

Aus der Abteilung Kardiologie und Pneumologie  
(Prof. Dr. med. G. Hasenfuß)  
im Zentrum Innere Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Prävalenz schlafbezogener Atemstörungen bei Patienten mit  
Thrombose und Lungenembolie**

INAUGURAL – DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von  
Annika Stein  
aus  
Hildesheim  
Göttingen 2011

Dekan: Prof. Dr. med. C. Frömmel

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. S. Andreas

II. Berichterstatter/in:

III. Berichterstatter/in:

Tag der mündlichen Prüfung:

## Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung .....	6
1.1. Schlafapnoesyndrome.....	7
1.1.1. Obstruktives Schlafapnoesyndrom .....	7
1.1.1.1. Definition .....	7
1.1.1.2. Epidemiologie .....	8
1.1.1.3. Pathophysiologie.....	8
1.1.1.4. Risikofaktoren .....	9
1.1.1.5. Folgen .....	9
1.1.1.6. Therapie.....	11
1.1.2. Zentrales Schlafapnoesyndrom .....	12
1.1.2.1. Definition .....	12
1.1.2.2. Epidemiologie .....	13
1.1.2.3. Pathophysiologie.....	13
1.1.2.4. Risikofaktoren .....	14
1.1.2.5. Therapie.....	14
1.1.3. Diagnose eines Schlafapnoesyndroms .....	15
1.2. Thrombose und Lungenembolie.....	16
1.2.1. Definition.....	16
1.2.2. Epidemiologie .....	17
1.2.3. Pathophysiologie.....	17
1.2.4. Risikofaktoren .....	18
1.2.5. Diagnose einer venösen Thromboembolie .....	19
1.2.5.1. Diagnose der Thrombose.....	19
1.2.5.2. Diagnose der Lungenembolie .....	20
1.2.6. Therapie.....	23
1.3. Schlafapnoesyndrom bei Thrombose und Lungenembolie.....	24
1.4. Fragestellung.....	25
2. Material und Methoden .....	26
2.1. Patientenerfassung.....	26
2.2. Einschlusskriterien.....	26
2.3. Ausschlusskriterien.....	26

2.4.	Einwilligung .....	27
2.5.	Datenerhebung.....	27
2.5.1.	Anamnese und Krankenakte.....	27
2.5.2.	Fragebögen.....	28
2.5.3.	Laboruntersuchungen .....	28
2.5.4.	Polygraphie .....	29
2.5.4.1.	Beschreibung des Prüfgerätes.....	29
2.5.4.2.	Durchführung der Messung.....	29
2.5.4.3.	Auswertung der Messung .....	30
2.6.	Computerprogramme und Statistik.....	33
2.7.	Ethikantrag .....	34
3.	Ergebnisse .....	35
3.1.	Charakterisierung des Patientenkollektivs.....	35
3.1.1.	Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index.....	35
3.1.2.	Thromboembolische Risikofaktoren.....	39
3.1.3.	Laborergebnisse .....	39
3.1.4.	Vorerkrankungen und Medikamente .....	42
3.2.	Auswertung der Polygraphie .....	43
3.2.1.	Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms.....	45
3.2.2.	Prävalenz des zentralen Schlafapnoesyndroms .....	45
3.3.	Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom.....	46
3.3.1.	Charakterisierung der Patienten .....	46
3.3.2.	Schweregrad des OSAS .....	47
3.3.3.	Laborergebnisse .....	48
3.3.4.	Thromboembolische Risikofaktoren.....	48
3.3.5.	Vorerkrankungen und Medikamente .....	49
3.4.	Auswertung der Fragebögen .....	51
3.4.1.	Epworth-Schläfrigkeitsskala.....	51
3.4.2.	Fragebogen zum Schlafverhalten .....	51
3.5.	Vergleich der manuellen und automatischen Auswertung.....	53
4.	Diskussion.....	55
4.1.	Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms .....	55
4.2.	Obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Thrombose und Lungenembolie.....	58

4.3. Polygraphie .....	61
4.3.1. Übersicht.....	61
4.3.2. Vergleich der manuellen und automatischen Auswertung .....	62
4.3.2.1. Bewertung des Hypopnoe-Index.....	63
4.3.2.2. Weitere häufige Fehler.....	65
4.3.2.3. Beurteilung der automatischen und manuellen Auswertung .....	66
5. Zusammenfassung.....	67
6. Anhang.....	69
6.1. Patienteninformation.....	69
6.2. Einverständniserklärung .....	72
6.3. Datenschutzerklärung.....	73
6.4. Fragebogen zum Schlafverhalten.....	75
6.5. Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit .....	77
6.6. Patientenanleitung.....	78
7. Literatur.....	79

## 1. Einleitung

„Störungen des Schlafes bzw. des Schlaf-Wach-Rhythmus und deren Regulationsvorgänge gewinnen für die Beurteilung und den Verlauf vieler Krankheiten eine zunehmende Bedeutung. [...] Die Bedeutung physiologischer Organfunktionen bei einem ungestörten Schlaf-Wach-Rhythmus wird insbesondere bei kardialen und pneumologischen Krankheitsbildern offensichtlich. [...] Des Weiteren wird auf die Erforschung schlafmedizinischer Krankheitsbilder verwiesen, die als Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen zunehmend Bedeutung erlangen. Exemplarisch sei das obstruktive Schlafapnoesyndrom genannt, das die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie, eines Myokardinfarktes und eines Schlaganfalles verursachen kann.“ (Podszus et al. 2008, S.9).

Der Rolle des obstruktiven Schlafapnoesyndroms als Risikofaktor in der Entstehung verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen hat in den letzten Jahren zunehmende Bedeutung erlangt und ist Inhalt zahlreicher Studien. Auch diese Arbeit befasst sich mit den Auswirkungen des Schlafapnoesyndroms auf das kardiovaskuläre System. Vorausgehende Studien zeigten erhöhte Serumfibrinogenspiegel sowie eine gesteigerte Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (Känel und Dimsdale 2003; Wessendorf et al. 2000).

Die folgende Arbeit dient der Erforschung der Auswirkungen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms auf das Entstehungsrisiko thromboembolischer Ereignisse wie Thrombosen und Lungenembolien.

## **1.1. Schlafapnoesyndrome**

Das Schlafapnoesyndrom, griechisch ἄπνοια („Nicht-Atmung“), zählt zu den schlafbezogenen Atemstörungen (Mayer et al. 2009). Es ist charakterisiert durch ein vermehrtes Auftreten von Hypopnoen (Verminderung des Atemflusses um mindestens 50%) und Apnoen (Atempausen) während des Schlafes. Eine Apnoe bzw. Hypopnoe ist definiert als Unterbrechung des normalen Atemflusses für eine Dauer von mindestens zehn Sekunden. Treten bei einem Patienten mehr als 10 Apnoen und/ oder Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit auf, spricht man von einer schlafbezogenen Atemstörung (Schulz et al. 2007).

Infolge der Atempausen kommt es durch eine Veränderung der Blutgase mit Hypoxämie und Hyperkapnie zu unbewussten Weckreaktionen (Arousals) und konsekutiv zu einer Störung der physiologischen Schlafstruktur. Je nach Art der Störung stehen unterschiedliche Symptome wie insomnische Beschwerden, Tagesschläfrigkeit oder langfristige kardiovaskuläre Risiken im Vordergrund (Duchna 2006; Mayer et al. 2009).

Anhand der zugrundeliegenden Pathomechanismen werden ein obstruktives und ein zentrales Schlafapnoesyndrom unterschieden (Bradley und Floras 2003a,b; Mayer et al. 2009; McNicholas und Krieger 2002).

### **1.1.1. Obstruktives Schlafapnoesyndrom**

#### **1.1.1.1. Definition**

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist charakterisiert durch den wiederholten kompletten oder partiellen Verschluss der oberen Atemwege während des Schlafes. Daraus resultiert eine Verringerung oder Unterbrechung des Atemflusses bei gleichzeitiger Fortführung der thorakalen und abdominalen Atembewegungen (Bradley et al. 1986; Bradley und Floras 2003a).

Leitsymptome des obstruktiven Schlafapnoesyndroms sind unregelmäßiges lautes Schnarchen, beobachtete Atempausen und eine starke Tagesmüdigkeit (Duchna 2006).

#### **1.1.1.2. Epidemiologie**

Eine 1993 unter der Leitung von T. Young in Wisconsin (USA) durchgeführte Studie zeigte eine obstruktive Schlafapnoe mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)  $> 5/h$  bei 9% der Frauen und 24% der Männer im Alter von 30 bis 60 Jahren. Die Kombination eines AHI  $> 5/h$  und einer klinischen Symptomatik mit Tagesmüdigkeit trat bei 2% der Frauen und 4% der Männer auf (Young et al. 1993).

Im Rahmen einer Langzeitbeobachtungsstudie zeigte sich eine signifikant erhöhte Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität bei nicht therapierten Patienten mit schwerem Schlafapnoesyndrom (AHI  $> 30/h$ ). Patienten mit schwerem OSAS erlitten signifikant häufiger ein fatales (definiert als Tod durch Myokardinfarkt oder Schlaganfall) sowie ein nicht fatales (definiert als akutes Koronarsyndrom oder Schlaganfall ohne Todesfolge) kardiovaskuläres Ereignis als Patienten mit leichtem bis mittlerem Schlafapnoesyndrom (AHI 5-30/h) und Gesunde (Marin et al. 2005).

#### **1.1.1.3. Pathophysiologie**

Ursache für obstruktive Apnoen und Hypopnoen ist der Kollaps der oberen Atemwege. Das Offenhalten der oberen Atemwege wird im Wesentlichen durch die Aktivität der dilatatorischen Pharynxmuskulatur bestimmt. Während des Schlafens kommt es zu einer Verringerung der tonischen Grundaktivität der Muskeln (Randerath und Galetke 2006) und somit zu einer Verringerung des Lumens der oberen Atemwege. Diese kann lediglich mit Schnarchgeräuschen, jedoch bei Vorliegen der unter 1.1.1.4. genannten Risikofaktoren auch mit obstruktiven Apnoen und Hypopnoen einhergehen (Duchna 2006).

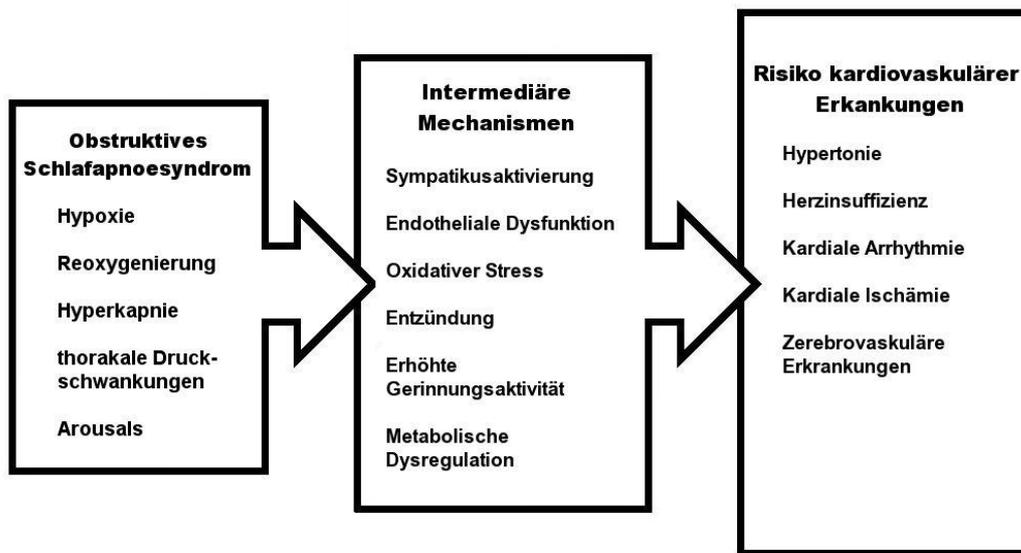
#### **1.1.1.4. Risikofaktoren**

Prädisponierende Faktoren sind in erster Linie ein erhöhter BMI, zunehmendes Lebensalter, männliches Geschlecht sowie kraniofaziale Besonderheiten. Hierzu zählen knöcherne Dismorphien wie Retrognathie, Mandibular- und Maxillarhypoplasie, vergrößerte Tonsillen oder habitusbedingtes vermehrtes Weichgewebe im Bereich von weichem Gaumen, Zunge und Pharynx. Weitere Risikofaktoren sind eine familiäre Disposition, postmenopausale Hormonveränderungen, Tabakkonsum und abendlicher Alkoholkonsum (Mayer et al. 2009; Young et al. 2002; Young et al. 2004).

Ein Teil der Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom leidet an einer Sonderform des obstruktiven Schlafapnoesyndroms dem Pickwick-Syndrom. Dieses ist durch starkes Übergewicht charakterisiert. Weiterhin zählen exzessive Tagesmüdigkeit, Hypoventilation und Cor Pulmonale zu den klassischen Symptomen des Pickwick-Syndroms (Guilleminault et al. 1976).

#### **1.1.1.5. Folgen**

Die Auswirkungen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms sind komplex und bewirken neuronale, humorale und hämodynamische Veränderungen (Lüthje und Andreas 2007; Shamsuzzaman et al. 2003). Die nachfolgende Abbildung gibt einen Überblick über die verschiedenen akuten und chronischen Effekte des OSAS.



**Abb. 1** Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und kardiovaskulärem Risiko  
(modifiziert nach Shamsuzzaman et al. 2003, S.1907)

Zu den akuten Folgen zählen hämodynamische Veränderungen infolge der intrathorakalen Druckschwankungen sowie neuronale Veränderungen in Form einer erhöhten sympathischen Aktivität. Diese Überaktivierung ist zum einen durch das Absinken der inhibitorischen Aktivität pulmonaler Dehnungsrezeptoren, zum anderen durch die Stimulation zentraler und peripherer Chemorezeptoren während der Apnoe bedingt und spielt eine zentrale Rolle in der Entstehung des OSAS-induzierten kardiovaskulären Risikos (Bradley und Floras 2003a; Lüthje und Andreas 2007; Shamsuzzaman et al. 2003).

Somit ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom ein Risikofaktor für unterschiedliche kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen (Lattimore et al. 2003). Es ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie (Duchna et al. 2003; Golbin et al. 2008). Weiterhin besteht ein Zusammenhang mit Herzinsuffizienz (Bradley und Floras 2003a; Shahar et al. 2001), Schlaganfall (Dyken et al. 1996; Wessendorf et al. 2000), koronarer Herzkrankheit (Duchna et al. 2003; Lüthje und Andreas 2007) und Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern (Kato et al. 2009; Mehra et al. 2006). "Ein Zusammenhang mit der pulmonalen Hypertonie, dem Diabetes mellitus, der Niereninsuffizienz und der Arteriosklerose ist

wahrscheinlich, aber noch nicht bzw. nur für Subgruppen von Patienten belegt“ (Mayer et al. 2009, S. 60).

Neben den individuellen medizinischen Folgen sind gesellschaftliche Auswirkungen des OSAS festgestellt worden. Durch krankheitsbedingte Konzentrationsstörungen und eine erhöhte Tagesmüdigkeit kommt es zu einem signifikant häufigerem Auftreten von Verkehrsunfällen bei Patienten mit OSAS (McNicholas und Krieger 2002; Young et al. 1993).

#### **1.1.1.6. Therapie**

Die Therapie richtet sich nach der Schwere des Schlafapnoesyndrom und somit nach der Symptomatik und der Häufigkeit der pathologischen Atmungsereignisse pro Stunde Schlafzeit (Mayer et al. 2009).

Mithilfe des Apnoe-Hypopnoe-Index werden ein leichtes, ein mittleres und ein schweres obstruktives Schlafapnoesyndrom unterschieden. Ab einem AHI > 15 Ereignisse/h wird die Schlafapnoe als mittelgradig, bei einem AHI > 30 Ereignisse/h als schwer eingestuft (American Academy of Sleep Medicine 1999).

Zu Beginn der Therapie sollte eine Aufklärung über mögliche Einflussfaktoren und Verhaltensänderungen (Schlafhygiene, Meidung von abendlichem Alkoholkonsum und Sedativa) angestrebt werden. Bei übergewichtigen Patienten steht eine Gewichtsreduktion im Mittelpunkt. Young et al. zeigten, dass eine 10-15%ige Reduktion des Gewichtes eine 50%ige Reduktion des AHI bei männlichen moderat übergewichtigen Patienten bewirken kann (Young et al. 2002). Ein sicherer Therapieerfolg durch Gewichtsabnahme konnte jedoch bisher nicht bewiesen werden (Mayer et al. 2009).

Die Standardtherapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms ist die CPAP-Therapie (Engleman et al. 1994; Mayer et al. 2009). Bei der CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) Therapie werden die oberen Atemwege mithilfe einer Nasenmaske

oder einer Nasen-Mundmaske durch einen kontinuierlichen, positiven Atemwegsdruck (5-15 mbar) pneumatisch geschient und somit offen gehalten. Auf dem Prinzip der pneumatischen Schienung basierend gibt es verschiedene weitere Therapieformen wie AutoPAP oder BiPAP, welche bei Therapieversagen oder fehlender Compliance eingesetzt werden können (Mayer et al. 2009).

Die CPAP-Therapie bewirkt neben der Besserung der Atmungsstörung auch eine Steigerung des subjektiven Wohlbefindens sowie eine Reduktion der Tagesmüdigkeit und eine Verbesserung des Konzentrationsvermögens (Engleman et al. 1994; McDaid et al. 2009). Durch die positive Beeinflussung von Blutdruck, Sympathikusaktivität (Somers et al. 1995), einer bestehenden Herzinsuffizienz (Bradley und Floras 2003a) und einer Verringerung der Thrombozytenaktivierung (Hui et al. 2004) kann eine Verbesserung des Überlebens durch eine signifikante Reduktion des kardiovaskulären Risikos unter CPAP-Therapie erreicht werden (Marin et al. 2005).

Bei Nichtakzeptanz durch den Patienten können Unterkieferprotusionsschienen bei einem Teil der Patienten mit leichtem bis mittelgradigem OSAS sowie chirurgische Therapieverfahren, insbesondere bei anatomischen Besonderheiten mögliche Therapiealternativen darstellen (Piccirillo et al. 2000; Randerath et al. 2011).

## **1.1.2. Zentrales Schlafapnoesyndrom**

### **1.1.2.1. Definition**

Das zentrale Schlafapnoesyndrom (CSAS) ist durch eine Störung der Atemregulation gekennzeichnet. Durch ein Fehlen der inspiratorischen Atemanstrengung kommt es zu einem Erliegen der thorakalen und abdominalen Atemexkursionen und somit trotz offener oberer Atemwege zu einem Sistieren oder einer Verringerung des Atemflusses.

In der Literatur werden verschiedene Formen des zentralen Schlafapnoesyndroms (CSAS) beschrieben. Neben einer idiopathischen Form werden ein zentrales Schlafapnoesyndrom mit periodischer Atmung, ein CSAS bei Höhengraufenthalt, ein CSAS bei internistischen und neurologischen Erkrankungen sowie ein CSAS bei Drogen- oder Medikamentengebrauch unterschieden.

Als Leitsymptome stehen Insomnie und Tagesschläfrigkeit infolge der Schlaffragmentierung sowie je nach Form des Schlafapnoesyndroms Symptome der Grunderkrankungen im Vordergrund (American Academy of Sleep Medicine 1999; Duchna 2006; Mayer et al. 2009).

#### **1.1.2.2. Epidemiologie**

Das zentrale Schlafapnoesyndrom ist im Vergleich zum obstruktiven Schlafapnoesyndrom eine seltene Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung. In der Literatur sowie in der aktuellen S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ finden sich keine Angaben zur Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. Betrachtet man jedoch Patienten mit einer bestehenden systolischen Herzinsuffizienz, wird bei 28% bis zu 50% der Patienten das Auftreten eines zentralen Schlafapnoesyndroms mit periodischer Atmung (Cheyne-Stokes-Atmung) beobachtet (Andreas 2000; Mayer et al. 2009; Schulz et al. 2007). Auch bei Patienten mit hochgradiger, chronischer Niereninsuffizienz (Kuhlmann et al. 2000) sowie bei Patienten mit Schlaganfall (Siccoli et al. 2008) konnte ein gehäuftes Auftreten eines CSAS mit periodischer Atmung gezeigt werden.

#### **1.1.2.3. Pathophysiologie**

Der physiologische Atemrhythmus wird durch ein neuronales Netzwerk in Medulla oblongata und Pons gesteuert. Verhaltens- und wachheitsbedingte Atemantriebe aus höheren Hirngebieten, Informationen aus der Körperperipherie sowie chemische Atemantriebe (Hypoxie, Hyperkapnie, Azidose) werden in diesem neuronalen

Netzwerk zu einem individuellen Atemrhythmus verarbeitet und an Efferenzen wie die Atemmuskulatur weitergegeben (Schäfer et al. 2008).

Eine pathophysiologische Gemeinsamkeit aller zentralen Schlafapnoeformen ist die Störung dieser Atmungskontrolle, die sowohl durch einen verminderten als auch durch einen übersteigerten Atemantrieb bedingt sein kann. Je nach Form des zentralen Schlafapnoesyndroms sind unterschiedliche Auslöser für diese Störungen verantwortlich. Eine Schädigung des Hirnstamms im Rahmen von neurologischen Erkrankungen (Ischämie, Blutung, Entzündung, Infektion) oder die Stimulation von Lungenafferenzen durch eine Herzinsuffizienz-bedingte Lungenstauung zählen zu möglichen kausalen Ursachen (Duchna 2006; Schäfer et al. 2008).

#### **1.1.2.4. Risikofaktoren**

Das zentrale Schlafapnoesyndrom mit Cheyne-Stokes-Atemmuster tritt, anders als das OSAS, als Folge einer bestehenden Herzinsuffizienz auf. Männliches Geschlecht, Hypokapnie  $pCO_2 \leq 38\text{mmHg}$ , Vorhofflimmern und ein Alter  $\geq 60$  Jahre zählen zu den Hauptrisikofaktoren (Andreas 2000; Bradley und Floras 2003b).

Weiterhin sind je nach Form des zentralen Schlafapnoesyndroms unterschiedliche auslösende Faktoren bekannt. Hierzu zählen internistische und neurologische Erkrankungen, die Einnahme von langwirksamen Opioiden, Drogenmissbrauch oder ein Höhengaufenthalt über 4000 m (Duchna 2006; Mayer et al. 2009).

#### **1.1.2.5. Therapie**

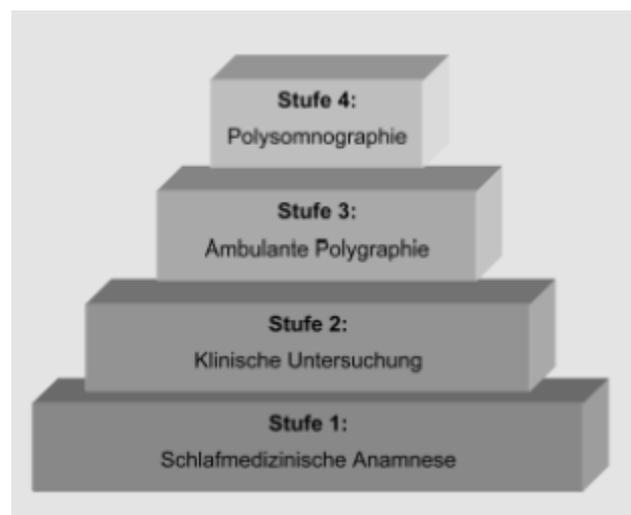
Die Therapie richtet sich nach der Art des CSAS und setzt eine exakte Diagnose der zugrundeliegenden Erkrankungen voraus. Im Vordergrund steht in den meisten Fällen die Optimierung der Therapie der Grunderkrankung (Herz-, Niereninsuffizienz, neurologische Erkrankungen) oder die Beseitigung der auslösenden Faktoren

(Abstieg aus großen Höhen, Reduktion bzw. Meidung von Medikamenten oder Drogen).

