

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
der Philipps- Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. P. von Wichert
Abteilung Poliklinik
Leiter: Prof. Dr. P. von Wichert

Kardiovaskuläre Reaktivität bei Ruhe und Belastung am Tage im Vergleich zum Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Dirk Lympius

aus Arnsberg

Marburg 2000

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am:

Dekan: Prof. Dr. Arnold

Referent: Prof. Dr. Dr. J. H. Peter

Koreferent: Prof. Dr. Fruhstorfer

Mündl. Prüfungstermin: 21.06.2001

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1.	Physiologische Kreislaufregulation: Ruhe/Belastung	1
1.1.1.	Physiologische Kreislaufregulation in der Nacht	4
1.2.	Kreislaufdysfunktion: Arterielle Hypertonie	6
1.2.1.	Definition der arteriellen Hypertonie	6
1.2.2.	Epidemiologie der arteriellen Hypertonie	9
1.2.3.	Diagnostik der arteriellen Hypertonie	10
1.2.4.	Therapie der arteriellen Hypertonie	11
1.3.	Schlafbezogene Atmungsstörungen	12
1.3.1.	Obstruktive Schlafapnoe	13
1.3.2.	Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe	13
1.3.3.	Klinik der obstruktiven Schlafapnoe	15
1.3.4.	Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe	15
1.3.5.	Therapie der obstruktiven Schlafapnoe	16
1.3.6.	Kreislaufregulation bei obstruktiver Schlafapnoe	17
1.4.	Fragestellung	18
2.	Methode	20
2.1.	Einschleusung der Patienten	21
2.1.1.	Einschlußkriterien	22
2.1.2.	Ausschlußkriterien	22
2.2.	Messmethode von Blutdruck und Herzfrequenz	23
2.3.	Polysomnographische Untersuchung	23
2.3.1.	Schlaf	24
2.3.2.	Atmung	24
2.3.3.	Kreislauf	24
2.4.	Untersuchungsprotokoll am Tage	25
2.4.1.	Ruhe	25
2.4.2.	Psychometrie	26
2.4.3.	Fahrradergometrie	27

2.5.	Auswertung	29
2.5.1.	Hämodynamik	29
2.5.2.	Atmung	30
2.5.3.	Schlaf	30
2.6.	Statistische Auswertung	31
3.	Ergebnisse	32
3.1.	Patientenkollektiv	32
3.1.1.	Anthropometrische Daten	32
3.1.2.	Ambulante Blutdruck- und Herzfrequenzwerte	33
3.1.3.	Atmungsbefunde und Blutgaswerte	34
3.2.	Schlaf	35
3.3.	Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe, bei standardisierten Belastungssituationen (Psychometrie, Fahrradergometrie) und der Zusammenhang zum Respiratory-Disturbance-Index (RDI)	36
3.3.1.	Blutdruck-/Herzfrequenzmittelwerte bei Ruhe und standardisierten Belastungssituationen	36
3.3.2.	Zusammenhang zwischen Blutdruck bzw. Herzfrequenz und dem RDI	37
3.3.3.	Graphische Darstellung der Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte bei Psychometrie	40
3.3.4.	Graphische Darstellung der Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte bei Fahrradergometrie	41
3.4.	Graphische Darstellung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Korrelation zum RDI	42
3.4.1.	Graphische Darstellung des Mitteldrucks und des RDI	42
3.4.2.	Graphische Darstellung der Herzfrequenz und des RDI	47

4.	Diskussion	52
4.1.	Diskussion der Methode	53
4.1.1.	Einflußgrößen auf den Blutdruck	53
4.1.2.	Invasive Blutdruckmessung	53
4.1.3.	Patientenauswahl	54
4.1.4.	RDI	55
4.1.5.	Ruhe und Belastung	55
4.1.6.	Computerprogramm	57
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	57
4.2.1.	Ruheblutdruck und RDI	57
4.2.2.	Psychometrie und RDI	59
4.2.3.	Fahrradergometrie und RDI	61
4.3.	Interindividuelle Blutdruck- und Herzfrequenzreaktionen	64
5.	Ausblick	66
6.	Zusammenfassung	67
7.	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	69
8.	Literaturverzeichnis	72
9.	Abkürzungsverzeichnis	85
10.	Akademische Lehrer	88
11.	Danksagung	89
12.	Lebenslauf	90
13.	Ehrenwörtliche Erklärung	91

1. Einleitung

Im Laufe vieler Jahrzehnte hat sich das Bild der häufigen Erkrankungen in unserer Bevölkerung grundlegend gewandelt. Während früher infektiöse Krankheiten im Vordergrund standen, ist heutzutage der Bluthochdruck - die arterielle Hypertonie - ein Risikofaktor für einen Großteil der kardiovaskulären Krankheiten (23). Die Folgekrankheiten der arteriellen Hypertonie sind Schlaganfall, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Arteriosklerose und Nierengefäßkrankheiten (22). Neuere Erkenntnisse zeigen, daß der Schlaf einen entscheidenden Einfluß auf die circadiane Rhythmik des Kreislaufsystems hat (73). Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS), besonders die obstruktive Schlafapnoe (OSA), führen zu nächtlichen Blutdruckanstiegen (19,20,90) und stören diese circadiane Rhythmik. Ein Zusammenhang zwischen Schlafbezogenen Atmungsstörungen und arterieller Hypertonie wird angenommen (43). Etwa 50-80% der Patienten mit nächtlichen Atmungsstörungen weisen eine arterielle Hypertonie am Tag auf (12,49), während ca. 30% aller Hypertoniker unter Schlafbezogenen Atmungsstörungen leiden (29,57,98). Zwei aktuelle Studien von Lavie et al. und Peppard et al. beschreiben, daß die obstruktive Schlafapnoe einen Risikofaktor für die arterielle Hypertonie darstellt, der unabhängig vom Alter oder dem Übergewicht auftritt (67,94). Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen den Blutdruck- und Herzfrequenzreaktionen am Tage sowie dem Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe darzustellen.

1.1. Physiologische Kreislaufregulation: Ruhe/Belastung

Die physiologische Kreislaufregulation besitzt die Aufgabe den gesamten Organismus ausreichend mit Blut zu versorgen. Dabei muß die Homöostase des menschlichen Körpers sowohl in Ruhe als auch unter Belastungssituationen gewährleistet sein (118). Da der Organismus aufgrund des ihm zur Verfügung stehenden Blutvolumens nicht in der Lage ist alle Organe

gleichermaßen zu versorgen, muß eine Verteilung des Blutes nach Dringlichkeit und Organaktivität gesichert sein. Gleichzeitig müssen lebenswichtige Organe einer ausreichenden Minimalversorgung mit Blut unterliegen (119). Der Organismus ist einem Netz von Regelkreisen unterstellt, die einen festen Soll-Wert besitzen, der mit dem aktuellen Ist-Wert im optimalsten Fall übereinstimmt. Jede Abweichung des Ist-Werts hat automatisch eine Reaktion des Kreislaufs zur Folge, um den Ist-Wert dem Soll-Wert wieder anzugleichen. Das Kreislaufsystem wird in ein Hoch- und Niederdrucksystem unterteilt. Das Hochdrucksystem, welches die Arterien mit ihren Aufzweigungen und das linke Herz umfaßt, wird primär vom Herzzeitvolumen und dem totalen peripheren Widerstand reguliert. In diesem System finden sich Dehnungs- oder Pressorezeptoren (Aorta, A. carotis), die eine Veränderung des Ist-Werts der Pons im ZNS melden. Das Niederdrucksystem, dem die Venen, das rechte Herz und der pulmonale Kreislauf angehören, wird vor allem vom Blutvolumen und von der Volumenkapazität des Kreislaufs bestimmt. Hier finden sich Dehnungs-rezeptoren im rechten Herzvorhof, die eine Veränderung des Kreislaufsystems registrieren und weiterleiten (119). Für die Reaktionen des Kreislaufsystems sind zwei verschiedene Regulationsmechanismen verantwortlich. Zum einen ist dies die lokale Steuerung oder auch Autoregulation genannt. Die Autoregulation versucht über Reaktionen auf myogene Effekte, Hypoxie, quantitatives und qualitatives Anfallen unterschiedlicher Stoffwechselprodukte und gefäßsteuernde Substanzen die Homöostase des Gesamtorganismus aufrechtzuerhalten. Zum anderen besitzt der Organismus eine systemische oder zentrale Steuerung, die überwiegend nervalen und hormonalen Kreislaufreaktionen unterliegt. Die nervalen Reflexe auf Kreislauf-veränderungen werden hauptsächlich vom Sympathikus und Parasympathikus ausgeübt, wobei der Sympathikus im Gegensatz zum Parasympathikus herzfrequenz- und blutdrucksteigernd wirkt. Humoral-hormonale Einflüsse gehen von den Katecholaminen der Nebenniere und dem sympathischen Nervensystem aus, welche in hoher Konzentration ebenfalls eine vasokonstriktorische Wirkung erzielen (118). All diese Regulations-

mechanismen tragen dazu bei, auf Veränderungen zu reagieren und den Organismus möglichst optimal zu schützen.

Das Kreislaufsystem besitzt die Eigenschaft, sich bei Belastung den jeweiligen Ansprüchen des Organismus anzupassen. Bei dieser eingreifenden Änderung in das Kreislaufsystem muß zwischen körperlicher und psychischer Beanspruchung unterschieden werden. Die häufigste körperliche Belastung besteht in der positiv-dynamischen Arbeit (auxotonisch) (33,141), das heißt, daß Muskelkontraktionen mit Erschlaffungsphasen im Wechsel agieren.

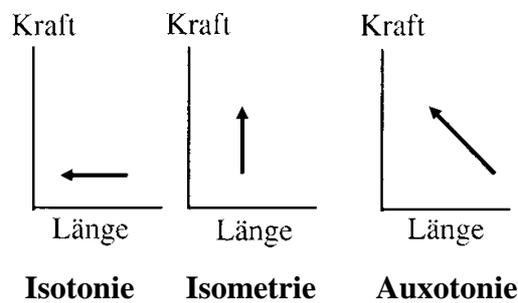


Abbildung 1: Beziehung zwischen Muskelkraft und Muskellänge. Die Kontraktionsformen spiegeln unterschiedliche Funktionen des Muskels bei körperlicher Arbeit wieder (125).

