000): Does snoring predict sleepiness independently of apnea and hypopnea frequency?, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 162), Nr. 4 Pt 1, Seite 1512-1517. URL: PM:11029370
122. Grassi, G.; Cattaneo, B. M.; Seravalle, G.; Lanfranchi, A. und Mancina, G. (1998): Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension., *Hypertension* (Band 31), Nr. 1, Seite 68-72.
123. Grassi, G.; Seravalle, G.; Cattaneo, B. M.; Bolla, G. B.; Lanfranchi, A.; Colombo, M.; Giannattasio, C.; Brunani, A.; Cavagnini, F. und Mancina, G. (1995): Sympathetic activation in obese normotensive subjects, *Hypertension* (Band 25), Nr. 4 Pt 1, Seite 560-563. URL: PM:7721398
124. Grimm, W.; Koehler, U.; Fus, E.; Hoffmann, J.; Menz, V.; Funck, R.; Peter, J. H. und Maisch, B. (2000): Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy, *Am.J Cardiol* (Band 86), Nr. 6, Seite 688-92, A9. URL: PM:10980227
125. Grote, L.; Ploch, T.; Heitmann, J.; Knaack, L.; Penzel, T. und Peter, J. H. (1999): Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 160), Nr. 6, Seite 1875-1882. URL: PM:10588600
126. Grunstein, R. R.; Hedner, J. und Grote, L. (2001): Treatment options for sleep apnoea, *Drugs* (Band 61), Nr. 2, Seite 237-251. URL: PM:11270940
127. Guilleminault, C. (1978): Advances in the pathology of sleep., *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (Band 34), Nr. Suppl., Seite 67-70.
128. Guilleminault, C.; Connolly, S.; Winkle, R.; Melvin, K. und Tilkian, A. (1984): Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique, *Lancet* (Band 1), Nr. 8369, Seite 126-131. URL: PM:6140442
129. Guilleminault, C.; Connolly, S. J. und Winkle, R. A. (1983): Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome, *Am.J.Cardiol.* (Band 52), Nr. 5, Seite 490-494. URL: PM:6193700

130. Guilleminault, C. und Stoohs, R. (1995): Arousal, increased respiratory efforts, blood pressure and obstructive sleep apnoea, *J Sleep Res* (Band 4), Nr. S1, Seite 117-124.
131. Guzzetti, S.; Piccaluga, E.; Casati, R.; Cerutti, S.; Lombardi, F.; Pagani, M. und Malliani, A. (1988): Sympathetic predominance in essential hypertension: a study employing spectral analysis of heart rate variability, *J.Hypertens.* (Band 6), Nr. 9, Seite 711-717. URL: PM:3183374
132. Hagerman, I.; Berglund, M.; Lorin, M.; Nowak, J. und Sylven, C. (1996): Chaos-related deterministic regulation of heart rate variability in time- and frequency domains: effects of autonomic blockade and exercise, *Cardiovasc.Res.* (Band 31), Nr. 3, Seite 410-418. URL: PM:8681328
133. Hanly, P.; Sasson, Z.; Zuberi, N. und Alderson, M. (1992): Ventricular function in snorers and patients with obstructive sleep apnea, *Chest* (Band 102), Nr. 1, Seite 100-105. URL: PM:1623736
134. Harrington, F.; Murray, A. und Ford, G. A. (2000): Relationship of baroreflex sensitivity and blood pressure in an older population, *J.Hypertens.* (Band 18), Nr. 11, Seite 1629-1633. URL: PM:11081776
135. Hayakawa, T.; Fujita, O.; Ishida, K.; Usami, T.; Sugiura, S.; Kayukawa, Y.; Terashima, M.; Ohta, T. und Okada, T. (2002): Evaluating mental fatigue in patients with obstructive sleep apnea syndrome by the Maastricht Questionnaire, *Psychiatry Clin Neurosci.* (Band 56), Nr. 3, Seite 313-314.
136. He, J.; Kryger, M. H.; Zorick, F. J.; Conway, W. und Roth, T. (1988): Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients, *Chest* (Band 94), Nr. 1, Seite 9-14. URL: PM:3289839
137. Hedner, J. (1995): Daytime waking autonomic function and vascular control in OSA, *J.Sleep Res.* (Band 4), Nr. S1, Seite 171-175. URL: PM:10607196
138. Hedner, J.; Ejnell, H.; Sellgren, J.; Hedner, T. und Wallin, G. (1988): Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension?, *J.Hypertens.Suppl* (Band 6), Nr. 4, Seite S529-S531. URL: PM:3241251
139. Heindl, S.; Dodt, C.; Krahwinkel, M.; Hasenfuss, G. und Andreas, S. (2001): Short term effect of continuous positive airway pressure on muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure, *Heart* (Band 85), Nr. 2, Seite 185-190.
140. Heindl, S.; Lehnert, M.; Criece, C. P.; Hasenfuss, G. und Andreas, S. (2001): Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure, *Am J Respir Crit Care Med.* (Band 164), Nr. 4, Seite 597-601.
141. Heistad, D. D.; Abboud, F. M.; Mark, A. L. und Schmid, P. G. (1974): Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes. Modulation of the chemoreceptor reflex by changes in baroreceptor activity, *J.Clin.Invest* (Band 53), Nr. 5, Seite 1226-1236. URL: PM:4825222
142. Hick, C. (1995): *Physiologie*, 1.Auflage, Jungjohann Verlag
143. Hilz, M. J.; Stemper, B. und Neundorfer, B. (2000): [Physiology and methods for studying the baroreceptor reflex], *Fortschr.Neurol.Psychiatr.* (Band 68), Nr. 1, Seite 37-47.
144. Hirsch, J. A. und Bishop, B. (1981): Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate., *Am.J.Physiol.* (Band 241), Nr. 4, Seite H620-H629.
145. Hla, K. M.; Young, T. B.; Bidwell, T.; Palta, M.; Skatrud, J. B. und Dempsey, J. (1994): Sleep apnea and hypertension. A population-based study, *Ann.Intern.Med.* (Band 120), Nr. 5, Seite 382-388. URL: PM:8304655
146. Hoffstein, V.; Mateika, S. und Hanly, P. (1995): Snoring and arousals: a retrospective analysis, *Sleep* (Band 18), Nr. 10, Seite 866-872. URL: PM:8746393
147. Holm, S. (1979): A simple sequentially rejective multiple test procedure, *Scandinavian Journal of Statistics* (Band 6), Nr. 65, Seite 70.
148. Hon, E. H. und Lee, S. T. (1965): Electronic evaluation of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations, *Am J Obstet Gynecol* (Band 87), Seite 814-826.
149. Horner, R. L.; Brooks, D.; Kozar, L. F.; Gan, K. und Phillipson, E. A. (1995): Respiratory-related heart rate variability persists during central apnea in dogs: mechanisms and implications, *J Appl.Physiol* (Band 78), Nr. 6, Seite 2003-2013.

150. Houle, M. S. und Billman, G. E. (1999): Low-frequency component of the heart rate variability spectrum: a poor marker of sympathetic activity, *Am.J.Physiol* (Band 276), Nr. 1 Pt 2, Seite H215-H223. URL: PM:9887035
151. Hughson, R. L.; Maillet, A.; Gharib, C.; Fortrat, J. O.; Yamamoto, Y.; Pavy-Letraon, A.; Riviere, D. und Guell, A. (1994): Reduced spontaneous baroreflex response slope during lower body negative pressure after 28 days of head-down bed rest, *J.Appl.Physiol* (Band 77), Nr. 1, Seite 69-77. URL: PM:7961277
152. Hughson, R. L.; Quintin, L.; Annat, G.; Yamamoto, Y. und Gharib, C. (1993): Spontaneous baroreflex by sequence and power spectral methods in humans., *Clin.Physiol.* (Band 13), Nr. 6, Seite 663-676.
153. Iellamo, F.; Legramante, J. M.; Massaro, M.; Raimondi, G. und Galante, A. (2000): Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: A randomized, controlled study, *Circulation* (Band 102), Nr. 21, Seite 2588-2592. URL: PM:11085961
154. Imholz, B. P.; Wieling, W.; Langewouters, G. J. und van Montfrans, G. A. (1991): Continuous finger arterial pressure: utility in the cardiovascular laboratory, *Clin Auton.Res* (Band 1), Nr. 1, Seite 43-53.
155. Issa, F. G. und Sullivan, C. E. (1986): The immediate effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on sleep pattern in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* (Band 63), Nr. 1, Seite 10-17.
156. Javaheri, S. (1996): Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact, and treatment, *Sleep* (Band 19), Nr. 10 Suppl, Seite S229-S231. URL: PM:9085518
157. Javaheri, S. (2000): Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure, *Circulation* (Band 101), Nr. 4, Seite 392-397. URL: PM:10653830
158. Jennum, P.; Hein, H. O.; Suadicani, P. und Gyntelberg, F. (1995): Risk of ischemic heart disease in self-reported snorers. A prospective study of 2,937 men aged 54 to 74 years: the Copenhagen Male Study, *Chest* (Band 108), Nr. 1, Seite 138-142. URL: PM:7606948
159. Jennum, P.; Schultz-Larsen, K.; Davidsen, M. und Christensen, N. J. (1994): Snoring and risk of stroke and ischaemic heart disease in a 70 year old population. A 6-year follow-up study, *Int.J Epidemiol.* (Band 23), Nr. 6, Seite 1159-1164. URL: PM:7721517
160. Jennum, P.; Wildschiodtz, G. ; Christensen, N. J. und Schwartz, T. (1989): Blood pressure, catecholamines, and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP) treatment, *Am.J.Hypertens.* (Band 2), Nr. 11 Pt 1, Seite 847-852. URL: PM:2686712
161. Johns, M. W. (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale, *Sleep* (Band 14), Nr. 6, Seite 540-545. URL: PM:1798888
162. Kales, A.; Bixler, E. O.; Cadieux, R. J.; Schneck, D. W.; Shaw, L. C., III; Locke, T. W.; Vela-Bueno, A. und Soldatos, C. R. (1984): Sleep apnoea in a hypertensive population, *Lancet* (Band 2), Nr. 8410, Seite 1005-1008. URL: PM:6149395
163. Kardos, A.; Rudas, L.; Torok, T. und Gingl, Z. (1995): Continuous positive airway pressure increases blood pressure variability [letter; comment], *J.Am.Coll.Cardiol.* (Band 26), Nr. 7, Seite 1756-1757.
164. Kardos, A.; Watterich, G.; Casadei, B. und Rudas, L. (2002): Baroreflex sensitivity: population values, *Acta Cardiol* (Band 57), Nr. 1, Seite 41-42.
165. Kardos, A.; Watterich, G.; de Menezes, R.; Csanady, M.; Casadei, B. und Rudas, L. (2001): Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population, *Hypertension* (Band 37), Nr. 3, Seite 911-916.
166. Kario, K.; Motai, K.; Mitsuhashi, T.; Suzuki, T.; Nakagawa, Y.; Ikeda, U.; Matsuo, T.; Nakayama, T. und Shimada, K. (1997): Autonomic nervous system dysfunction in elderly hypertensive patients with abnormal diurnal blood pressure variation: relation to silent cerebrovascular disease., *Hypertension* (Band 30), Nr. 6, Seite 1504-1510.
167. Kaufmann, M. P.; Iwamoto, G. A.; Ashton, J. H. und Cassidy, S. S. (1982): Responses to inflation of vagal afferents with endings in the lung dogs, *Circ.Res.* (Band 51), Seite 525-531.