Weiterhin werden Therapieversuche mit respiratorischen Stimulanzen (Theophyllin, Acetazolamid, CO<sub>2</sub>) mit Sauerstoffapplikation und apparativen Therapien (CPAP, adaptive Servoventilation) durchgeführt (Andreas et al. 1998; Bradley und Floras 2003b; Mayer et al. 2009; Schäfer et al. 2008).

### 1.1.3. Diagnose eines Schlafapnoesyndroms

Die Diagnosestellung eines Schlafapnoesyndroms erfolgt, wie in Abbildung 2 dargestellt, in mehreren Stufen.



**Abb. 2** Stufenschema (Fischer et al. 2005, S.1000)

Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer schlafbezogenen Atemstörung, ist zunächst eine genaue schlafmedizinische Anamnese zu erheben. Anhand eines Fragebogens (vgl. Anhang 6.4) werden die Art der Schlafstörung, Schlafgewohnheiten, nächtliche Beschwerden, Beschwerden im Tagesverlauf, Genussmittelkonsum, Medikamente und Begleiterkrankungen erfragt. Ein weiterer Fragebogen (Epworth Sleepiness Scale) dient der Erfassung der Tagesmüdigkeit (vgl. Anhang 6.5).

Die zweite Stufe der Diagnostik beinhaltet eine klinische Untersuchung insbesondere mit Blick auf Stoffwechselerkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Ventilationsstörungen, neurologische sowie psychiatrische Erkrankungen. Gegebenenfalls ist zum Ausschluss kraniofazialer Dysmorphien die Mitbeurteilung durch einen Hals-Nasen-Ohren-Arzt sinnvoll.

Bestätigt sich weiterhin der Verdacht für das Vorliegen einer schlafbezogenen Atemstörung, erfolgt als dritter diagnostischer Schritt eine ambulante Polygraphie. Diese beinhaltet die Durchführung der Messung von kardiorespiratorischen Parametern ohne die Erfassung von Schlafparametern.

Letztendlich ist die diagnostische Polysomnographie mit Erfassung von kardiorespiratorischen Parametern und Schlafparametern im Schlaflabor Mittel der Wahl in der Diagnosestellung einer schlafbezogenen Atemstörung (Fischer et al. 2005; Mayer et al. 2009).

## **1.2. Thrombose und Lungenembolie**

### **1.2.1. Definition**

Bei der akuten tiefen Bein- und Beckenvenenthrombose (TVT) handelt es sich um einen vollständigen oder teilweisen Verschluss einer Vene durch ein Blutgerinnsel (Thrombus). Sie ist Folge einer „Blutgerinnung am falschen Ort“ (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002, S.1). Kommt es vor Auflösung oder Organisation des Thrombus zu einem Ablösen von der Gefäßoberfläche, führt dies zu einem Fortschwemmen des Thrombus mit dem venösen Blutstrom. Diese Embolisation des Thrombus kann zu einem Verschluss kleinerer Gefäße führen, einer sogenannten Thromboembolie. Bei einer Embolisation in die Lunge und einem Verschluss der Lungenarterienäste spricht man von einer Lungenembolie (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002).

Zumeist werden Thrombose (TVT) und Lungenembolie (LE) als unterschiedliche Krankheiten betrachtet. Aufgrund vieler Gemeinsamkeiten bezüglich Entstehung, Ursachen und Therapie wurde der Begriff venöse Thromboembolie (VTE) eingeführt, um beide Erkrankungen unter einer Bezeichnung zusammenzuführen (Monreal et al. 2006).

### **1.2.2. Epidemiologie**

Die akute venöse Thromboembolie zählt zu den häufigsten kardiovaskulären Notfällen. Die jährliche Inzidenz in amerikanischen und europäischen Registern beträgt 150-200 diagnostizierte VTE pro 100.000 Einwohner (Konstantinides et al. 2009). Das Risiko, eine VTE zu erleiden, steigt exponentiell mit höherem Alter an. Während bei den unter 15-Jährigen die Inzidenz unter 5 pro 100.000 Einwohnern liegt, erkranken bis zu 0,5% der 80-Jährigen an einer venösen Thromboembolie.

Bei einem Drittel der Patienten mit VTE wird eine Lungenembolie diagnostiziert, zwei Drittel präsentieren nur eine TVT (White 2003). Die akute Lungenembolie geht mit einer hohen Frühletalität einher. In den ersten 14 Tagen nach Diagnosestellung beträgt die Letalität 11%, wobei sich bis zu 90% der Todesfälle in den ersten zwei Stunden nach Symptombeginn ereignen.

Durch eine adäquate orale Antikoagulation kann die Mortalität der akuten LE jedoch von 30% auf 2-8% gesenkt werden, so dass bei Verdacht auf eine Lungenembolie eine sofortige und konsequente Diagnostik durchzuführen ist (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002; Reissig und Kroegel 2004; Stein und Henry 1995).

### **1.2.3. Pathophysiologie**

Grundlage der Pathophysiologie der Thrombose sind die Erkenntnisse des Berliner Arztes Rudolf Ludwig Karl Virchow (1821-1902). Bereits vor mehr als 100 Jahren erarbeitete dieser die auch heute noch gültige thrombogene Trias aus

Gefäßwandläsionen, Veränderung der Strömungsgeschwindigkeit und Veränderung der Blutzusammensetzung (Chung und Lip 2003-2004; Lowe 2003-2004). Im Vordergrund der Gefäßwandschädigung steht die Schädigung des Endothels und der damit verbundene Verlust von gerinnungshemmenden Substanzen (Prostacyclin, tissue plasminogen activator) sowie die Freilegung von gerinnungsaktivierenden und plättchenadhäsiven subendothelialen Strukturen (Esmon 2009; Lowe 2003-2004).

Störungen der Hämodynamik können durch eine Strömungsverlangsamung bei Gefäßerweiterungen (Varikosis), Erhöhung der Viskosität (Hämatokrieterhöhung) oder durch Gefäßkompression (Bettlägerigkeit, Verbände, Tumor) hervorgerufen werden. Auch Strömungsbeschleunigungen mit einer Konzentrierung der Thrombozyten an der Gefäßwand sowie durch turbulente Strömungen (Gefäßabzweigungen, Klappendefekte) verursachte Endothelschäden begünstigen die Thrombenbildung (Esmon 2009; Lowe 2003-2004).

Der dritte Aspekt in Virchow's Trias sind verschiedene Veränderungen der Blutzusammensetzung, welche in einer gesteigerten Gerinnungsfähigkeit des Blutes (Hyperkoagulabilität) resultieren. Diese kann entweder angeboren (Faktor-V-Leiden, Mangel an antikoagulatorischen Faktoren wie Protein C, Protein S oder Antithrombin III) oder infolge von Traumen, Operationen oder Infektionen (erhöhte Fibrinogenspiegel im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion) erworben worden sein (Chung und Lip 2003-2004; Esmon 2009; Lowe 2003-2004).

#### **1.2.4. Risikofaktoren**

Bis in die 1990er Jahre wurde die venöse Thromboembolie vor allem als Komplikation im Rahmen von großen operativen Eingriffen oder im Endstadium schwerer Erkrankungen angesehen. Epidemiologische Studien zeigten jedoch, dass 25-50% der Patienten mit VTE weder hospitalisiert waren noch an einer schweren Krankheit litten (Anderson und Spencer 2003).

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die Vielzahl der prädisponierenden Faktoren, welche sowohl bei der Diagnostik als auch in der Prophylaxe einer VTE zu berücksichtigen sind.

	Patientenbezogen	Situationsbezogen
<b>Stark prädisponierende Faktoren (Odds Ratio &gt;10)</b>		
Knochenfrakturen (Hüfte, untere Extremitäten)		X
Hüft- oder Kniegelenkersatz		X
Größere allgemein chirurgische Eingriffe		X
Größeres Trauma		X
Rückenmarksverletzung		X
<b>Moderat prädisponierende Faktoren (OR 2–9)</b>		
Arthroskopische Knieoperationen		X
Zentralvenöse Zugänge		X
Chemotherapie		X
Chronische Herzinsuffizienz, respiratorische Insuffizienz	X	
Hormonersatztherapie	X	
Maligne Erkrankungen	X	
Orale Antikonceptiva	X	
Immobilisation nach Schlaganfall	X	
Schwangerschaft (peripartum) – Stillzeit		X
Frühere venöse Thromboembolie	X	
Thrombophilie	X	
<b>Schwach prädisponierende Faktoren (OR &lt;2)</b>		
Bettlägerigkeit >3 Tage		X
Immobilisation im Sitzen (lange Auto- oder Flugreisen)		X
Zunehmendes Alter	X	
Laparoskopische Chirurgie (Cholezystektomie)		X
Adipositas	X	
Schwangerschaft (ante partum)	X	
Chronisch-venöse Insuffizienz, Varikosis	X	

**Abb. 3** Prädisponierende Faktoren für VTE

(Konstantinides et al. 2009, S. 277)

## 1.2.5. Diagnose einer venösen Thromboembolie

### 1.2.5.1. Diagnose der Thrombose

Zu den Symptomen einer Thrombose zählen Schwellung, Schmerz, Spannungsgefühl und verstärkte Venenzeichnung. Weitere Hinweise auf das Vorliegen einer Thrombose geben klassische klinische Tests wie das Homann-Zeichen und das Payr-Zeichen. Diese aus Anamnese und Untersuchung gewonnenen Informationen genügen jedoch weder zur Bestätigung noch zum Ausschluss der Verdachtsdiagnose TVT (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002).

Zentraler Bestandteil der weiterführenden Diagnostik ist die Beurteilung der klinischen Wahrscheinlichkeit bzw. die Ermittlung einer Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer TVT. Für die TVT kann diese mithilfe eines Scores nach Wells unter Berücksichtigung klinischer und anamnestischer Daten ermittelt werden (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002).

Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit folgt als nächster Diagnoseschritt die Bestimmung der D-Dimere. Diese entstehen als Spaltprodukte des Fibrins im Rahmen einer Fibrinolyse (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002). Bei niedriger klinischer Wahrscheinlichkeit und negativem D-Dimer-Befund kann das Vorliegen einer TVT ausgeschlossen werden. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit sollte auf die Bestimmung der D-Dimere verzichtet werden und als Methode der Wahl zu Ausschluss oder Bestätigung der Thrombose eine Kompressionsultraschallsonografie durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002).

Eine generelle Bestimmung der D-Dimere ist nicht sinnvoll, da eine Erhöhung nicht mit einem thromboembolischen Ereignis gleichzusetzen ist. D-Dimere sind als unspezifischer Marker für eine vermehrte Gerinnungsaktivität auch im Rahmen einer Vielzahl anderer Reaktionen wie Trauma oder Infektion erhöht und dürfen nur unter Berücksichtigung der klinischen Wahrscheinlichkeit zur Diagnosestellung verwendet werden (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002; Wells et al. 2003).

#### **1.2.5.2. Diagnose der Lungenembolie**

Die Symptomatik der akuten Lungenembolie variiert in einer Vielzahl von unspezifischen Thorax- und Atembeschwerden. Häufige Symptome sind Dyspnoe und Tachypnoe bei 78-85%, Thoraxschmerzen bei 65-87% und Hustenreiz bei 48-55% der Patienten. Weiterhin treten Hämoptysen (23-35%) und, insbesondere bei massiven Lungenembolien, Synkopen (4-17%) auf. Bei 32-45% der Patienten fehlt jedoch jegliche oder eine wegweisende Symptomatik („silent pulmonary embolism“) (Kurz et al. 2005).

Zur Basisdiagnostik zählen die Erfassung der Vitalparameter, EKG, Röntgen-Thorax und eine Blutgasanalyse. Diese Parameter sind in Sensitivität und Spezifität unzureichend für die Diagnosestellung, können jedoch den klinischen Verdacht erhärten oder abschwächen (Kurz et al. 2005).

Zur Objektivierung der Daten aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und Basisdiagnostik kann mithilfe spezieller Scores wie dem Genfer oder dem Wells-Score (vgl. Abb. 4) die klinische Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer LE bestimmt werden (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002; Konstantinides et al. 2009; Wells et al. 1998).

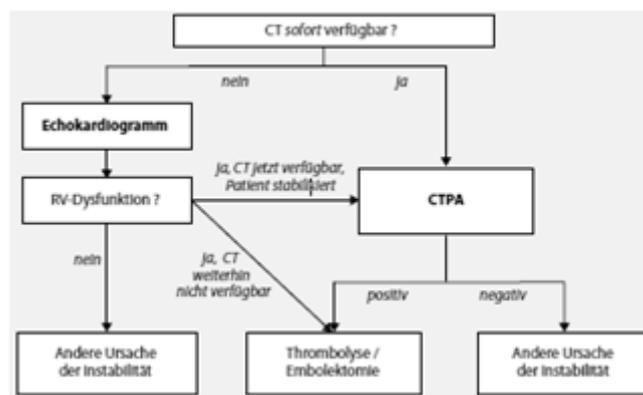
Revidierter Genfer Score (9)		Wells-Score (10)	
Variable	Punkte	Variable	Punkte
<b>Prädisponierende Faktoren</b>		<b>Prädisponierende Faktoren</b>	
Alter >65 Jahre	+1	Frühere TVT oder LE	+1,5
Frühere TVT oder LE	+3	Frische Operation oder Immobilisation	+1,5
Operation oder Knochenfraktur innerhalb des letzten Monats	+2	Krebserkrankung	+1
Aktive Krebserkrankung	+2		
<b>Symptome</b>		<b>Symptome</b>	
Einseitiger Beinschmerz	+3	Hämoptyse	+1
Hämoptyse	+2		
<b>Klinische Zeichen</b>		<b>Klinische Zeichen</b>	
Herzfrequenz		Herzfrequenz	
75–94 Schläge pro Minute	+3	>100 Schläge pro Minute	+1,5
≥95 Schläge pro Minute	+5		
Schmerz bei Palpation entlang einer tiefen Beinvene, einseitiges Ödem	+4	Klinische Zeichen einer TVT	+3
		<b>Klinische Einschätzung</b>	
		Alternative Diagnose unwahrscheinlicher als LE	+3
<b>Klinische Wahrscheinlichkeit</b>		<b>Klinische Wahrscheinlichkeit</b>	
Niedrig	0–3	Niedrig	0–1
Mittel	4–10	Mittel	2–6
Hoch	≥11	Hoch	≥7
		<b>Klinische Wahrscheinlichkeit (dichotomisiert)</b>	
		LE unwahrscheinlich	0–4
		LE wahrscheinlich	>4

**Abb. 4** Validierte Scores zur Ermittlung der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE

(Konstantinides et al. 2009, S.278)

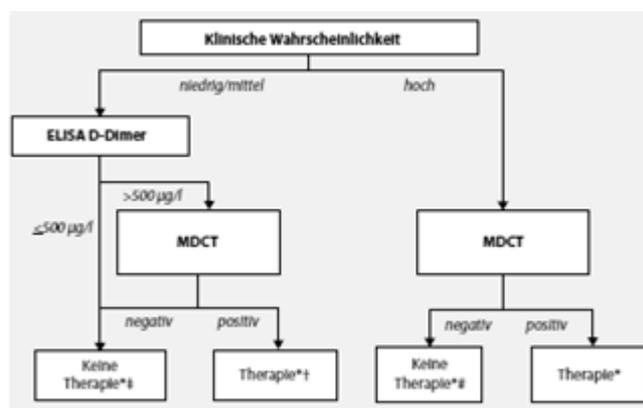
Das weitere Vorgehen bei Verdacht auf Lungenembolie wird durch den klinischen Zustand des Patienten bestimmt. Die diagnostischen Algorithmen unterscheiden Patienten mit Verdacht auf Hochrisiko-LE mit Schock oder persistierender Hypotension von hämodynamisch stabilen Patienten mit Verdacht auf Nicht-Hochrisiko-LE.

Abbildung 5 zeigt den Algorithmus der Therapie bei Patienten mit einem hohen Risiko für eine Lungenembolie. Diese Patienten gelten als medizinischer Notfall und sollten schnellstmöglich eine computertomographische pulmonale Angiographie (CTPA) oder, falls dies nicht möglich ist, eine Echokardiographie zur Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion (RV-Funktion) erhalten.



**Abb. 5** Diagnostischer Algorithmus für Patienten mit Verdacht auf Hochrisiko- LE  
(Konstantinides et al. 2009, S.276)

Bei stabilen Patienten steht die diagnostische Sicherheit der Diagnose im Vordergrund. Die Notwendigkeit einer bildgebenden Diagnostik mittels Multi Detektor Computertomographie (MDCT) ist von der klinischen Wahrscheinlichkeit einer LE abhängig (vgl. Abb. 6). Bei niedriger und mittlerer klinischer Wahrscheinlichkeit und negativem D-Dimer-Befund kann das Vorliegen einer LE ausgeschlossen werden (Ginsberg et al. 1998).



**Abb. 6** Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf Nicht-Hochrisiko- LE  
(Konstantinides et al. 2009, S.280)

Eine routinemäßige Bestimmung der D-Dimere ist jedoch auch bei der Lungenembolie nicht sinnvoll. Insbesondere bei Patienten über 80 Jahren, hospitalisierten Patienten, Schwangeren oder Patienten mit Karzinom sollte aufgrund einer niedrigen Spezifität auf die Bestimmung der D-Dimere verzichtet werden (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002; Konstantinides 2008; Konstantinides et al. 2009).

### **1.2.6. Therapie**

Bei gesicherter TVT ist eine sofortige therapeutische Antikoagulation erforderlich. Diese kann mit unfraktioniertem sowie mit niedermolekularem Heparin oder auch mit Fondaparinux erfolgen (McRae und Ginsberg 2004). Eine Kompressionstherapie mittels Verband oder Kompressionsstrumpf dient der Behandlung der akuten Symptome einer TVT und führt zur Reduzierung des Risikos eines postthrombotischen Syndroms. Eine Immobilisation der Patienten ist entgegen früheren Annahmen unter adäquater Antikoagulation nicht indiziert. In einigen Fällen sind zusätzliche Maßnahmen (Thrombolyse, Thrombektomie) zur Beseitigung des Thrombus erforderlich (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002; Konstantinides et al. 2009).

Das therapeutische Vorgehen bei einer Lungenembolie richtet sich nach dem Schweregrad der LE, den vorhandenen therapeutischen Möglichkeiten und möglichen Kontraindikationen gegen einzelne Therapieverfahren. In Abhängigkeit des individuellen Risikos beinhaltet die Therapie die alleinige Antikoagulation oder zusätzliche rekanalisierende Maßnahmen wie Thrombolyse und Thrombektomie (Barritt und Jordan 1960; Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002; Konstantinides 2008; Konstantinides et al. 2009). Durch eine sofortige adäquate Antikoagulation erfolgt die Reduktion von Mortalität und Morbidität der LE, so dass diese bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit bereits vor der endgültigen apparativen Diagnosestellung begonnen werden sollte (Reissig und Kroegel 2004).

Zur Vermeidung einer erneuten venösen Thromboembolie folgt der parenteralen Antikoagulation eine Sekundärprophylaxe mit Vitamin-K-Antagonisten. Je nach Genese der VTE und vorhandenen Risikofaktoren sollte diese mindestens drei Monate bis lebenslang durchgeführt werden (Deutsche Gesellschaft für Angiologie 2002).

### **1.3. Schlafapnoesyndrom bei Thrombose und Lungenembolie**

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom bedingt eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (Marin et al. 2005). Im Rahmen verschiedener Studien konnte dies für unterschiedliche Erkrankungen des kardiovaskulären Systems gezeigt werden. Hierzu zählen unter anderem arterielle Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Schlaganfälle sowie nächtliche Herzrhythmusstörungen (Bradley und Floras 2003a; Duchna et al. 2003; Lattimore et al. 2003; Lüthje und Andreas 2007; Wessendorf et al. 2000).

Ungeklärt ist, ob das Risiko für die Entstehung thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit einem OSAS ebenfalls erhöht ist.

Hinweise für einen Zusammenhang zwischen thromboembolischen Ereignissen und dem OSAS lieferten die Ergebnisse verschiedener Studien. Diese zeigten eine gesteigerte Thrombozytenaktivierung und Thrombozytenaggregation (Bokinsky et al. 1995; Eisensehr et al. 1998; Geiser et al. 2002; Känel und Dimsdale 2003; Känel et al. 2007) sowie eine Erhöhung des Serum-Fibrinogenspiegels (Nobili et al. 2000; Wessendorf et al. 2000) bei Patienten mit OSAS. Eine weitere im Jahr 2002 durchgeführte Studie zeigte einen erhöhten AHI (> 15/h) bei 63% der Patienten mit einer venösen Thromboembolie (Arnulf et al. 2002).

Somit finden sich in der aktuellen Literatur Hinweise für ein erhöhtes Risiko thromboembolischer Ereignisse bei Patienten mit OSAS. Ob dieses Risiko signifikant erhöht ist und wodurch diese Erhöhung hervorgerufen wird (direkte Auswirkungen

des OSAS oder bedingt durch OSAS-assoziierte bekannte thrombogene Risikofaktoren (Ambrosetti et al. 2004)), ist in zukünftigen Studien zu überprüfen.

#### **1.4. Fragestellung**

Ziel dieser Studie ist die Erfassung der Auswirkungen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms auf das Risiko der Entstehung thromboembolischer Ereignisse. Hierzu erfolgt ein Vergleich der Prävalenz des OSAS bei Patienten mit Beinvenenthrombose und Lungenembolie und Patienten ohne Beinvenenthrombose oder Lungenembolie unter Berücksichtigung etablierter Risikofaktoren für Thromboembolien.

Weiterhin befasst sich diese Dissertation mit der Genauigkeit der automatischen Auswertung des eingesetzten Polygraphiegerätes zur Diagnose des OSAS. Hierzu erfolgt ein Vergleich der automatischen und manuellen Auswertung der durchgeführten Polygraphien.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Patientenerfassung**

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte aus den stationären Patienten des Universitätsklinikums Göttingen. Durch Studium der Aufnahmeprotokolle der Notaufnahme und tägliche Rücksprache mit dem Personal der Computertomographie wurden Patienten erfasst, die aufgrund einer Thrombose oder einer Lungenembolie im Universitätsklinikum hospitalisiert waren. Für die Kontrollgruppe wurden Patienten auf kardiologischen Stationen gesucht.

### **2.2. Einschlusskriterien**

Es wurden Patienten beider Geschlechter im Alter von 18 bis 80 Jahren mit sonographisch, szintigraphisch, CT-morphologisch oder angiographisch gesicherter akuter tiefer Beinvenenthrombose oder Lungenembolie in die Studie eingeschlossen. Jedem dieser so erfassten Patienten mit Thrombose oder Lungenembolie wurde anschließend ein Kontrollpatient zugeordnet, welcher in drei Bereichen mit dem bereits eingeschlossenen Patienten übereinstimmen musste. Diese Bereiche waren Alterskategorie, Geschlecht und Body-Mass-Index-Kategorie.