Durch starke physische Beanspruchung der Arbeitsmuskulatur steigen $p\text{CO}_2$ - und Laktatwerte an, während der Sauerstoffpartialdruck ($p\text{O}_2$) sinkt, was zu einer lokalchemischen Gefäßerweiterung am arbeitenden Muskel führt (119). Da dem menschlichen Körper aber nur ein begrenztes Blutvolumen zur Verfügung steht, muß das Kreislaufsystem die Versorgung anderer Organe, wie zum Beispiel der Nieren und des Magen-Darm-Trakts, drosseln. Die Haut wird ähnlich der Arbeitsmuskulatur vermehrt durchblutet, um den Energieumsatz in Form von Wärme über die Körperoberfläche abzugeben. Das Herz reagiert auf körperliche Belastung mit einer Erhöhung der Herzfrequenz (HF), des Schlagvolumens (SV) und damit einer Steigerung des Herz-zeitvolumens (HZV) auf bis zu 30 l/min bei einem Ruheausgangswert von 5 l/min. Um eine ausreichende Sauerstoffzufuhr zu gewährleisten, wird der Atemtrieb gesteigert (Ruhe O_2 -Aufnahme ca. 0,3 l/min, starke Belastung ca. 4-5 l/min).

Steigerung von Atemfrequenz- (AF) und Atemzugvolumen erhöhen somit die Ventilation (119). In Ruhe findet sich ein hohes Maß kardio-respiratorischer Kopplung, die sich unter Belastung verliert (104).

Psychische Beanspruchungen steigern auch den Energieumsatz des Organismus. Hierfür verantwortlich ist nicht das ZNS, sondern ebenfalls der erhöhte Muskeltonus. Ähnlich wie bei körperlicher Arbeit steigen Herzfrequenz, Atemminutenvolumen (AMV), Hautdurchblutung und die Ausschüttung von Adrenalin, was zur Tachykardie, Hyperventilation und vermehrten Schweißsekretion führt (112). Die hohe Aktivität des sympathikoadrenergen Systems steuert somit unter beiden Belastungsarten - körperlicher wie psychischer - die Anpassung des Kreislaufsystems an Abweichungen vom Ruhezustand.

1.1.1. Physiologische Kreislaufregulation in der Nacht

Man geht von der Vorstellung aus, daß die Nacht und der damit verbundene Schlaf die physiologische Aufgabe besitzen, dem Organismus eine Erholungsphase zu bieten, in der er sich von den Belastungen des Tags regenerieren und auf den folgenden Tag vorbereiten kann. Im Schlaf, der etwa ein Drittel unseres Lebens einnimmt, finden ebenso physiologisch aktive Reaktionen wie am Tag statt, die sich nur in ihrer Intensität in Bezug auf die einzelnen Schlafstadien unterscheiden (39). Mittels elektrophysiologischer Messungen des Elektroenzephalogramms (EEG), des Elektrookulogramms (EOG) und des Elektromyogramms (EMG) wird der Schlaf in einzelne Schlafstadien eingeteilt (106). Den Leichtschlafstadien I und II mit Theta- und eventuell noch Alphawellen im EEG folgen die Tiefschlafstadien III und IV, in denen fast ausschließlich nur noch Deltawellen zu beobachten sind. Diese Schlafstadien gehören dem sogenannten Non-Rapid-Eye-Movement (NREM) Schlaf an, der durch Fehlen von Augenbewegungen und einem niedrigen Muskeltonus gekennzeichnet ist. Den Tiefschlafphasen schließt sich der Rapid-Eye-Movement (REM) Schlaf an, der bei Erwachsenen ca. 20% des Schlafs ausmacht und zum Morgen hin zunimmt. Der REM-Schlaf wird vorwiegend von

Thetawellen, den plötzlich eintretenden Augenbewegungen und der völligen Muskelrelaxation bestimmt. Innerhalb einer Nacht sollte dieser 70- bis 90-minütige Schlafzyklus, bestehend aus NREM- und REM-Schlaf, 3 bis 5 mal durchlaufen werden (4,39).

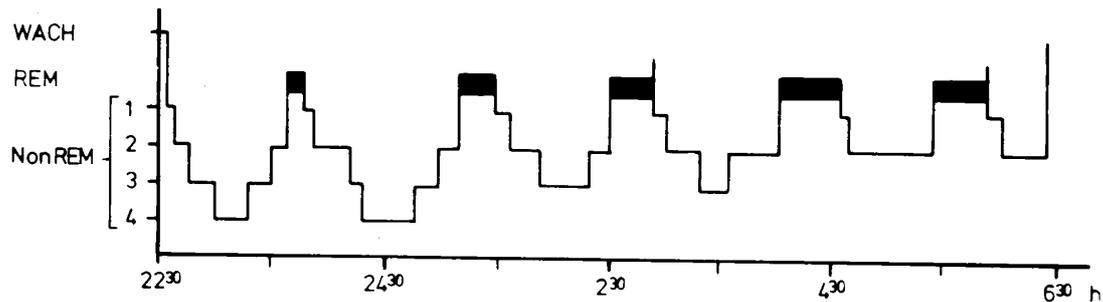


Abbildung 2: Ein Hypnogramm einer gesunden Person mit physiologischer Schlafstadieneinteilung.

Die Atmung betreffend ist der Muskeltonus der Atemhilfsmuskulatur im NREM-Schlaf stark reduziert und im REM-Schlaf völlig aufgehoben (24). Die Sensitivität der Chemorezeptoren auf Hypoxie und Hyperkapnie und die Funktion des Atemzentrums ist im REM-Schlaf vermindert, so daß es in diesem Schlafstadium zu größeren Frequenz- und Amplitudenschwankungen der Atmung kommt. Auch der Blutdruck reagiert in den NREM- und REM-Phasen unterschiedlich, wobei aber ein Absinken des Blutdrucks im Schlaf bei sonst Gesunden von mehr als 10% registriert werden kann (17,83,87,123). Im NREM-Schlaf sinkt der Blutdruck und die Herzfrequenz mit den Schlafstadien I-IV kontinuierlich ab und steigt mit dem Beginn des REM-Schlafs wieder an (17). Der REM-Schlaf stellt somit eine Phase dar, in der das Kreislaufsystem sehr instabil erscheint und großen Schwankungen der Hämodynamik unterliegt. Ungeachtet der verschiedenen Schlafstadien läßt sich eine Einschränkung der Nierenfunktion von etwa 25 % im Schlaf feststellen (26).

1.2. Kreislaufdysfunktion: Arterielle Hypertonie

Mit der Entwicklung von Meßinstrumenten, die zur Erfassung des Blutdrucks geeignet waren, erhielt man anhand von großen Patientenkollektiven ein breites Spektrum von Blutdruckwerten, die es ermöglichten, physiologische Normwerte festzulegen. Es fiel jedoch auf, daß ein gewisser Anteil der Bevölkerung von diesen Werten abwich. Dies zeigte sich zum einen durch eine Unterschreitung (Hypotonie), zum anderen durch eine Überschreitung (arterielle Hypertonie) der ansonsten um einen Mittelwert gehäufteten Blutdruckwerte. Um sich einen Überblick über die Relevanz und die Folgen der abweichenden Werte, insbesondere der arteriellen Hypertonie, verschaffen zu können, mußten erst einmal Grenzen gezogen werden, die es ermöglichen, einen Wert als normal, im Grenzbereich liegend oder pathologisch zu klassifizieren. Des weiteren imponierte die Veränderung der einzelnen Blutdruckwerte bei unterschiedlichen Altersgruppen, unter Belastungs-situationen und im 24-Stundenprofil (5). Eine Unterteilung in einen systolischen und diastolischen Blutdruck war ebenfalls eine Erkenntnis, die zur weiteren Klassifizierung von physiologischen und pathologischen Blutdruckwerten und deren Folgen diente.

1.2.1. Definition der arteriellen Hypertonie

Unter der arteriellen Hypertonie versteht man eine chronische Erhöhung des systemischen arteriellen Blutdrucks multifaktorieller Genese (23,54,117, 130,138), die eine erhöhte kardiovaskulär bedingte Mortalität zur Folge hat. Sie kann in eine primäre (essentielle) und sekundäre Hypertonie eingeteilt werden. Die primäre arterielle Hypertonie ist eine Ausschlußdiagnose sekundärer Hypertonieformen, deren Ursachen meist unbekannt oder hypothetisch anzusehen sind. Die sekundäre Hypertonie läßt sich in Formen der renalen, endokrinen, kardiovaskulären, neurogenen und Schwangerschaftshypertonie gliedern. Des weiteren kann die Ursache für einen Bluthochdruck in der Einnahme von Medikamenten oder dem Vorliegen einer Bluterkrankung

gesucht werden. Laut der World Health Organisation (WHO) liegt eine arterielle Hypertonie vor, wenn der arterielle Blutdruck einen Wert von 160/95 mmHg erreicht oder überschreitet, wobei der Blutdruck nach etwa 2-3 Minuten Ruhe sitzend gemessen wird. Ein Blutdruckwert ab 140/90 mmHg wird als Grenzwerthypertonus definiert. Zusätzlich unterscheidet man die sogenannte isolierte systolische oder diastolische Hypertonie, bei der nur einer der beiden Werte ansteigt. Mögliche Ursachen für eine arterielle Hypertonie können sein (34,54,118,138):

- > Eine Steigerung des peripheren Widerstands führt zum Bluthochdruck, womit eine Steigerung der Nachlast des Herzens gegeben ist. Eine linksventrikuläre Myokardhypertrophie kann bei entsprechender Krankheitslänge und -ausprägung resultieren.
- > Kinder essentieller Hypertoniker weisen vermehrt erhöhte Blutdruckwerte auf.
- > Die erhöhte Zufuhr von NaCl mit der Nahrung kann einen Hypertonus bewirken.
- > Renale Einschränkungen führen zu einer verminderten Sekretion von Natrium und Wasser und somit zu einer Steigerung des Blutvolumens.
- > Sympathische Aktivität durch Streß fördert die Katecholaminausschüttung.
- > Vermehrte Ausschüttung von vasopressorischen Substanzen. Das atriale natriuretische Peptid (ANP) wirkt zwar diuretisch, natriuretisch und vasorelaxierend, hemmt jedoch die Renin-Aldosteron-Sekretion, wodurch die Natriumrückresorption in der Niere verstärkt wird (15).