168. Kellner, C.; Kirchheiner, T. und Ruhle, K. H. (1993): [Continuous noninvasive blood pressure measurement in obstructive sleep apnea syndrome without and with CPAP therapy], *Pneumologie* (Band 47 Suppl 1), Seite 178- 180. URL: PM:8497475
169. Keyl, C.; Lemberger, P.; Pfeifer, M.; Hochmuth, K. und Geisler, P. (1997): Heart rate variability in patients with daytime sleepiness suspected of having sleep apnoea syndrome: a receiver-operating characteristic analysis., *Clin.Sci.(Colch.)* (Band 92), Nr. 4 , Seite 335-343.
170. Keyl, C.; Lemberger, P.; Rodig, G.; Dambacher, M. und Frey, A. W. (1996): Changes in cardiac autonomic control during nocturnal repetitive oxygen desaturation episodes in patients with coronary artery disease, *J.Cardiovasc.Risk* (Band 3), Nr. 2, Seite 221-227. URL: PM:8836867
171. Khoo, M. C.; Belozeroff, V.; Berry, R. B. und Sassoon, C. S. (2001): Cardiac Autonomic Control in Obstructive Sleep Apnea. Effects of long- term cpap therapy, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 164), Nr. 5, Seite 807-812. URL: PM:11549537
172. Khoo, M. C.; Kim, T. S. und Berry, R. B. (1999): Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea, *Sleep* (Band 22), Nr. 4, Seite 443-451. URL: PM:10389220
173. Kirby, D. A. und Verrier, R. L. (1989): Differential effects of sleep stage on coronary hemodynamic function, *Am.J.Physiol* (Band 256), Nr. 5 Pt 2, Seite H1378-H1383. URL: PM:2719135
174. Kleiger, R. E.; Miller, J. P.; Bigger, J. T., Jr. und Moss, A. J. (1987): Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction, *Am.J.Cardiol.* (Band 59), Nr. 4, Seite 256-262. URL: PM:3812275
175. Koehler, U.; Becker, H. F.; Grimm, W.; Heitmann, J.; Peter, J. H. und Schafer, H. (2000): Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea, *Am Heart J* (Band 139), Nr. 1 Pt 1, Seite 142-148.
176. Kohler, U.; Bredenbrocker, D. ; Fus, E.; Janicki, J.; Heitmann, J.; Schafer, H.; Stammnitz, A. und Peter, J. H. (1998): [Cardiac arrhythmias in sleep apnea. Increased cardiovascular risk caused by nocturnal arrhythmia?], *Fortschr.Med.* (Band 116), Nr. 16, Seite 28-31. URL: PM:9674333
177. Kollai, M.; Jokkel, G.; Bonyhay, I.; Tomcsanyi, J. und Naszlady, A. (1994): Relation between baroreflex sensitivity and cardiac vagal tone in humans, *Am.J.Physiol* (Band 266), Nr. 1 Pt 2, Seite H21-H27. URL: PM:8304501
178. Koskenvuo, M.; Kaprio, J.; Partinen, M.; Langinvainio, H.; Sarna, S. und Heikkila, K (1985): Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris., *Lancet* (Band 1), Nr. 8434, Seite 893-896.
179. Kribbs, N. B.; Gesty, J. E. und Dinges, D. F. (1994): Investigation and management of daytime sleepiness in sleep apnea., *Saunders, N. A. und Sullivan, C. E., Sleep and breathing*, Seite 575-604, Marcel Dekker, New York.
180. Kuo, T. B.; Lin, T.; Yang, C. C.; Li, C. L.; Chen, C. F. und Chou, P. (1999): Effect of aging on gender differences in neural control of heart rate, *Am.J.Physiol* (Band 277), Nr. 6 Pt 2, Seite H2233-H2239. URL: PM:10600841
181. Kushida, C. A.; Sherrill, C. M.; Hong, S. C.; Palombini, L.; Hyde, P. und Dement, W. C. (2001): Cervical positioning for reduction of sleep-disordered breathing in mild-to-moderate OSAS, *Sleep Breath.* (Band 5), Nr. 2, Seite 71-78.
182. La Rovere, M. T. (2000): Baroreflex sensitivity as a new marker for risk stratification, *Z.Kardiol.* (Band 89 Suppl 3), Seite 44-50.
183. La Rovere, M. T.; Bersano, C.; Gnemmi, M.; Specchia, G. und Schwartz, P. J. (2002): Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction, *Circulation* (Band 106), Nr. 8, Seite 945-949. URL: PM:12186798
184. La Rovere, M. T.; Bigger, J. T., Jr.; Marcus, F. I.; Mortara, A. und Schwartz, P. J. (1998): Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators, *Lancet* (Band 351), Nr. 9101, Seite 478-484. URL: PM:9482439
185. La Rovere, M. T.; Mortara, A. und Schwartz, P. J. (1995): Baroreflex sensitivity, *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* (Band 6), Nr. 9, Seite 761-774. URL: PM:8556196

186. La Rovere, M. T.; Specchia, G.; Mortara, A. und Schwartz, P. J. (1988): Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study, *Circulation* (Band 78), Nr. 4, Seite 816-824. URL: PM:3168190
187. La, Rovere M. T. und Schwartz, P. J. (1997): Baroreflex sensitivity as a cardiac and arrhythmia mortality risk stratifier., *Pacing.Clin.Electrophysiol.* (Band 20), Nr. 10 Pt 2, Seite 2602-2613.
188. Laitinen, T.; Hartikainen, J.; Niskanen, L.; Geelen, G. und Lansimies, E. (1999): Sympathovagal balance is major determinant of short-term blood pressure variability in healthy subjects, *Am.J.Physiol* (Band 276), Nr. 4 Pt 2, Seite H1245-H1252. URL: PM:10199849
189. Laitinen, T.; Hartikainen, J.; Vanninen, E.; Niskanen, L.; Geelen, G. und Lansimies, E. (1998): Age and gender dependency of baroreflex sensitivity in healthy subjects, *J.Appl.Physiol* (Band 84), Nr. 2, Seite 576-583. URL: PM:9475868
190. Lambertz, M. und Langhorst, P. (1998): Simultaneous changes of rhythmic organization in brainstem neurons, respiration, cardiovascular system and EEG between 0.05 Hz and 0.5 Hz, *J Auton.Nerv.Syst* (Band 68), Nr. 1-2, Seite 58-77.
191. Langewouters, G. J.; Settels, J. J.; Roelandt, R. und Wesseling, K. H. (1998): Why use Finapres or Portapres rather than intra-arterial or intermittent non-invasive techniques of blood pressure measurement?, *J Med Eng Technol.* (Band 22), Nr. 1, Seite 37-42.
192. Langhorst, P.; Stroh-Werz, M.; Dittmar, K. und Camerer, H. (1975): Facultative coupling of reticular neuronal activity with peripheral cardiovascular and central cortical rhythms, *Brain Res* (Band 87), Nr. 2-3, Seite 407-418.
193. Larsen, P. D.; Trent, E. L. und Galletly, D. C. (1999): Cardioventilatory coupling: effects of IPPV., *Br.J.Anaesth.* (Band 82), Nr. 4, Seite 546-550.
194. Laude, D.; Goldman, M.; Escourrou, P. und Elghozi, J. L. (1993): Effect of breathing pattern on blood pressure and heart rate oscillations in humans., *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.* (Band 20), Nr. 10, Seite 619-626.
195. Laude, D.; Weise, F.; Girard, A. und Elghozi, J. L. (1995): Spectral analysis of systolic blood pressure and heart rate oscillations related to respiration., *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol.* (Band 22), Nr. 5, Seite 352-357.
196. Lavie, P.; Herer, P. und Hoffstein, V. (2000): Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study., *BMJ* (Band 320), Nr. 7233, Seite 479-482. URL: PM:10678860
197. Lavie, P.; Herer, P.; Peled, R.; Berger, I.; Yoffe, N.; Zomer, J. und Rubin, A. H. (1995): Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors, *Sleep* (Band 18), Nr. 3, Seite 149-157. URL: PM:7610310
198. Leroy, M.; Van, Surell C.; Pilliere, R.; Hagenmuller, M. P.; Aegerter, P.; Raffestin, B. und Foucher, A. (1996): Short-term variability of blood pressure during sleep in snorers with or without apnea., *Hypertension* (Band 28), Nr. 6, Seite 937-943.
199. Leung, R. S. und Bradley, T. D. (2001): Sleep apnea and cardiovascular disease, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 164), Nr. 12, Seite 2147-2165. URL: PM:11751180
200. Levinson, P. D. und Millman, R. P. (1991): Causes and consequences of blood pressure alterations in obstructive sleep apnea, *Arch.Intern Med* (Band 151), Nr. 3, Seite 455-462.
201. Levy, M. N. und Schwarz, P. J. (1994): *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications. Baroreflexes in Health and Disease.*, Futura Publishing Co. Inc., Armonk
202. Lindberg, E.; Janson, C.; Svardsudd, K.; Gislason, T.; Hetta, J. und Boman, G. (1998): Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study, *Thorax* (Band 53), Nr. 8, Seite 631-637. URL: PM:9828847
203. Lipkin, D. P. (1999): Sleep-disordered breathing in chronic stable heart failure., *Lancet* (Band 354), Nr. 9178, Seite 531-532.
204. Litscher, G.; Schwarz, G. und Pfurtscheller, G. (1993): Computer-based analysis of continuous non-invasive blood pressure and heart rate variability-methodology and normal values during wakefulness and sleep, *Biomed Tech* (Band 38), Nr. 4, Seite 62-67. URL: PM:8507804