### **2.3. Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden Patienten unter 18 und über 80 Jahren, Patienten mit länger als vier Wochen bestehender Beinvenenthrombose oder Lungenembolie sowie Patienten mit hämodynamischer Instabilität. Patienten mit bereits diagnostiziertem Schlafapnoesyndrom konnten ebenfalls nicht an der Studie teilnehmen. Für die Kontrollgruppe galt zusätzlich eine akute oder vergangene Beinvenenthrombose oder Lungenembolie als Ausschlusskriterium.

## **2.4. Einwilligung**

Nach Aktenstudium, Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie Rücksprache mit den behandelnden Kollegen wurden die Patienten im persönlichen Gespräch über eine mögliche Studienteilnahme informiert. Sie wurden über den Grund für die Durchführung der Studie, den Ablauf, die zusätzlichen Untersuchungen, Risiken und den persönlichen Nutzen mündlich und schriftlich aufgeklärt (vgl. Anhang 6.1) Durch Unterzeichnung der Einverständniserklärung (vgl. Anhang 6.2 und 6.3) willigten die Patienten in die Studienteilnahme ein.

## **2.5. Datenerhebung**

### **2.5.1. Anamnese und Krankenakte**

Mittels der Krankenakten wurden anthropometrische Daten wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Body-Mass-Index erfasst. Weiterhin wurden die Diagnosen und Nebendiagnosen sowie die Ergebnisse der bereits durchgeführten Untersuchungen dokumentiert. Bei den Patienten mit Thrombose und Lungenembolie wurde Art und Datum der Diagnosesicherung festgehalten. Bei erfolgter Echokardiographie wurden linksventrikuläre Funktion, Ejektionsfraktion, Rechtsherzbelastung und pulmonal arterieller Druck erfasst. Zusätzlich wurden Blutdruck und bei erfolgter Blutgasanalyse der  $pO_2$ , der  $pCO_2$  und der pH-Wert erfasst.

Im Anamnesegespräch wurden prädisponierende Faktoren für Thrombose und Lungenembolie erfragt. Hierzu zählen Status nach Trauma oder Operation in den letzten drei Monaten, Immobilisation, bekanntes Tumorleiden, orale Kontrazeption, Rauchen, Gravidität, familiäre Disposition sowie zurückliegende Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien. Eine Medikamentenanamnese wurde ebenfalls durchgeführt.

### **2.5.2. Fragebögen**

Jeder Patient erhielt zwei Fragebögen, einen Fragebogen zum Schlafverhalten (vgl. Anhang 6.4) und die Epworth-Schläfrigkeitsskala (vgl. Anhang 6.5). Diese wurden selbstständig oder falls erwünscht mithilfe des Untersuchers ausgefüllt.

Die Epworth-Schläfrigkeitsskala wurde 1991 von dem Australier M. Johns zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit entwickelt (Johns 1991). Im Test müssen die Probanden die Wahrscheinlichkeit des Einsinkens in acht festgelegten Alltagssituationen einschätzen. Hierzu dient eine Skala von 0-3 Punkten, so dass ein Gesamtwert zwischen 0-24 Punkten erzielt werden kann.

Der Fragebogen zum Schlafverhalten besteht aus insgesamt zwölf Fragen zu Tagesmüdigkeit, insomnischen Beschwerden und Schlafverhalten. Bei neun dieser Fragen werden dem Patienten fünf Antwortmöglichkeiten (nie / selten / gelegentlich / häufig / immer) zur Auswahl gestellt. Zwei weitere Fragen dienen der Erfassung von Atempausen und Schnarchen. Eine zwölfte Frage ermittelt den abendlichen Alkoholkonsum.

### **2.5.3. Laboruntersuchungen**

Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Fibrinogen, Antithrombin III, Protein C, Protein S, APC- Resistenz, D-Dimere und NT pro BNP wurden über das Zentrallabor der Universitätsklinik bestimmt. Das Datum der Blutentnahme sowie eine etwaige Antikoagulationstherapie wurden ebenfalls dokumentiert.

## **2.5.4. Polygraphie**

### **2.5.4.1. Beschreibung des Prüfgerätes**

Bei dem verwendeten Gerät handelt es sich um den Stardust II Recorder<sup>®</sup> der Firma Respironics<sup>®</sup> (Respironics Germany, Herrsching, Deutschland). Dieses Gerät besitzt mehrere Sensoren, welche die Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz, den nasalen Atemfluss und die thorakalen Atembewegungen während der Nacht aufzeichnen. Weitere im Gerät enthaltene Funktionen zur Ereignismarkierung sowie zur Erkennung der Körperlage werden in der durchgeführten Untersuchung nicht berücksichtigt.

Die Sauerstoffsättigung und die Herzfrequenz werden über einen Fingersensor gemessen. Dieser Sensor enthält zwei LEDs, welche rotes und infrarotes Licht durch das Gewebe zu einem Fotodetektor senden. Durch Messung der Absorption kann somit eine Aussage über die Sättigung und den Puls getroffen werden. Mit einem piezoelektrischen Sensor, der sich in einem thorakoabdominellen Gurt befindet, werden die Atembewegungen erfasst. Zur Messung des nasalen Atemflusses dient ein nasaler Staudrucksensor.

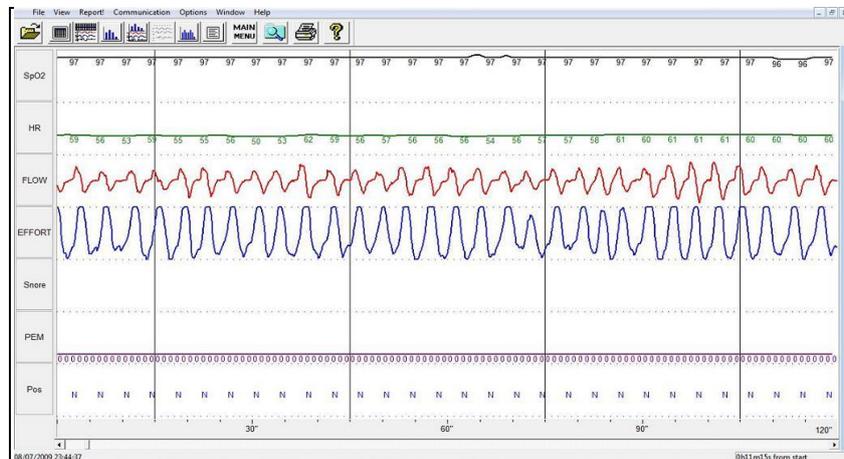
### **2.5.4.2. Durchführung der Messung**

Am Tag der Aufzeichnung wurde den Patienten die Handhabung des Gerätes detailliert erläutert und demonstriert. Ergänzend wurde den Patienten eine kurze Anleitung ausgehändigt, die den Ablauf schematisch sowie bildlich in fünf Schritten darstellt (vgl. Anhang 6.6). Einige Patienten waren aus Alters- oder gesundheitlichen Gründen nicht in der Lage, ein korrektes Anlegen des Gerätes zu gewährleisten, so dass dies am Abend der Aufzeichnung durch den Untersucher erfolgte. Vor dem Einschlafen wurden die Sensoren an den entsprechenden Stellen positioniert und der Rekorder aktiviert. Am nächsten Morgen wurde das Gerät nach dem Erwachen abgeschaltet und die Sensoren entfernt.

### 2.5.4.3. Auswertung der Messung

Die nächtlichen Messungen wurden auf dem Rekorder gespeichert und anschließend vom Speicher des Gerätes auf einen Computer übertragen. Mithilfe des Programms „Stardust Host<sup>®</sup>“ wurden die Daten automatisch sowie manuell ausgewertet.

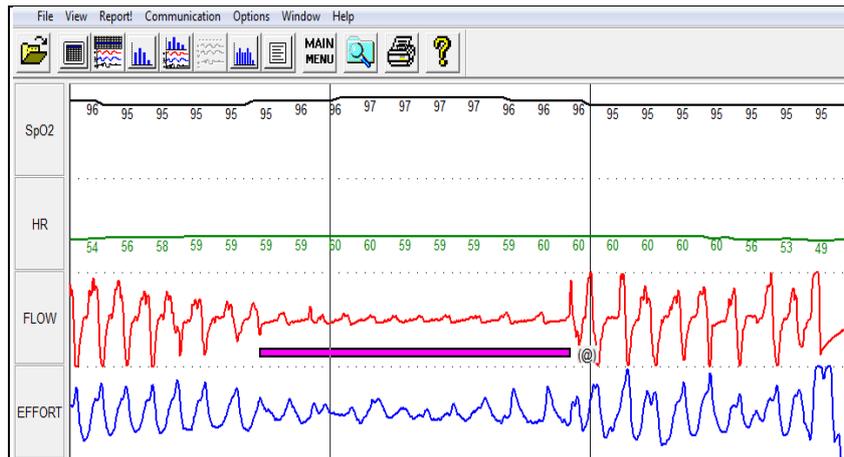
Die erfassten Daten werden durch verschiedene Kurven dargestellt (siehe Abb. 7). Die rote Kurve gibt den nasalen Atemfluss (Flow) und die blaue Kurve die thorakalen Atembewegungen (Effort) an. Zwei weitere Kurven spiegeln den Verlauf der Sauerstoffsättigung (schwarze Kurve) sowie der Herzfrequenz (grüne Kurve) wieder.



**Abb. 7** Normalbefund Polygraphie

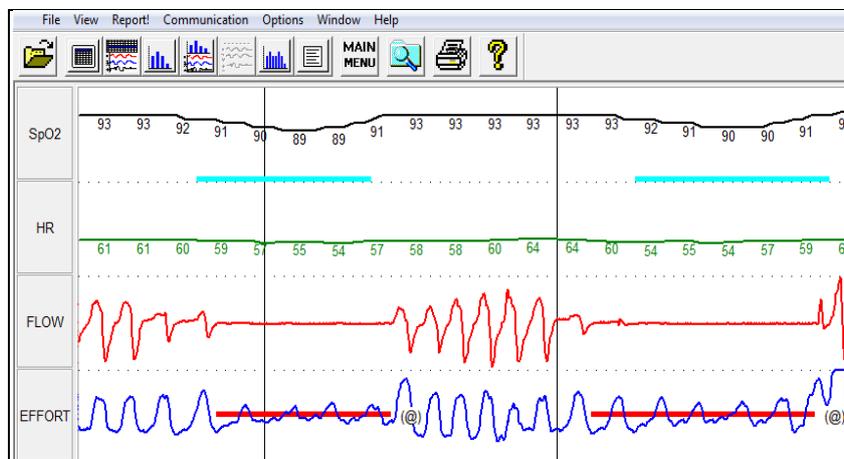
Das Programm erkennt automatisch Störungen der Atemflusskurve wie Apnoen und Hypopnoen und kennzeichnet diese als Hypopnoen, obstruktive, zentrale oder gemischte Apnoen.

Die nachfolgende Abbildung zeigt das klassische Bild einer Hypopnoe. Diese ist charakterisiert durch eine Reduktion der Amplitude des oralen und nasalen Atemflusses (rote Kurve) unter 50% des Ausgangswertes über eine Dauer von mindestens 10 Sekunden.



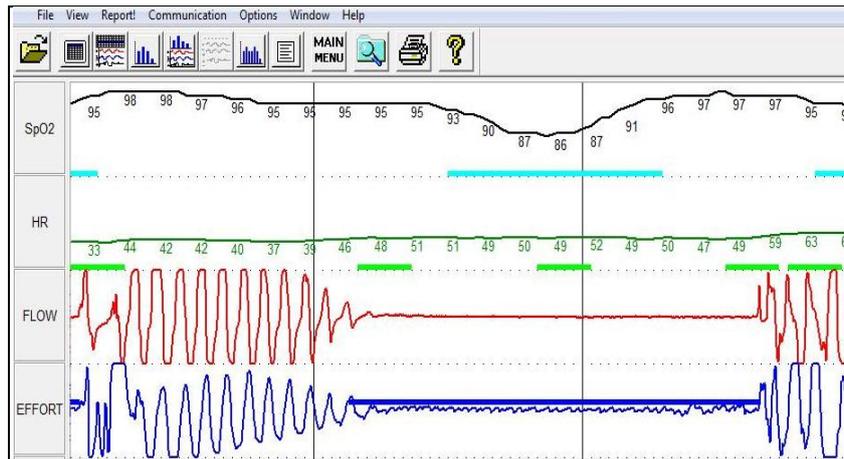
**Abb. 8** Hypopnoe

Eine Apnoe ist definiert als Unterbrechung des oralen und nasalen Atemflusses (rote Kurve) für mindestens 10 Sekunden. Anhand der thorakalen Atembewegungen (blaue Kurve) werden obstruktive, zentrale und gemischte Apnoen unterschieden. In Abbildung 9 ist eine obstruktive Apnoe dargestellt. Diese ist durch das Fortbestehen der thorakalen Atembewegungen während der Apnoe gekennzeichnet.



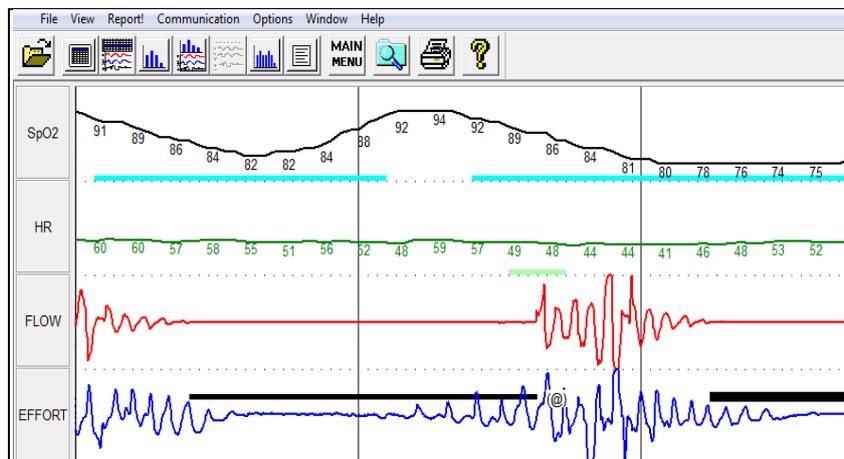
**Abb. 9** Obstruktive Apnoe

Bei einer zentralen Apnoe kommt es zu einem Sistieren der thorakalen Atembewegungen (blaue Kurve) während der Apnoe (siehe Abbildung 10).



**Abb. 10** Zentrale Apnoe

Abbildung 11 zeigt eine gemischte Apnoe. Diese beinhaltet Elemente der zentralen und der obstruktiven Apnoe. Während zu Beginn der Apnoe keine thorakalen Atembewegungen erfolgen, kommt es im Verlauf der Apnoe zu einem Einsetzen der thorakalen Atembewegungen.



**Abb. 11** Gemischte Apnoe

Im Rahmen der Auswertung berechnet das Programm verschiedene Parameter und stellt sie, wie in Abbildung 12 gezeigt, tabellarisch dar. Zu diesen Werten zählen die Apnoe-Indices (Anzahl/h), der Hypopnoe-Index (Anzahl/h), der Apnoe-Hypopnoe-Index (Anzahl/h) sowie die durchschnittliche Sauerstoffsättigung (%), die niedrigste Sauerstoffsättigung (%), der maximale Sättigungsabfall (%) und der Entsättigungs-Index (Ereignisse/h).

<b>Patientenname:</b>	L.R.		
<b>Geschlecht:</b>	F	<b>Gewicht:</b>	58kg
<b>Geburtsdatum:</b>	20/02/1984	<b>Größe:</b>	172cm
<b>Patientenalter:</b>	25 Jahre	<b>Body Mass Index:</b>	19,6
<b>Patienten-ID:</b>	2029		
<b>Aufzeichnungsnr.:</b>	349		
<b>Datum der Aufzeichnung:</b>	08/07/2009 um 23:33:22		
<b>Zeit im Bett (ZIB):</b>	449 Minuten		
<b>Seriennummer des Gerätes:</b>	2000002901		
<b>Stardust-Typ:</b>	Stardust II		

	Zentrale Apnoen	Obst. Apnoen	Gemischte Apnoen	Hypopnoen	Gesamt
<b>Indizes (#/Stunde):</b>	0.4	1.3	0.1	8.8	10.7
<b>Gesamtzahl Ereignisse</b>	3	10	1	66	80
<b>Mittlere Dauer (Sek.)</b>	11.5	17.6	11	23.6	22.2
<b>Höchstdauer (Sek.)</b>	12.5	54	11	58.5	58.5
<b>Rückenlage (#)</b>	3	3	0	33	
<b>Keine Rückenlage (#)</b>	0	7	1	33	

<95 % (Minuten)	28
<90 % (Minuten)	0
<85 % (Minuten)	0
<80 % (Minuten)	0
<75 % (Minuten)	0
<70 % (Minuten)	0

Durchschnitt (%)	96
Entsät.-Index (#/Stunde)	3.8
Max. Entsät. (%)	12
Entsät. Höchstdauer (Sek.)	27
Niedrigster SpO <sub>2</sub> -Wert (≥ 2 Sek.) (%)	86
Anzahl Phasen (≥5 min) ≤ 88%	0

Abb. 12 Auswertung Polygraphie

Weiterhin erfolgte zur Überprüfung der automatischen Auswertung zusätzlich eine manuelle Auswertung. Diese verfolgte das Ziel die automatischen Ergebnisse zu validieren und mögliche Fehler zu korrigieren.

## 2.6. Computerprogramme und Statistik

Zur Erstellung einer Datenbank aller Daten aus Krankenakten, Anamnesegesprächen, Fragebögen, Laboruntersuchungen und Polygraphien wurde Microsoft Office Excel 2007<sup>®</sup> verwendet. Die Auswertung der Polygraphien erfolgte mit dem Programm Stardust Host<sup>®</sup> der Firma Respironics<sup>®</sup>. Die statistische

Auswertung wurde mittels STATISTIKA<sup>®</sup> für Windows Version 9.0 durchgeführt. Zur Prüfung der statistischen Signifikanz wurden der Chi-Quadrat-Test, der t-Test für unverbundene und verbundene Stichproben sowie der Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  verwendet. Die Erstellung der Grafiken erfolgte mit Microsoft Office Excel 2007<sup>®</sup> und STATISTIKA<sup>®</sup> für Windows Version 9.0.

## **2.7. Ethikantrag**

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethikkommission der Universität Göttingen ohne ethische oder rechtliche Einwände unter der Nummer 19/3/08 am 7.4.08 genehmigt.

### **3. Ergebnisse**

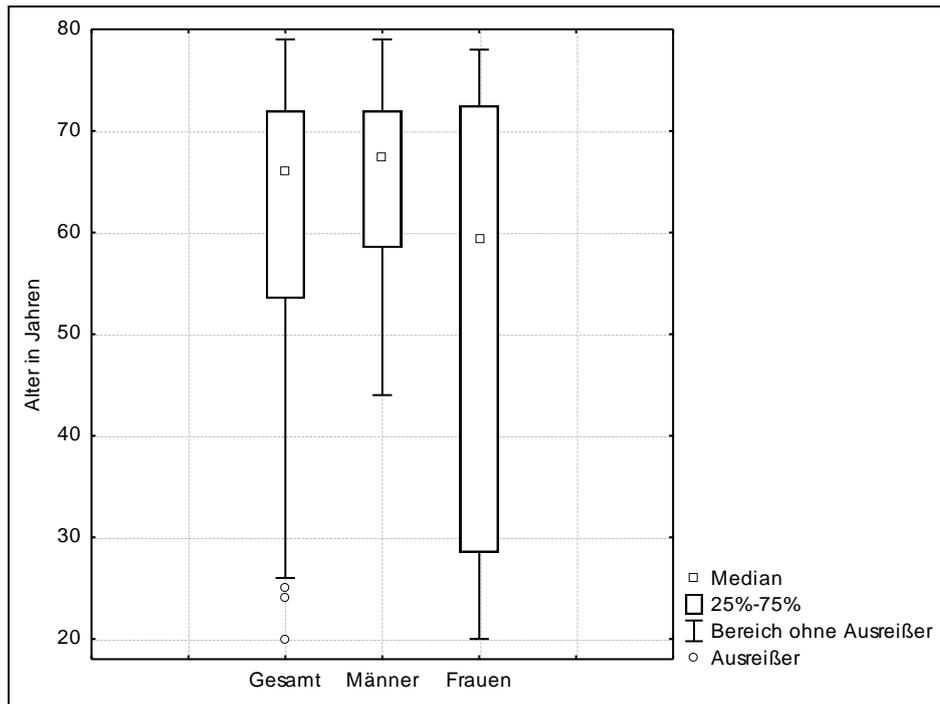
Die Ergebnisse sind Teilergebnisse einer multizentrischen Studie, die von der Arbeitsgemeinschaft „Kreislauf und Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) an zwölf deutschlandweiten Studienzentren durchgeführt wurde.

Insgesamt wurden im Rahmen dieser Arbeit in der Zeit vom 11.07.2008 bis zum 08.07.2009 59 Patienten polygraphisch untersucht. Von diesen 59 Patienten wurden 56 in die Studie eingeschlossen. Bei einem Patienten trat beim Überspielen der Daten vom Polygraphiegerät auf den Computer ein technischer Fehler auf, welcher zum Datenverlust führte. Für zwei weitere Patienten konnten keine passenden Kontrollen gefunden werden. Somit bestanden Fall- und Kontrollgruppe aus jeweils 28 Patienten.

#### **3.1. Charakterisierung des Patientenkollektivs**

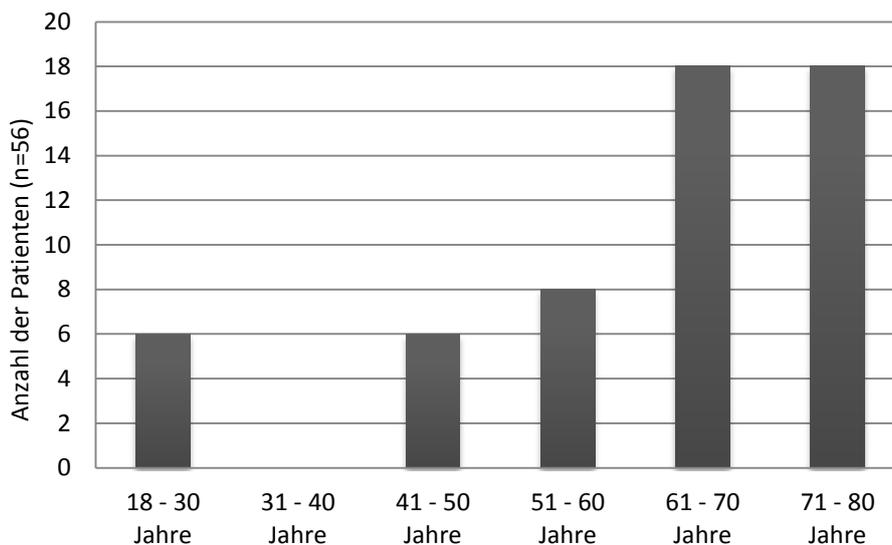
##### **3.1.1. Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index**

Unter den untersuchten Patienten waren 36 Männer und 20 Frauen. Somit lag das Verhältnis von männlichen und weiblichen Teilnehmern bei 1,8:1 (64,4% zu 35,7%). Einen Überblick über die Verteilung des Alters der Studienteilnehmer gibt Abbildung 13. Das mittlere Alter der Patienten betrug im Durchschnitt  $61,2 \pm 15,5$  Jahre (Median 67 Jahre), wobei die Männer  $65,2 \pm 9,3$  Jahre (Median 68 Jahre) und die Frauen  $54,0 \pm 21,2$  Jahre (Median 59,5 Jahre) alt waren. Die jüngste Teilnehmerin war 20 Jahre alt und weiblich, der älteste Teilnehmer mit 79 Jahren männlich. Der jüngste männliche Teilnehmer hingegen war 44 Jahre alt, die älteste weibliche Teilnehmerin 78 Jahre.