Die WHO unterscheidet zudem noch nach Endorganschäden (138):

Grad I : Hypertonie ohne Organmanifestation

Grad II : geschädigter Augenhintergrund, Schädigung an Niere, Herz oder Gehirn

Grad III: geschädigter Augenhintergrund, Schädigung an mehreren Organen.

Mit Hilfe der Ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung (ABDM) (2,82) erhielt man Ergebnisse, die eindeutig eine circadiane Rhythmik des Blutdruckverlaufs erkennen ließen (75). Ein physiologisches Blutdruckprofil zeigt im Schlaf eine um mindestens 10%-ige Abnahme des Tagesmittelwerts. Es konnte gezeigt werden, daß ein Fehlen dieser Blutdruckabnahme in der Nacht ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Schlaganfall darstellt (25,64,134).

Die Belastungshypertonie ist Ausdruck eines überhöhten Blutdruckanstiegs bei körperlicher Anstrengung. Viele Situationen, in denen physischer Streß erzeugt wird, wirken sich bei Hypertonikern deshalb verstärkt auf den Blutdruck aus. Die Folge ist ein übermäßiger Anstieg des Blutdrucks. So wird dynamische Arbeit im wesentlichen für die Erhöhung des mittleren und systolischen Blutdrucks und statische Arbeit für die Erhöhung des diastolischen Blutdrucks verantwortlich gemacht. Laufen ruft z. B. nur eine sehr geringe Steigerung des peripheren Gesamtwiderstands hervor, so daß Hypertonikern zu dieser Sportart geraten wird (125). Zur Hochdruckdiagnostik stellt die Fahrradergometrie ein adäquates Verfahren dar (34,35), mit welchem es gelingt, eine Belastungshypertonie zu sichern. Das Belastungsschema ist je nach körperlicher Beschaffenheit und Leistungsfähigkeit des Patienten verschieden (60). Hypertoniker zeigen während dieser Belastung nicht nur höhere systolische, sondern auch erhöhte diastolische Blutdruckwerte (3,32,48,71,86), die in der anschließenden Erholungsphase auf einem höheren Niveau sistieren (32).

Die oberen Grenzwerte bei der Fahrradergometrie sind wie folgt festgelegt:

- 20-50 Jahre: 185/100 mmHg bei 75 Watt
 200/100 mmHg bei 100 Watt
 nach 5 min Ruhe: 140/90 mmHg bei 100 Watt
- 51-60 Jahre: 195/105 mmHg bei 75 Watt
 210/105 mmHg bei 100 Watt
- 61-70 Jahre: 205/110 mmHg bei 75 Watt
 220/110 mmHg bei 100 Watt
 nach 5 min Ruhe: 150/90 mmHg bei 100 Watt (31).

Die reine Belastungshypertonie geht langfristig gehäuft in einen Ruhehypertonus über und ist per se auch schon als Risikofaktor anzusehen. Folgen des daraus resultierenden Hochdrucks sind demnach Schäden des kardiovaskulären Systems (z. B. koronare Herzkrankheit).

1.2.2. Epidemiologie der arteriellen Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist in den Industrieländern als ein wesentlicher Faktor für kardiovaskuläre Krankheiten erkannt worden. Etwa 20% der Bevölkerung weisen einen Blutdruckwert $\geq 160/95$ mmHg auf. Bezieht man die Grenzwerthypertoniker mit ein, verdoppelt sich die Zahl der Erkrankten. Mit stetig steigender Anzahl von älteren Menschen in unserer Gesellschaft vergrößert sich das Patientenkollektiv. In den nächsten Jahren wird bei ca. 45% der Personen über 65 Jahre ein Blutdruckwert von 160/95 mmHg und bei ca. 60% der über 65-jährigen ein Wert von 140/90 mmHg zu registrieren sein. Etwa 5-8% der Personen mit arterieller Hypertonie leiden an einer sekundären Hypertonie (15). Bei ca. 30% der Grenzwerthypertoniker manifestiert sich der Hypertonus, 20% der Hypertoniker versterben an den Folgen kardiovaskulärer Komplikationen wie Schlaganfall, Herzinsuffizienz und Myokardinfarkt. Die 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei einer malignen Hypertonie (diastolischer Blutdruck meist über 120 mmHg) unter 5%, bei einem primären Hypertonus bei ca. 92-95%. In den USA konnten große Erfolge durch die Behandlung der Hypertonie bei gleichzeitiger Einschränkung des Nikotingenusses und Cholesterinreduktion erzielt werden. Seit 1972 konnte eine Verminderung der Sterblichkeit an zerebrovaskulären Schlaganfällen um 50%, eine Verminderung der Sterblichkeit an koronarvaskulären Komplikationen um 35% beobachtet werden (15). Die ca. 20% der Bevölkerung betreffende arterielle Hypertonie ist eine Volkskrankheit, die es zu behandeln gilt.

1.2.3. Diagnostik der arteriellen Hypertonie

Das Erfassen von überhöhten und damit den Organismus schädigenden Blutdruckwerten sollte bei jedem Patienten in einer eingehenden Untersuchung vorgenommen werden. Auch bei Patienten, die aufgrund anderer Leiden einen Arzt, insbesondere einen Internisten, konsultieren, führt man eine Blutdruckmessung zum Ausschluß der arteriellen Hypertonie durch. Die Methode, die als Gelegenheits- und Praxis-Blutdruckmessung am häufigsten angewandt wird, ist die von Riva Rocci 1896 entwickelte Messung mit einer aufblasbaren Armmanschette (22), die von N. Korotkow mit der zusätzlichen Auskultation der A. brachialis modifiziert wurde. Auf dieser Messmethode, die kostengünstig und unkompliziert durchgeführt werden kann, beruht auch die von der WHO ausgegebene Definition der arteriellen Hypertonie. Daneben existieren noch andere Verfahren der Blutdruckmessung. Die diskontinuierlich, noninvasive Langzeitblutdruckmessung besitzt eine größere Aussagekraft (77). Sie stellt die circadiane Veränderung am Tag und in der Nacht dar. Somit kann eine Einteilung in Dipper (physiologische Absenkung des Blutdrucks um mindestens 10% in der Nacht) und Non-Dipper (fehlende Absenkung) erfolgen (80). Zu Studienzwecken und Überwachung schwerster Krankheitsfälle wird die invasive kontinuierliche Blutdruckmessung vorgezogen. Sie besitzt die höchste zeitliche Auflösung und Aussagekraft (107,132,136), erfaßt jede Blutdruckwelle und vermeidet den sogenannten Praxisbluthochdruck. Eine nicht-invasive Messmethode stellt die Fingerfotoplethysmographie (Penaz-Methode) dar, deren Vorteile eine hohe zeitliche Auflösung und die nicht-invasive Messung sind (39,93,137). Der Nachteil besteht aber darin, daß lageabhängige Artefakte in die Messung mit eingehen. Eine Erhebung der Blutdruckveränderung ist bei der arteriellen Hypertonie jedoch nicht ausreichend. Zur Erfassung bedarf es noch weiterer Untersuchungen, an deren Anfang die Anamnese steht. Durch sie erhält man Informationen über vorbestehende kardiovaskuläre, zerebrovaskuläre und renale Beschwerden. Des weiteren wird ein Diabetes mellitus, Medikamenteneinnahme, Körpergewicht, Nahrungszusammensetzung, Alkohol- und Nikotingenuß erfragt. Anschließend erfolgt eine

körperliche Untersuchung, eine Augenhintergrundspiegelung und die Überprüfung eines Hypertonus mittels EKG, Echokardiographie und Röntgen-Thoraxaufnahme zur Erkennung von Folgeschäden wie z. B. einer linksventrikulären Myokardhypertrophie. Zur Abschätzung einer Beteiligung der Nieren und der ableitenden Harnwege wird die Sonographie verwandt. Um ein umfassendes Bild einer sich manifestierenden arteriellen Hypertonie zu erhalten, ist ein Blut- und Urinstatus zu erheben (15). Die Ergebnisse aller Untersuchungen geben letztendlich Ausschluß darüber, ob und in welcher Schwere ein arterieller Hypertonus vorliegt.

1.2.4. Therapie der arteriellen Hypertonie

Das Ziel der Therapie einer arteriellen Hypertonie besteht in einer Blutdruckreduktion auf Werte unter 140/80 mmHg. Bevor eine medikamentöse Therapie angewandt wird, sollte versucht werden, die arterielle Hypertonie durch Verbesserung oder Umstellung allgemeiner Maßnahmen zu beseitigen. Dazu gehört die Gewichtsreduktion, der Verzicht auf Alkohol und Nikotin und die Verminderung der Kochsalzzufuhr. Weiterhin kann eine Minderung von Streßfaktoren und kontinuierliches Ausdauertraining zur Senkung des Blutdrucks beitragen (21,130). Bei fehlendem Erfolg findet die medikamentöse Therapie Anwendung, in der 4 verschiedene Stoffklassen unterschieden werden:

- Diuretika (Schleifendiuretika und Thiazide)
- ACE-Hemmer (z.B. Cilazapril)
- Antisymphotonika (Rezeptorenblocker)
- Vasodilatoren:
 - zentralangreifend z.B. Dihydralazin
 - peripher wirkend z.B. Calciumkanalblocker (138).

Zuerst wird eine Monotherapie (Initialtherapie) angewandt, um eine Blutdrucksenkung herbeizuführen. Sollte die Medikation nicht zum

gewünschten Erfolg führen, geschieht die Umstellung auf eine andere Stoffklasse oder die Verabreichung einer oder zweier Stoffklassen in Kombination mit einem Diuretikum (Kombinationstherapie) (21,130,138). Die einmalige Gabe bestimmter Medikamente, deren Langzeitwirksamkeit gesichert ist, steigert zudem die Compliance des Patienten.