205. Lombardi, F. und Parati, G. (2000): An update on: cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects, *Cardiovasc.Res.* (Band 45), Nr. 1, Seite 200-211.
206. Lombardi, F.; Porta, A.; Marzegalli, M.; Favale, S.; Santini, M.; Vincenti, A. und De, Rosa A. (2000): Heart rate variability patterns before ventricular tachycardia onset in patients with an implantable cardioverter defibrillator. Participating Investigators of ICD-HRV Italian Study Group., *Am.J.Cardiol.* (Band 86), Nr. 9, Seite 959-963.
207. Lombardi, F.; Sandrone, G.; Pernpruner, S.; Sala, R.; Garimoldi, M.; Cerutti, S.; Baselli, G.; Pagani, M. und Malliani, A. (1987): Heart rate variability as an index of sympathovagal interaction after acute myocardial infarction, *Am.J.Cardiol.* (Band 60), Nr. 16, Seite 1239-1245. URL: PM:3687775
208. Lovett, E. G. und Myklebust, J. B. (1997): Approximate minimum bias multichannel spectral estimation for heart rate variability, *Ann Biomed.Eng* (Band 25), Nr. 3, Seite 509-520.
209. Löllgen, H (1999)
210. Lucini, D.; Pagani, M.; Mela, G. S. und Malliani, A. (1994): Sympathetic restraint of baroreflex control of heart period in normotensive and hypertensive subjects, *Clin.Sci.(Lond)* (Band 86), Nr. 5, Seite 547-556. URL: PM:8033508
211. Lucini, D.; Porta, A.; Milani, O.; Baselli, G. und Pagani, M. (2000): Assessment of arterial and cardiopulmonary baroreflex gains from simultaneous recordings of spontaneous cardiovascular and respiratory variability., *J.Hypertens.* (Band 18), Nr. 3, Seite 281-286.
212. Lugaresi, E.; Cirignotta, F. ; Coccagna, G. und Piana, C. (1980): Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances., *Sleep* (Band 3), Nr. 3-4, Seite 221-224.
213. Lugaresi, E.; Mondini, S.; Zucconi, M.; Montagna, P. und Cirignotta, F (1983): Staging of heavy snorers' disease. A proposal., *Bull Eur Physiopathol Respir.* (Band 19), Nr. 6, Seite 590-594.
214. Mac William, J. A. (1923): Blood pressure and heart rate action in sleep and dreams: the relation to haemorrhage, angina and sudden death, *Br Med J*, Seite 1196-1200.
215. Malhotra, A. und White, D. P. (2002): Obstructive sleep apnoea, *Lancet* (Band 360), Nr. 9328, Seite 237-245. URL: PM:12133673
216. Malik, M. und Camm, A. J. (1994): Heart rate variability and clinical cardiology., *Br.Heart J.* (Band 71), Nr. 1, Seite 3-6.
217. Malliani, A.; Lombardi, F. und Pagani, M. (1994): Power spectrum analysis of heart rate variability: a tool to explore neural regulatory mechanisms., *Br.Heart J.* (Band 71), Nr. 1, Seite 1-2.
218. Malliani, A.; Lombardi, F.; Pagani, M. und Cerutti, S. (1990): The neural regulation of circulation explored in the frequency domain., *J.Auton.Nerv.Syst.* (Band 30 Suppl), Seite S103-S108.
219. Malliani, A.; Lombardi, F.; Pagani, M. und Cerutti, S. (1994): Power spectral analysis of cardiovascular variability in patients at risk for sudden cardiac death., *J.Cardiovasc.Electrophysiol.* (Band 5), Nr. 3, Seite 274-286.
220. Malliani, A.; Pagani, M.; Furlan, R.; Guzzetti, S.; Lucini, D.; Montano, N.; Cerutti, S. und Mela, G. S. (1997): Individual recognition by heart rate variability of two different autonomic profiles related to posture., *Circulation* (Band 96), Nr. 12, Seite 4143-4145.
221. Malliani, A.; Pagani, M.; Lombardi, F. und Cerutti, S. (1991): Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain., *Circulation* (Band 84), Nr. 2, Seite 482-492.
222. Malliani, A.; Pagani, M.; Lombardi, F.; Furlan, R.; Guzzetti, S. und Cerutti, S. (1991): Spectral analysis to assess increased sympathetic tone in arterial hypertension., *Hypertension* (Band 17), Nr. 4 Suppl, Seite III36-III42.
223. Malpas, S. C. und Purdie, G. L. (1990): Circadian variation of heart rate variability., *Cardiovasc.Res.* (Band 24), Nr. 3, Seite 210-213.
224. Mancina, G. (1990): Blood pressure variability: mechanisms and clinical significance, *J.Cardiovasc.Pharmacol.* (Band 16), Nr. Suppl 6, Seite S1-S6. URL: PM:1707108
225. Mancina, G.; Baccelli, G.; Adams, D. B. und Zanchetti, A. (1971): Vasomotor regulation during sleep in the cat, *Am.J.Physiol* (Band 220), Nr. 4, Seite 1086-1093. URL: PM:5551135



226. Mancia, G.; Ferrari, A.; Gregorini, L.; Parati, G.; Pomidossi, G.; Bertinieri, G.; Grassi, G.; Di Rienzo M.; Pedotti, A. und Zanchetti, A. (1983): Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings., *Circ.Res.* (Band 53), Nr. 1, Seite 96-104.
227. Mancia, G.; Ferrari, A.; Gregorini, L.; Parati, G.; Pomidossi, G.; Bertinieri, G.; Grassi, G. und Zanchetti, A. (1980): Blood pressure variability in man: its relation to high blood pressure, age and baroreflex sensitivity., *Clin.Sci.* (Band 59 Suppl 6), Seite 401s-404s.
228. Mancia, G.; Parati, G.; Castiglioni, P. und Di, Rienzo M. (1999): Effect of sinoaortic denervation on frequency-domain estimates of baroreflex sensitivity in conscious cats., *Am.J.Physiol.* (Band 276), Nr. 6 Pt 2, Seite H1987-H1993.
229. Martin, S. E.; Engleman, H. M.; Kingshott, R. N. und Douglas, N. J. (1997): Microarousals in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome, *J Sleep Res* (Band 6), Nr. 4, Seite 276-280.
230. Mateika, J. H.; Kavey, N. B. und Mitru, G. (1999): Spontaneous baroreflex analysis in non-apneic snoring individuals during NREM sleep, *Sleep* (Band 22), Nr. 4, Seite 461-468.
231. Mathur, R. und Douglas, N. J. (1995): Frequency of EEG arousals from nocturnal sleep in normal subjects, *Sleep* (Band 18), Nr. 5, Seite 330-333. URL: PM:7676165
232. McKinlay, S.; Foster, C.; Clark, A.; Clark, S.; Kemp, F.; Denver, E. und Coats, A. J. (1994): Increased blood pressure variability during 24h blood pressure monitoring as an early sign of autonomic dysfunction in non-insulin-dependent diabetics, *J.Hum.Hypertens.* (Band 8), Nr. 12, Seite 887-890. URL: PM:7884786
233. Minemura, H.; Akashiba, T.; Yamamoto, H.; Akahoshi, T.; Kosaka, N. und Horie, T. (1998): Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea, *Intern.Med.* (Band 37), Nr. 12, Seite 1009-1013. URL: PM:9932630
234. Minson, C. T.; Halliwill, J. R.; Young, T. M. und Joyner, M. J. (2000): Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women., *Circulation* (Band 101), Nr. 8, Seite 862-868.
235. Molgaard, H.; Hermansen, K. und Bjerregaard, P. (1994): Spectral components of short-term RR interval variability in healthy subjects and effects of risk factors, *Eur.Heart J.* (Band 15), Nr. 9, Seite 1174 –1183. URL: PM:7982416
236. Montano, N.; Ruscone, T. G.; Porta, A.; Lombardi, F.; Pagani, M. und Malliani, A. (1994): Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt., *Circulation* (Band 90), Nr. 4, Seite 1826-1831.
237. Monti, A. ; Medigue, C. ; Nedelcoux, H. und Escourrou, P. (2002): Autonomic control of the cardiovascular system during sleep in normal subjects, *Eur.J Appl.Physiol* (Band 87), Nr. 2, Seite 174-181.
238. Morgan, B. J.; Crabtree, D. C.; Palta, M. und Skatrud, J. B. (1995): Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans, *J.Appl.Physiol* (Band 79), Nr. 1, Seite 205-213. URL: PM:7559221
239. Nakazato, T.; Shikama, T.; Toma, S.; Nakajima, Y. und Masuda, Y. (1998): Nocturnal variation in human sympathetic baroreflex sensitivity., *J.Auton.Nerv.Syst.* (Band 70), Nr. 1-2, Seite 32-37.
240. Narkiewicz, K.; Kato, M.; Phillips, B. G.; Pesek, C. A.; Davison, D. E. und Somers, V. K. (1999): Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea., *Circulation* (Band 100), Nr. 23, Seite 2332-2335.
241. Narkiewicz, K.; Montano, N.; Cogliati, C.; van de Borne PJ; Dyken, M. E. und Somers, V. K. (1998): Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea., *Circulation* (Band 98), Nr. 11, Seite 1071-1077.
242. Narkiewicz, K.; Pesek, C. A. ; Kato, M.; Phillips, B. G.; Davison, D. E. und Somers, V. K. (1998): Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea., *Hypertension* (Band 32), Nr. 6, Seite 1039-1043.
243. Narkiewicz, K. und Somers, V. K. (1997): The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension, *J.Hypertens.* (Band 15), Nr. 12 Pt 2, Seite 1613-1619. URL: PM:9488212
244. Narkiewicz, K. und Somers, V. K. (1999): Interactive effect of heart rate and muscle sympathetic nerve activity on blood pressure., *Circulation* (Band 100), Nr. 25, Seite 2514-2518.