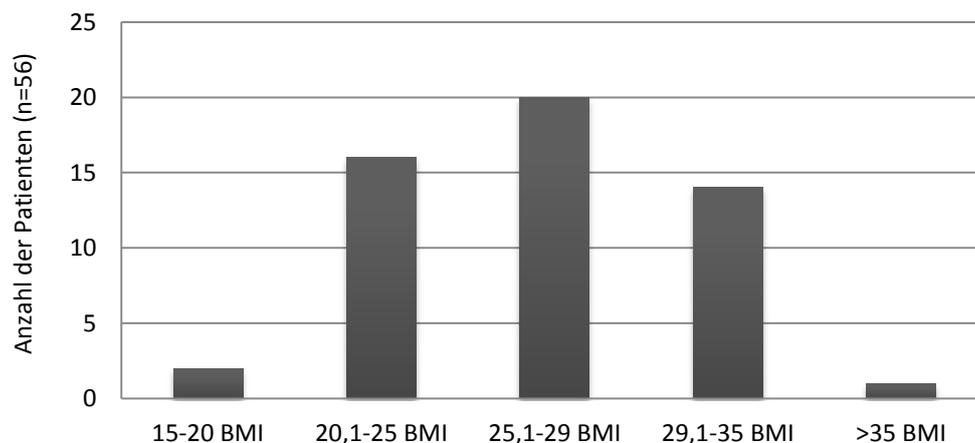
**Abb. 13** Studienteilnehmer nach Alter und Geschlecht (n=56)

Die Patienten wurden zur Erleichterung des Matchings in sechs Alterskategorien eingeteilt. Abbildung 14 verdeutlicht die Altersverteilung nach Kategorien. 36 und somit 64,3% der Patienten waren in den beiden ältesten Kategorien zu finden. In den beiden jüngsten Kategorien lagen 6 Patienten (10,7%), welche alle weiblich waren.



**Abb. 14** Altersverteilung nach Kategorien

Ein weiteres Matchingkriterium zur Charakterisierung der Patienten war der Body-Mass-Index (BMI). Hierzu wurden die Patienten in fünf Kategorien eingeteilt (siehe Abb. 15). Der durchschnittliche BMI der Patienten betrug  $27,5 \pm 4,6$ . Den niedrigsten BMI hatte mit 18,8 eine Frau, den höchsten BMI mit 47,0 ein Mann. Insgesamt hatten die Männer mit  $27,1 \pm 3,8$  einen niedrigeren mittleren BMI als die Frauen mit  $28,0 \pm 6$ .



**Abb. 15** BMI nach BMI-Kategorien

Bei der Bewertung des BMI der Patienten nach der europäischen Gewichtsklassifikation zeigt das nachfolgende Diagramm bei beiden Geschlechtern eine ähnliche Verteilung. Ein Drittel (Frauen 30%, Männer 33%) der Patienten waren normalgewichtig, die Hälfte (Frauen 50%, Männer 47%) präadipös und jeweils 20% der männlichen und weiblichen Teilnehmer adipös.

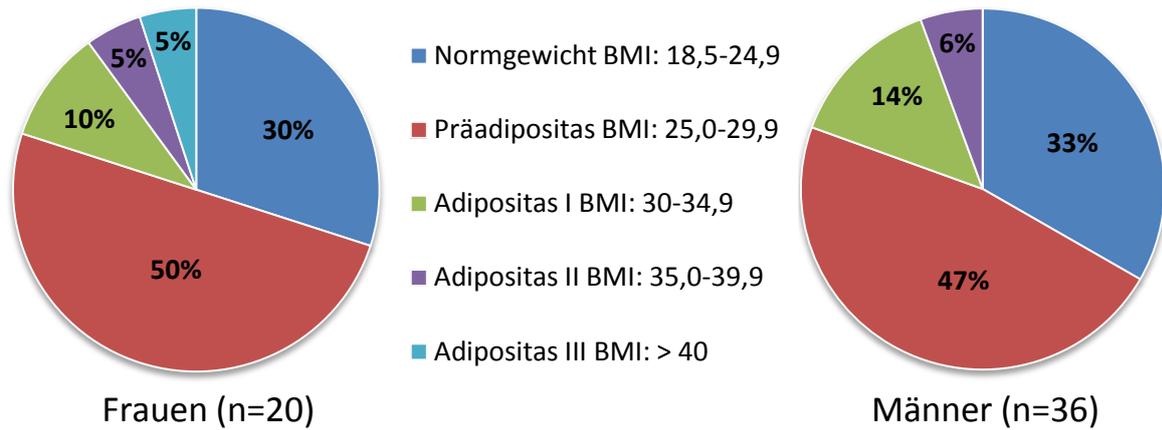


Abb. 16 Gewichtsklassifikation

Bei Betrachtung der Entwicklung des BMI mit steigendem Lebensalter zeigte sich eine Erhöhung des BMI mit zunehmendem Alter, welche in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt wurde.

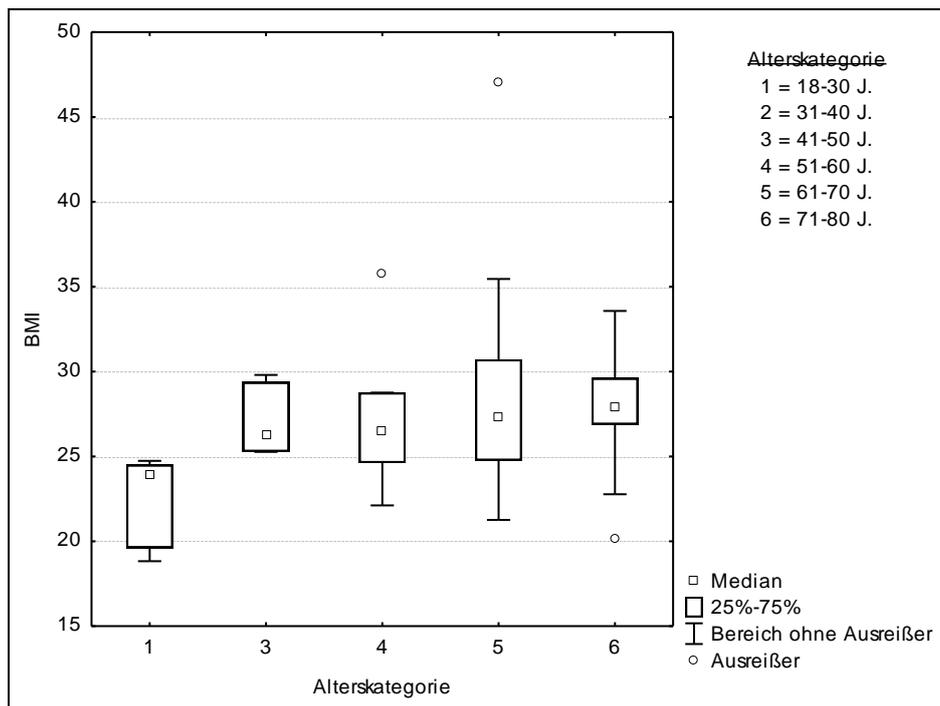


Abb. 17 BMI nach Alterskategorien

### 3.1.2. Thromboembolische Risikofaktoren

Bei Vergleich der thromboembolischen Risikofaktoren fiel eine Häufung der Risikofaktoren in der Gruppe der Patienten mit thromboembolischen Ereignissen auf. In dieser Gruppe lag bei 85,7% (24 Patienten) mindestens einer der in der nachfolgenden Abbildung genannten Risikofaktoren vor. In der Kontrollgruppe war bei 32,1% (9 Patienten) maximal ein Risikofaktor vorhanden. Eine Übersicht über die ausgewerteten Risikofaktoren gibt die nachfolgende Abbildung.

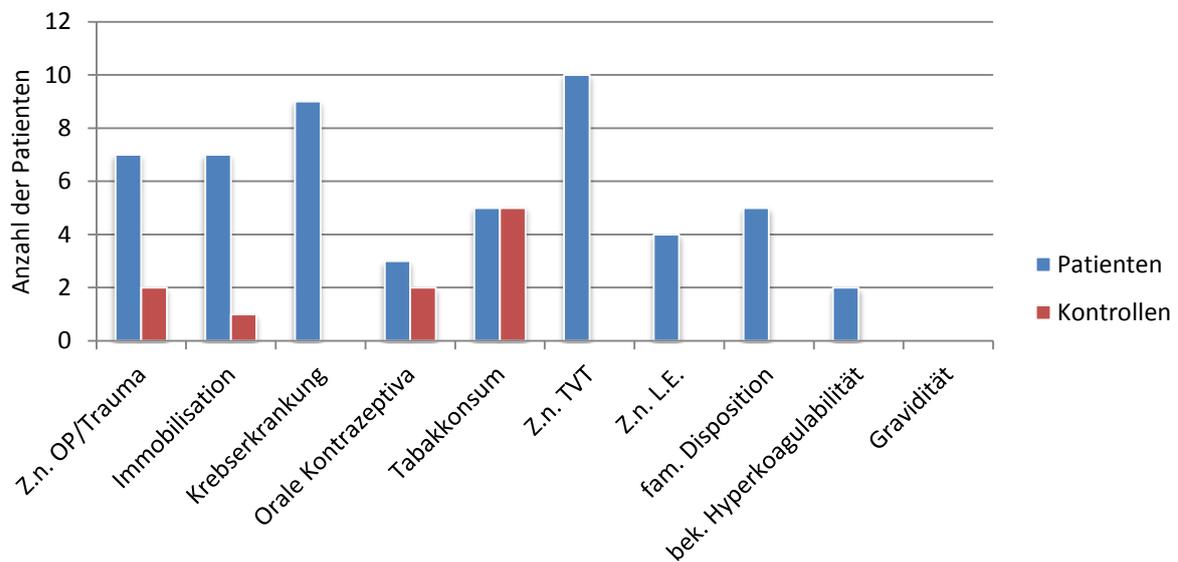


Abb. 18 Thromboembolische Risikofaktoren

### 3.1.3. Laborergebnisse

Im Rahmen der Studie wurden bei den Patienten Laborparameter bestimmt, die jedoch aufgrund verschiedener Schwierigkeiten nicht bei allen Patienten vollständig erfasst werden konnten. Die Ursachen dafür waren die frühzeitige Entlassung eines Patienten vor erfolgter Blutentnahme, Kommunikationsfehler zwischen Untersucher und Stationsarzt bei der Anordnung der Blutentnahmen, der Verlust von Blutproben beim Transport ins Labor mittels Telelift sowie Laborfehler bei der Bestimmung der gewünschten Parameter. Weiterhin konnte die Bestimmung der Vitamin-K-

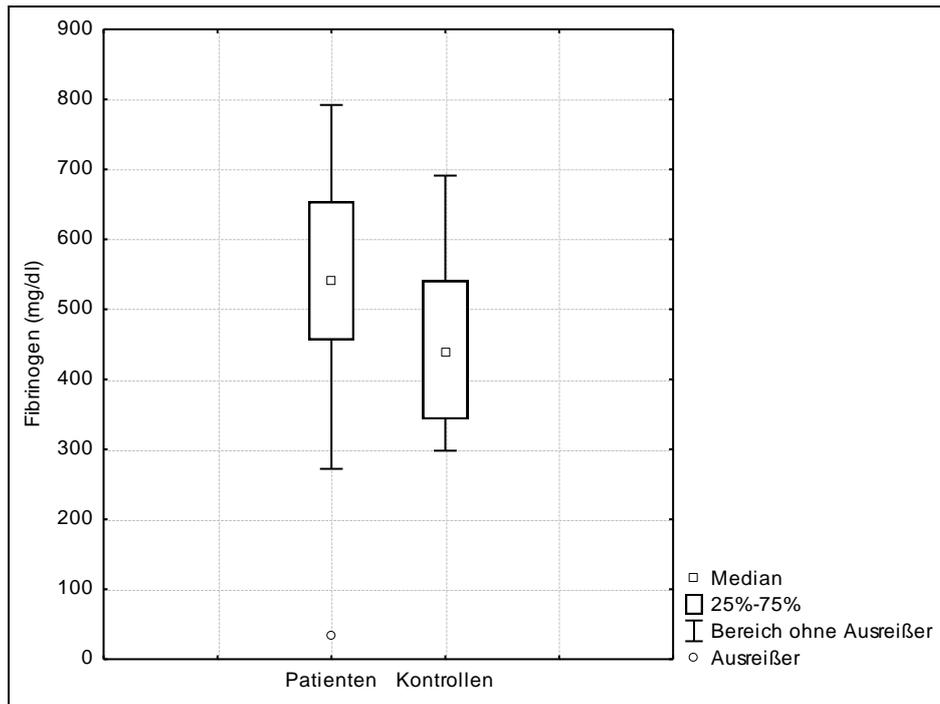
abhängigen Faktoren Protein C und Protein S nur bei Patienten ohne orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten erfolgen.

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Ergebnisse von Patienten mit und ohne VTE vergleichend dargestellt. Bei Hämoglobin, Hämatokrit und Anzahl der Thrombozyten konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gezeigt werden.

	Patienten mit VTE	Kontrollen ohne VTE	p
Hämoglobin (g/dl)	13,2 ± 2 (n=28)	13,7 ± 1,5 (n=28)	0,2
Hämatokrit (%)	39,6 ± 6 (n=28)	40,9 ± 4,1 (n=28)	0,3
Thrombozyten ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	270 ± 110 (n=28)	288 ± 92 (n=28)	0,5
Fibrinogen (mg/dl)	528 ± 170 (n=23)	450 ± 111 (n=22)	0,07

**Tab. 1** Laborergebnisse (Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung) der Patienten mit und ohne VTE

Die mittleren Fibrinogenwerte lagen in beiden Gruppen über dem Referenzbereich von 170-400 mg/dl. Der mittlere Fibrinogenwert der Patienten mit VTE (n=23) lag über dem mittleren Fibrinogenwert der Patienten ohne VTE (n=22). Zur Verdeutlichung der bestehenden, jedoch im t-Test nicht signifikanten, Unterschiede (p = 0,07) wurden die erfassten Ergebnisse in der nachfolgenden Abbildung als Boxplots dargestellt.



**Abb. 19** Fibrinogenwerte (Patienten n=23, Kontrollen n=22)

Weiterhin wurde bei den Patienten ein Thrombophilie-Screening durchgeführt. Die Ergebnisse dieses Screenings sind in Tabelle 2 dargestellt. Eine verminderte APC-Ratio und somit der laborchemische Verdacht auf eine APC-Resistenz wurde bei 7 von 23 untersuchten Patienten mit VTE und einem von 19 Kontrollpatienten gestellt. Ein Mangel der antikoagulatorischen Faktoren Antithrombin III, Protein C und Protein S wurde ebenfalls in der Gruppe der Patienten mit VTE häufiger diagnostiziert.

Art der Störung	Patienten mit VTE	Kontrollen ohne VTE
APC-Resistenz	30% (7 von 23)	5% (1 von 19)
Mangel an Antithrombin III	50% (12 von 24)	17% (3 von 18)
Mangel an Protein C	11% (2 von 19)	6% (1 von 18)
Mangel an Protein S	21% (4 von 19)	6% (1 von 18)

**Tab. 2** Thrombophiliediagnostik bei Patienten mit und ohne VTE

### 3.1.4. Vorerkrankungen und Medikamente

Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertonus, Hyperlipoproteinämie und Diabetes mellitus waren bei den Kontrollpatienten häufiger als bei den Patienten mit VTE. Auch kardiovaskuläre Erkrankungen wie die Koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz überwogen in der Kontrollgruppe. Maligne Erkrankungen hingegen bestanden bei den untersuchten Patienten ausschließlich in der Gruppe der Patienten mit VTE. Einen Überblick über die häufigsten Vorerkrankungen bei Patienten und Kontrollen zeigt Abbildung 20.

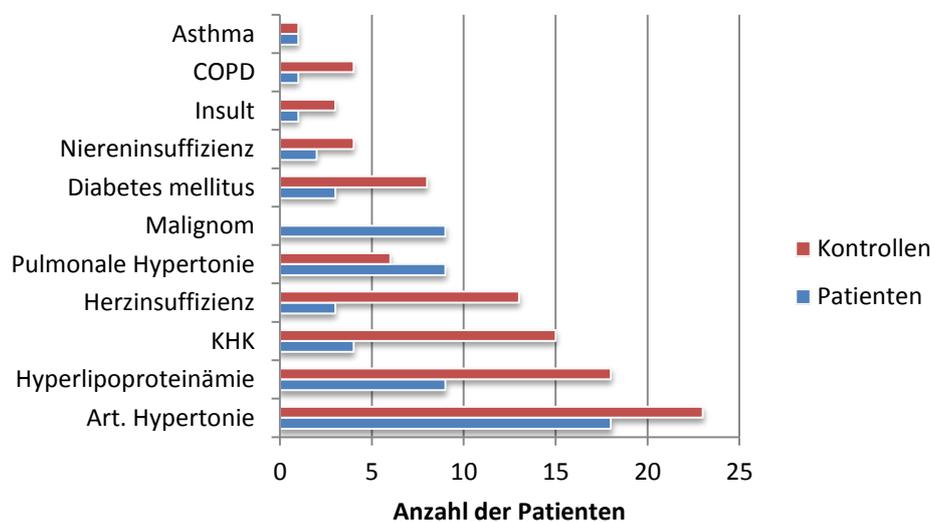
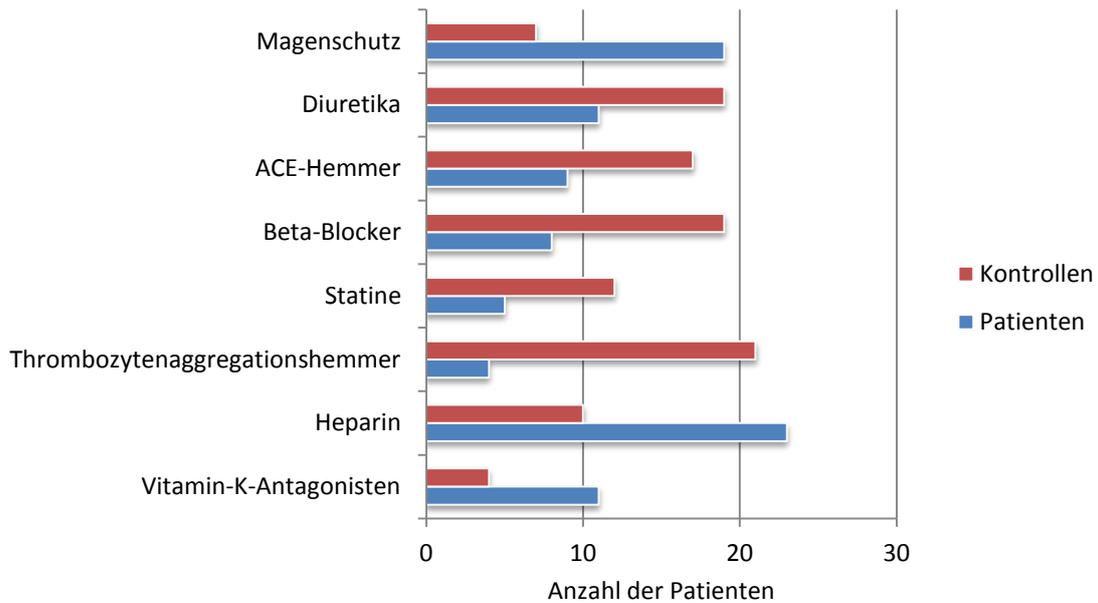


Abb. 20 Vorerkrankungen

In der nachfolgenden Abbildung wurden die acht meistverordneten Medikamente dargestellt. Den Vorerkrankungen entsprechend waren Thrombozytenaggregationshemmer, Beta-Blocker, Diuretika und ACE-Hemmer die häufigsten Medikamente der Kontrollpatienten. Patienten mit VTE bekamen Heparin, Vitamin-K-Antagonisten und Magenschutzpräparate am häufigsten. Das meist verordnete Medikament war Heparin mit einem Vorkommen bei 59% der Patienten (82,1% Patienten mit VTE, 35,7% der Kontrollen ohne VTE).



**Abb. 21** Medikamente

### 3.2. Auswertung der Polygraphie

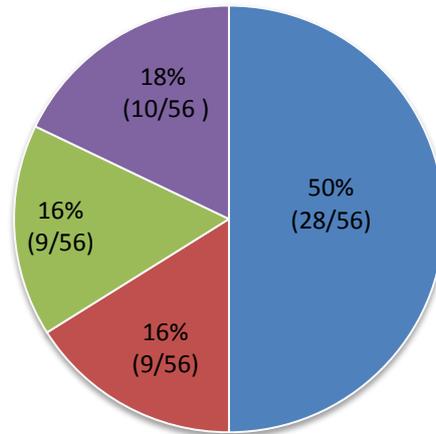
Die mittlere Aufzeichnungsdauer der Polygraphie betrug  $469 \pm 96$  Minuten. Während der Aufzeichnungen wurde im Durchschnitt für 61 Minuten (13% der Zeit im Bett) eine Sauerstoffsättigung unter 90% gemessen. Die mittlere Sauerstoffsättigung lag bei  $93 \pm 3\%$ , die minimale Sauerstoffsättigung bei  $77 \pm 12\%$ . Der mittlere Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) betrug  $15,8 \pm 15$  Ereignisse/h (siehe Tabelle 3).

	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	Minimum	Maximum
AHI (Ereignisse/h)	$15,8 \pm 15$	0,3	65
Dauer (in Min)	$469 \pm 96$	121	546
minimale O <sub>2</sub> Sättigung (in%)	$77 \pm 12$	27	92
mittlere O <sub>2</sub> Sättigung ( in%)	$93 \pm 3$	84	97
O <sub>2</sub> < 90% (in% der Zeit im Bett)	$13 \pm 20$	0	78

**Tab. 3** Auswertung der Polygraphieergebnisse

Einen Überblick über die Höhe des AHI zeigt das nachfolgende Diagramm. Insgesamt wurde bei 28 Patienten (50%) ein AHI > 10/h und somit eine schlafbezogene Atemstörung festgestellt.

■ AHI < 10 ■ AHI 10-14,9 ■ AHI 15-29,9 ■ AHI ≥ 30



**Abb. 22** Apnoe-Hypopnoe-Index

Bei 20 dieser Patienten zeigte sich polygraphisch das Bild einer obstruktiven, bei 8 Patienten das Bild einer zentralen schlafbezogenen Atemstörung (vgl. 3.2.1 und 3.2.2).

Der Vergleich des mittleren AHI von Patienten mit VTE und Kontrollen ohne VTE zeigte keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tab.4)

	Patienten mit VTE (n=28)	Kontrollen ohne VTE (n=28)	P
mittlerer AHI (n/h)	15,4 ± 13,5	16,2 ± 16,7	0,84

**Tab. 4** Vergleich des mittleren AHI von Patienten und Kontrollen

Bei Patienten mit VTE wurde häufiger als bei Kontrollen ohne VTE ein obstruktives Schlafapnoesyndrom diagnostiziert. Das zentrale Schlafapnoesyndrom lag häufiger bei den Kontrollen ohne VTE vor (vgl. Kapitel 3.2.1 und Kapitel 3.2.2).