1.3. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine häufige Erkrankung, vergleichbar mit Asthma bronchiale, Diabetes mellitus und COPD (chronic obstructive pulmonary disease). Epidemiologische Studien zeigen, daß ca. 1-2% der Gesamtbevölkerung Deutschlands an dieser schlafbezogenen Krankheit leiden (15,140). Besonders Männer im Alter von 40 bis 65 Jahren zählen zu dem am häufigsten betroffenen Personenkreis (15,66,140). Die Ausprägung autonomer Dysfunktionen im Schlaf betrifft hauptsächlich die Atmung und die damit verbundenen Folgeaktionen des Kreislaufsystems. Anhand verschiedener Atmungsmuster können die Schlafbezogenen Atmungsstörungen charakterisiert werden. Primär werden die Schlafbezogenen Atmungsstörungen mit Obstruktion der oberen Atemwege von denen ohne Obstruktion der oberen Atemwege unterschieden (113). Die obstruktionsbedingte SBAS teilt sich wiederum in die partielle obstruktive SBAS (obstruktives Schnarchen) und die obstruktive Schlafapnoe auf. Die letztere wird im nächsten Kapitel erläutert. Unter dem Begriff der SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege sind die primär und sekundär alveoläre Hypoventilation, die asynchrone Atmung und die zentrale Schlafapnoe zu nennen (99,113). Während die Ex- und Inspiration bei OSA durch das Erschlaffen der Pharynxmuskulatur verhindert wird, zeigt die zentrale Schlafapnoe ein Fehlen der Atmung durch den kompletten, kurzfristigen Ausfall des Atemantriebs. Folge der SBAS sind pathologische Blutgasveränderungen und eine in der Nacht auftretende gesteigerte Sympathikusaktivität. Das Risiko für Schlaganfall und Myokardinfarkt ist bei den betroffenen Patienten erhöht (46,61,62,92). Ein Zusammenhang zwischen dem

Anstieg des Blutdrucks mit den zuvor genannten Folgen und den SBAS, insbesondere der obstruktiven Schlafapnoe, wird angenommen (10,43).

1.3.1. Obstruktive Schlafapnoe

Die gestörte Interaktion zwischen Schlaf und Atmung, deren häufigste Erkrankung die OSA unter den SBAS darstellt, bewirkt eine Mortalitätssteigerung des kardiovaskulären und respiratorischen Systems (91). Der akute apnoeinduzierte arterielle und pulmonale Blutdruckanstieg, sowie die Störung der Schlafstruktur, die Hypoxämie und die zentralnervösen Weckreaktionen (Arousal) lassen sich am Tag durch Veränderung der psychischen und physischen Leistungsfähigkeit nachweisen.

1.3.2. Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe wird durch das Trias der oropharyngealen Obstruktion, der Hypoventilation oder Apnoe und der zentralnervösen Aktivierungsreaktion charakterisiert (99,109). Im oropharyngealen Bereich nimmt der Tonus der sich dort befindlichen Muskulatur ab, so daß es nach Erreichen eines kritischen negativen intraluminalen Drucks in der inspiratorischen oder endexpiratorischen Phase zum Kollaps der Pharynxmuskulatur mit Verschuß kommt. Das Diaphragma als Respirationsmuskel steigert mit Beginn der Obstruktion reflektorisch seine Arbeit. Die hieraus resultierenden verstärkten intrathorakalen Druckschwankungen sind maßgeblich an der Alteration des Herzkreislaufsystems beteiligt, wobei auch hormonelle Faktoren (ANP: bewirkt eine Erhöhung der Natriumausscheidung durch die Niere bei Vorhofdehnung, Noradrenalin) eine Rolle spielen. Das Ausbleiben der verschlußbedingten Ex- und Inspiration (Apnoe) führt schnell zu einer Hypoxämie und dem Abfall des Sauerstoffpartialdrucks. Erst die zentralnervöse Aktivierung (Arousal) am Ende einer Apnoe beseitigt die

Obstruktion durch Tonuserhöhung der Pharynxmuskulatur und läßt eine physiologische Normalisierung der Blutgase zu (46,47,69,115). Zum Zeitpunkt des Arousals ist eine kurzfristige Hyperventilation, zumeist mit lautem Schnarchen, zu beobachten. Der sich in der Nacht unter physiologischen Bedingungen absenkende Blutdruck erfährt während der Apnoephase eine leichte, mit Erreichen des Arousals eine signifikante Steigerung (19,36,96). Nach Beendigung des Arousals nimmt die Vigilanz und der Muskeltonus des Pharynx wieder ab, und es folgt eine erneute Atmungsstörung. Prädisponierend für SBAS sind zudem anatomische Malformationen der oberen Luftwege (Makroglossie, Akromegalie, Retrognathie) und Verengungen des pharyngealen und nasalen Raums. Die im Laufe der Nacht sich wiederholenden Atmungsstörungen führen zu einer Schlaffragmentierung und Störung des physiologischen Schlafs (113). Da die Apnoephasen schon in den Leichtschlafphasen zu beobachten sind, ist der Patient nicht in der Lage, die zur Erholung notwendigen Tiefschlafphasen (Stadium III/IV) mit anschließender REM-Phase zu erreichen. Folge ist eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit mit Leistungs- und Konzentrationsdefiziten.

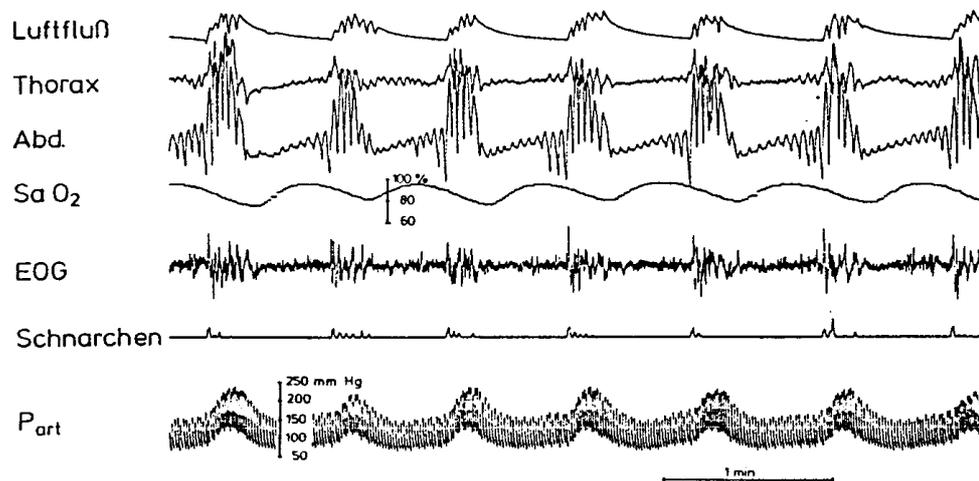


Abbildung 3: Obstruktive Apnoen im NREM-Schlaf. Zu sehen sind Apnoen mit sistierendem Luftfluß bei sichtbaren Atembewegungen (Thorax, Abdomen) und Sauerstoffentsättigungen (SaO_2). Anschließend an die Obstruktion folgt das Arousal (Ausschlag im EOG) mit nach-

folgenden Hyperventilationsphasen (vermehrter Effort in Thorax und Abdomen) und Schnarchgeräuschen, wobei Spitzenwerte des arteriellen Blutdrucks von 240/120 mmHg (P.art.) gemessen werden können.

1.3.3. Klinik der obstruktiven Schlafapnoe

Die Klinik der obstruktiven Schlafapnoe zeigt bei den meisten Patienten charakteristische Symptome. Die Patienten klagen über Tagesschläfrigkeit und starken Abfall ihrer Konzentrations- und Leistungsfähigkeit (95). Besonders schwerwiegende Folgen können bei Personen auftreten, die durch ihren Beruf einer steigenden Gefährdung ausgesetzt sind (Lastkraftwagenfahrer, etc.). Des Weiteren werden Impotenz, Nachtschweiß und Nykturie angegeben. Von besonderer Bedeutung sind die Beobachtungen dritter Personen, die bei dem Patienten ein lautes, intermittierendes Schnarchgeräusch mit darauffolgenden Atemstillständen feststellen. Diese Symptome treten meist nicht allein auf, sondern sind mit internistischen Begleit- und Folgekrankheiten verbunden (Adipositas, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, tachykarde oder bradykarde Herzrhythmusstörungen, pulmonale Hypertonie, Pickwick-Syndrom). Differentialdiagnostisch ist die erhöhte Tagesschläfrigkeit bei OSA von der Narcolepsie, den extrinsischen Schlafstörungen und der Insomnie abzugrenzen.

1.3.4. Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe

Am Anfang einer Diagnosenstellung steht die Anamnese. Der Patient gibt an, tagsüber sehr müde zu sein und in der Nacht zu schnarchen, wobei Atemstillstände durch Beobachtung des Partners registriert werden (95). Im ambulanten Bereich bietet sich die Möglichkeit, ein tragbares Meßgerät (Pulsoxymetrie, Mesam IV) zur Erhebung eines nächtlichen Befunds zu verwenden. Weiterhin müssen Gewicht und andere bekannte Krankheiten des Patienten erfragt werden und eine körperliche Untersuchung mit Erfassung des

Ruheblutdrucks (nach Riva Rocci) an 2 unterschiedlichen Tagen folgen. Lungenfunktionstest, Röntgen-Thoraxaufnahme p.a. und links seitlich, Ruhe- und Belastungs-EKG, Langzeit-EKG, Blutgasanalyse, Schilddrüsendiagnostik, Augenhintergrundspiegelung, HNO-Untersuchung, Ausschluß sekundärer Hypertonieformen und Erhebung eines Laborstatus vervollständigen die Diagnostik. In der Klinik mit einem Schlaflabor unterzieht sich der Patient einer nächtlichen polysomnographischen Untersuchung, durch die Art und Grad der Schlafbezogenen Atmungsstörungen festgestellt werden. Um den nächtlichen Befund als OSA einstufen zu können, muß der Atemfluß länger als 10 Sekunden sistieren, bei gleichzeitig fortdauernder Aktivierung der an der Atmung beteiligten Muskelgruppen. Mehr als 5 Atemstillstände pro Stunde Schlaf sind als pathologisch anzusehen (41). Die Anzahl der festgestellten Hypopnoen und Apnoen bestimmt das quantitative Maß der OSA in Form des Respiratory-Disturbance-Index (RDI).