245. Narkiewicz, K.; van de Borne PJ; Montano, N.; Dyken, M. E. ; Phillips, B. G. und Somers, V. K. (1998): Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea., *Circulation* (Band 97), Nr. 10, Seite 943-945.
246. Narkiewicz, K.; van de Borne PJ; Pesek, C. A.; Dyken, M. E.; Montano, N. und Somers, V. K. (1999): Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea., *Circulation* (Band 99), Nr. 9, Seite 1183-1189.
247. Narkiewicz, K.; van de Borne, P. J.; Cooley, R. L.; Dyken, M. E. und Somers, V. K. (1998): Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea, *Circulation* (Band 98), Nr. 8, Seite 772-776. URL: PM:9727547
248. Naughton, M. T.; Benard, D. C.; Liu, P. P.; Rutherford, R.; Rankin, F. und Bradley, T. D. (1995): Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 152), Nr. 2, Seite 473-479. URL: PM:7633695
249. Naughton, M. T.; Rahman, M. A.; Hara, K.; Floras, J. S. und Bradley, T. D. (1995): Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure, *Circulation* (Band 91), Nr. 6, Seite 1725-1731. URL: PM:7882480
250. Nelesen, R. A.; Yu, H.; Ziegler, M. G.; Mills, P. J.; Clausen, J. L. und Dimsdale, J. E. (2001): Continuous positive airway pressure normalizes cardiac autonomic and hemodynamic responses to a laboratory stressor in apneic patients, *Chest* (Band 119), Nr. 4, Seite 1092-1101. URL: PM:11296175
251. Noda, A.; Okada, T.; Hayashi, H.; Yasuma, F. und Yokota, M. (1993): 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome, *Chest* (Band 103), Nr. 5, Seite 1343-1347. URL: PM:8486008
252. Noda, A.; Okada, T.; Yasuma, F.; Nakashima, N. und Yokota, M. (1995): Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome, *Chest* (Band 107), Nr. 6, Seite 1538-1544. URL: PM:7781343
253. Noda, A.; Yasuma, F.; Okada, T. und Yokota, M. (1998): Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome., *Clin.Cardiol.* (Band 21), Nr. 4, Seite 271-276.
254. Nolan, J.; Batin, P. D.; Andrews, R.; Lindsay, S. J.; Brooksby, P.; Mullen, M.; Baig, W.; Flapan, A. D.; Cowley, A.; Prescott, R. J.; Neilson, J. M. und Fox, K. A. (1998): Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart), *Circulation* (Band 98), Nr. 15, Seite 1510-1516. URL: PM:9769304
255. Novak, V. ; Novak, P. ; de, Champlain J. ; Le, Blanc AR ; Martin, R. und Nadeau, R. (1993): Influence of respiration on heart rate and blood pressure fluctuations., *J.Appl.Physiol.* (Band 74), Nr. 2, Seite 617-626.
256. Novak, V. ; Novak, P. ; de, Champlain J. und Nadeau, R. (1994): Altered cardiorespiratory transfer in hypertension. , *Hypertension* (Band 23), Nr. 1, Seite 104-113.
257. O Malley, E. B.; Norman, R. G.; Walsleben, J. A. und Rapoport, D. M. (1996): Upper airway obstructive events and location of EEG arousal activity., *Abstracts of 10th Annual Meeting APSS.*, Seite 287.
258. Ohayon, M. M.; Guilleminault, C.; Priest, R. G.; Zulley, J. und Smirne, S. (2000): Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)?, *J.Psychosom.Res.* (Band 48), Nr. 6, Seite 593-601.
259. Ohayon, M. M. und Zulley, J. (2001): Correlates of global sleep dissatisfaction in the German population, *Sleep* (Band 24), Nr. 7, Seite 780-787. URL: PM:11683481
260. Omboni, S.; Parati, G.; Castiglioni, P.; Di, Rienzo M.; Imholz, B. P.; Langewouters, G. J.; Wesseling, K. H. und Mancia, G. (1998): Estimation of blood pressure variability from 24-hour ambulatory finger blood pressure., *Hypertension* (Band 32), Nr. 1, Seite 52-58.
261. Omboni, S.; Parati, G.; Frattola, A.; Mutti, E.; Di, Rienzo M.; Castiglioni, P. und Mancia, G. (1993): Spectral and sequence analysis of finger blood pressure variability. Comparison with analysis of intra-arterial recordings., *Hypertension* (Band 22), Nr. 1, Seite 26-33.

262. Ori, Z.; Monir, G.; Weiss, J.; Sayhouni, X. und Singer, D. H. (1992): Heart rate variability. Frequency domain analysis., *Cardiol.Clin.* (Band 10), Nr. 3, Seite 499-537.
263. Osanai, S.; Akiba, Y.; Fujiuchi, S.; Nakano, H.; Matsumoto, H.; Ohsaki, Y. und Kikuchi, K. (1999): Depression of peripheral chemosensitivity by a dopaminergic mechanism in patients with obstructive sleep apnoea syndrome, *Eur.Respir.J.* (Band 13), Nr. 2, Seite 418 –423. URL: PM:10065691
264. Otzenberger, H.; Gronfier, C.; Simon, C.; Charloux, A.; Ehrhart, J.; Piquard, F. und Brandenberger, G. (1998): Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men, *Am.J.Physiol* (Band 275), Nr. 3 Pt 2, Seite H946-H950. URL: PM:9724299
265. Pagani, M.; Furlan, R.; Dell’Orto, S.; Pizzinelli, P.; Baselli, G.; Cerutti, S.; Lombardi, F. und Malliani, A. (1985): Simultaneous analysis of beat by beat systemic arterial pressure and heart rate variabilities in ambulatory patients, *J Hypertens.Suppl* (Band 3 Suppl 3:S83-5.), Seite S83-S85.
266. Pagani, M.; Lombardi, F.; Guzzetti, S.; Rimoldi, O.; Furlan, R.; Pizzinelli, P.; Sandrone, G.; Malfatto, G.; Dell’Orto, S. und Piccaluga, E. (1986): Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog., *Circ.Res.* (Band 59), Nr. 2, Seite 178-193.
267. Pagani, M. und Lucini, D. (2001): Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability, *Auton.Neurosci.* (Band 90), Nr. 1-2, Seite 76-82. URL: PM:11485295
268. Pagani, M. und Malliani, A. (2000): Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability., *J Hypertens.* (Band 18), Nr. 12, Seite 1709-1719.
269. Pagani, M.; Montano, N.; Porta, A.; Malliani, A.; Abboud, F. M.; Birkett, C. und Somers, V. K. (1997): Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans., *Circulation* (Band 95), Nr. 6, Seite 1441-1448.
270. Pagani, M.; Somers, V.; Furlan, R.; Dell’Orto, S.; Conway, J.; Baselli, G.; Cerutti, S.; Sleight, P. und Malliani, A. (1988): Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension., *Hypertension* (Band 12), Nr. 6, Seite 600-610.
271. Palasiewicz, G.; Sliwinski, P.; Hawrylkiewicz, I.; Cieslicki, J.; Koziej, M. und Zielinski, J. (1996): [Effect of CPAP and BiPAP assisted breathing on pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea], *Pneumonol.Alergol.Pol.* (Band 64), Nr. 9-10, Seite 664-670.
272. Palatini, P.; Penzo, M.; Racioppa, A.; Zugno, E.; Guzzardi, G.; Anaclerio, M. und Pessina, A. C. (1992): Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability, *Arch.Intern.Med.* (Band 152), Nr. 9, Seite 1855-1860. URL: PM:1387782
273. Pankow, W.; Lies, A. und Lohmann, F. W. (2000): Sleep-disordered breathing and hypertension, *N Engl J Med* (Band 343), Nr. 13, Seite 966.
274. Parati, G.; Casadei, R.; Groppelli, A.; Di, Rienzo M. und Mancia, G. (1989): Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest and during laboratory testing., *Hypertension* (Band 13 ), Nr. 6 Pt 1, Seite 647-655.
275. Parati, G.; di-Rienzo, M.; Omboni, S.; Santucci, C; Ulian, L und Mancia, G. (2000): Time varying features of baroreflex sensitivity: non-invasive evaluation in daily life conditions, Seite 34-39.
276. Parati, G.; Di Rienzo, M.; Ulian, L.; Santucci, C.; Girard, A.; Elghozi, J. L. und Mancia, G. (1998): Clinical relevance blood pressure variability, *J.Hypertens.Suppl* (Band 16), Nr. 3, Seite S25-S33. URL: PM:9747907
277. Parati, G.; Di, Rienzo M.; Bertinieri, G.; Pomidossi, G.; Casadei, R.; Groppelli, A.; Pedotti, A.; Zanchetti, A. und Mancia, G. (1988): Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans., *Hypertension* (Band 12), Nr. 2, Seite 214-222.
278. Parati, G.; Di, Rienzo M.; Bonsignore, M. R.; Insalaco, G.; Marrone, O.; Castiglioni, P.; Bonsignore, G. und Mancia, G. (1997): Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep., *J Hypertens.* (Band 15), Nr. 12 Pt 2, Seite 1621-1626.

279. Parati, G.; Di Rienzo M. und Mancia, G. (2000): How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life., *J.Hypertens* (Band 18), Nr. 1, Seite 7-19.
280. Parati, G.; Mutti, E.; Frattola, A.; Castiglioni, P.; Di Rienzo, M. und Mancia, G. (1994): Beta-adrenergic blocking treatment and 24-hour baroreflex sensitivity in essential hypertensive patients, *Hypertension* (Band 23), Nr. 6 Pt 2, Seite 992-996.
281. Parati, G.; Omboni, S.; Di Rienzo M.; Frattola, A.; Albini, F. und Mancia, G. (1992): Twenty-four hour blood pressure variability: clinical implications., *Kidney Int.Suppl.* (Band 37), Seite S24-S28.
282. Parati, G.; Ravogli, A.; Frattola, A.; Gropelli, A.; Ulian, L.; Santucci, C. und Mancia, G. (1994): Blood pressure variability: clinical implications and effects of antihypertensive treatment, *J.Hypertens.Suppl* (Band 12), Nr. 5, Seite S35-S40. URL: PM:7965285
283. Parati, G.; Saul, J. P.; Di Rienzo, M. und Mancia, G. (1995): Spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in evaluating cardiovascular regulation. A critical appraisal, *Hypertension* (Band 25), Nr. 6, Seite 1276-1286. URL: PM:7768574
284. Parisi, R. A.; Edelman, N. H. und Santiago, T. V. (1992): Central respiratory carbon dioxide chemosensitivity does not decrease during sleep, *Am.Rev.Respir.Dis.* (Band 145), Nr. 4 Pt 1, Seite 832-836. URL: PM:1554210
285. Parlow, J.; Viale, J. P.; Annat, G.; Hughson, R. und Quintin, L. (1995): Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses., *Hypertension* (Band 25), Nr. 5, Seite 1058-1068.
286. Partinen, M.; Jamieson A. und Guilleminault, C (1988): Guilleminault Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality, *Chest* (Band 1), Seite 200-204.
287. Partinen, M. und Telakivi, T. (1992): Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome., *Sleep* (Band 15), Nr. 6(suppl.), Seite 1-4.
288. Passino, C.; Sleight, P.; Valle, F.; Spadacini, G.; Leuzzi, S. und Bernardi, L. (1997): Lack of peripheral modulation of cardiovascular central oscillatory autonomic activity during apnea in humans., *Am.J.Physiol.* (Band 272), Nr. 1 Pt 2, Seite H123-H129.
289. Patzak, A.; Mrowka, R.; Springer, S.; Eckard, T.; Ipsiroglu, O. S.; Erler, T. und Hofmann, S. (2000): [Heart rate variability--physiology, methods of registration and application in pediatric sleep laboratory], *Wien.Klin.Wochenschr.* (Band 112), Nr. 5, Seite 234-250. URL: PM:10763537
290. Patzak, A.; Schluter, B.; Orlow, W.; Mrowka, R.; Gerhardt, D.; Schubert, E.; Persson, P. B.; Barschdorff, D. und Trowitzsch, E. (1997): Linear and nonlinear properties of heart rate control in infants at risk, *Am.J.Physiol* (Band 273), Nr. 2 Pt 2, Seite R540-R547. URL: PM:9277536
291. Peker, Y.; Kraiczi, H.; Hedner, J.; Loth, S.; Johansson, A. und Bende, M. (1999): An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease, *Eur.Respir.J.* (Band 14), Nr. 1, Seite 179-184. URL: PM:10489848
292. Penaz, J.: Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. , Dresden.
293. Penttila, J.; Helminen, A.; Jartti, T.; Kuusela, T.; Huikuri, H. V.; Tulppo, M. P.; Coffeng, R. und Scheinin, H. (2001): Time domain, geometrical and frequency domain analysis of cardiac vagal outflow: effects of various respiratory patterns., *Clin.Physiol.* (Band 21), Nr. 3, Seite 365-376.
294. Penzel, T. (1995): Blood pressure analysis, *J.Sleep Res.* (Band 4), Nr. S1, Seite 15-20. URL: PM:10607167
295. Penzel, T.; Brandenburg, U.; Greinke, S.; Mayer, J.; Peter, J. H. und von Wichert, P. (1992): [Analysis of long-term blood pressure measurements during sleep], *Z.Kardiol.* (Band 81), Nr. Suppl.2, Seite 59-62. URL: PM:1514314
296. Penzel, T.; Mayer, J.; Peter, J. H.; Podszus, T.; Voigt, K. H. und von Wichert, P. (1992): Continuous non-invasive blood pressure monitoring in patients with sleep disorders, *Physiol Res* (Band 41), Nr. 1, Seite 11-17.
297. Pepin, J. L.; Krieger, J.; Rodenstein, D.; Cornette, A.; Sforza, E.; Delguste, P.; Deschaux, C.; Grillier, V. und Levy, P. (1999): Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 160), Nr. 4, Seite 1124-1129. URL: PM:10508797