Die differenzierte Betrachtung der Höhe des AHI und daraus resultierend der Schwere des Schlafapnoesyndroms erfolgt in Kapitel 3.3.2. .

### 3.2.1. Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms

Die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms lag im Gesamtkollektiv bei 35,7% (20 von 56 Patienten).

	Patienten mit VTE (n=28)	Kontrollen ohne VTE (n=28)	P
OSAS	13	7	0,094

Tab. 5 Prävalenz des OSAS

Bei den Patienten mit VTE wurde bei 13 Patienten (46,4%) ein OSAS festgestellt. Bei den in Alter, Geschlecht und BMI gematchten Kontrollpatienten ohne VTE lag bei sieben Patienten (25%) ein OSAS vor (vgl. Tab. 5). Somit war die Prävalenz des OSAS in der Gruppe der Patienten mit VTE erhöht. Im durchgeführten Chi-Quadrat-Test zeigte sich jedoch nur ein Trend zur Signifikanz der Ergebnisse (p=0,094).

### 3.2.2. Prävalenz des zentralen Schlafapnoesyndroms

Ein zentrales Schlafapnoesyndrom wurde bei acht männlichen Patienten (14%) festgestellt. Zwei dieser Patienten hatten eine VTE, sechs stammten aus der Kontrollgruppe ohne VTE. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $68 \pm 7,8$  Jahre. Die nachfolgende Tabelle gibt zusätzlich einen Überblick über die häufigsten Vorerkrankungen der Patienten mit CSAS.

	Patienten mit zentraler Schlafapnoe
Anzahl	14% (8 von 56) 2 Patienten mit VTE - 6 Kontrollen ohne VTE
Geschlecht	männlich (8 von 8)
Mittleres Alter	$68 \pm 7,8$ Jahre
Herzinsuffizienz	62% (5 von 8)
Niereninsuffizienz	25% (2 von 8)
Z. n. Insult	12% (1 von 8)
Arterieller Hypertonus	87% (7 von 8)
Hyperlipoproteinämie	75% (6 von 8)

Tab. 6 Charakterisierung der Patienten mit CSAS

### 3.3. Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom

#### 3.3.1. Charakterisierung der Patienten

Das Durchschnittsalter der Patienten mit OSAS lag bei 69,5 Jahren und somit signifikant ( $p=0,002$ ) über dem Durchschnittsalter der Patienten ohne OSAS (56,3 Jahre). Eine geschlechtsspezifische Häufung konnte nicht beobachtet werden. Jedoch zeigte sich eine Erhöhung des mittleren BMI bei den Patienten mit OSAS. Auch der Blutdruck war mit 128/75 mmHg gegenüber 117/72 mmHg bei den Patienten mit OSAS systolisch signifikant erhöht ( $p=0,013$ ). Mit Schlafapnoe assoziierte Symptome wie Tagesschläfrigkeit oder nächtliche Atempausen wurden ebenfalls bei den Patienten mit OSAS häufiger beobachtet. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse von Patienten mit und ohne OSAS erfolgt in Tabelle 7.

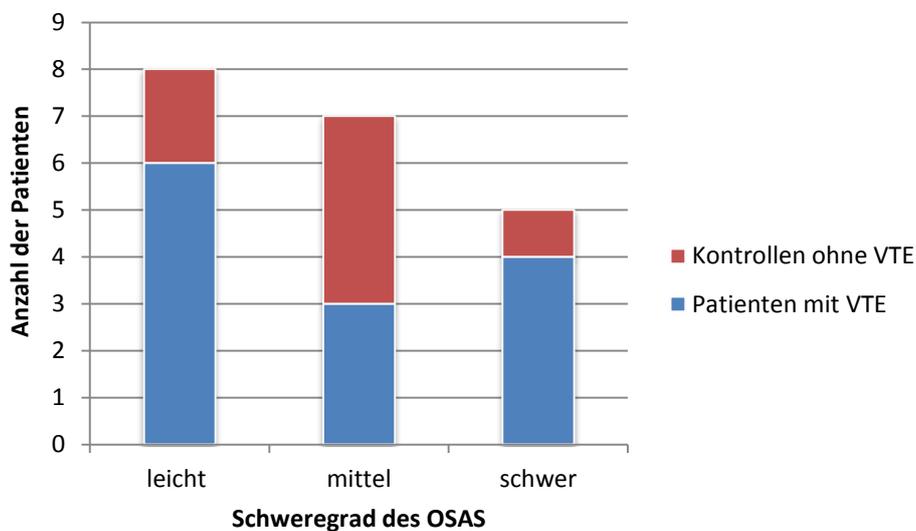
	Patienten mit OSA (n=20)	Patienten ohne OSA (n=36)	p
Alter (Jahren)	69,5 ± 7,9	56,3 ± 16,7	p < 0,05
Männer (n=36)	36%	64%	
Frauen (n=20)	35%	65%	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	28,8 ± 5,2	26,7 ± 4,2	0,1
RR Systolisch (mmHg)	128 ± 20	117 ± 17	p < 0,05
RR Diastolisch (mmHg)	75 ± 11	72 ± 12	0,4
ESS- Punkte	5,8 ± 5,0	4,6 ± 3,1	0,5
Schnarchen	70%	66%	
Atempausen	30%	5%	
Polygraphiedauer (Min)	506 ± 90,8	448,2 ± 94,5	p < 0,05
AHI (n/h)	23,7 ± 10,9	11,4 ± 15,4	p < 0,05
HI (n/h)	14,1 ± 7,3	5,0 ± 4,7	p < 0,05
OAI (n/h)	6,3 ± 5,3	1,3 ± 2,1	p < 0,05
ZAI (n/h)	1,5 ± 2,5	2,8 ± 5,7	0,3
MAI (n/h)	1,7 ± 2,4	2,3 ± 6,0	0,7
SaO <sub>2</sub> min (%)	77,5 ± 6,3	77,1 ± 14,6	0,9
SaO <sub>2</sub> mean (%)	92,0 ± 2,6	93,7 ± 3,0	p < 0,05
SaO <sub>2</sub> < 90% (Min)	21,6 ± 24,6	8,2 ± 16,0	p < 0,05

**Tab. 7** Vergleichende Charakteristik der Patienten mit und ohne OSAS (Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung)

Die durchschnittliche Dauer einer Polygraphie lag mit 506 Min bei den Patienten mit OSAS fast eine Stunde und somit signifikant über der durchschnittlichen Aufzeichnungszeit der Patienten ohne OSAS. In dieser Zeit wurde bei den Patienten mit OSAS gegenüber den Patienten ohne OSAS ein signifikant erhöhter Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gemessen. Konsekutiv waren minimale und mittlere Sauerstoffsättigung bei den Patienten mit OSAS erniedrigt, was sich auch in einer verlängerten Zeit mit einer Sauerstoffsättigung unter 90% widerspiegelte.

### 3.3.2. Schweregrad des OSAS

Die nachfolgende Abbildung zeigt die Verteilung der Patienten anhand des Schweregrades des OSAS. Bei 40% der Patienten wurde ein leichtes (AHI < 15/h), bei 35% ein mittleres (AHI 15-30/h) und bei 25% ein schweres obstruktives Schlafapnoesyndrom (AHI > 30/h) diagnostiziert.



**Abb. 23** Einteilung der Patienten anhand der Schwere des OSAS

### 3.3.3. Laborergebnisse

Der Vergleich von Hämoglobin, Hämatokrit und Thrombozytenzahl ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne OSAS. Bei Betrachtung der Fibrinogenwerte zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied. Der mittlere Fibrinogenwert der Patienten mit OSAS lag mit 559 mg/dl signifikant über dem Mittelwert der Patienten ohne OSAS mit 448 mg/dl (siehe Tabelle 8).

	Patienten ohne OSAS	Patienten mit OSAS	p (*p < 0,05)
Hämoglobin (g/dl)	13,5 ± 1,7 (n=36)	13,2 ± 2 (n=20)	0,4
Hämatokrit (%)	40,6 ± 4,7 (n=36)	39,7 ± 5,9 (n=20)	0,5
Thrombozyten (x10 <sup>3</sup> /μl)	263 ± 107 (n=36)	308 ± 86 (n=20)	0,3
Fibrinogen (mg/dl)	448 ± 155 (n=28)	559 ± 108 (n=17)	0,01*

Tab. 8 Laborergebnisse (Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung) der Patienten mit und ohne OSAS

Im durchgeführten Thrombophiliescreening wurde bei 31% der untersuchten Patienten mit OSAS (n=16) und bei 12% der untersuchten Patienten ohne OSAS (n=26) der Verdacht auf eine APC-Resistenz gestellt. Ein Mangel an Antithrombin III wurde bei 47% der untersuchten Patienten mit OSAS (n=15) und bei 29% der untersuchten Patienten ohne OSAS (n=28) ermittelt (siehe Tabelle 9).

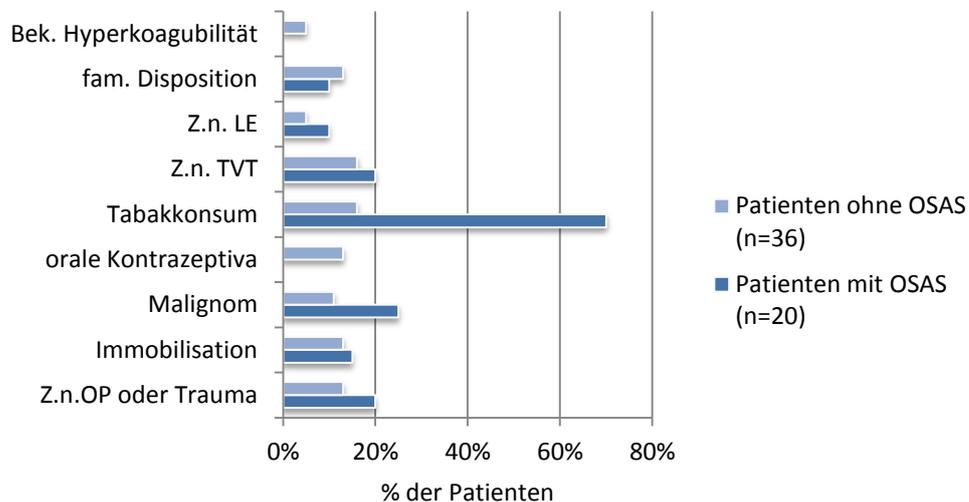
Art der Störung	Patienten ohne OSAS	Patienten mit OSAS
APC-Resistenz	12% (3 von 26)	31% (5 von 16)
Antithrombin III Mangel	29% (8 von 28)	47% (7 von 15)
Mangel an Protein C	9% (2 von 23)	7% (1 von 14)
Mangel an Protein S	17% (4 von 23)	7% (1 von 14)

Tab. 9 Thrombophiliediagnostik bei Patienten mit und ohne OSAS

### 3.3.4. Thromboembolische Risikofaktoren

Beim Vergleich der thromboembolischen Risikofaktoren fiel ein deutlich erhöhter Tabakkonsum in der Gruppe der Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom auf (vgl. Abb. 24). Während von den Patienten ohne OSAS (n=36) nur 16% rauchten, waren unter den Patienten mit OSAS (n=20) 70% Raucher. Weiterhin litt jeder vierte

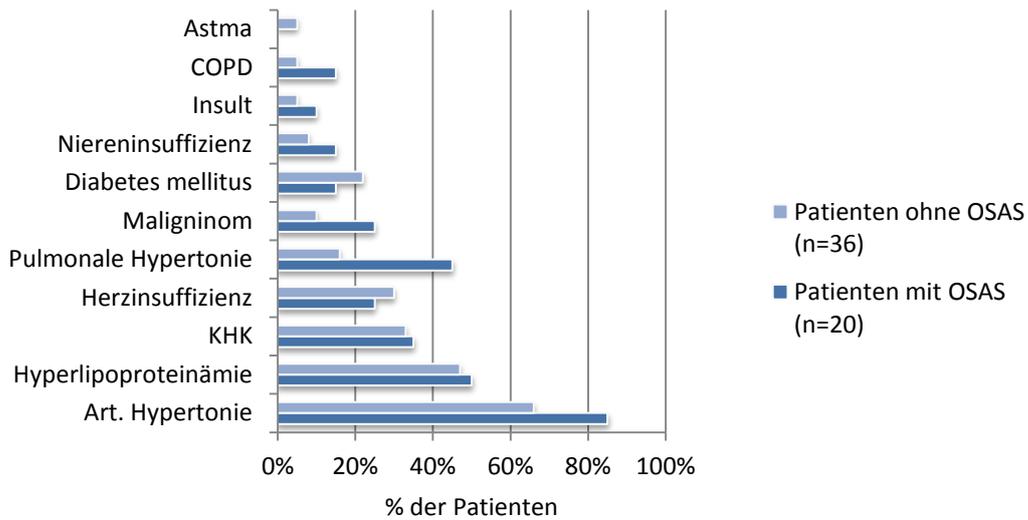
Patient mit OSAS unter einer malignen Erkrankung. Bei den Patienten ohne OSAS war es ungefähr jeder zehnte Patient. Alle anderen thromboembolischen Risikofaktoren traten in beiden Gruppen in ähnlicher Häufigkeit auf.



**Abb. 24** Vergleich der thromboembolischen Risikofaktoren bei Patienten mit und ohne OSAS

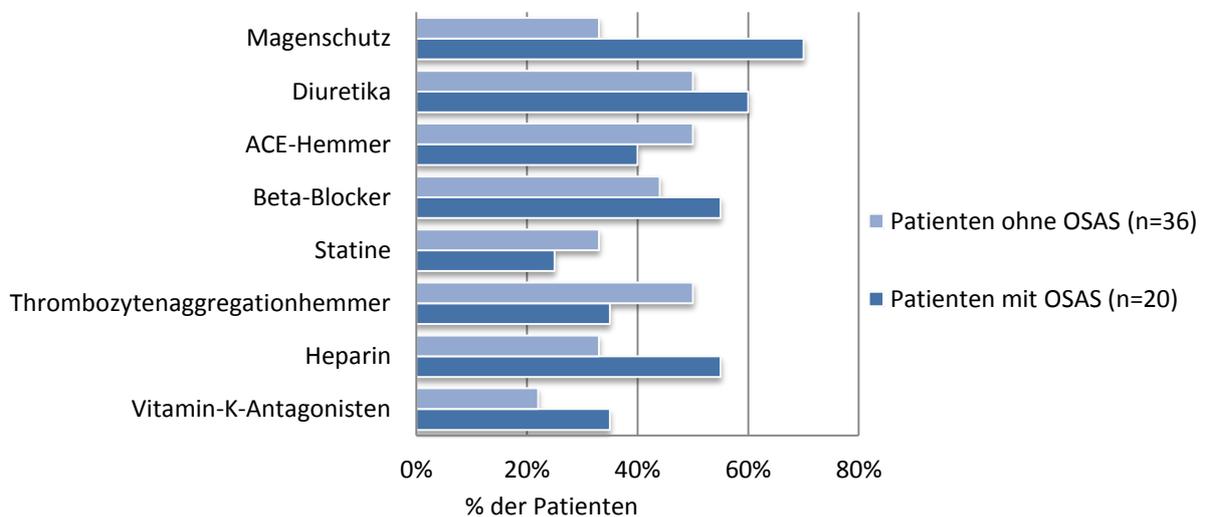
### 3.3.5. Vorerkrankungen und Medikamente

Bei Betrachtung der weiteren Diagnosen der Patienten mit OSAS gehörten die arterielle Hypertonie, die Hyperlipoproteinämie, die pulmonale Hypertonie und die koronare Herzkrankheit zu den vier häufigsten Erkrankungen. Weitere häufige Erkrankungen der Studienteilnehmer zeigt Abbildung 25.



**Abb. 25** Vergleich der Vorerkrankungen von Patienten mit und ohne OSAS

In der nachfolgenden Abbildung wurden erneut die acht meist verordneten Medikamente dieses Patientenkollektivs dargestellt. Magenschutzpräparate, Diuretika,  $\beta$ -Blocker und Heparin wurden jeweils von mehr als der Hälfte der Patienten mit OSAS eingenommen.

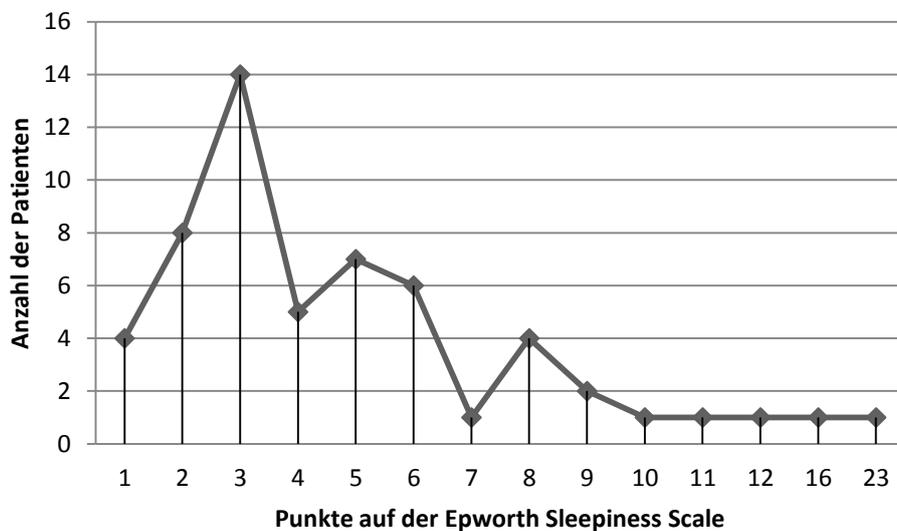


**Abb. 26** Vergleich der Medikamente von Patienten mit und ohne OSAS

### 3.4. Auswertung der Fragebögen

#### 3.4.1. Epworth-Schläfrigkeitsskala

Mithilfe der Epworth Sleepiness Scale wurde die Tagesmüdigkeit der Patienten bewertet. Der durchschnittlich erzielte Wert betrug  $5 \pm 4$  Punkte. Die erreichte Maximalpunktzahl betrug 23. Bei 91% der Patienten lag die erreichte Punktzahl im einstelligen Bereich (siehe Abb. 27).



**Abb. 27** Auswertung der auf der Epworth Scala erreichten Punkte

Der Vergleich der Ergebnisse von Patienten mit und ohne OSAS zeigte keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,5$ ). Die Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom ( $n=20$ ) erreichten eine mittlere Punktzahl von  $5,8 \pm 5,0$ . Die durchschnittliche Punktzahl der Patienten ohne OSAS ( $n=36$ ) lag bei  $4,6 \pm 3,1$ .

#### 3.4.2. Fragebogen zum Schlafverhalten

Der Fragebogen zum Schlafverhalten enthielt zwölf Fragen, von denen die folgenden elf Fragen ausgewertet wurden (siehe Tabelle 10).

Nummer der Frage	
1	Sind Sie tagsüber müde?
2	Schlafen Sie tagsüber spontan ein?
3	Fällt es Ihnen schwer, lange konzentriert zu bleiben?
4	Kommt es vor, dass Sie abends schlecht einschlafen?
5	Spüren Sie nachts Atemnot/Erstickungsanfälle?
6	Haben Sie nächtliche Kopfschmerzen?
7	Hat Ihr Partner/in bemerkt, dass Sie schnarchen?
8	Hat Ihr Partner/in bemerkt, dass bei Ihnen nächtliche Atempausen auftreten?
9	Erwachen Sie morgens ausgeruht?
10	Haben Sie morgens Kopfschmerzen?
11	Nehmen Sie Schlafmittel?

Tab. 10 Fragebogen zum Schlafverhalten

Die Fragen 1 bis 3 erfassen Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen. Mehr als zwei Drittel der Patienten (n=56) berichteten, nie bis selten tagsüber müde zu sein (68%) oder an Konzentrationsstörungen (73%) zu leiden. Ein spontanes Einschlafen im Tagesverlauf war bisher bei 9% der Patienten aufgetreten. Abendliche Einschlafstörungen (Frage 4) traten bei 43% der Patienten gelegentlich bis sehr oft auf, jedoch nahmen nur 11% der Patienten bei Bedarf ein Schlafmittel (Frage 11) ein. 68% der untersuchten Patienten schnarchten (Frage 7), 14% gaben durch den Partner beobachtete nächtliche Atempausen an (Frage 8). Abschließend berichtete jedoch ein Großteil der Patienten (82%), morgens oft bis sehr oft ausgeruht zu erwachen (Frage 9). Eine detaillierte Auswertung der Fragen zeigt Tabelle 11.

Nummer der Frage	nie	selten	Antwortmöglichkeit gelegentlich	oft	sehr oft
1	<b>38% (n=21)</b>	30% (n=17)	18% (n=10)	5% (n=3)	9% (n=5)
2	<b>75% (n=42)</b>	16% (n=9)	7% (n=4)	0%	2% (n=1)
3	<b>48% (n=27)</b>	25% (n=14)	13% (n=7)	5% (n=3)	9% (n=5)
4	<b>43% (n=24)</b>	14% (n=8)	16% (n=9)	7% (n=4)	20% (n=11)
5	<b>80% (n=45)</b>	9% (n=5)	4% (n=2)	2% (n=1)	5% (n=3)
6	<b>84% (n=47)</b>	7% (n=4)	5% (n=3)	0%	4% (n=2)
9	4% (n=2)	2% (n=1)	12% (n=7)	18% (n=10)	<b>64% (n=36)</b>
10	<b>80% (n=45)</b>	11% (n=6)	7% (n=4)	0%	2% (n=1)
11	<b>89% (n=50)</b>	4% (n=2)	2% (n=1)	0%	5% (n=3)

Tab. 11 Auswertung des Fragebogens zum Schlafverhalten

Betrachtet man die Fragen 7 und 8 in Bezug auf das Vorliegen eines OSAS gaben 70% der Patienten mit OSAS und 66% der Patienten ohne OSAS ein Schnarchen an. Nächtliche Atempausen waren bei 30% der Patienten mit OSAS und 5% der Patienten ohne OSAS bemerkt worden.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Prävalenz dreier wichtiger klinischer Parameter (bemerkte Atempausen, Schnarchen, Tagesschläfrigkeit anhand der ESS-Punktzahl) des OSAS. Hierzu wurden die Studienteilnehmer anhand ihrer Erkrankungen in vier Gruppen eingeteilt und differenziert betrachtet.

	Patienten mit VTE und OSAS	Patienten mit VTE ohne OSAS	Kontrollen ohne VTE mit OSAS	Kontrollen ohne VTE ohne OSAS
Anzahl (n=56)	13	15	7	21
Anamnestisch Atempausen	8%	0	71%	10%
Anamnestisch Schnarchen	62%	73%	86%	90%
Mittlere ESS-Punktzahl	3,9	3,3	9,2	5,5

Tab. 12 Differenzierte Auswertung der Schlafanamnese

Patienten mit OSAS gaben häufiger Atempausen an als Patienten ohne OSAS. Auch die anhand der Epworth Sleepiness Scala ermittelte Tagesmüdigkeit war bei den Patienten mit OSAS höher als bei den Patienten ohne OSAS.