1.3.5. Therapie der obstruktiven Schlafapnoe

Ist die Art und der Schweregrad der SBAS diagnostiziert worden, stehen mehrere, sehr unterschiedliche Therapieformen zur Verfügung (38,99). Grundsätzlich ist es möglich, SBAS durch Allgemeinmaßnahmen (regelmäßiger Schlaf-/Wachrhythmus, Absetzen kontraindizierter Medikamente wie z. B. Sedativa, Gewichtsreduktion, Verzicht auf Alkohol) zu beseitigen. Bei geringen Schlafbezogenen Atmungsstörungen und ausgeschlossenen kardiovaskulären Risiken ist die Gabe von Theophyllin (500 mg/Nacht) zur Behebung indiziert (113). Sollte bei der polysomnographischen Untersuchung eine ausgeprägte OSA festgestellt werden, so gibt es 2 unterschiedliche Therapieverfahren. Ein operativer Eingriff in Form einer Umstellungsosteotomie von Ober- und Unterkiefer stellt ein mögliches Verfahren dar (50). Das Mittel der Wahl zum jetzigen Zeitpunkt ist die mechanische Beatmung mittels einer Maske (8,110,128). Über eine Nasenmaske wird kontinuierlich Raumluft (Überdruckbeatmung) dem Patienten zugeführt, so daß ein Kollabieren des

Rachenraums verhindert wird und ein unbehinderter Gasaustausch gewährleistet ist.

Je nach Form der SBAS gibt es entsprechende Geräte:

- Nasal Continuous Positive Airway Pressure (nCPAP),
druckkontrollierte Beatmung bei z.B. obstruktiven Atmungsstörungen
- Nasal Bilevel Positive Airway Pressure (BiPAP),
druckkontrollierte Beatmung bei z.B. zentralen Atmungsstörungen
- Nasal Intermitted Positive Pressure Ventilation (nIPPV),
volumenkontrollierte Beatmung bei z.B. alveolärer Hypoventilation.

Ziel jeder der genannten Therapien ist die Wiederherstellung der Normoventilation während des Schlafs.

1.3.6. Kreislaufregulation bei obstruktiver Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe übt eine signifikante Wirkung auf das Kreislaufsystem aus. Dieser Zusammenhang ist durch zahlreiche Untersuchungen bestätigt worden (16,18,29,51,56,66,68,79,97,98,101). Veränderung der Blutgase (Hypoxie, Hyperkapnie), intrathorakale Druckschwankungen (Spitzendrücke von bis zu $-80 \text{ cmH}_2\text{O}$) und Sympathikus-, Herzfrequenz- und Blutdruckveränderungen sind bei OSA-Patienten zu beobachten. Das Herz wird im Schlaf, der vermeintlichen Erholungsphase, stark belastet. Dies äußert sich in einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität bei Patienten mit OSA. Ursächlich sind pathologische Veränderungen im Schlaf, die sich auf den system- und pulmonalarteriellen Blutdruck und kardiale Funktionen auswirken. Während einer Apnoe fällt der systemarterielle Blutdruck im ersten Drittel ab, steigt jedoch im zweiten Drittel wieder an. Während der Hyperventilation erfährt er dann eine weitere Steigerung bis zum Maximalwert. Die Herzfrequenz steigt im NREM-Schlaf während einer Apnoe ebenfalls an, im REM-Schlaf kann eine Erhöhung der Herzfrequenz ausbleiben. Mit dem Beginn des Arousals und der

Hyperventilation steigert die Herzfrequenz deutlich an. Hypoxievermittelte Vasokonstriktion und eine Sympathikusaktivierung über Chemo- und Barorezeptorenreflexe sind als Ursache anzusehen (46,63). Die pulmonalarteriellen Blutdruckanstiege am Ende einer Apnoe und während eines Arousals resultieren ebenfalls aus einer hypoxievermittelten Vasokonstriktion. Intrathorakale Druckschwankungen während der Inspiration, verursacht durch verstärkte Atemanstrengungen bei kollabiertem Pharynx, führen zu einer Zunahme des venösen Rückstroms (Vorlast) und einer damit verbundenen Erhöhung des Schlagvolumens des rechten Ventrikels. Zusätzlich bewirkt die Hypoxie eine Vasokonstriktion der pulmonalarteriellen Gefäße (63,101,111). Die Ausbildung einer pulmonalen Hypertonie und/oder rechtsventrikulärer Funktionsstörungen wird zumeist nur im Rahmen begleitender pulmonaler Erkrankungen beobachtet. Linksventrikuläre Veränderungen des Schlagvolumens werden durch einen Septumsshift erklärt, der zu einem abnehmenden Schlagvolumen und einem erhöhten enddiastolischen Druck führt. Durch Vasokonstriktion wird eine Steigerung der Nachlast des linken Ventrikels bewirkt (103). Die Veränderungen der Hämodynamik im Schlaf durch obstruktive Atmungsstörungen sind somit durch eine Zunahme der kardialen Belastung gekennzeichnet. Daher muß versucht werden, eine gezielte Therapie zur Beseitigung der SBAS und der arteriellen Hypertonie einzusetzen.

1.4. Fragestellung

Nach epidemiologischen Studien ist ca. 1% der Gesamtbevölkerung von der obstruktiven Schlafapnoe betroffen, wobei Männer zwischen 40 und 65 Jahren mit den Leitsymptomen Schnarchen und erhöhte Tagesschläfrigkeit das größte Klientel an Patienten darstellen. Gesteigerte Sympathikusaktivität über Hypoxie und Arousal vermittelt, gestörte Vasodilatation und eine Einschränkung des Baroreflexes in der Nacht sind Pathomechanismen, die im Rahmen der OSA-Aktivität den Kreislauf beeinflussen. Bei ca. 50-80% dieser Patienten werden die nächtlichen Atmungsstörungen von einer arteriellen Hypertonie am Tage

begleitet, während ca. 30% der Hypertoniker unter Schlafbezogenen Atmungsstörungen leiden. Auch wenn neueste Studien beschreiben, daß die OSA ein unabhängigen Risikofaktor für die arterielle Hypertonie darstellt (67,94), so ist weiterhin nicht geklärt, inwieweit sich die nächtlichen Atmungsstörungen auf Tagesruheblutdruck /-herzfrequenz auswirken. Standardisierte Untersuchungen zur Reaktivität des Kreislaufs, gemessen an körperlichen und psychischen Stressoren, liegen zur Zeit nicht vor. Daher wurden diese Untersuchungen an 115 konsekutiv gemessenen hypertonen Patienten mit unterschiedlich ausgeprägter OSA durchgeführt. Das Ziel dieser Arbeit ist die Klärung der Frage, inwieweit die Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen unter Tagbelastung bei Patienten mit SBAS und arterieller Hypertonie von der Ausprägung der OSA abhängen. Es wird damit gerechnet, daß die Kreislaufparameter (systolischer und diastolischer Blutdruck, Mitteldruck, HF) während der Belastungssituationen (Psychometrie, Ergometrie) signifikant zum Ruhewert ansteigen und nach Beendigung wieder absinken. Des weiteren wird der Fragestellung nachgegangen, ob der Blutdruck unter Belastung bei stark ausgeprägter OSA signifikant höher ansteigt als bei schwach ausgeprägter OSA und die Höhe der Ruheblutdruckwerte (hoher Blutdruckwert bei schwergradiger OSA) ebenfalls von der Ausprägung der OSA abhängen. Im einzelnen müssen folgende Fragen beantwortet werden:

1. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Ruheblutdruck- und Herzfrequenzwerts und der Ausprägung der obstruktiven Schlafapnoe ?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegs unter psychometrischer Belastung und der Ausprägung der obstruktiven Schlafapnoe ?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdruck- und Herzfrequenzanstiegs unter Fahrradergometriebelastung und der Ausprägung der obstruktiven Schlafapnoe ?

2. Methode

Die vorliegende Arbeit beinhaltet Ergebnisse einer post-hoc Analyse aus drei Untersuchungsserien mit hypertonen Patienten, in denen antihypertensive Medikamente auf ihre Wirksamkeit bei OSA-Patienten untersucht wurden (Zeitraum der Datenerhebung: 1991-1995). Die gesamten Studienprotokolle wurden dem Ethikkomitee der Universität Marburg zur Beurteilung vorgelegt und positiv beschieden. Alle Patienten unterschrieben eine Einverständniserklärung, nachdem sie schriftlich und mündlich aufgeklärt wurden.

In dieser Dissertationsarbeit wurde die Analyse der Blutdruck- und der HF-Werte unter standardisierten Bedingungen in Ruhe und unter Belastung erfaßt. Die Auswertung der Baseline Messungen ohne medikamentöse Therapie wurde für insgesamt 115 Patienten vorgenommen. Damit erfaßt diese Studie die bislang größte Patientengruppe in der gesamten Literatur. Eine vorhergehende Dissertation dieser Arbeitsgruppe (Frank Dittmer: ``Kardiovaskuläre Reaktivität während der einzelnen Abschnitte obstruktiver Atmungsstörungen im NREM- und REM-Schlaf im Vergleich zur kardiovaskulären Reaktivität bei einer körperlichen Belastungssituation am Tage´´, Marburg 1999) befaßte sich mit der Feinanalyse der apnoebezogenen Blutdruckanstiege im Vergleich zur körperlichen Belastung in einer Subgruppe von 24 Patienten. Die Dissertation von Hans-Ulrich Brinkmann (``Einfluß der obstruktiven Schlafapnoe auf Blutdruck und Herzfrequenz im Wachzustand, im NREM- und REM-Schlaf´´, Marburg 2000) befaßt sich mit der Analyse der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte bei ebenfalls den gleichen 115 Patienten mit OSA unterschiedlich starker Ausprägung.