298. Pepperell, J. C.; Ramdassingh-Dow, S.; Crosthwaite, N.; Mullins, R.; Jenkinson, C.; Stradling, J. R. und Davies, R. J. (2002): Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial, *Lancet* (Band 359), Nr. 9302, Seite 204-210. URL: PM:11812555
299. Persson, P. B. (1996): Modulation of cardiovascular control mechanisms and their interaction, *Physiol Rev.* (Band 76), Nr. 1, Seite 193-244. URL: PM:8592729
300. Persson, P. B. (1997): Spectrum analysis of cardiovascular time series, *Am.J.Physiol* (Band 273), Nr. 4 Pt 2, Seite R1201-R1210. URL: PM:9362281
301. Persson, P. B.; DiRienzo, M. ; Castiglioni, P.; Cerutti, C.; Pagani, M.; Honzikova, N.; Akselrod, S. und Parati, G. (2001): Time versus frequency domain techniques for assessing baroreflex sensitivity, *J.Hypertens.* (Band 19), Nr. 10, Seite 1699-1705. URL: PM:11593087
302. Persson, P. B.; Stauss, H.; Chung, O.; Wittmann, U. und Unger, T. (1992): Spectrum analysis of sympathetic nerve activity and blood pressure in conscious rats, *Am.J.Physiol* (Band 263), Nr. 5 Pt 2, Seite H1348-H1355. URL: PM:1443189
303. Peter, J. H.; Blanke, J.; Cassel, W.; Clarenbach, P.; Elek, H.; Faust, M.; Fietze, I.; Lund, R.; Mahlo, H. W.; Mayer, G. und . (1992): [Recommendations for ambulatory diagnosis of sleep apnea], *Med.Klin.* (Band 87), Nr. 6, Seite 310-317.
304. Peter, J. H. und Faust, M. (1991): Sleep-related respiratory disorders: from syndromes to risk factors, *Pneumologie* (Band 45), Nr. Suppl.1, Seite 200-204.
305. Piepoli, M.; Sleight, P.; Leuzzi, S.; Valle, F.; Spadacini, G.; Passino, C.; Johnston, J. und Bernardi, L. (1997): Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. An important role for arterial carotid baroreceptors., *Circulation* (Band 95), Nr. 7, Seite 1813-1821.
306. Pinna, G. D.; La Rovere, M. T.; Maestri, R.; Mortara, A.; Bigger, J. T. und Schwartz, P. J. (2000): Comparison between invasive and non-invasive measurements of baroreflex sensitivity; implications for studies on risk stratification after a myocardial infarction, *Eur.Heart J.* (Band 21), Nr. 18, Seite 1522-1529. URL: PM:10973766
307. Pinsky, M. R. (1994): Heart-lung interactions during positive-pressure ventilation., *New Horiz.* (Band 2), Nr. 4, Seite 443-456.
308. Pitzalis, M. V.; Massari, F. ; Mastropasqua, F.; Fioretti, A. ; Guida, P.; Colombo, R.; Balducci, C. und Rizzon, P. (2000): Age effect on phase relations between respiratory oscillations of the RR interval and systolic pressure [In Process Citation], *Pacing.Clin.Electrophysiol.* (Band 23), Nr. 5, Seite 847-853.
309. Pitzalis, M. V.; Mastropasqua, F. und Massari, F. (1996): Breathing rate modifies heart rate variability, *Eur.Heart J.* (Band 17), Seite P-2059.
310. Pitzalis, M. V.; Mastropasqua, F.; Massari, F.; Ciampolillo, A.; Passantino, A.; Ognissanti, M.; Mannarini, A.; Zanna, D.; Giorgino, R. und Rizzon, P. (1998): Assessment of cardiac vagal activity in patients with hyperthyroidism., *Int.J.Cardiol.* (Band 64), Nr. 2, Seite 145-151.
311. Pitzalis, M. V.; Mastropasqua, F.; Massari, F.; Passantino, A.; Colombo, R.; Mannarini, A.; Forleo, C. und Rizzon, P. (1998): Effect of respiratory rate on the relationships between RR interval and systolic blood pressure fluctuations: a frequency-dependent phenomenon., *Cardiovasc.Res.* (Band 38), Nr. 2, Seite 332-339.
312. Pitzalis, M. V.; Mastropasqua, F.; Passantino, A.; Massari, F.; Ligurgo, L.; Forleo, C.; Balducci, C.; Lombardi, F. und Rizzon, P. (1998): Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients, *Circulation* (Band 97), Nr. 14, Seite 1362-1367. URL: PM:9577947
313. Podszus, T.; Greenberg, H und Scharf, S. M. (1994): Influence of Sleep State and Sleep-Disordered Breathing on Cardiovascular Function, Saunders, N. A. und Sullivan, C. E. , *Sleep and Breathing* , 2. Auflage, Seite 257-310, Marcel Dekker, Inc, New York.
314. Pomeranz, B.; Macaulay, R. J.; Caudill, M. A.; Kutz, I.; Adam, D.; Gordon, D.; Kilborn, K. M.; Barger, A. C.; Shannon, D. C. und Cohen, R. J. (1985): Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis., *Am.J.Physiol.* (Band 248), Nr. 1 Pt 2, Seite H151-H153.

315. Ponikowski, P.; Anker, S. D. ; Chua, T. P.; Szelemej, R.; Piepoli, M.; Adamopoulos, S.; Webb-Peploe, K.; Harrington, D.; Banasiak, W.; Wrabec, K. und Coats, A. J. (1997): Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy, *Am.J.Cardiol.* (Band 79), Nr. 12, Seite 1645-1650. URL: PM:9202356
316. Porta, A.; Baselli, G.; Rimoldi, O.; Malliani, A. und Pagani, M. (2000): Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration., *Am J Physiol Heart Circ.Physiol.* (Band 279), Nr. 5, Seite H2558-H2567.
317. Raczak, G.; La, Rovere MT; Pinna, G. D.; Maestri, R. und Swiatecka, G. (2001): Assessment of baroreflex sensitivity in patients with preserved and impaired left ventricular function by means of the Valsalva manoeuvre and the phenylephrine test., *Clin.Sci.* (Band 100), Nr. 1, Seite 33-41.
318. Raetz, S. L.; Richard, C. A. ; Garfinkel, A. und Harper, R. M. (1991): Dynamic characteristics of cardiac R-R intervals during sleep and waking states, *Sleep* (Band 14), Nr. 6, Seite 526-533. URL: PM:1798886
319. Rechtschaffen A. und Kales A. (1968): A manual of standardized terminology technics and scoring system for sleep of human subjects, US-Government Printing Office, Washington DC.
320. Redline, S.; Tishler, P. V.; Hans, M. G.; Tosteson, T. D.; Strohl, K. P. und Spry, K. (1997): Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 155), Nr. 1, Seite 186-192.
321. Rees, K.; Spence, D. P.; Earis, J. E. und Calverley, P. M. (1995): Arousal responses from apneic events during non-rapid-eye-movement sleep, *Am J Respir Crit Care Med* (Band 152), Nr. 3, Seite 1016-1021. URL: PM:7663777
322. Reeves-Hoche, M. K.; Meck, R. und Zwillich, C. W. (1994): Nasal CPAP: an objective evaluation of patient compliance., *Am.J Respir.Crit.Care Med.* (Band 149), Nr. 1, Seite 149-154.
323. Resta, O.; Rana, L.; Procacci, V.; Guido, P.; Picca, V. und Scarpelli, F. (1998): Autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome., *Monaldi.Arch.Chest Dis.* (Band 53), Nr. 1, Seite 23-29.
324. Rimoldi, O.; Pierini, S.; Ferrari, A.; Cerutti, S.; Pagani, M. und Malliani, A. (1990): Analysis of short-term oscillations of R-R and arterial pressure in conscious dogs, *Am.J.Physiol* (Band 258), Nr. 4 Pt 2, Seite H967-H976. URL: PM:2109943
325. Robbe, H. W.; Mulder, L. J.; Ruddel, H.; Langewitz, W. A.; Veldman, J. B. und Mulder, G. (1987): Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis., *Hypertension* (Band 10), Nr. 5, Seite 538-543.
326. Roche, F.; Court-Fortune, I. ; Pichot, V.; Duverney, D.; Costes, F.; Emonot, A.; Vergnon, J. M.; Geysant, A.; Lacour, J. R. und Barthelemy, J. C. (1999): Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after long-term nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome, *Clin.Physiol* (Band 19 ), Nr. 2, Seite 127- 134. URL: PM:10200894
327. Roche, F.; Gaspoz, J. M.; Court, Fortune I.; Minini, P.; Pichot, V.; Duverney, D.; Costes, F.; Lacour, J. R. und Barthélémy, J. C. (1999): Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis., *Circulation* (Band 100), Nr. 13, Seite 1411-1415.
328. Roehrs, T.; Zorick, F.; Wittig, R.; Conway, W. und Roth, T. (1989): Predictors of objective level of daytime sleepiness in patients with sleep-related breathing disorders , *Chest* (Band 95), Nr. 6, Seite 1202-1206.
329. Rolfe, I.; Olson, L. G. und Saunders, N. A. (1991): Long-term acceptance of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea., *Am.Rev.Respir.Dis.* (Band 144), Nr. 5, Seite 1130-1133.
330. Rühle, K. H.; Hein, H.; Ficker, J. H.; Fietze, I.; Juhasz, G. J.; Kotterba, S.; Mayer, G.; Penzel, T.; Raschke, F.; Duchna, H. W.; Sanner, B.; Randerath, B. J.; Wiest, G. H.; Schäfer, T.; Scholle, S.; Sobanski, T. und Weeß, H. G. (2001): Arousals: Aktueller Stand, Klinische Bedeutung und offene Fragen., *Somnologie* (Band 5), Nr. 1, Seite 24-45.
331. Sajkov, D.; Cowie, R. J.; Thornton, A. T.; Espinoza, H. A. und McEvoy, R. D. (1994): Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 149), Nr. 2 Pt 1, Seite 416-422. URL: PM:8306039