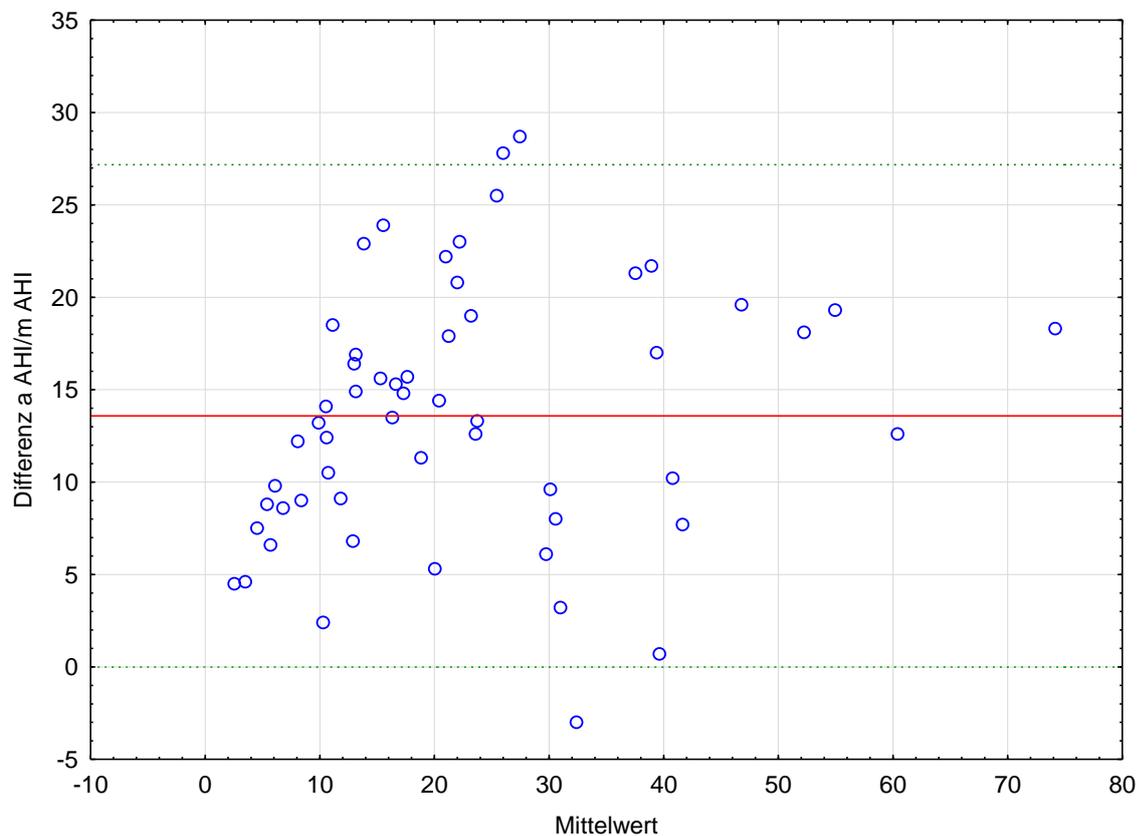
### 3.5. Vergleich der manuellen und automatischen Auswertung

Der Vergleich von manueller und automatischer Auswertung ergab signifikante Unterschiede zwischen diesen beiden Methoden der Auswertung (vgl. Tab. 13). Der Mittelwert des AHI lag mit 29,4 Ereignissen/h in der automatischen Auswertung signifikant über dem manuell ermittelten mittleren AHI mit 15,8 Ereignissen/h. Bei Betrachtung der Indices der einzelnen Apnoeformen bestanden weitere signifikante Unterschiede der Auswertung beim Hypopnoe-Index (HI), beim Obstruktiven Apnoe Index (OAI), beim Zentralen Apnoe Index (ZAI), jedoch nicht beim Mixed Apnoe Index (MAI).

	Manueller Mittelwert $\pm$ SD	Automatischer Mittelwert $\pm$ SD	p (*p < 0,05)
AHI	15,8 $\pm$ 15,1	29,4 $\pm$ 16,5	< 0,0001*
HI	8,3 $\pm$ 7,2	20,0 $\pm$ 11,7	< 0,0001*
OAI	3,1 $\pm$ 4,3	4,2 $\pm$ 3,3	0,006*
ZAI	2,4 $\pm$ 4,8	3,3 $\pm$ 3,2	0,018*
MAI	2,1 $\pm$ 5,0	1,9 $\pm$ 2,5	0,56

**Tab. 13** Vergleich der manuellen und automatischen Auswertung der Polygraphie

Die Ergebnisse der automatischen und manuellen Auswertung zeigten, trotz signifikanter Unterschiede, eine Korrelation zwischen automatisch und manuell ermitteltem AHI von 82% ( $r^2=0,8228$ ). In der nachfolgenden Abbildung sind die Ergebnisse graphisch als Bland Altman Plot dargestellt.



**Abb. 28** Bland Altman Plot zum Vergleich des manuellen und automatischen AHI

## **4. Diskussion**

### **4.1. Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms**

Die Grenzwerte des Apnoe-Hypopnoe-Index in der Diagnosestellung einer schlafbezogenen Atemstörung bzw. eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms sind nicht einheitlich definiert. In der aktuellen Literatur werden Grenzwerte des AHI von 5 bis 15 Ereignisse/h genannt (American Academy of Sleep Medicine 1999; Bradley und Floras 2003a; Fischer et al. 2005; McNicholas und Krieger 2002; Piccirillo et al. 2000; Schulz et al. 2007; Young et al. 1993). Nach der aktuellen S3-Leitlinie wird ein obstruktives Schlafapnoesyndrom bei einem AHI > 15/h oder einem AHI  $\geq$  5/h verbunden mit typischer klinischer Symptomatik diagnostiziert (Mayer et al. 2009).

Im Rahmen dieser Studie wurde von der Arbeitsgemeinschaft Kreislauf und Schlaf ein Grenzwert des AHI > 10/h ohne Berücksichtigung einer klinischen Symptomatik zur Diagnostik einer schlafbezogenen Atemstörung festgelegt.

Nach dieser Definition wurde im Rahmen dieser Studie bei 50% der teilnehmenden Patienten eine schlafbezogene Atemstörung diagnostiziert. Bei 36% der Studienteilnehmer zeigte sich das Bild eines obstruktiven, bei 14% das Bild eines zentralen Schlafapnoesyndroms.

Die Prävalenz des OSAS in unserem Kollektiv liegt mit 35,7% deutlich über der 1993 von Young et al. ermittelten und vielzitierten Prävalenz von 2-4% in der Gesamtbevölkerung. Jedoch ist zu beachten, dass in der von Young et al. 1993 durchgeführten Studie andere Diagnosekriterien verwendet wurden. Die Diagnose wurde bereits bei einem niedrigeren AHI (AHI > 5/h), jedoch nur in Verbindung mit einer klinischen Symptomatik gestellt.

Zum besseren Vergleich mit unseren Ergebnissen ist daher eine Betrachtung der Teilergebnisse der Studie von Young et al. sinnvoll. Ein AHI > 10/h wurde bei 5% der Frauen und 15% der Männer zwischen 30 und 60 Jahren festgestellt (Young et al. 1993). Neuere Ergebnisse zur Prävalenz des OSAS wurden 2008 von Punjabi et al.

veröffentlicht und zeigten bei 3-7% der erwachsenen Männer und bei 2-5% der erwachsenen Frauen ein OSAS mit klinischer Symptomatik.

Beim Vergleich mit diesen Ergebnissen ist die Prävalenz des OSAS in unserem Patientenkollektiv weiterhin deutlich erhöht. Zur Erklärung dieser Erhöhung ist eine genaue Betrachtung des untersuchten Patientenkollektivs erforderlich.

Durch Ein- und Ausschlusskriterien bedingt, spiegelt das von uns untersuchte Kollektiv keinen Querschnitt durch die Gesamtbevölkerung wider, wie es in der Studie von Young et al. (1993) der Fall war. 98% der Studienteilnehmer waren zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses hospitalisiert. Weitere 50% der Patienten litten wenigstens an der in den Einschlusskriterien geforderten Thrombose oder Lungenembolie. Die Kontrollpatienten wurden im gleichen Umfeld und somit ebenfalls in der Klinik, insbesondere auf den kardiologischen Stationen, rekrutiert.

Betrachtet man die Vorerkrankungen der Studienteilnehmer (vgl. Abb. 20) liegen sowohl kardiovaskuläre Risikofaktoren als auch Herz-Kreislauf-Erkrankungen in beiden Gruppen vor. 75% der Patienten leiden an einer arteriellen Hypertonie, 48% an einer Hyperlipoproteinämie und 20% an einem Diabetes mellitus. Weiterhin geben 38% einen Tabakkonsum an. Bei einem Drittel der Patienten liegen neben diesen kardiovaskulären Risikofaktoren bereits manifeste Herzerkrankungen wie die koronare Herzkrankheit (34% der Patienten) oder eine Herzinsuffizienz (29% der Patienten) vor. In vergangenen Studien konnte eine erhöhte Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems gezeigt werden (Al Lawati et al. 2009; Punjabi 2008). Somit ist eine mögliche Ursache der erhöhten Prävalenz des OSAS in den Vorerkrankungen der untersuchten Patienten zu finden.

Bei weiterer Betrachtung der untersuchten Patienten liegen bekannte Risikofaktoren des obstruktiven Schlafapnoesyndroms vor. Zu den Hauptrisikofaktoren eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms zählen männliches Geschlecht, mittleres Lebensalter und erhöhter BMI (Mayer et al. 2009; Punjabi 2008; Young et al. 2004). Alle diese Kriterien werden von einem Großteil der Studienteilnehmer erfüllt. Der

Anteil der männlichen Teilnehmer liegt mit 64% über dem der weiblichen Teilnehmerinnen. Das mittlere Alter beträgt  $65 \pm 9$  Jahre bei den Männern und  $54 \pm 20$  Jahre bei den Frauen und bei Betrachtung des BMI waren 70% der untersuchten Patienten übergewichtig bis adipös.

Um eine Verfälschung des Ergebnisses durch den Einfluss dieser bereits bekannten Risikofaktoren zu vermeiden, wurden die Hauptrisikofaktoren (Alter, Geschlecht, BMI) vor Studienbeginn als Matching-Kriterien definiert. Demzufolge haben diese Risikofaktoren zwar einen Einfluss auf die Prävalenz des OSAS im gesamten Patientenkollektiv, bewirken jedoch keine Unterschiede der Prävalenz des OSAS in Fall- und Kontrollgruppe.

Nach den aktuellen Leitlinien kann die Diagnosestellung eines obstruktiven Schlafapnoesyndrom allein durch Bewertung des AHI, wie in dieser Studie, oder unter zusätzlicher Berücksichtigung der klinischen Symptomatik erfolgen (Mayer et al. 2009). Auch im Rahmen dieser Studie wurde die klinische Symptomatik des OSAS anhand von Fragebögen (Fragebogen zum Schlafverhalten, Epworth Sleepiness Scale) erfasst, jedoch nicht bei der Diagnosestellung berücksichtigt.

Die Ergebnisse des Epworth Fragebogens zeigen eine Tendenz zu einer erhöhten Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit OSAS; ein signifikanter Unterschied in der Tagesmüdigkeit konnte jedoch nicht festgestellt werden. Nach diesen Ergebnissen kann allein anhand der Epworth Sleepiness Scale keine sichere Aussage über das Vorliegen eines OSAS getroffen werden. Auch Piccirillo et al. (2000) haben den Nutzen der ESS zur Identifizierung eines OSAS in Frage gestellt, da nicht alle Patienten mit OSAS an einer erhöhten Tagesschläfrigkeit leiden (Piccirillo et al. 2000; Roure et al. 2008) bzw. sich nicht alle Patienten mit einer erhöhten Tagesschläfrigkeit dieser bewusst sind (Furuta et al. 1999). Diese Erkenntnisse spiegeln sich auch in den Ergebnissen des Fragebogens zum Schlafverhalten wider. Die Frage nach einer bestehenden Tagesmüdigkeit wurde von 68% der Patienten mit nie bis selten und lediglich von 14% mit oft bis sehr oft beantwortet.

## **4.2. Obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Thrombose und Lungenembolie**

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom führt zu einer Vielzahl von neuronalen, humoralen und hämodynamischen Veränderungen, die konsekutiv zu einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos führen (Bradley und Floras 2003a; Lüthje und Andreas 2007; Shamsuzzaman et al. 2003). Im Rahmen dieser Veränderungen wurden erhöhte Fibrinogenspiegel sowie eine gesteigerte Thrombozytenaktivierung und –aggregation in verschiedener Studien festgestellt (Känel und Dimsdale 2003; Wessendorf et al. 2000).

Diese erhöhte Gerinnungsneigung des Blutes bei Patienten mit OSAS (Känel und Dimsdale 2003; Lüthje und Andreas 2007) stellt einen wichtigen Risikofaktor in der Entstehung einer venösen Thromboembolie dar (Chung und Lip 2003-2004; Esmon 2009). Dies führt zu der Frage, ob neben den bereits bekannten Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen auch ein Zusammenhang des OSAS mit der Entstehung von venösen Thromboembolien besteht.

Diese Frage stand auch im Fokus einer Studie, die 2002 von Arnulf et al. durchgeführt wurde. Im Rahmen dieser Studie erfolgte bei insgesamt 68 Patienten mit Thrombose oder Lungenembolie die Durchführung einer Polysomnographie. Hier zeigte sich bei 63% der Patienten ein obstruktives Schlafapnoesyndrom mit einem AHI > 15/h (Arnulf et al. 2002).

Eine weitere Studie zu dieser Thematik wurde 2010 von Bosanquet et al. veröffentlicht. Im Rahmen dieser Studie wurden insgesamt 840 Patienten mit VTE auf das Vorliegen eines OSAS, nun definiert als AHI  $\geq$  5/h untersucht. Bei 15,5% dieser Patienten wurde ein obstruktives Schlafapnoesyndrom diagnostiziert (Bosanquet et al. 2010).

Bei Betrachtung der Prävalenz des OSAS in beiden Studien zeigt sich, trotz unterschiedlicher Definitionen, eine erhöhte Prävalenz des OSAS bei Patienten mit VTE gegenüber der Allgemeinbevölkerung (Arnulf et al. 2002; Bosanquet et al. 2010; Golbin et al. 2008; Mayer et al. 2009; Punjabi 2008).

Weitere Erkenntnisse zum Zusammenspiel von OSAS und VTE wurden 2004 von Ambrosetti et al. veröffentlicht. Diese untersuchten 89 Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom und fanden bei 5,6% dieser Patienten eine TVT in der Vorgeschichte. Anschließend wurden die Patienten mittels CPAP therapiert und die Prävalenz einer VTE über einen Zeitraum von 3 Jahren beobachtet. 2,2% der Patienten entwickelten im Verlauf eine venöse Thromboembolie (Ambrosetti et al. 2004). Somit liegen diese Werte über der von Konstantinides et al. (2009) veröffentlichten Inzidenz der VTE von 0,2% in der Allgemeinbevölkerung.

Diese Studien lieferten wichtige Hinweise und Erkenntnisse für einen Zusammenhang von venöser Thromboembolie und obstruktivem Schlafapnoesyndrom. Jedoch ist anzumerken, dass in den Studien von Ambrosetti et al. (2004) und Arnulf et al. (2002) keine Erfassung der bereits bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien erfolgte. Auch der Vergleich mit einer Kontrollgruppe blieb in den oben genannten Studien aus.

Beide Aspekte wurden im Rahmen dieser Studie berücksichtigt. Es erfolgte sowohl die Erfassung thromboembolischer Risikofaktoren als auch der Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Die Prävalenz des OSAS lag mit 46% in der Gruppe der Patienten mit VTE über der Prävalenz des OSAS in der Kontrollgruppe ohne VTE mit 25%. Im durchgeführten Chi-Quadrat Test konnte jedoch lediglich ein Trend zur Signifikanz dieser Ergebnisse gezeigt werden.

Betrachtet man die untersuchten Patienten, lagen bei den Patienten mit OSAS deutlich häufiger thromboembolische Risikofaktoren vor. Einer dieser Risikofaktoren ist die Erhöhung des Serumfibrinogenspiegels. Bereits in früheren Studien war eine Erhöhung des Fibrinogens im Serum von Patienten mit OSAS festgestellt worden (Nobili et al. 2000; Wessendorf et al. 2000). Diese Ergebnisse fanden sich auch bei den im Rahmen dieser Studie untersuchten Patienten. Der mittlere Serumfibrinogenspiegel der Patienten mit OSAS lag bei  $559 \pm 108$  mg/dl und somit signifikant über dem mittleren Serumfibrinogen der Patienten ohne OSAS mit  $448 \pm 155$  mg/dl.

Eine Messung der Thrombozytenaktivität oder Thrombozytenaktivierung ist im Rahmen dieser Studie nicht erfolgt. Bei Betrachtung der mittleren Thrombozytenzahl liegen bei den Patienten mit OSAS im Mittel höhere Thrombozytenzahlen ( $308\ 000 \pm 86\ 000/\mu\text{l}$ ) als bei den Patienten ohne OSAS ( $263\ 000 \pm 107\ 000/\mu\text{l}$ ) vor. Signifikante Unterschiede konnten bei den Thrombozytenzahlen, wie auch bei Hämoglobin und Hämatokrit nicht gefunden werden.

Bei Betrachtung der Prävalenz weiterer thromboembolischer Risikofaktoren zeigte sich ein deutlich erhöhter Anteil an Rauchern (70%) in der Gruppe der Patienten mit OSAS im Vergleich zu den Patienten ohne OSAS (16% Raucher). Dies kann möglicherweise durch eine in der Literatur beschriebene Erhöhung des Risikos einer schlafbezogenen Atemstörung infolge des Rauchens erklärt werden (Khoo et al. 2004). In Fall- und Kontrollgruppe war der Anteil der Raucher identisch.

Andere thromboembolische Risikofaktoren wie Status nach Operation oder Trauma, Immobilisation, Malignom oder Status nach Thrombose oder Lungenembolie lagen bei den Patienten mit OSAS ebenfalls häufiger vor. Die Prävalenzunterschiede waren jedoch im Vergleich zur Erhöhung des Fibrinogens sowie zum Rauchen weniger deutlich (vgl. Abb. 25).

Ein weiterer wichtiger Aspekt zur Beurteilung des thrombogenen Risikos ist das Thrombophiliescreening. Hier fanden sich Hinweise für ein erhöhtes Vorkommen von thrombogenen Blutgerinnungsstörungen bei den Patienten mit OSAS. Bei 31% der OSAS-Patienten besteht der Verdacht auf ein Faktor-V-Leiden, bei den Patienten ohne OSAS besteht dies nur bei 12%. Auch ein Mangel an Antithrombin III wurde bei den Patienten mit OSAS (47% der Patienten mit OSAS, 29% der Patienten ohne OSAS) häufiger diagnostiziert.

Letztendlich ist zu diskutieren, ob die Unterschiede der Prävalenz des OSAS bei Patienten mit und ohne VTE durch ein OSAS bedingtes erhöhtes thromboembolisches Risiko oder durch eine erhöhte Prävalenz bekannter thromboembolischer Risikofaktoren zu erklären ist (Ambrosetti et al. 2004).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse ist somit neben einem möglichen Einfluss des OSAS, der Einfluss der verschiedenen Risikofaktoren zu berücksichtigen. Kritisch anzumerken sind jedoch die niedrige Fallzahl und die nicht bei allen Patienten vollständige Erfassung der Laborparameter, so dass eine endgültige Bewertung der Ergebnisse unter Berücksichtigung der Gesamtdaten der Multicenterstudie erfolgen sollte.

### **4.3. Polygraphie**

#### **4.3.1. Übersicht**

Zur Diagnostik eines OSAS stehen verschiedene Systeme zur Verfügung. Diese werden nach der American Sleep Disorders Association in vier unterschiedliche Klassen unterteilt (Ferber et al. 1994; Fischer et al. 2005). Im Rahmen dieser Studie wurde der Stadust II Recorder<sup>®</sup> verwendet. Dieses Gerät zählt zu den zu den Level III Polygraphiegeräten, da kardiorespiratorische Parameter jedoch keine Schlafparameter erfasst werden. Eine zusätzliche Messung von Schlafparametern mithilfe eines tragbaren Polysomnografiegerätes (Level II) oder durch eine Polysomnographie im Schlaflabor (Level I) ist im Rahmen dieser Studie nicht erfolgt.

In der Vergangenheit wurde eine Vielzahl von Studien zum Vergleich von Polygraphie (Level III) und Polysomnographie (Level I und II) durchgeführt. Hier zeigten sich, abhängig vom verwendeten Polygraphiegerät, unterschiedliche Ergebnisse in Sensitivität und Spezifität (Ahmed et al. 2007; Ferber et al. 1994; Littner 2005; Mayer et al. 2009; Tonelli de Oliveira et al. 2009). Eine 2009 von Tonelli de Oliveira et al. veröffentlichte Studie zeigte eine vergleichbare Genauigkeit von Polygraphie und Polysomnographie (Tonelli de Oliveira et al. 2009).

Auch die Reliabilität des Stardust II Recorders wurde im Rahmen einer 2006 von Yin et al. veröffentlichten Studie im Vergleich zur Polysomnographie getestet. Der Vergleich der Ergebnisse der unbeaufsichtigten Anwendung des Stardust II

Recorders mit der einer standardisierten Polysomnographie zeigte keine signifikanten Unterschiede des Apnoe-Hypopnoe-Index (Yin et al. 2006).

Eine wichtige potentielle Fehlerquelle bei der Durchführung einer Polygraphie liegt in der falschen Handhabung des Gerätes durch den Patienten. In einer 2005 mit dem Stardust II Recorder durchgeführten Studie waren Anlageaufwand und Schwierigkeiten bei der Bedienung von den Studienteilnehmern jedoch als geringfügig eingestuft worden (Yin et al. 2005). Durch eine ausführliche Erläuterung (vgl. Anhang 6.6) sowie die praktische Vorführung des Anlegens des Gerätes konnten Fehler durch eine falsche Handhabung minimiert werden. Einige Patienten waren jedoch aufgrund von körperlichen oder kognitiven Schwierigkeiten nicht in der Lage ein korrektes Anlegen des Gerätes zu gewährleisten, so dass in diesen Fällen das Anlegen des Gerätes durch das Studienpersonal erfolgte. Diese Maßnahmen bewirkten, dass bei allen untersuchten Patienten die Durchführung der Polygraphie gelang.

#### **4.3.2. Vergleich der manuellen und automatischen Auswertung**

Die Polygraphien wurden zum einen automatisch mit dem Programm Stardust Host<sup>®</sup> zum anderen manuell ausgewertet. Beim Vergleich der beiden Methoden zeigten sich signifikante Unterschiede in den Ergebnissen. Die deutlichsten Unterschiede ergaben sich für den Hypopnoe-Index und konsekutiv auch für den Apnoe-Hypopnoe-Index. Der Mittelwert des AHI lag mit 29,4 Ereignissen/h in der automatischen Auswertung signifikant über dem mittleren AHI der manuellen Auswertung mit 15,8 Ereignissen/h.

Diese signifikanten Unterschiede zwischen beiden Methoden der Auswertung waren bereits auch 2005 von Yin et al. festgestellt worden. Die damalige Studie zeigte ebenfalls einen, im Vergleich zur manuellen Auswertung (AHI  $25,3 \pm 21,4/h$ ), signifikant erhöhten mittleren Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI  $35,5 \pm 19/h$ ) in der automatischen Auswertung (Yin et al. 2005).