Als Eigenleistung wurde durchgeführt:

- Ausarbeitung der Fragestellung
- Assistenz bei der arteriellen Punktion
- Messung der Blutdruck- und Herzfrequenzwerte während standardisierter Ruhe

- Anlegen des EKG und Durchführung der Fahrradergometrie und Psychometrietestung unter ärztlicher Kontrolle
- Qualitätskontrolle der Daten
- Datenarchivierung unter Kontrolle durch die ``Study Nurse``
- Datenverarbeitung durch das interaktive Computerprogramm Topas unter Aufsicht durch die ``Study Nurse``
- Dateneingabe in das Tabellenkalkulationsprogramm ``Excel``, doppelte Eingabe mit Herrn Brinkmann mit Datenkontrollverfahren zur Überprüfung der Richtigkeit
- Datenanalyse eigener Daten unter Supervision des Statistikers
- Literatursuche
- Schreiben der Dissertation.

Nähere Erläuterungen zur Patientenauswahl, zur Messung und Auswertung werden in den folgenden Kapiteln gegeben.

2.1. Einschleusung der Patienten

Die Patienten wurden aufgrund der Verdachtsdiagnose Schlafbezogener Atmungsstörungen eingewiesen. Zur weiteren Diagnostik erfolgte eine standardisierte, die Schlafstörungen und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren betreffende Anamnese. Nach WHO-Kriterien wurde eine zweimalige Blutdruckmessung nach Riva Rocci (in Ruhe und an unterschiedlichen Tagen) durchgeführt, der die internistische Untersuchung folgte. Jegliche zuvor verabreichte antihypertensive Medikation wurde über den Zeitraum von 2 Wochen (β -Blocker über 4 Wochen) vor Studieneintritt ausgeschlichen. Als zusätzliche Diagnostik wurde standardisiert erhoben:

- Laborstatus
- Langzeit-Elektrokardiogramm (Langzeit-EKG)
- Ruhe-EKG
- Belastungs-EKG (Fahradergometrie im Liegen)

- Röntgenthorax (p. a. und links seitlich)
- Lungenfunktionsprüfung mit Blutgasanalyse (BGA)
- Augenkonsil (Beurteilung des Augenhintergrunds)
- HNO-Konsil (Beurteilung der nasalen und oropharyngealen Anatomie)
- ggf. weitere Diagnostik (Ausschluß sekundärer Hypertonieformen).

2.1.1. Einschlusskriterien

Eingeschleust in diese Untersuchung wurden nur männliche Patienten im Alter von 18 bis 75 Jahren, bei denen unbehandelte Schlafbezogene Atmungsstörungen (RDI ≥ 5 pro Stunde) und gleichzeitig eine essentielle arterielle Hypertonie (diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg und/oder systolischer Blutdruck ≥ 160 mmHg bei der Gelegenheitsmessung nach Riva Rocci) diagnostiziert wurde.

2.1.2. Ausschlußkriterien

Ausschlußkriterien dieser Studie waren:

- respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz
- schwere, komplizierte oder maligne Hypertonieformen
- schwere arterielle Hypertonie (WHO Grad III), bei der ein Absetzen der Antihypertensiva nicht klinisch verantwortet werden konnte
- sekundäre Hypertonie
- Angina pectoris oder bradykarde Herzrhythmusstörungen
- Herzinsuffizienz
- schwerwiegende, die Ergebnisse verfälschende Krankheiten (z.B. Tumor) an Lunge, ZNS, Leber, Niere oder endokrinem System
- Drogen- und Alkoholabusus.

2.2. Messmethode von Blutdruck und Herzfrequenz

Um den Blutdruck und die Herzfrequenz während der einzelnen Untersuchungsphasen kontinuierlich registrieren zu können, bediente man sich der invasiven arteriellen Blutdruckmessung (Messung des arteriellen Mitteldrucks) und des EKG. Zur Blutdruckmessung wurde die Arteria radialis punktiert und ein Mikrokatheter (Mikrokath[®] 120 mm) eingeführt, der mit einem Druckwandler (Statham[®]) verbunden war. Der Druckwandler bestand aus einer starren Kammer, in der eine der Wände durch eine dünne elastische Membran ersetzt war, welche den Druck des Gefäßes durch druckproportionale Auslenkung elektrisch gemessen hat. An dieses System wurde ein Hellige[®]-Analog-Verstärker angeschlossen. Die EKG-Signale wurden während der Untersuchung mittels 3 Elektroden erfaßt. Während der Fahrradergometrie wurde der Patient unter der Verwendung der Brustwand- und Extremitätenableitung (Wilson, Goldberger) überwacht. Die gesamten Daten wurden entweder nur im Computer gespeichert (Topas-Programm) (133) oder zusätzlich auf einem Papierschreiber ausgedruckt und ausgewertet.

2.3. Polysomnographische Untersuchung

Für die kardiorespiratorische Polysomnographie, die als Messung in der Nacht zur weiteren Diagnostik diente, wurden die Patienten am frühen Abend in das Schlaflabor einbestellt, in dem sie in zwei Nächten untersucht wurden. Während sich die Patienten in der ersten Nacht an die Messung gewöhnen sollten, diente die zweite Nacht der Auswertung polysomnographischer Messungen.

2.3.1. Schlaf

Die Messung des Schlafs wurde nach standardisierter Vorschrift (Rechtschaffen und Kales) durch jeweils 2 Elektroenzephalo-, Elektrooculo- und Elektromyogramme (EEG, EOG, EMG) durchgeführt (106), die wie folgt angebracht und angesteuert wurden:

- EEG : C3-A2 und Cz-O2, Zeitkonstante 0,3 sec, Filter bei 70 Hertz,
Verstärkung 5 mikroV/mm, Elektrodentyp: Gold oder Silberchlorid
- EOG: 0,5 cm ober- und unterhalb des Epikantus lateralis gegen A1,
Zeitkonstante $\geq 0,3$ sec, Filter bei 30 Hertz, Verstärkung 5 mikroV/mm
- EMG: jeweils 2 Elektroden submental (EMG-Kinn) und am Musculus tibialis anterior (EMG-Bein), Zeitkonstante $\leq 0,1$ sec, Filter ≥ 100 Hertz,
Verstärkung > 2 mikroV/mm.

2.3.2. Atmung

Die Erhebung der Atmungsparameter wurde mittels Induktionsplethysmographie (Thorax- und Abdomengurt) und Nasenthermistor (zur Registrierung des Luftflusses) durchgeführt. Des weiteren diente ein Larynxmikrofon zur Aufzeichnung von Schnarchgeräuschen.

2.3.3. Kreislauf

Der arterielle Katheter verblieb 36 Stunden unter sorgfältiger Überwachung und regelmäßiger Spülung in der A. radialis. So wurde eine aussagekräftige kontinuierliche Blutdruckmessung gewährleistet. Über die Standardextremitätenableitung nach Goldberg erfolgte eine EKG-Ableitung. Eine kontinuierliche Registrierung der Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz erhielt man über ein Pulsoximeter, welches an einem der Finger des Patienten angebracht war. Alle zu erhebenden Parameter (Blutdruck, Atmung, O₂-

Sättigung, EMG, EOG, EEG, Zeit) wurden über Papierschreiber und Computer gespeichert und ausgedruckt. Die Meß- und Auswertenacht richtete sich nach einem präzise vorgeschriebenen Protokoll, wonach die Aufzeichnung um 22.00 Uhr begann und um 6.30 Uhr endete. Kurz nach Start und vor Ende der Registrierung erfolgte eine Eichung von EOG, Larynxmikrophon, EMG, Sauerstoffsättigung, EEG und Blutdruck (Null-Abgleich gegen Atmosphärendruck). EEG- und Sauerstoffsättigungseichung wurden in der Nacht wiederholt durchgeführt. In den Zeiträumen von 22.00 Uhr bis 22.30 Uhr und 6.00 Uhr bis 6.30 Uhr befand sich der Patient im Wachzustand, um die Blutdruckreaktionen vom Übergang der Phasen (Wach/Schlaf/Wach) zu erhalten.

2.4. Untersuchungsprotokoll am Tage

In der Untersuchung am darauffolgenden Tag unterzog sich der Patient verschiedenen, dem Alltag entsprechenden Situationen (Ruhe, psychischer und physischer Streß), die durch Ruhephasen, Psychometrietests und Fahrradergometrie simuliert wurden. Die Tagtestung erfolgte unter ständiger Kontrolle eines Arztes und der Aufzeichnung der Kreislaufparameter (Blutdruck, EKG).

2.4.1. Ruhe

Als Ruhephase diente eine 20-minütige Messung in einer schallisolierten Umgebung. Der Patient befand sich in entspannter, liegender Position und im Wachzustand. Während dieser Phase fanden keine Gespräche mit dem Patienten statt, was zuvor besprochen wurde. Die Aufzeichnung des Blutdrucks und der Herzfrequenz erfolgte über ein Computerprogramm (Topas).

2.4.2. Psychometrie

Die etwa 60-minütige Psychometrie diente zur Simulierung von psychischem Streß. Sie bestand aus 5 verschiedenen Testverfahren und fand in einem schallisolierten Raum auf einem bequemen Stuhl statt. Dem Patient wurde vor dem Test mitgeteilt, daß während der gesamten Psychometrietestung keine Unterhaltung geführt werden darf. Der Arzt erläuterte jeweils vor Beginn die Tests sehr ausführlich und verständlich, so daß keine Rückfragen nötig waren.

Im Zahlenverbindungstest (ZVT) sollten in 4 Durchgängen jeweils die Zahlen von 1 bis 90 in aufsteigender Reihenfolge möglichst schnell verbunden werden, wobei die Anordnung der Zahlen in den verschiedenen Durchgängen unterschiedlich war. Die Zeit wurde jeweils nach einem Durchgang gestoppt (88).

Der D2-Test (D2) bestand aus einer Buchstaben- und Zeichenkombination, in der unter "d" und "q" mit keinem bis 4 Balken nur die "d mit 2 Balken" gekennzeichnet werden sollten. Für jede der 14 Zeilen hatte der Patient 20 Sekunden Zeit und mußte bei Aufforderung des Arztes die nächste Zeile bearbeiten. Hier kam es darauf an, möglichst schnell in Kombination mit einer geringen Fehlerzahl zu sein (9).