332. Sajkov, D.; Wang, T.; Saunders, N. A.; Bune, A. J.; Neill, A. M. und Douglas, McEvoy R. (1999): Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease, *Am J Respir.Crit Care Med* (Band 159), Nr. 5 Pt 1, Seite 1518-1526. URL: PM:10228120
333. Salo, T. M.; Jula, A. M.; Piha, J. S.; Kantola, I. M.; Pelttari, L.; Rauhala, E.; Metsala, T. H.; Jalonen, J. O.; Voipio-Pulkki, L. M. und Viikari, J. S. (2000): Comparison of autonomic withdrawal in men with obstructive sleep apnea syndrome, systemic hypertension, and neither condition, *Am.J.Cardiol.* (Band 85), Nr. 2, Seite 232-238. URL: PM:10955383
334. Salo, T. M.; Kantola, I.; Voipio-Pulkki, L. M.; Pelttari, L. und Viikari, J. S. (1999): The effect of four different antihypertensive medications on cardiovascular regulation in hypertensive sleep apneic patients-- assessment by spectral analysis of heart rate and blood pressure variability, *Eur.J.Clin.Pharmacol.* (Band 55), Nr. 3, Seite 191-198. URL: PM:10379634
335. Sanner, B. M.; Tepel, M.; Markmann, A. und Zidek, W. (2002): Effect of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *Am.J.Hypertens.* (Band 15), Nr. 3, Seite 251-257. URL: PM:11939616
336. Saul, J. P. (1994): *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications.*, Futura Publishing Co., Armonk NY.
337. Saul, J. P.; Berger, R. D.; Albrecht, P.; Stein, S. P.; Chen, M. H. und Cohen, R. J. (1991): Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation., *Am.J.Physiol.* (Band 261), Nr. 4 Pt 2, Seite H1231-H1245.
338. Saul, J. P.; Berger, R. D.; Chen, M. H. und Cohen, R. J. (1989): Transfer function analysis of autonomic regulation. II. Respiratory sinus arrhythmia., *Am.J.Physiol.* (Band 256), Nr. 1 Pt 2, Seite H153-H161.
339. Schachinger, H.; Oelke, M.; Curio, I.; Langewitz, W.; Ruddel, H. und Schulte, W. (1991): Impact of respiratory frequency on short-term blood pressure and heart rate variability., *J.Hypertens.Suppl.* (Band 9), Nr. 6, Seite S330-S331.
340. Scheffer, G. J.; TenVoorde, B. J.; Karemaker, J. M. und Ros, H. H. (1994): Effects of epidural analgesia and atropine on heart rate and blood pressure variability: implications for the interpretation of beat-to-beat fluctuations., *Eur.J.Anaesthesiol.* (Band 11), Nr. 2, Seite 75-80.
341. Schreihof, A. M. und Sved, A. F. (1994): Use of sinoaortic denervation to study the role of baroreceptors in cardiovascular regulation, *Am J Physiol* (Band 266), Nr. 5 Pt 2, Seite R1705-R1710.
342. Schwartz, P. J. (1998): The autonomic nervous system and sudden death., *Eur.Heart J.* (Band 19), Nr. Suppl F, Seite F72-F80.
343. Schwartz, P. J. und La Rovere, M. T. (1998): ATRAMI: a mark in the quest for the prognostic value of autonomic markers. *Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction*, *Eur.Heart J.* (Band 19), Nr. 11, Seite 1593-1595. URL: PM:9857905
344. Schwartz, P. J.; La, Rovere MT und Vanoli, E. (1992): Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification., *Circulation* (Band 85), Nr. 1 Suppl, Seite 177-191.
345. Scislo, T. J.; Augustyniak, R. A. und O'Leary, D. S. (1998): Differential arterial baroreflex regulation of renal, lumbar, and adrenal sympathetic nerve activity in the rat, *Am.J.Physiol* (Band 275), Nr. 4 Pt 2, Seite R995-R1002. URL: PM:9756527
346. Scott, A.; Hill, A. E.; Chakrabarti, M. K. und Carruthers, B. (1978): A comparison of the cardiorespiratory effects of continuous positive airway pressure breathing and continuous positive pressure ventilation in dogs., *Br.J.Anaesth.* (Band 50), Nr. 4, Seite 331-338.
347. Seller, H.; Langhorst, P.; Richter, D. und Koepchen, H. P. (1968): [Respiratory variations of baroreceptor reflex transmission and their effects on sympathetic activity and vasomotor tone], *Pflugers Arch.* (Band 302), Nr. 4, Seite 300-314.
348. Seppala, T.; Partinen, M.; Penttila, A.; Aspholm, R.; Tiainen, E. und Kaukianen, A. (1991): Sudden death and sleeping history among Finnish men, *J.Intern.Med.* (Band 229), Nr. 1, Seite 23-28.
349. Sforza, E.; Capecchi, V. und Lugaresi, E. (1992): Haemodynamic effects of short-term nasal continuous positive airway pressure therapy in sleep apnoea syndrome: monitoring by a finger arterial pressure device, *Eur.Respir.J.* (Band 5), Nr. 7, Seite 858-863. URL: PM:1499711

350. Sforza, E.; Parchi, P.; Contin, M.; Cortelli, P. und Lugaresi, E. (1994): Do autonomic cardiovascular reflexes predict the nocturnal rise in blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome?, *Blood Press* (Band 3), Nr. 5, Seite 295 –302.
351. Shahar, E.; Whitney, C. W.; Redline, S.; Lee, E. T.; Newman, A. B.; Javier, Nieto F.; O'Connor, G. T.; Boland, L. L.; Schwartz, J. E. und Samet, J. M. (2001): Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 163), Nr. 1, Seite 19-25. URL: PM:11208620
352. Shan, Z. Z.; Dai, S. M. und Su, D. F. (1999): Relationship between baroreceptor reflex function and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats, *Am.J.Physiol* (Band 277), Nr. 3 Pt 2, Seite H1200-H1206. URL: PM:10484442
353. Shimizu, T.; Takahashi, Y.; Kogawa, S.; Takahashi, K.; Kanbayashi, T.; Saito, Y. und Hishikawa, Y. (1994): Muscle sympathetic nerve activity during apneic episodes in patients with obstructive sleep apnea syndrome, *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* (Band 93), Nr. 5, Seite 345-352. URL: PM:7525242
354. Shiomi, T.; Guilleminault, C.; Sasanabe, R.; Hirota, I.; Maekawa, M. und Kobayashi, T. (1996): Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea, *Sleep* (Band 19), Nr. 5, Seite 370-377. URL: PM:8843527
355. Siegrist, J.; Peter, J.; Himmelmann, J. und Geyer, S. (1987): [Experiences with an anamnesis questionnaire in the diagnosis of sleep apnea], *Prax.Klin.Pneumol.* (Band 41), Nr. 10, Seite 357-363.
356. Silbernagl, S.; Klinke, R.; Bauer, C.; ten Bruggencate, G.; Ian Cook, D.; Eysel, U.; Fruhstorfer, H.; Gaetgens, R.; Henn, V.; Jessen, C.; Kirsch, K.; Kuschinsky, W.; Leichtweiß, H. P.; Lingard, J. M.; Oberleithner, H.; Peiper, U.; Scheid, P.; Schrader, J.; Seller, H.; Singer, W.; Van Lennep, E. W.; Woigt, K.; Wegman, E. A. und Young, J. A. (1996): *Lehrbuch der Physiologie*, 2.Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York.
357. Silke, B. und McAuley, D. (1998): Accuracy and precision of blood pressure determination with the Finapres: an overview using re-sampling statistics, *J Hum.Hypertens* (Band 12), Nr. 6, Seite 403-409.
358. Simonneau, G.; Lemaire, F.; Harf, A.; Carlet, J. und Teisseire, B. (1982): A comparative study of the cardiorespiratory effects of continuous positive airway pressure breathing and continuous positive pressure ventilation in acute respiratory failure., *Intensive.Care Med.* (Band 8), Nr. 2, Seite 61-67.
359. Sin, D. D.; Logan, A. G.; Fitzgerald, F. S.; Liu, P. P. und Bradley, T. D. (2000): Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration, *Circulation* (Band 102), Nr. 1, Seite 61-66. URL: PM:10880416
360. Singh, J. P.; Larson, M. G.; Tsuji, H.; Evans, J. C.; O'Donnell, C. J. und Levy, D. (1998): Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study., *Hypertension* (Band 32), Nr. 2, Seite 293-297.
361. Sipinkova, I.; Hahn, G.; Meyer, M.; Tadlanek, M. und Hajek, J. (1997): Effect of respiration and posture on heart rate variability., *Physiol.Res.* (Band 46), Nr. 3, Seite 173-179.
362. Sleight, P. (1992): Methodology of baroreflex testing., *G.Ital.Cardiol.* (Band 22), Nr. 4, Seite 493-499.
363. Sleight, P. (1997): The importance of the autonomic nervous system in health and disease., *Aust.N.Z.J.Med.* (Band 27), Nr. 4, Seite 467-473.
364. Sleight, P. (2000): Non-invasive baroreflex testing should be used to assess prognosis., *Eur.Heart J.* (Band 21), Nr. 18, Seite 1494-1495.
365. Sleight, P.; La, Rovere MT; Mortara, A.; Pinna, G.; Maestri, R.; Leuzzi, S.; Bianchini, B.; Tavazzi, L. und Bernardi, L. (1995): Physiology and pathophysiology of heart rate and blood pressure variability in humans: is power spectral analysis largely an index of baroreflex gain?, *Clin.Sci.(Colch.)* (Band 88), Nr. 1, Seite 103-109.
366. Smith, I.; Lasserson, T. und Wright, J. (2002): Drug treatments for obstructive sleep apnoea, *Cochrane Database Syst Rev.* (Band 2)
367. Smith, R.; Veale, D.; Pepin, J. L. und Levy, P. (1999): [Autonomic nervous system and obstructive sleep apneas] Systeme nerveux autonome et syndrome d'apnees du sommeil., *Rev.Mal.Respir.* (Band 16), Nr. 3, Seite 287-304.