### 4.3.2.1. Bewertung des Hypopnoe-Index

Beim Vergleich der manuellen und automatischen Auswertung zeigten sich die deutlichsten Unterschiede in der Bewertung der Hypopnoen. Betrachtet man den mittleren Hypopnoe-Index in der automatischen Auswertung, so liegt dieser mit  $20 \pm 12$  Ereignissen/h signifikant über dem manuell ermittelten mittleren HI mit  $8 \pm 7$  Ereignissen/h.

Auch Yin et al. stellten 2005 diese deutlichen Unterschiede in der Bewertung der Hypopnoen fest. In der damaligen Studie lag der mittlere Hypopnoe-Index mit  $17,3 \pm 10$  Ereignissen/h in der automatischen Auswertung signifikant über dem mittleren Hypopnoe-Index mit  $5,6 \pm 4,5$  Ereignissen/h in der manuellen Auswertung.

Diese Unterschiede haben verschiedene Ursachen. Eine Ursache liegt in der sehr sensitiven Einstellung des Gerätes bei der Erkennung einer Hypopnoe. In der nachfolgenden Abbildung kennzeichnet das Gerät trotz gleichbleibend regelmäßigen thorakalen Atembewegungen, konstanter Sättigung und stabiler Herzfrequenz bei einer minimalen Verringerung des nasalen Atemflusses dieses Ereignis als Hypopnoe.

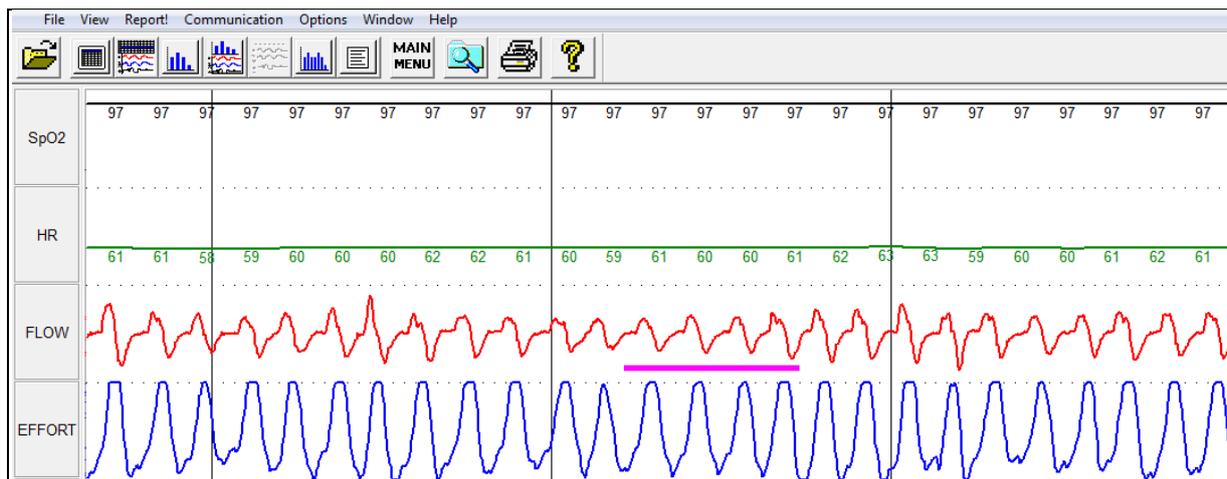
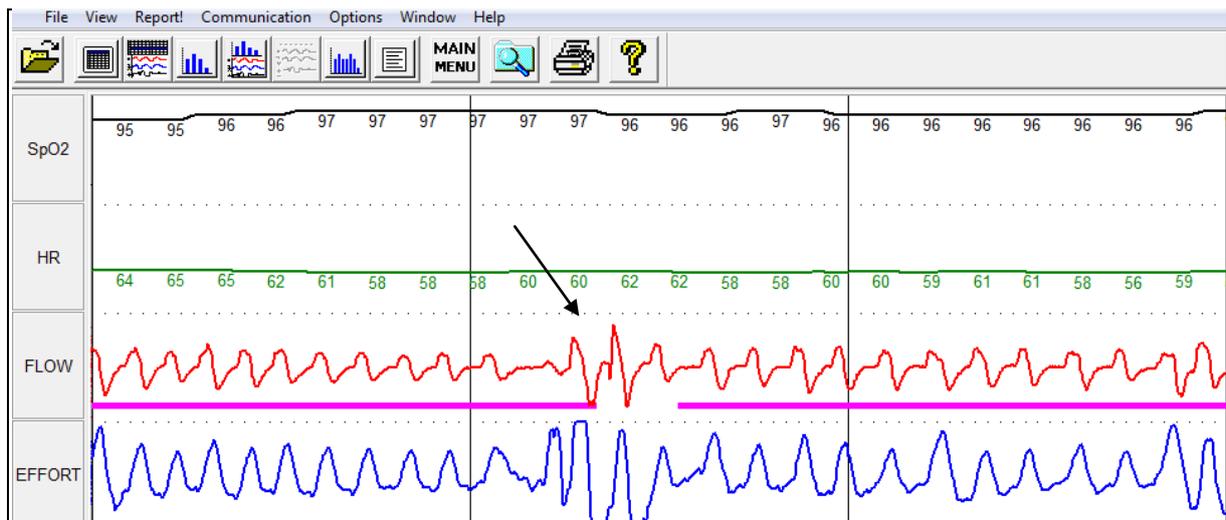


Abb. 29 Zu sensitive Erkennung einer Hypopnoe in der automatischen Auswertung

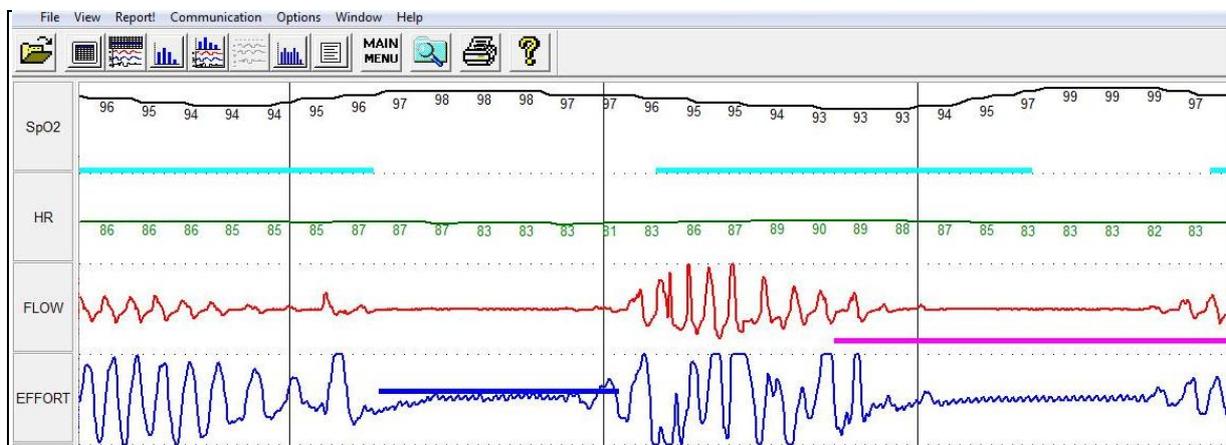
Ein weiterer Grund für den hohen automatischen Hypopnoe-Index ist eine Fehlbewertung von normaler und abweichender Atmung. In der nachfolgenden

Abbildung wird die normale regelmäßige Atmung durch tiefe Atemzüge (siehe Pfeil) unterbrochen. Das Gerät erkennt jedoch nicht, dass diese tiefen Atemzüge die regelmäßige normale Atmung unterbrechen, sondern wertet diese Unterbrechung als normale Atmung. Im Verlauf findet sich nun eine geringere Amplitude des nasalen Atemflusses, so dass diese vom Gerät fälschlicherweise als Hypopnoe gewertet wird.



**Abb. 30** Unterbrechung der normalen Atmung durch tiefe Atemzüge

Eine weitere Schwäche der automatischen gegenüber der manuellen Auswertung ist im nachfolgenden Polygraphieausschnitt dargestellt. Der Abschnitt zeigt zwei zentrale Apnoen. Das Gerät wertet die gleichen Ereignisse einmal korrekterweise als zentrale Apnoe, ein weiteres Mal jedoch fälschlicher Weise als Hypopnoe.



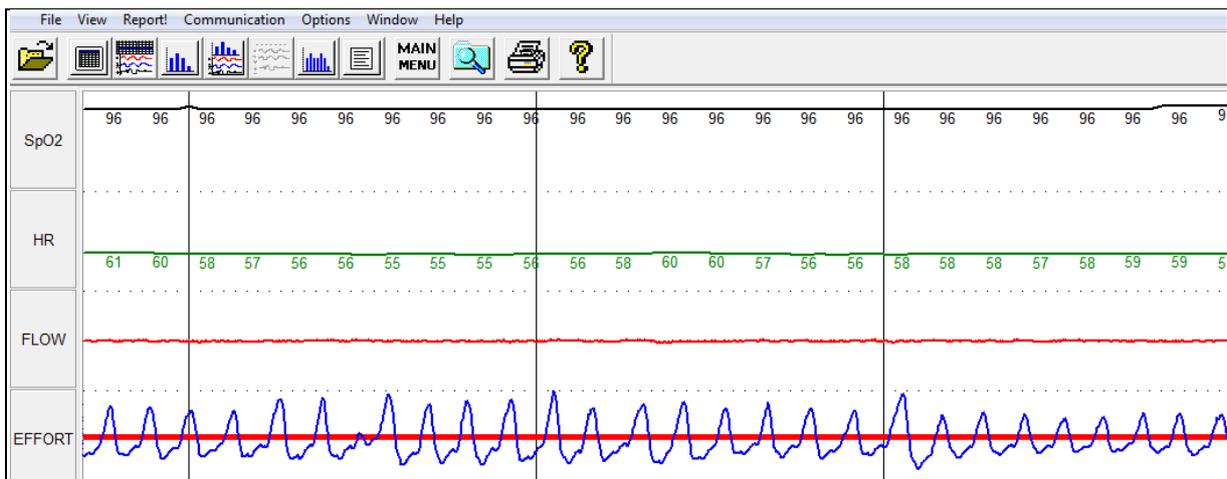
**Abb. 31** Fehlerhafte Bewertung einer zentralen Apnoe

Diese Beispiele stehen exemplarisch für viele weitere fälschliche Hypopnoe Kennzeichnungen und erklären somit den signifikant höheren Hypopnoe-Index der automatischen Auswertung.

Der automatische mittlere Hypopnoe-Index beträgt  $20 \pm 12$  Ereignisse/h. Nach automatischer Auswertung haben 79% der Patienten einen Hypopnoe-Index  $> 10$  Ereignisse/h. Daraus ergibt sich, dass diese Patienten bereits ohne Berücksichtigung der Apnoen einen Apnoe-Hypopnoe-Index  $> 10/h$  und somit per Definition eine schlafbezogene Atemstörung in der automatischen Auswertung haben.

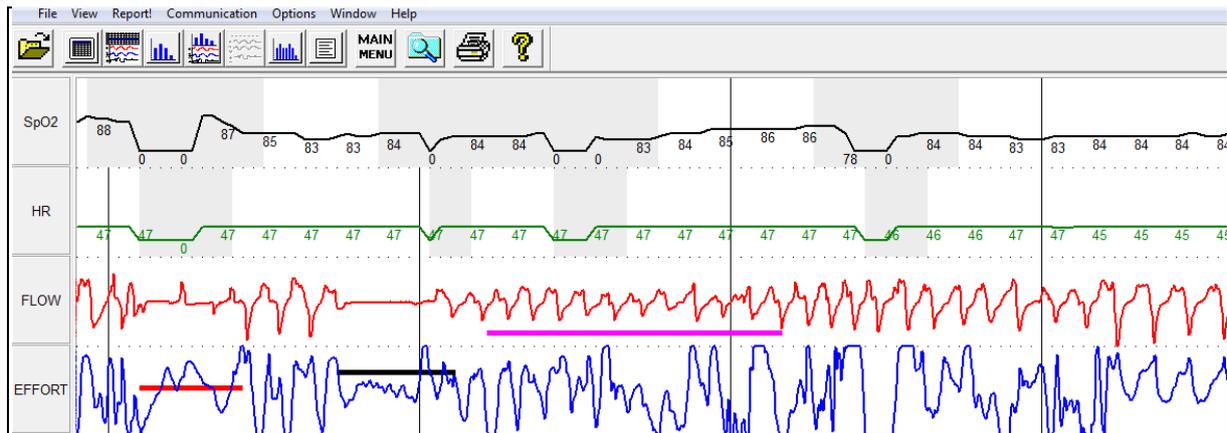
#### 4.3.2.2. Weitere häufige Fehler

Eine häufige Störungsquelle liegt in der Aufzeichnung des nasalen Atemflusses. Durch ein Verrutschen des Sensors aus dem nasalem Luftstrom, eine Verlegung der Nasenwege oder ein Überwiegen der Atmung durch den Mund können Artefakte bei der Aufzeichnung resultieren. Die folgende Abbildung zeigt einen fehlenden Atemfluss (insgesamt über 30 Minuten), der vom Gerät trotz konstanter Sättigung, stabiler Herzfrequenz und regelmäßigen thorakalen Atembewegungen als Apnoe gewertet wird.



**Abb. 32** fehlender nasaler Atemfluss (insgesamt über 30 Min)

Auch bei der Pulsoxymetrie treten Signalstörungen auf (vgl. Abb. 33). Diese können beispielsweise durch ein Verrutschen des Fingerklips bei Bewegungen, eine Störung der Durchblutung oder durch Hochlagerung der Hand bedingt sein. Während ein kompletter Signalverlust vom Gerät als Fehler erkannt und markiert wird (grau hinterlegter Bereich), gehen die möglicherweise falsch niedrigen Werte kurz vor und kurz nach der Signalstörung mit in die Berechnung ein.



**Abb. 33** Artefakte der Pulsoxymetrie

#### 4.3.2.3. Beurteilung der automatischen und manuellen Auswertung

Nach automatischer Auswertung haben 91% der Patienten einen AHI > 10/h, nach manueller Überarbeitung lediglich 50% der Patienten. Dieses Ergebnis resultiert aus den signifikanten Unterschieden in der Erkennung und Kennzeichnung von Hypopnoen, Apnoen und Apnoeformen der beiden Auswertungsmethoden.

Trotz dieser deutlichen Unterschiede besteht jedoch mit 82% eine gute Korrelation der automatisch und manuell ermittelten Ergebnisse.

Dennoch zeigen die deutlichen Unterschiede von automatischer und manueller Auswertung, dass zwingend eine manuelle Auswertung der Polygraphie, insbesondere eine Nachkorrektur der Hypopnoen, erforderlich ist. Auch Yin et al. hatten bereits 2005 im Rahmen ihrer Studie eine manuelle Auswertung der Ergebnisse der Polygraphie empfohlen.

## 5. Zusammenfassung

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom hat in den vergangenen Jahren eine zunehmende Bedeutung als Risikofaktor in der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen erlangt. Ziel dieser Studie war, den Einfluss des obstruktiven Schlafapnoesyndroms auf das thromboembolische Risiko zu erfassen. Hierzu erfolgte ein Vergleich der Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Patienten mit und ohne venöse Thromboembolie.

Die Ergebnisse zeigten eine erhöhte Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Patienten mit venöser Thromboembolie. Bei den Patienten mit venöser Thromboembolie wurde bei 46% ein obstruktives Schlafapnoesyndrom festgestellt. In der nach Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index gematchten Kontrollgruppe ohne venöse Thromboembolie fand sich lediglich bei 25% ein obstruktives Schlafapnoesyndrom. Die statistische Auswertung ergab einen Trend zur Signifikanz dieser Ergebnisse ( $p=0,094$ ).

Jedoch bleibt unklar, ob diese Erhöhung durch das obstruktive Schlafapnoesyndrom bedingt ist oder aus einer erhöhten Prävalenz bekannter thromboembolischer Risikofaktoren resultiert. Betrachtet man die untersuchten Patienten, lagen bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom deutlich häufiger thromboembolische Risikofaktoren vor. Insbesondere war das Serumfibrinogen bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom signifikant erhöht. Weitere Risikofaktoren wie Tabakkonsum, maligne Erkrankungen und thrombogene Blutgerinnungsstörungen wurden ebenfalls häufiger bei den Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom gefunden.

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs zeigte sich insgesamt eine deutlich erhöhte Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Diese ist durch eine erhöhte Prävalenz der klassischen Risikofaktoren des obstruktiven Schlafapnoesyndroms im untersuchten Patientenkollektiv zu erklären. Zu diesen Risikofaktoren zählen das mittlere Alter der Teilnehmer von 61 Jahren, ein Überwiegen der männlichen Teilnehmer und ein

hoher Anteil an übergewichtigen bis adipösen Patienten. Weiterhin wurden sowohl kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie bereits manifeste Erkrankungen des kardiovaskulären Systems bei einem großen Teil der untersuchten Patienten gefunden.

Zusätzlich erfolgte im Rahmen dieser Arbeit ein Vergleich von automatischer und manueller Auswertung der Polygraphien. Hier zeigte sich eine signifikante Überbewertung des Apnoe-Hypopnoe-Index in der automatischen Auswertung, so dass in jedem Fall eine manuelle Überarbeitung der Ergebnisse erfolgen sollte.

## 6. Anhang

### 6.1. Patienteninformation



Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August Universität



Zentrum Innere Medizin  
Abteilung Kardiologie und Pneumologie  
Direktor: Professor Dr. med. G. Hasenfuß

#### Patienteninformation und Aufklärung

#### **Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose-Lungenembolie – eine multizentrische kontrollierte Studie**

Ansprechpartner: Dr. med. Lars Lüthje (Leiter der Studie)  
Dr. med. Tobias Raupach (Prüfarzt)  
Abteilung Kardiologie und Pneumologie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch Str. 40  
37099 Göttingen  
Tel. 0551/39-14141

Sie sind eingeladen an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen. Bevor Sie eine Entscheidung treffen ist es wichtig zu erklären, warum diese Studie durchgeführt wird und was sie beinhaltet. Bitte lesen Sie daher diese Patienteninformation und -aufklärung gründlich durch und erfragen Sie bitte alle offenen Fragen bezüglich der Studie bevor Sie sich entscheiden an dieser Studie teilzunehmen.

#### **1. Was ist das Ziel der Studie?**

Patienten, welche Atempausen im Schlaf (Schlafapnoe) haben, leiden vermehrt unter Bluthochdruck, koronaren Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, nächtlichen Herzrhythmusstörungen und Schlaganfall. Es finden sich darüber hinaus immer mehr Hinweise darauf, dass diese Atempausen auch zu einer veränderten Zusammensetzung des Blutes führen können, wobei es vermehrt zur Zusammenballung der Blutplättchen und dadurch zur Bildung von Blutgerinnseln (Thrombosen) kommen kann. Das bedeutet, die durch Atempausen verursachten Veränderungen im Blutbild könnten das Risiko für solche Thrombosen und für Verschlüsse von Blutgefäßen durch diese Blutgerinnsel (Embolien) erhöhen. Jedoch ist bis jetzt noch ungeklärt, ob zwischen Atempausen im Schlaf und Thrombosen bzw. Embolien tatsächlich ein direkter Zusammenhang besteht. Diesen Zusammenhang wollen wir in dieser Studie zeigen. Dazu werden wir sowohl Patienten mit der Diagnose einer Thrombose/Lungenembolie (Thrombosegruppe) als auch Patienten ohne Thrombosen/Lungenembolien (Kontrollgruppe) auf Schlafapnoe untersuchen und dann vergleichen wie häufig jeweils diese Atempausen in beiden Gruppen vorkommen. Ein häufigeres auftreten von Atempausen in der Thrombosegruppe als in der Kontrollgruppe würde für einen Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und einem erhöhten Risiko für die Bildung von Thrombosen/Lungenembolien sprechen.

Wir möchten Sie einladen an dieser Studie teilzunehmen, bei der wir herausfinden wollen, ob Sie Atempausen während des Schlafes haben und ob Atempausen im Schlaf das Risiko für eine Thrombose/Lungenembolie erhöhen.

**2. Warum wurde ich ausgesucht?**

Ihr Klinikarzt kennt dieses Projekt und hat Sie entweder aufgrund der kürzlich bei Ihnen aufgetretenen Thrombose/Lungenembolie für die Thrombosegruppe vorgeschlagen oder Sie aufgrund ihres Alters, Geschlechts, Gewichts oder Vorerkrankungen aus den Krankenakten als geeignet für die Kontrollgruppe (Patienten ohne Thrombose/Lungenembolien) ausgewählt.

**3. Muss ich teilnehmen?**

Es steht Ihnen frei, ob Sie teilnehmen oder nicht. Wenn Sie sich entscheiden teilzunehmen, erhalten Sie diese Patienteninformation und werden gebeten eine Einverständniserklärung zu unterzeichnen. Wenn Sie sich entscheiden teilzunehmen, steht es Ihnen frei ohne Angabe von Gründen jederzeit Ihre Teilnahme an der Studie zu beenden. Die Beendigung der Studie wird sich nicht auf Ihre medizinische Versorgung auswirken.

**4. Was habe ich zu erwarten, wenn ich teilnehme?**

Anschließend an die Standarduntersuchungen und Behandlung in Ihrer Klinik werden wir Ihnen ein kleines Gerät mitgeben, mit dem eine einfache Untersuchung (Screening) über Nacht (bei Ihnen zuhause) durchgeführt wird um herauszufinden, ob Sie schlafbezogene Atemstörungen haben.

Schmerzlos werden einige wichtige Parameter wie Luftfluss an Nase und Mund, Schnarchgeräusche, Herzfrequenz (Puls), Sauerstoffgehalt im Blut, Atembewegungen des Brustkorbes und des Bauches aufgezeichnet.

Desweiteren werden Ihre Blutwerte untersucht und wir werden Sie bitten einige Fragebögen über Ihre Gesundheit und Ihr Wohlbefinden auszufüllen.

**5. Was muss ich tun?**

Sie werden das Apnoescreeninggerät für eine Nacht tragen, bei Abholung des Gerätes werden wir eine Blutentnahme durchführen. Es gibt keine Beschränkungen auf Ihren Lebensstil und wir möchten, dass Sie Ihre Standard-Behandlung die ganze Zeit fortführen.

**6. Was sind mögliche Nebeneffekte, wenn ich teilnehme?**

Das Vorgehen bei der Blutentnahme entspricht der üblichen Routine wie Sie es vom Hausarzt oder Krankenhaus kennen. Zusätzlich zur Routineblutentnahme werden 10 ml Blut in der Regel aus einer Vene in der Armbeuge oder am Handrücken entnommen. Außer einem kurzen Schmerz beim Einstich der Nadel kann es gelegentlich zu einer leichten Einblutung mit nachfolgendem Bluterguß („blauer Fleck“) kommen, der innerhalb weniger Tage verschwindet. Manche Personen reagieren auch auf eine Blutentnahme mit einer Kreislaufreaktion. Andere Risiken der Blutentnahme wie Infektionen, Thrombosierung oder die Verletzung von benachbartem Gewebe und Nerven durch die Blutentnahmenadel sind sehr selten und bei geschultem Personal so gut wie ausgeschlossen.

Die nächtliche Screeninguntersuchung hat keinerlei Nebeneffekte und ist absolut schmerzfrei.