Der Farb-Wort-Interferenz-Test (FWIT) wurde in 3 verschiedene Testformen unterteilt, nach deren Durchlauf sich 2 Wiederholungen anschlossen. Es mußten Farbwörter, Farbe der Farbbalken und die Buchstabenfarbe der geschriebenen Farbwörter in maximaler Geschwindigkeit benannt werden (6).

Der Konzentrations-Verlaufstest (KVT) war auf Schnelligkeit und möglichst geringe Fehlerzahl ausgerichtet. Dabei mußten 60 Karten mit 36 zweistellig gedruckten Zahlen nach den Zahlen 36 und 43 durchsucht werden. Die Karten waren dann in 4 verschiedene Felder zu sortieren (1).

Im Determinationsgeräte-Test (DTG) erschienen auf einer Mattscheibe in computergesteuerten Zeitintervallen Farben, die vom Patienten in minimaler Reaktionszeit durch Druck der gleichfarbigen Taste beantwortet werden mußten. Je nach Reaktionszeit erhöhte sich die Geschwindigkeit der gezeigten Farben, bis der Patient eine 25%-ige Fehlerquote erreicht hatte. Danach

begann der Computer mit einer reduzierten Geschwindigkeit einen 2. Durchlauf (129).

Zwischen den einzelnen Tests lag eine 3-minütige, vor und nach der gesamten Psychometrie eine 5-minütige Ruhephase. Die Blutdruckeichung mit Null-Abgleich gegen den Atmosphärendruck geschah jeweils am Beginn und am Ende des Psychometrieblocks. Start und Ende der einzelnen Tests wurden durch Druck der Ereignistaste in Form von Balken markiert.

2.4.3. Fahrradergometrie

Die Fahrradergometrie erfolgte in Rückenlage und bestand aus je 2-minütigen Intervallen (Beginn mit 25 Watt) mit anschließender Steigerung um jeweils 25 Watt und 2 Ruhephasen (vor und nach Ergometrie). Der Blutdruck wurde über die gesamte Zeit kontinuierlich invasiv gemessen. Des weiteren mußten zur Überwachung 2 EKG (Brustwandableitung und Standardextremitätenableitung) angelegt und die Herzfrequenz beobachtet werden. Der Patient durchlief nun in flacher Lage mit ausgestreckten Beinen eine Ruhephase von 20 Minuten (keine Unterhaltung, Wachzustand), nachdem zuvor der Blutdruck mit Null-Abgleich gegen den Atmosphärendruck geeicht wurde. Anschließend wurden die Füße am Fahrradergometer befestigt und der Patient begann mit der eigentlichen Fahrradergometrie. Die nach 2 Minuten jeweilige Steigerung um 25 Watt wurde solange weitergeführt, bis eine der folgenden Abbruchkriterien erreicht wurde:

- Ausbelastungsherzfrequenz erreicht
- Dyspnoe
- myogene Erschöpfung
- Belastungsgrenzwertüberschreitung des Blutdrucks
- ST-Streckenhebung /-senkung von mehr als 0,5 mV
- komplexe ventrikuläre Herzrhythmusstörungen (40,53,60,108).

Nach Beendigung der Ergometrie schlossen sich nochmals 20 Minuten Ruhe im Wachzustand an. Anschließend erfolgte wieder die Eichung mit Null-Abgleich gegen den Atmosphärendruck. Blutdruck- und Herzfrequenzwerte

wurden von den Ruhephasen und während der Belastung (1 Wert/min) in das Protokoll eingetragen. Beginn (Anheben der Beine), Belastungssteigerung und Abbruch mußten durch die Ereignistaste markiert werden.

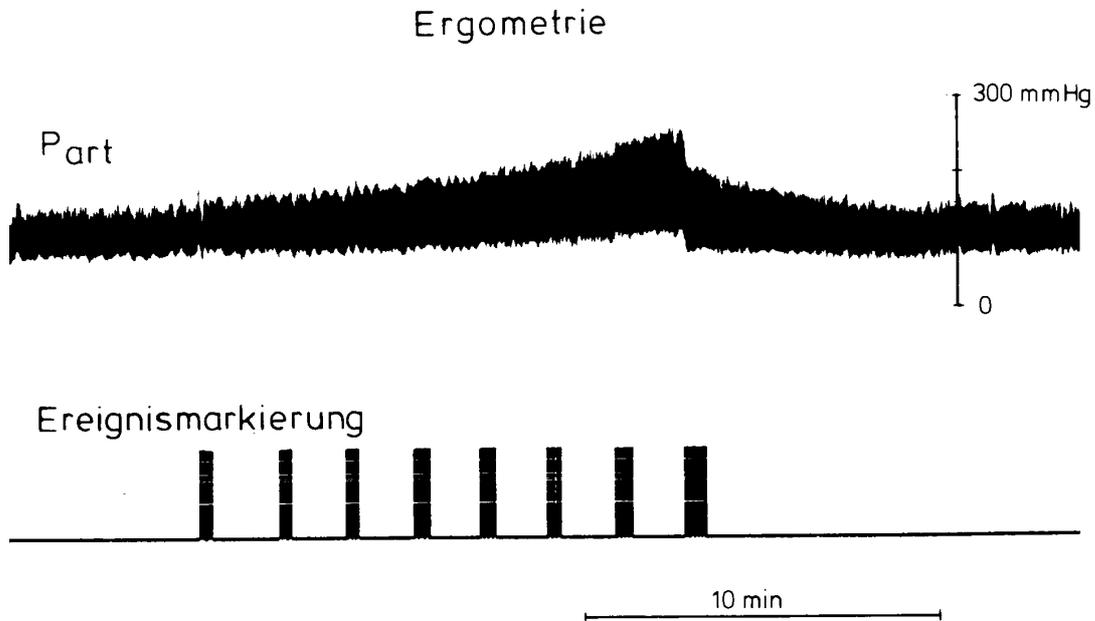


Abbildung 4: Fahrradergometrie als standardisierte Belastung am Tage. Die obere Reihe zeigt originale Blutdrucksignale (P.art.) eines Patienten. Die untere Reihe stellt den Anfang jeder Belastungsstufe und den Abbruch durch Ereignismarkierungen dar. Die Ergometrie beginnt mit 25 Watt und steigert sich alle 2 Minuten jeweils um weitere 25 Watt. Nach Abbruch wird der Blutdruck noch 20 Minuten unter Ruhebedingungen aufgezeichnet.

2.5. Auswertung

2.5.1. Hämodynamik

Als hämodynamische Parameter wurden Blutdruck (diastolisch, systolisch, Mitteldruck) und Herzfrequenz in jeder Phase der Untersuchung gemessen und über ein Computerprogramm (Topas) aufgezeichnet. Die Verarbeitung und anschließende Auswertung richtet sich maßgeblich nach dem QRS- Komplex. Er dient der Berechnung der Herzfrequenz und des diastolischen bzw. systolischen Blutdrucks, in dem das auf den QRS-Komplex nächstfolgende Minimum und Maximum gesucht wird. Diese Schlag zu Schlag-Analyse registriert also jeweils einen Wert pro Sekunde für die Diastole, Systole und Herzfrequenz.

Der Mitteldruck errechnet sich aus jedem einzelnen Wert der Blutdruckkurve (100 pro Sekunde) und gibt die mittlere Druckbelastung für das Gefäßsystem am genauesten wieder. Es wird also nicht der sonst verwendete rechnerische Mittelwert von Diastole und Systole zur Berechnung herangezogen. Die Auswertung von 100 Werten pro Sekunde spiegelt damit den wahren Mitteldruck im Gefäß wieder. Die Daten werden je nach Untersuchungssituation für verschiedene Zeitintervalle errechnet.

Für die Taguntersuchung wurden die 1-Sekunden-Intervalle gewählt (Schlag zu Schlag-Analyse). Ruhephase, Psychometrie (5 Tests mit den darauffolgenden Erholungsphasen) und Fahrradergometrie (25-100 Watt) registrierte ein Computerprogramm (Topas), welches die Aufzeichnung von EKG, Blutdruck, Ereignismarkierung (zur Standardisierung) und den Faktor Zeit beinhaltet.

Als Basis zur Auswertung (Datenreduktion) diente jeweils ein Wert pro Patient für die Ruhephase, für die Psychometrietestung und für die einzelnen Wattstufen (jeweils die 2. Minute der Belastungsphase) bei der Fahrradergometrie.

2.5.2. Atmung

Um auswerten zu können, in welchem Ausmaß eine Schlafbezogene Atmungsstörung vorliegt, wurden die Papiermitschriebe (1 mm/sec) analysiert. Anhand der Aufzeichnungskurven von Atemgurten (Thorax/Abdomen), Nasenfühler, Larynxmikrophon und Sauerstoffsättigung können quantitative und qualitative Aussagen über vorhandene Apnoen und Hypopnoen getroffen werden, die durch Festlegung der American Sleep Disorders Association definiert wurden (55). Danach handelt es sich um eine Apnoe, wenn die Amplitude der Atemkurven um mindestens 75% vom Ausgangswert abgenommen hat. Bei einer Hypopnoe beträgt die Abnahme mindestens 50% bei gleichzeitigem SaO_2 -Abfall von $\geq 4\%$. In die Auswertung einbezogen werden die Anzahl und Dauer der jeweiligen Hypo- und Apnoen. Um den Schweregrad der SBAS beurteilen zu können, wird der Respiratory-Disturbance-Index (RDI) errechnet, der sich aus der Summe von Apnoe-Index (AI: Anzahl der Apnoen pro Stunde) und Hypopnoe-Index (HI: Anzahl der Hypopnoen pro Stunde) zusammensetzt.