368. Somers, V. K. (1994): Baroreflex in health and disease, Levy, MN und Schwartz PJ, Vagal control of the heart: experimental basis and clinical implications , Seite 381-402, Futura Publishing Company, Inc , Armonk, NY.
369. Somers, V. K.; Dyken, M. E.; Clary, M. P. und Abboud, F. M. (1995): Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea, *J.Clin.Invest* (Band 96), Nr. 4, Seite 1897-1904. URL: PM:7560081
370. Somers, V. K.; Dyken, M. E.; Mark, A. L. und Abboud, F. M. (1993): Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects, *N.Engl.J.Med.* (Band 328), Nr. 5, Seite 303-307. URL: PM:8419815
371. Somers, V. K.; Dyken, M. E. und Skinner, J. L. (1993): Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans, *J.Auton.Nerv.Syst.* (Band 44), Nr. 2-3, Seite 253-259. URL: PM:8227959
372. Somers, V. K.; Mark, A. L. und Abboud, F. M. (1988): Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects, *Hypertension* (Band 11), Nr. 6 Pt 2, Seite 608-612. URL: PM:3391673
373. Somers, V. K.; Mark, A. L. und Abboud, F. M. (1991): Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans, *J.Clin.Invest* (Band 87), Nr. 6, Seite 1953 -1957. URL: PM:2040688
374. Somers, V. K.; Mark, A. L.; Zavala, D. C. und Abboud, F. M. (1989): Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans, *J.Appl.Physiol* (Band 67), Nr. 5, Seite 2101-2106. URL: PM:2513316
375. Somers, V. K.; Mark, A. L.; Zavala, D. C. und Abboud, F. M. (1989): Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans., *J.Appl.Physiol.* (Band 67), Nr. 5, Seite 2095-2100.
376. Sonnenberg, A. (1985): [Bonferroni-Holm sequential test procedure], *Z.Gastroenterol.* (Band 23), Nr. 12, Seite 703-704.
377. Sopher, S. M.; Smith, M. L.; Eckberg, D. L.; Fritsch, J. M. und Dibner-Dunlap, M. E. (1990): Autonomic pathophysiology in heart failure: carotid baroreceptor-cardiac reflexes., *Am.J.Physiol.* (Band 259), Nr. 3 Pt 2, Seite H689-H696.
378. Stauss, H. M.; Mrowka, R.; Nafz, B.; Patzak, A.; Unger, T. und Persson, P. B. (1995): Does low frequency power of arterial blood pressure reflect sympathetic tone?, *J Auton.Nerv.Syst.* (Band 54), Nr. 2, Seite 145-154.
379. Stauss, H. M. und Persson, P. B. (1995): Power spectral analysis of heart rate and blood pressure: markers for autonomic balance or indicators of baroreflex control?, *Clin.Sci.(Lond)* (Band 88), Nr. 1, Seite 1-2. URL: PM:7704990
380. Stauss, H. M.; Stegmann, J. U.; Persson, P. B. und Habler, H. J. (1999): Frequency response characteristics of sympathetic transmission to skin vascular smooth muscles in rats, *Am.J.Physiol* (Band 277), Nr. 2 Pt 2, Seite R591-R600. URL: PM:10444568
381. Stein, P. K.; Ehsani, A. A.; Domitrovich, P. P.; Kleiger, R. E. und Rottman, J. N. (1999): Effect of exercise training on heart rate variability in healthy older adults., *Am.Heart J.* (Band 138), Nr. 3 Pt 1, Seite 567-576.
382. Stein, P. K. und Kleiger, R. E. (1999): Insights from the study of heart rate variability, *Annu.Rev.Med.* (Band 50), Seite 249-261. URL: PM:10073276
283. Stein, P. K.; Kleiger, R. E. und Rottman, J. N. (1997): Differing effects of age on heart rate variability in men and women., *Am.J.Cardiol.* (Band 80), Nr. 3, Seite 302-305.
384. Stenlof, K.; Grunstein, R.; Hedner, J. und Sjostrom, L. (1996): Energy expenditure in obstructive sleep apnea: effects of treatment with continuous positive airway pressure, *Am.J.Physiol* (Band 271), Nr. 6 Pt 1, Seite E1036-E1043. URL: PM:8997223
385. Stradling, J. R. und Crosby, J. H. (1991): Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men., *Thorax* (Band 46), Nr. 2, Seite 85-90.
386. Su, D. F.; Cerutti, C.; Barres, C.; Julien, C.; Vincent, M.; Paultre, C. und Sassard, J. (1992): Arterial baroreflex control of heart period is not related to blood pressure variability in conscious hypertensive and normotensive rats, *Clin.Exp.Pharmacol.Physiol* (Band 19), Nr. 11, Seite 767-776. URL: PM:1473291

387. Supiano, M. A.; Hogikyan, R. V.; Sidani, M. A.; Galecki, A. T. und Krueger, J. L. (1999): Sympathetic nervous system activity and alpha-adrenergic responsiveness in older hypertensive humans, *Am.J.Physiol* (Band 276), Nr. 3 Pt 1, Seite E519-E528. URL: PM:10070019
388. Taha, B. H.; Simon, P. M.; Dempsey, J. A.; Skatrud, J. B. und Iber, C. (1995): Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs. , *J.Appl.Physiol.* (Band 78), Nr. 2, Seite 638-645.
389. Tank, J.; Baevski, R. M.; Fender, A.; Baevski, A. R.; Graves, K. F.; Ploewka, K. und Weck, M. (2000): Reference values of indices of spontaneous baroreceptor reflex sensitivity., *Am.J.Hypertens.* (Band 13), Nr. 3, Seite 268-275.
390. Taylor, J. A. und Eckberg, D. L. (1996): Fundamental relations between short-term RR interval and arterial pressure oscillations in humans., *Circulation* (Band 93), Nr. 8, Seite 1527-1532.
391. Thorpy, M. J.; Ledereich, P. S.; Glovinski, P. B.; Barnett, M.; Burack, B.; Rozycki, D. C.; McGregor, P. und Sher, A. E. (1987): Five- and ten-year survival of patients with obstructive sleep apnea: The Montifiore Long-Term Follow-up Study., *Sleep Res* (Band 17), Seite 264.
392. Tkacova, R.; Dajani, H. R.; Rankin, F.; Fitzgerald, F. S.; Floras, J. S. und Douglas, Bradley T. (2000): Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea, *J.Hypertens.* (Band 18), Nr. 9, Seite 1257-1262. URL: PM:10994757
393. Tomiyama, H.; Kimura, Y.; Sakuma, Y.; Shiojima, K.; Yamamoto, A. Saito I.; Ishikawa, Y.; Yoshida, H.; Morita, S. und Doba, N. (1998): Effects of an ACE inhibitor and a calcium channel blocker on cardiovascular autonomic nervous system and carotid distensibility in patients with mild to moderate hypertension., *Am J Hypertens.* (Band 11), Nr. 6 Pt.1, Seite 682-689.
394. Torok, T.; Rudas, L.; Kardos, A. und Paprika, D. (1997): The effects of patterned breathing and continuous positive airway pressure on cardiovascular regulation in healthy volunteers., *Acta Physiol.Hung.* (Band 85), Nr. 1, Seite 1-10.
395. Triedman, J. K. und Saul, J. P. (1994): Blood pressure modulation by central venous pressure and respiration. Buffering effects of the heart rate reflexes, *Circulation* (Band 89), Nr. 1, Seite 169-179. URL: PM:8281644
396. Tsuji, H.; Venditti, F. J. Jr; Manders, E. S.; Evans, J. C.; Larson, M. G.; Feldman, C. L. und Levy, D. (1996): Determinants of heart rate variability., *J.Am.Coll.Cardiol.* (Band 28), Nr. 6, Seite 1539-1546.
397. Vaile, J. C.; Stallard, T. J.; al Ani, M.; Jordan, P. J. ; Townend, J. N. und Littler, W. A. (1996): Sleep and blood pressure: spontaneous baroreflex sensitivity in dippers and non-dippers, *J Hypertens.* (Band 14), Nr. 12, Seite 1427-1432.
398. van-de-Borne, P.; Hausberg, M.; Hoffmann, R. P.; Mark, A. L. und Anderson, E. A. (1999): Hyperinsulinemia produces cardiac vagal withdrawal and nonuniform sympathetic activation in normal subjects., *Am J Physiol* (Band 276), Nr. 1 Pt 2, Seite R178-R183.
399. van-de-Borne, P.; Mezzetti, S.; Montano, N.; Narkiewicz, K.; Degaute, J. P. und Somers, V. K. (2000): Hyperventilation alters arterial baroreflex control of heart rate and muscle sympathetic nerve activity, *Am.J.Physiol Heart Circ.Physiol* (Band 279), Nr. 2, Seite H536-H541. URL: PM:10924051
400. van-de-Borne, P.; Nguyen, H. ; Biston, P.; Linkowski, P. und Degaute, J. P. (1994): Effects of wake and sleep stages on the 24-h autonomic control of blood pressure and heart rate in recumbent men, *Am.J.Physiol* (Band 266), Nr. 2 Pt 2, Seite H548-H554. URL: PM:8141356
401. Van den Aardweg, J. G. und Karemaker, J. M. (1992): Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia, *J.Appl.Physiol* (Band 72), Nr. 3, Seite 821-827. URL: PM:1568978
402. Van den Aardweg, J. G.; van Steenwijk, R. P. und Karemaker, J. M. (1995): A chemoreflex model of relation between blood pressure and heart rate in sleep apnea syndrome, *Am.J.Physiol* (Band 268), Nr. 5 Pt 2, Seite H2145-H2156. URL: PM:7771565
403. Vanninen, E.; Tuunainen, A.; Kansanen, M.; Uusitupa, M. und Länsimies, E. (1996): Cardiac sympathovagal balance during sleep apnea episodes., *Clin.Physiol.* (Band 16), Nr. 3, Seite 209-216.