**7. Was sind die möglichen Vorteile, wenn ich teilnehme?**

Alle Teilnehmer erhalten ein Schlaf-Screening um herauszufinden, ob Sie Atemstörungen während des Schlafes haben. Viele Patienten wissen nämlich nicht, dass sie Atemstörungen während des Schlafes haben. Nächtliche Atempausen führen neben den Herz-Kreislauf-Erkrankungen auch zu Müdigkeit sowie Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen am Tage. Liegt bei einem Studien-Patienten so eine Atemstörung vor, kann zu einem frei wählbaren späteren Zeitpunkt eine Polysomnographie (eine stationäre Untersuchung im Schlaflabor) durchgeführt und im Bedarfsfall ein Behandlungsangebot mit einem Atemtherapiegerät gemacht werden. Mit diesen sogenannten nCPAP Geräten wird ein freies Durchatmen nachts ermöglicht und somit wieder ein erholsamer Schlaf gewährleistet. Damit verschwindet auch die Tagesmüdigkeit und die Leistungsfähigkeit steigt wieder.

Wir können Sie leider nicht für die Teilnahme an der Studie bezahlen.

**8. Wird meine Teilnahme an der Studie vertraulich behandelt?**

Jegliche Information, die während der Studie über Sie erfasst wird, wird streng vertraulich behandelt. Alle Informationen, die die Klinik verlassen, werden kodiert, sodass Sie oder Ihr Name nicht identifiziert werden können. Die Informationen werden auch keinen Lebensversicherungen oder keinen privaten Krankenversicherungen zur Verfügung gestellt. Die Datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden eingehalten.

**9. Was geschieht mit den Ergebnissen der Studie?**

Die Ergebnisse können in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht werden und auf Konferenzen präsentiert werden. Sie können nach Beendigung der Studie (Ende 2008) die Untersucher nach einem Bericht fragen. Einzelpersonen können in den Berichten/Veröffentlichungen nicht identifiziert werden. Die Informationen werden für bis zu 15 Jahre archiviert.

**10. Wer hat die Studie überprüft?**

Diese Studie wurde der Überprüfung der zuständigen örtlichen Ethikkommission unterzogen.

Falls Sie weitere Fragen haben, fragen Sie bitte umgehend Ihren behandelnden Arzt. Sollten Sie später Fragen oder ein medizinisches Problem haben, welches mit der Behandlungsbeobachtung in Verbindung stehen könnte, kontaktieren Sie bitte Dr. Lars Lühje, Leiter der Studie oder Dr. Tobias Raupach, Prüfarzt unter oben angegebener Telefonnummer.

Wenn Sie den Wunsch haben Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Behandlungsbeobachtung zu besprechen oder Fragen zu Verletzungen die durch die Teilnahme erfolgen könnten, setzen Sie sich bitte mit Dr. Lars Lühje, Leiter der Studie oder Dr. Tobias Raupach, Prüfarzt unter oben angegebener Telefonnummer in Verbindung.

## 6.2. Einverständniserklärung



Universitätsmedizin Göttingen  
Georg-August Universität



Zentrum Innere Medizin  
Abteilung Kardiologie und Pneumologie  
Direktor: Professor Dr. med. G. Hasenfuß

### Einverständniserklärung

#### **Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose-Lungenembolie – eine multizentrische kontrollierte Studie**

Ansprechpartner: Dr. med. Lars Lühje (Leiter der Studie)  
Dr. med. Tobias Raupach (Prüfarzt)  
Annika Stein (Studentin/Doktorandin)  
Abteilung Kardiologie und Pneumologie  
Universitätsmedizin Göttingen  
Robert-Koch Str. 40  
37099 Göttingen  
Tel. 0551/39-14141

Ich bin über den Zweck der Untersuchung schriftlich sowie mündlich zu meiner Zufriedenheit durch Frau/Herrn \_\_\_\_\_ aufgeklärt worden, offene Fragen wurden geklärt.

Ich habe die Patientenaufklärung gelesen bzw. sie wurde vorgelesen und ich erkläre meine freiwillige Teilnahme an der oben genannten Studie. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass die gesetzlichen Bestimmungen des Datenschutzes eingehalten werden.

Die gewonnenen Daten werden pseudonymisiert verwendet.

Weiterhin wurde ich darüber aufgeklärt, dass ich jederzeit meine Zustimmung, ohne Angabe von weiteren Gründen und ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen, zurückziehen kann.

Göttingen, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Patienten

Göttingen, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Unterschrift des Untersuchers

## 6.3. Datenschutzerklärung

### Datenschutzerklärung

#### Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit tiefer Beinvenenthrombose-Lungenembolie – eine multizentrische kontrollierte Studie

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde, über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Angaben über meine Gesundheit erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, d.h. ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

#### *Einwilligungserklärung zum Datenschutz (Arzneimittelgesetz)*

- 1) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, in Papierform und auf elektronischen Datenträgern in der Abteilung Kardiologie und Pneumologie, Universitätsmedizin Göttingen aufgezeichnet werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) weitergegeben werden:
- a) an die Studienzentren: 1) Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93042 Regensburg, Dr. med. Arzt / Prof. Dr. med. Pfeifer; 2) Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Prof. Dr. Seeger / Prof. Dr. Schulz, Med. Klinik II, Schlaflabor, Paul Meimberg Str. 5, 35392 Gießen
  - b) an den Sponsor (Respironics Deutschland GmbH, Gewerbestr. 17, 82211 Herrsching, Tel: 08152/93060) oder eine von diesem beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung.
  - c) im Falle unerwünschter Ereignisse: an den Sponsor (Respironics Deutschland GmbH, Gewerbestr. 17, 82211 Herrsching, Tel: 08152/93060), an die jeweils zuständige Ethik-Kommission und die zuständige Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte), sowie von dieser an die Europäische Datenbank.

2) Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Sponsors (Respironics Deutschland GmbH, Gewerbestr. 17, 82211 Herrsching, Tel: 08152/93060) sowie die zuständigen inländischen und ausländischen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3) Die Einwilligung zur Erhebung und Verarbeitung meiner personenbezogenen Daten, insbesondere der Angaben über meine Gesundheit, ist unwiderruflich. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Im Fall eines solchen Widerrufs meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, erkläre ich mich damit einverstanden, dass die bis zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Daten ohne Namensnennung weiterhin verwendet werden dürfen, soweit dies erforderlich ist, um a) Wirkungen des zu prüfenden Arzneimittels festzustellen, b) sicherzustellen, dass meine schutzwürdigen Interessen nicht beeinträchtigt werden, c) der Pflicht zur Vorlage vollständiger Zulassungsunterlagen zu genügen.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden, wie es die Vorschriften über die klinische Prüfung von Arzneimitteln bestimmen. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

5) Ich bin über folgende gesetzliche Regelung informiert: Falls ich meine Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, widerrufe, müssen alle Stellen, die meine personenbezogenen Daten, insbesondere Gesundheitsdaten gespeichert haben, unverzüglich prüfen, inwieweit die gespeicherten Daten für die in Nr. 3 a) bis c) genannten Zwecke noch erforderlich sind. Nicht mehr benötigte Daten sind unverzüglich zu löschen.

Name, Datum, Unterschrift

## 6.4. Fragebogen zum Schlafverhalten

### Fragebogen zum Schlafverhalten

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin,

dieser Fragebogen dient der Erfassung Ihres Schlafverhaltens und Ihrer Schlafgewohnheiten. Bitte beantworten sie den Fragebogen vollständig, indem Sie das jeweils zutreffende Kästchen ankreuzen. Bei den Fragen zum Schlafverhalten bitten wir Sie, sich auf den Zeitraum der vergangenen vier Wochen zu.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

1. Sind Sie tagsüber müde?

nie       selten       gelegentlich       oft       sehr oft

2. Schlafen Sie tagsüber spontan ein?

nie       selten       gelegentlich       oft       sehr oft

3. Fällt es Ihnen schwer lange konzentriert zu bleiben?

nie       selten       gelegentlich       oft       sehr oft

4. Kommt es vor, dass Sie abends schlecht einschlafen?

nie       selten       gelegentlich       oft       sehr oft

5. Spüren Sie nachts Atemnot/Erstickungsanfälle?

nie       selten       gelegentlich       oft       sehr oft

6. Spüren Sie nachts Kopfschmerzen?

nie       selten       gelegentlich       oft       sehr oft

7. Hat Ihr Partner bei Ihnen gemerkt, dass Sie nachts schnarchen?

ja       nein       habe keinen Partner

8. Hat Ihr Partner bei Ihnen bemerkt, dass Sie nachts Atemstillstände haben?

ja       nein       habe keinen Partner

9. Erwachen Sie morgens frisch und ausgeruht?

nie       selten       gelegentlich       oft       sehr oft

10. Haben Sie morgens Kopfschmerzen?

nie       selten       gelegentlich       oft       sehr oft

11. Nehmen Sie Schlafmittel?

nie       selten       gelegentlich       oft       sehr oft

12. Wie viel Alkohol trinken Sie am Abend?

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

## 6.5. Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

### Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

(Epworth-Schläfrigkeitsskala)

Name: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

Alter (in Jahren): \_\_\_\_\_

Geschlecht: \_\_\_\_\_

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben.

**Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden?**

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

**0 = würde niemals einnicken**

**1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken**

**2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken**

**3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken**

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

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

## 6.6. Patientenanleitung

### Patientenanleitung Stardust Rekorder



#### 1. Tasche und Rekorder

Die Tragetasche um den Hals hängen und den Rekorder in die Tasche stecken.



#### 2. Brustgurt

Den Brustgurt zwischen Brust und Bauch umlegen (über oder unter dem Schlafanzug). Den Sensor in der Mitte der Brust platzieren.



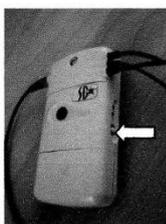
#### 3. Nasenbrille

Die Nasenbrille mit den zwei Enden in die Nasenlöcher einführen, den Schlauch hinter den Ohren entlang legen und mithilfe des Plastikröhrchen unter dem Kinn spannen.



#### 4. Pulsoximeter

Das Pulsoximeter auf den Zeige- oder Mittelfinger klemmen und mit einem Pflaster fixieren. (Beachten Sie dabei das Nagelsymbol )



#### 5. Anschalten

Schalten Sie den Rekorder vor dem Einschlafen am kleinen, hellen Schalter an der Seite an. Am nächsten Morgen schalten Sie den Rekorder dort wieder aus und legen das Gerät ab.

Schlafen Sie gut und vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

## 7. Literatur

- Ahmed M, Patel N, Rosen I (2007): Portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Chest* 132, 1672-1677
- Al Lawati N, Patel S, Ayas N (2009): Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog. Cardiovasc Dis* 51, 285-293
- Ambrosetti M, Lucioni A, Ageno W, Conti S, Neri M (2004): Is venous thromboembolism more frequent in patients with obstructive sleep apnea syndrome? *J Thromb Haemost* 2, 1858-1860
- American Academy of Sleep Medicine (1999): Sleep-Related Breathing Disorders in Adults / Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep* 22, 667-689
- Anderson F, Spencer F (2003): Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* 107, I-9-I-16
- Andreas S (2000): Central Sleep apnea and chronic heart failure. *Sleep* 15, 220-223
- Andreas S, Weidel K, Hagenah G, Heindl S (1998): Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. *Eur Respir J* 12, 414-419
- Arnulf I, Merino-Andreu M, Perrier A, Birolleau S, Similowski T, Derenne J-P (2002): Obstructive Sleep Apnea and Venous Thromboembolism. *JAMA* 287, 2655-2656
- Barritt D, Jordan S (1960): Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. *Lancet* 1960,1, 1309-1312
- Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J (1995): Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest* 108, 625-630
- Bosanquet J, Bade B, Zia M, Karo A, Hassan O, Hess B, Dabbagh O (2010): Patients With Venous Thromboembolism Appear to Have Higher Prevalence of Obstructive Sleep Apnea Than the General Population. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010 Dec 15. (Epub ahead of print)

- Bradley T, Floras J (2003a): Sleep Apnea and Heart Failure Part 1: Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 107, 1671-1678
- Bradley T, Floras J (2003b): Sleep Apnea and Heart Failure Part 2: Central Sleep Apnea. *Circulation* 107, 1822-1826
- Bradley T, Brown I, Grossmann R, Zamel N, Martinez D, Phillipson E, Hoffstein V (1986): Pharyngeal size in snorers, non-snorers and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 315, 1327-1331
- Chung I, Lip G (2003-2004): Virchow's triad revisited: blood constituents. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33, 449-454
- Deutsche Gesellschaft für Angiologie (2002): Leitlinie Diagnostik und Therapie der Venenthrombose und der Lungenembolie. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF-Leitlinien-Register Nr. 065/002; Deutsche Gesellschaft für Angiologie Berlin 2002
- Duchna H (2006): Schlafbezogene Atmungsstörungen-Neuaufgabe der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine. *Pneumologie* 60, 568-575
- Duchna H, Grote L, Andreas S, Schulz R, Wessendorf T, Becker H, Clarenbach P, Fietze I, Hein H, Koehler U (2003): Sleep-Disordered Breathing and Cardio- and Cerebrovascular Diseases: 2003 Update of Clinical significance and Future Perspectives. *Somnologie* 7, 101-121
- Dyken M, Somers V, Yamada T, Ren Z, Zimmerman B (1996): Investigating the Relationship Between Stroke and Obstructive Sleep Apnea. *Stroke* 27, 401-407
- Eisensehr I, Ehrenberg B, Noachtar S, Korbett K, Byrne A, McAuley A, Palabrica T (1998): Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 51, 188-195
- Engleman H, Martin S, Deary I, Douglas N (1994): Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 343, 572-575
- Esmon C (2009): Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 23, 225-229

- Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray C, Iber C, McCall V, Nino-Murcia G, Pressman M, Sanders M (1994): Portable Recording in the Assessment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 17, 378-392
- Fischer Y, Neagos A, Pirsig W (2005): Schlafbezogene Atmungsstörungen/Schlafanamnesebögen und klinische Befunderhebung im Rahmen der Stufendiagnostik. *HNO* 53, 995-1010
- Furuta H, Kaneda R, Kosaka K, Araj H, Sano J, Koshino Y (1999): Epworth Sleepiness Scale and sleep studies in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 2, 301-302
- Geiser T, Buck F, Meyer B, Bassetti C, Haeberli A, Gugger M (2002): In vivo Platelet Activation Is Increased during Sleep in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration* 69, 229-234
- Ginsberg J, Wells P, Kearon C, Anderson D, Crowther M, Weitz J, Bormanis J, Brill-Edwards P, Turpie A, MacKinnon B (1998): Sensitivity and Specificity of a Rapid Whole-Blood Assay for D-Dimer in the Diagnosis of Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 129, 1006-1011
- Golbin J, Somers V, Caples S (2008): Obstructive Sleep Apnea, Cardiovascular Disease, and Pulmonary Hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 5, 200-206
- Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC (1976): The Sleep Apnea Syndroms. *Annu Rev Med* 27, 465-484
- Hui D, Ko F, Fok J, Chan M, Li T, Tomlinson B, Cheng G (2004): The Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Platelet Activation in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 125, 1768-1776
- Johns M (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545
- Känel R, Dimsdale J (2003): Hemostatic Alterations in Patients with Obstructive Sleep Apnea and the Implications for Cardiovascular Disease. *Chest* 124, 1956-1967
- Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Natarajan L, Dimsdale JE (2007): Association Between Polysomnographic Measures of Disrupted Sleep and Prothrombotic Factors. *Chest* 131, 733-739

- Kato M, Adachi T, Koshino Y, Somers V (2009): Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Circ J* 73, 1363-1370
- Khoo S, Tan W, Ng T, Ho C (2004): Risk factors associated with habitual snoring and sleep-disordered breathing in a multi-ethnic Asian population: a population-based study. *Respir Med* 6, 557-566
- Konstantinides S (2008): Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 359, 2804-2813
- Konstantinides S, Janssens U, Meyer E, Hasenfuß G (2009): Kommentar zu den ESC-Leitlinien "Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism". *Kardiologie* 3, 272-282
- Kuhlmann U, Becker H, M.Birkhahn, Peter J, Wichert P, Schütterle S, H.Lange (2000): Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. *Clin Nephrol* 53, 460-466
- Kurz K, Giannitsis E, Meyer F (2005): Thoraxschmerz. *Pneumologie* 2, 188-197
- Lattimore J-D, Celermajer D, Wilcox I (2003): Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 41, 1429-1437
- Littner M (2005): Portable monitoring in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 1, 56-67
- Lowe G (2003-2004): Virchow's triad revisited: Abnormal Flow. *Pathophysiol Haemost Thromb* 33, 455-457
- Lüthje L, Andreas S (2007): Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 12, 19-31
- Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agusti A (2005): Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure. *Lancet* 365, 1046-1053
- Mayer G, Fietze I, Fischer J, Prenzel T, Riemann D, Rodenbeck A, Sitter H, Teschler H (2009): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 13, 52-74
- McDaid C, Griffin S, Weatherly H, Duree K, Burgt M, Hout S, Akers J, Davies R, Sculpher M, Westwood M (2009): Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a

systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 13, 1-119,143-274

- McNicholas WT, Krieger J (2002): Public health and medicolegal implications of sleep apnoea. *Eur Respir J* 20, 1594-1609
- McRae S, Ginsberg J (2004): Initial Treatment of Venous Thromboembolism. *Circulation* 110, I-3-I-9
- Mehra R, Benjamin E, Shahar E, Gottlieb D, Nawabit R, Kirchner H, Sahadevan J, Redline S (2006): Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 173, 910-916
- Monreal M, Barba R, Tolosa C, Tiberio G, Tidoli J, Samperiz A (2006): Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism. The Same Disease? *J Pathophysiol Haemost Thromb* 35, 133-135
- Nobili L, Schiavi G, Bonzano E, DeCarli F, Ferrillo F, Nobili F (2000): Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Hemorheol Microcirc* 22, 21-27
- Piccirillo J, Duntley S, Schotland H (2000): Obstructive Sleep Apnea. *JAMA* 284, 1492-1494
- Podszus T, Seevers H, Mayer G, Baumann G (2008): Positionspapier "Schlafmedizin in der Kardiologie". *Der Kardiologe* 3, 9-15
- Punjabi N (2008): The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2, 136-143
- Randerath W, Galetke W (2006): Die Muskulatur der oberen Atemwege/Strukturelle und pathophysiologische Aspekte beim obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. *Somnologie* 10, 201-204
- Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Bettiga G, Boudewyns A, Hamans E, Jalbert F, Paoli J, Sanner B, Smith I (2011): Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 37, 1000-1028
- Reissig A, Kroegel C (2004): Therapeutic approaches to acute pulmonary embolism. *Internist* 45, 540-548
- Roure N, Gomez S, Mediano O, Duran J, Pena M, Capote F, J.Teran, Masa J, Alonso M, Corral J (2008): Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med* 7, 727-731

- Schäfer T, Schläfke M, Wetshoff M, Duchna H, Penzel T, Scholle S, Orth M (2008): Zentrale Schlafapnoe Pathophysiologie, Relevanz, Diagnostik und Therapie. *Somnologie* 12, 190-204
- Schulz R, Blau A, Börgel J, Duchna H, Fietze I, Koper I, Prenzel R, Schädlich S, Schmitt J, Taski S (2007): Sleep apnea in heart failure. *Eur Respir J* 29, 1201-1205
- Shahar E, Whitney C, Redline S, Lee E, Newman A, Nieto J, O'Connor G, Boland L, Schwartz J, Samet J (2001): Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 19-25
- Shamsuzzaman A, Gersh B, Somers V (2003): Obstructive Sleep Apnea/Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA* 290, 1906-1914
- Siccoli M, P.Valko, D.Hermann, Bassetti C (2008): Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke - neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol* 255, 1687-1692
- Somers V, Dyken M, Clary M, Abboud F (1995): Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 96, 1897-1904
- Stein P, Henry J (1995): Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 108, 978-981
- Tonelli de Oliveira A, Martinez D, Vasconelos L, S.Goncalves, Lenz M, Fuchs S, Gus M, Abreu-Silva E, Moreira L, Fuchs F (2009): Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 135, 330-336
- Wells P, Ginsberg J, Anderson D, Kearon C, Gent M, Turpie A, Bormanis J, Weitz J, Chamberlain M, Bowie D (1998): Use of a Clinical Model for Safe Management of Patients with Suspected Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med* 129, 997-1005
- Wells P, Anderson D, Roger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, Kovacs G, Mitchell M, Lewandowski B, Kovacs M (2003): Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349, 1227-1235
- Wessendorf T, Thilmann A, Wang Y-M, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H (2000): Fibrinogen Levels and Obstructive Sleep Apnea in Ischemic Stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 162, 2039-2042

- White R (2003): The Epidemiology of Venous Thromboembolism. *Circulation* 107, I-4-I-8
- Yin M, Miyazaki S, Itasaka Y, Shibata Y, Abe T, Miyoshi A, Ishikawa K, K.Togawa (2005): A preliminary study on application of portable monitoring for diagnosis of obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 32, 151-156
- Yin M, Miyasaki S, Ishikawa K (2006): Evaluation of Type 3 Portable Monitoring in Unattended Home Setting for Suspected Sleep apnea: Factors That May Affect Its Accuracy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 134, 204-209
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S (1993): The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 328, 1230-1235
- Young T, Shahar E, Nieto J, Redline S, Newman A, Gottlieb D, Walsleben J, Finn L, Enright P, Samet J (2002): Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults. *Arch Intern Med* 162, 893-900
- Young T, Skatrud J, Peppard P (2004): Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea. *JAMA* 291, 2013-2016

## **Danksagung**

Ich möchte mich ganz herzlich bei all denen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit in so vielfältiger Weise unterstützt und motiviert haben.

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Stefan Andreas für die Korrektur dieser Arbeit und die Unterstützung bei der Fertigstellung.

Weiterhin möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn PD Dr. Lars Lüthje für die gute Betreuung und Unterstützung bedanken.

Für Ihre Hilfestellung und Beratung bei der statistischen Auswertung meiner Daten danke ich Herrn Hans-Joachim Helms und Herrn Simon Schneider aus der Abteilung Medizinische Statistik der Universität Göttingen.

Für die gute Kooperation bei der Patientenrekrutierung und der Erfassung der klinischen Daten danke ich Herrn Maik Berner sowie den Ärzten und dem Pflegepersonal der internistischen Stationen der UMG.

## **Lebenslauf**

Mein Name ist Annika Stein. Ich wurde am 8. Mai 1984 als Tochter der Lehrerin Christine Stein und des Schuldirektors Hans Stein in Hildesheim geboren. Nach meiner Schulzeit, die ich im Juni 2004 am Gymnasium Alfeld mit dem Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife abgeschlossen habe, begann ich im Oktober 2004 das Studium der Humanmedizin an der Georg-August-Universität in Göttingen.

Den ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung habe ich im September 2006 bestanden. Anschließend absolvierte ich Famulaturen in der Anästhesie (Evangelisches Krankenhaus Göttingen, Weende), der Neurologie (Universitätsklinik Innsbruck), in einer Praxis für Innere Medizin und Allgemeinmedizin (Drs. Möller und Terp, Duingen), in der Pathologie (Universitätsmedizin Göttingen) sowie in der Kardiologie (Universitätsmedizin Göttingen).

Im August 2009 begann ich mein Praktisches Jahr am Royal North Shore Hospital in Sydney (Allgemeinchirurgie und Gefäßchirurgie). Nach weiteren Stationen im Klinikum Bremen Mitte (Unfallchirurgie) und im Städtischen Klinikum Lüneburg (Neurologie) beendete ich mein Praktisches Jahr in der Abteilung für Innere Medizin des Kantonspitals in St. Gallen.

Im Frühjahr 2011 bestand ich erfolgreich den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erlangte die Approbation als Ärztin.