404. Vanoli, E. und Adamson, P. B. (1994): Baroreflex sensitivity: methods, mechanisms, and prognostic value., *Pacing.Clin.Electrophysiol.* (Band 17), Nr. 3 Pt 2, Seite 434-445.
405. Vanoli, E.; Adamson, P. B.; Ba, Lin; Pinna, G. D.; Lazzara, R. und Orr, W. C. (1995): Heart rate variability during specific sleep stages. A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction, *Circulation* (Band 91), Nr. 7, Seite 1918-1922.
406. Veale, D.; Pepin, J. L. und Levy, P. A. (1992): Autonomic stress tests in obstructive sleep apnea syndrome and snoring, *Sleep* (Band 15), Nr. 6, Seite 505-513. URL: PM:1475565
407. Veale, D.; Pepin, J. L.; Wuyam, B. und Levy, P. A. (1996): Abnormal autonomic stress responses in obstructive sleep apnoea are reversed by nasal continuous positive airway pressure, *Eur.Respir.J.* (Band 9), Nr. 10, Seite 2122-2126. URL: PM:8902477
408. Veerman, D. P.; Douma, C. E. ; Jacobs, M. C.; Thien, T. und van Montfrans, G. A. (1996): Effects of acute and chronic angiotensin converting enzyme inhibition by spirapril on cardiovascular regulation in essential hypertensive patients. Assessment by spectral analysis and haemodynamic measurements, *Br.J.Clin.Pharmacol.* (Band 41), Nr. 1, Seite 49-56. URL: PM:8824693
409. Verrier, R. L. und Dickerson, L. W. (1991): Autonomic nervous system and coronary blood flow changes related to emotional activation and sleep, *Circulation* (Band 83), Nr. 4 Suppl, Seite II81-II89. URL: PM:2009632
410. Villa, M. P.; Calcagnini, G. ; Pagani, J.; Paggi, B.; Massa, F. und Ronchetti, R. (2000): Effects of sleep stage and age on short-term heart rate variability during sleep in healthy infants and children., *Chest* (Band 117), Nr. 2, Seite 460-466.
411. Waradekar, N. V.; Sinoway, L. I.; Zwillich, C. W. und Leuenberger, U. A. (1996): Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea, *Am.J.Respir.Crit Care Med.* (Band 153), Nr. 4 Pt 1, Seite 1333-1338. URL: PM:8616563
412. Watkins, L. L.; Grossman, P. und Sherwood, A. (1996): Noninvasive assessment of baroreflex control in borderline hypertension. Comparison with the phenylephrine method., *Hypertension* (Band 28), Nr. 2, Seite 238-243.
413. Weber, U.; Kellner, C.; Burbach, R.; Kirchheiner, T. und Ruhle, K. H. (1995): [Effect of CPAP and BIPAP on stroke volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome] , *Pneumologie* (Band 49), Nr. 3, Seite 233-235.
414. Welch, P. D. (1967): The Use of Fast Fourier Transform for the Estimation of Power Spectra: A Method Based on Time Averaging Over Short, Modified Periodograms, *IEEE Trans.Audio Electroacoust.* (Band AU-15), Seite 70-73.
415. Wesseling, K. H.; De Wit, B. ; van der Hoeven, G. M.; van Goudoever, J. und Settels, J. J. (1995): Physiological, calibrating finger vascular physiology for FINAPRES., *Homeostasis* (Band 36), Nr. 2-3, Seite 67-82.
416. Wesseling, K. H.; Settels, J. J.; van-der, Hoeven GM; Nijboer, J. A.; Butijn, M. W. und Dorlas, J. C. (1985): Effects of peripheral vasoconstriction on the measurement of blood pressure in a finger., *Cardiovasc.Res.* (Band 19), Nr. 3, Seite 139-145.
417. Wetter, D. W.; Young, T. B.; Bidwell, T. R.; Badr, M. S. und Palta, M. (1994): Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing, *Arch.Intern Med* (Band 154), Nr. 19, Seite 2219-2224. URL: PM:7944843
418. White, J.; Cates, C. und Wright, J. (2002): Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea, *Cochrane.Database.Syst.Rev.*, Nr. 2, Seite CD001106. URL: PM:12076402
419. Wichterle, D.; Melenovsky, V.; Necasova, L.; Kautzner, J. und Malik, M. (2000): Stability of the noninvasive baroreflex sensitivity assessment using cross-spectral analysis of heart rate and arterial blood pressure variabilities., *Clin.Cardiol.* (Band 23), Nr. 3, Seite 201-204.
420. Wiggins, C. L.; Schmidt-Nowara, W. W.; Coultas, D. B. und Samet, J. M. (1990): Comparison of self- and spouse reports of snoring and other symptoms associated with sleep apnea syndrome, *Sleep* (Band 13), Nr. 3, Seite 245-252. URL: PM:2356396
421. Wiklund, U.; Olofsson, B. O. ; Franklin, K.; Blom, H.; Bjerle, P. und Niklasson, U. (2000): Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability, *Clin.Physiol* (Band 20), Nr. 3, Seite 234-241. URL: PM:10792417

- 
422. Wright, J.; Johns, R.; Watt, I.; Melville, A. und Sheldon, T. (1997): Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence, *BMJ* (Band 314), Nr. 7084, Seite 851-860. URL: PM:9093094
423. Xie, A.; Skatrud, J. B.; Puleo, D. S. und Morgan, B. J. (1999): Arousal from sleep shortens sympathetic burst latency in humans., *J.Physiol.Lond.* (Band 515), Nr. Pt 2, Seite 621-628.
424. Yip, K. P.; Holstein-Rathlou, N. H. und Marsh, D. J. (1991): Chaos in blood flow control in genetic and renovascular hypertensive rats, *Am.J.Physiol* (Band 261), Nr. 3 Pt 2, Seite F400-F408. URL: PM:1887904
425. Young, T. (2001): Menopause, hormone replacement therapy, and sleep-disordered breathing: are we ready for the heat?, *Am J Respir.Crit Care Med* (Band 163), Nr. 3 Pt 1, Seite 597-598. URL: PM:11254506
426. Young, T.; Palta, M.; Dempsey, J.; Skatrud, J.; Weber, S. und Badr, S. (1993): The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults, *N.Engl.J.Med.* (Band 328), Nr. 17, Seite 1230-1235. URL: PM:8464434
427. Young, T.; Peppard, P.; Palta, M.; Hla, K. M.; Finn, L.; Morgan, B. und Skatrud, J. (1997): Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension, *Arch.Intern.Med.* (Band 157), Nr. 15, Seite 1746-1752. URL: PM:9250236
428. Zhang, J.; Quan, H.; Ng, J. und Stepanavage, M. E. (1997): Some statistical methods for multiple endpoints in clinical trials., *Control.Clin.Trials.* (Band 18), Nr. 3, Seite 204-221.
429. Ziegler, M. G.; Nelesen, R. A.; Mills, P. J.; Ancoli-Israel, S.; Clausen, J. L.; Watkins, L. und Dimsdale, J. E. (1995): The effect of hypoxia on baroreflexes and pressor sensitivity in sleep apnea and hypertension, *Sleep* (Band 18), Nr. 10, Seite 859-865. URL: PM:8746392
430. Zimmermann, C.; Kohler, D. und Schonhofer, B. (2000): [Value of retrospective assessment of the Epworth Sleepiness Scale after long-term CPAP therapy in obstructive sleep apnea disorder]], *Pneumologie* (Band 54), Nr. 12, Seite 572-574. URL: PM:11199115
431. Zucconi, M.; Oldani, A.; Ferini-Strambi, L.; Calori, G.; Castronovo, C. und Smirne, S. (1995): EEG arousal pattern in habitual snorers with and without obstructive sleep apnoea (OSA), *J Sleep Res* (Band 4), Nr. 2, Seite 107-112. URL: PM:10607148

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Acetylcholinesterase	
AF	Atemfrequenz	
AHI	Apnoe/Hypopnoe Index	
AI	Apnoe-Index	
AMV	Atemminutenvolumen	
ArI	Arousal-Index	
ASDA	American Sleep Disorders Association	
AT	Angiotensin	
AZV	Atemzugvolumen	
BDD	Diastolischer Blutdruck	
BDM	Mittlerer Blutdruck	
BDS	Systolischer Blutdruck	
BDV	Blutdruckvariabilität	
BMI	Body Mass Index	
BRS	Barorezeptorsensitivität	
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure	Kontinuierliche Überdruckbeatmung
CRS	Chemorezeptorsensitivität	
CVHR	Cyclic Variation of Heart Rate	Zyklische Variation der Herzfrequenz
EEG	Elektroenzephalogramm	
EF	Ejection Fraction	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm	
EMG	Elektromyogramm	
EOG	Elektrookulogramm	
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure	Expiratorischer positiver Beatmungsdruck
ESL	Einschlaf-Schlaflatenz	
ESS	Epworth Sleepiness Score	Epworth Schlaftrigkeits-Skala
FFT	Fast Fourier Transformation	
HF	High Frequency	Hochfrequenzbereich
Hf	Herzfrequenz	
HI	Hypopnoe-Index	
HMV	Herzminutenvolumen	
HPD	Herzperiodendauer	
HRV	Herzfrequenzvariabilität	
KHK	Koronare Herzerkrankung	

LF	Low Frequency	Niedrigfrequenzbereich
LVEF	Left Ventricular Ejection Fraction	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M Arousal	Bewegungsarousal	
MSLT	Multiple Sleep Latency Test	Multipler Schlaflatenztest
MSNA	Muscle Sympathetic Nerve Activity	Muskuläre Sympathische Nervenaktivität
MWT	Maintenance Wakefulness Test	
NCPAP	Nasal CPAP	
NO	Stickstoffmonoxid	
NREM	Non-Rapid Eye Movement Sleep	Nicht-Traumschlaf
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom	
PLM	Periodic Leg Movement	Periodische Beinbewegungen
PSG	Polysomnographie	
R Arousal	Respiratorische Arousal	
RDI	Respiratory Disturbance Index	Respiratorischer Gesamtindex
REM	Rapid Eye Movement Sleep	Traumschlaf
RLS	Restless Leg Syndrome	Restless Leg Syndrom
RMSSD	Root Mean Square of Successive Differences	
RSA	Respiratory Sinus Arrhythmia	Respiratorische Sinusarrhythmie
SAS	Schlafapnoe Syndrom	
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen	
SBDV	Systolische Blutdruckvariabilität	
SD	Standardabweichung	
SNA	Sympathetic Nerve Activity	Sympathische Nervenaktivität
SPT	Sleep Period Time	Schlafperiode
SWS	Slow Wave Sleep	Tiefschlaf
TK	Therapiekontrolle	
TP	Total Power	Gesamtpower
TST	Total Sleep Time	Totale Schlafzeit
UARS	Upper Airway Resistance Syndrome	
ULF	Ultra Low Frequency	Ultra langsamer Frequenzbereich
VK	Vorkontrolle	
VLF	Very low frequency	Sehr langsamer Frequenzbereich
ZNS	Zentralnervensystem	

## Danksagung

Ich möchte allen danken, die mich bei der Durchführung der Forschungsvorhaben unterstützt haben, in erster Linie den Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums in der Charité Frau B. Diecker, Herrn Dipl.-Ing. M. Glos, Herrn Dr. J. Röttig, Herrn Dr. A. Blau, Frau Dr. Enke-Melzer sowie den in die Forschungstätigkeit des Schlaflabors eingebundenen Studenten.

Herrn Prof. Dr. med. I. Roots und seinen Mitarbeitern, insbesondere Herrn Dr. F. Donath, Frau Dr. A. Maurer und Fr. Dr. K. Diefenbach danke ich für die Unterstützung und Kooperation bei der Erstellung der Kontrollgruppe gesunder Schläfer.

Herrn Prof. Dr. D. Romberg und Herrn PD Dr. H. Theres danke ich für die fundierte inhaltliche und praktische Unterstützung meiner wissenschaftlichen Tätigkeit.

Ich danke ferner den Kollegen des Schlafmedizinischen Labors der Medizinischen Poliklinik der Universität Marburg, insbesondere dem früheren Leiter Herrn Prof. Dr. Dr. J.H. Peter und seinem Mitarbeiter Prof. Dr. T. Penzel für den langjährigen fruchtbaren wissenschaftlichen Austausch.

Herrn Prof. Dr. med. G. Baumann und Herrn Prof. Dr. med. C. Witt danke ich für ihre langjährige konstruktive Begleitung und Förderung meines wissenschaftlichen Werdeganges.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie für ihr Verständnis.

## Eidesstattliche Versicherung

### EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

gemäß Habilitationsordnung der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- der Bewerberin oder dem Bewerber die geltende Habilitationsordnung bekannt ist,

16. Oktober 2002