2.5.3. Schlaf

Mittels EEG, EOG und EMG werden die einzelnen Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (106) klassifiziert und folgende Parameter errechnet:

TST : totale Schlafzeit

NREM/TST : Anteil (in %) des NREM-Schlafs an der TST (Alpha- bis Delta- wellen, je nach Stadium: geringe Augenbewegungen und erniedrigte EMG-Aktivitäten, in NREM 2: K-Komplexe und Schlafspindeln)

REM/TST : Anteil (in %) des REM-Schlafs an der TST (Theta- ge- legentlich Alphawellen, schnelle phasische Augenbewegungen, EMG-Aktivität am geringsten)

Stadien/TST : Anteil (in %) der einzelnen Schlafstadien an der TST.

2.6. Statistische Auswertung

Hauptziel dieser Untersuchung ist es, die Reaktivität des mittleren Blutdrucks zu analysieren. Die durch kontinuierliche Messung erhaltenen Herzfrequenz- sowie systolischen und diastolischen Blutdruckwerte sind Nebenzielkriterien.

Um den Zusammenhang zweier Variablen zu ermitteln, wurde der Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient errechnet und auf Signifikanz überprüft.

Diese Analyse erfolgte mittels der Statistiksoftware Statgraphics Plus der Manugistics Inc..

Es handelt sich bei dieser Auswertung um eine post-hoc Analyse, die nicht primäres Ziel der Studie war. Die durch die Studie gewonnenen Daten konnten jedoch für die Fragestellung dieser Dissertation genutzt werden. Diese Arbeit besitzt einen rein explorativen Charakter.

Die Hauptfragestellung (Reaktivität des mittleren Blutdrucks bei Belastung am Tage im Vergleich zum Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe) wurde mittels des t-Test für abhängige Stichproben inferenzstatistisch ausgewertet. Als Irrtumswahrscheinlichkeit wird ein alpha von 0,05 festgelegt. Alle Nebenzielkriterien (Systole, Diastole, Herzfrequenz) wurden mit inferenzstatistischen Methoden ausgewertet. Die sich hier ergebenden Irrtumswahrscheinlichkeiten dienen jedoch nicht zum Schluß von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit, sondern werden als standardisierte Maße für die Sicherheit der beobachteten Effekte interpretiert.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

3.1.1. Anthropometrische Daten

Die anthropometrischen Daten beziehen sich auf 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und obstruktiver Schlafapnoe.

Tabelle 1: Anthropometrie

Patienten n = 115	Mittelwert	Standard- abweichung
Alter in Jahren	50,0	7,5
Grösse in cm	176,0	5,92
Gewicht in kg	100,0	20,87
BMI in kg/m ²	32,4	5,94

BMI= Body-Mass-Index

3.1.2. Ambulante Blutdruck- und Herzfrequenzwerte

Die Werte des Blutdrucks (in mmHg) wurden nach Riva Rocci ermittelt und stellen den Gelegenheitsblutdruck dar (WHO-Kriterien, 138).

Tabelle 2: Ambulant gemessene Blutdruck- und Herzfrequenzwerte

Patienten n= 115	Mittelwert	Standardab- weichung
Systole	156,2	18,08
Diastole	99,8	12,04
HF im Wach- Zustand	82,3	9,32

3.1.3. Atmungsbefunde und Blutgaswerte

Die Atmungsbefunde und Blutgaswerte (in mmHg) wurden im Rahmen der polysomnographischen Untersuchung registriert und ausgewertet. Dabei wurden Apnoen und Hypopnoen ausgezählt und der Respiratory-Disturbance-Index errechnet.

Tabelle 3: Atmungsbefunde und Blutgaswerte

Patienten n= 115	Mittelwert	Standardab- weichung
AI	36,1	26,13
HI	9,4	9,54
RDI	45,6	26,51
pO ₂	76,1	9,12
pCO ₂	39,7	3,65

AI= Apnoe-Index (Apnoen pro Stunde Schlaf)

HI= Hypopnoe-Index (Hypopnoen pro Stunde Schlaf)

RDI= Respiratory-Disturbance-Index (Summe aus Apnoen
und Hypopnoen pro Stunde Schlaf)

pO₂= Sauerstoffpartialdruck

pCO₂= CO₂-Partialdruck

3.2. Schlaf

Die EEG-Auswertung erfolgte nach den internationalen Richtlinien von Rechtschaffen und Kales (106). Die Tiefschlafphasen (NREM 3/4) sind in der Tabelle zusammengefaßt, weil die Patienten die Tiefschlafphase 4 nur selten oder gar nicht erreichten.

Tabelle 4: Schlafparameter

Patienten n= 115	Mittelwert in min	Standard- abweichung	Mittelwert in %	Standard- abweichung
TST	374,0	50,30	--	--
REM	73,4	25,62	19,4	5,77
NREM 1	44,7	25,80	12,2	7,56
NREM 2	219,2	52,29	58,6	11,50
NREM 3/4	36,7	32,08	9,8	8,51
Wach gesamt	79,6	48,82	--	--
Wach bei Schlaf	52,2	38,97	--	--

TST= totale Schlafzeit

REM= Rapid-Eye-Movement

NREM 1= Non-Rapid-Eye-Movement (Leichtschlafphase 1)

NREM 2= Non-Rapid-Eye-Movement (Leichtschlafphase 2)

NREM 3/4= Non-Rapid-Eye-Movement (Tiefschlafphasen 3/4)

Wach gesamt= Wach nach "Licht aus"

Wach bei Schlaf= Wach nach Einschlafen und vor Wecken

3.3. Blutdruck und Herzfrequenz in Ruhe, bei standardisierten Belastungssituationen (Psychometrie, Fahrradergometrie) und der Zusammenhang zum Respiratory-Disturbance-Index (RDI)

3.3.1. Blutdruck-/Herzfrequenzmittelwerte bei Ruhe und standardisierten Belastungssituationen

Die invasiv gemessenen Blutdruckmittelwerte (in mmHg) und die Herzfrequenz (in min^{-1}) wurden für 115 Patienten unter Ruhe- und Belastungsbedingungen am Tage ermittelt. Der Wert der Psychometrietestung ist ein Mittelwert aller 5 Untertests (2.4.2.), während für die Ergometrie die Belastungsstufen 25-100 Watt und die nachfolgende Ruhephase ausgewertet wurden.

Tabelle 5: Blutdruck-/HF-Mittelwerte bei Ruhe, Psychometrie und Fahrradergometrie

Pat. n= 115	diastol. BP	mittl. BP	systol. BP	HF
Ruhe	76,10	101,11	147,32	76,79
Standardabweichung	9,92	12,13	16,55	9,90
Psychometrie	93,61	122,02	170,81	86,27
Standardabweichung	11,28	14,22	21,97	11,16
25 Watt	82,50	114,50	175,20	92,30
Standardabweichung	10,21	13,42	20,16	8,76
50 Watt	83,98	118,40	187,35	99,63
Standardabweichung	10,16	13,34	20,97	9,14
75 Watt	86,70	123,44	200,50	107,00
Standardabweichung	10,10	13,28	22,13	9,54
100 Watt	89,81	128,60	211,85	113,21
Standardabweichung	10,36	13,85	23,13	10,12
Ruhe nach Ergom.	74,60	100,25	153,46	92,40
Standardabweichung	11,02	13,02	16,76	10,61

Ruhe= eine im Liegen gemessene Ruhephase von 20 Minuten in einer schallisolierten Umgebung

Ruhe nach Ergom.= 5 Minuten nach Beendigung der Fahrradergometrie
gemessene Werte

BP= Blood Pressure

3.3.2. Zusammenhang zwischen Blutdruck bzw. Herzfrequenz und dem RDI

Um aus den gewonnenen Daten der 115 Patienten einen Zusammenhang zwischen dem Blutdruck (in mmHg) und der Herzfrequenz (in min^{-1}) und dem Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe (RDI) erkennen zu können, wurde der Korrelationskoeffizient (r) bestimmt und auf Signifikanz (p) überprüft (signifikante Korrelationen sind in den Tabellen fettgedruckt).

Tabelle 6a: Korrelationskoeffizient und Signifikanzwerte des diastolischen Blutdrucks bei Ruhe, Psychometrie und Ergometrie.

Dia. Blutdruck	RDI	
Ruhe r	0,08	Zwischen dem RDI und dem diastolischen Blutdruck in Ruhe, sowie zwischen dem RDI und dem diastolischen Blutdruckanstieg unter standardisierten Belastungssituationen läßt sich kein statist. Zusammenhang sichern.
	$p = 0,37$	
DPsy/Ruhe r	-0,03	
	$p = 0,75$	
D50 Watt/Ruhe r	-0,04	
	$p = 0,66$	
D75 Watt/Ruhe r	-0,08	
	$p = 0,39$	
D100 Watt/Ruhe r	-0,09	
	$p = 0,32$	

Ruhe= eine im Liegen gemessene Ruhephase von 20 Minuten in einer schallisolierten Umgebung

DPsy/Ruhe= Differenzwert aus dem Psychometriemittelwert und der Ruhe

D50 Watt/Ruhe= Differenzwert aus 50 Watt Ergometrie und Ruhe

D75 Watt/Ruhe= Differenzwert aus 75 Watt Ergometrie und Ruhe

D100 Watt/Ruhe= Differenzwert aus 100 Watt Ergometrie und Ruhe

Tabelle 6b: Korrelationskoeffizient und Signifikanzwerte des Mitteldrucks bei Ruhe, Psychometrie und Ergometrie.

Mitteldruck		RDI	
Ruhe	r	0,01	Zwischen dem RDI und dem Mitteldruck in Ruhe, sowie zwischen dem RDI und dem Mitteldruckanstieg unter standardisierten Belastungssituationen lässt sich kein statistischer Zusammenhang sichern.
		p = 0,9	
DPsy/Ruhe	r	-0,14	
		p = 0,14	
D50 Watt/Ruhe	r	-0,12	
		p = 0,19	
D75 Watt/Ruhe	r	-0,14	
		p = 0,13	
D100 Watt/Ruhe	r	-0,18	
		p = 0,06	

Tabelle 6c: Korrelationskoeffizient und Signifikanzwerte des systolischen Blutdrucks bei Ruhe, Psychometrie und Ergometrie.

Sys. Blutdruck		RDI	
Ruhe	r	-0,04	Zwischen dem RDI und dem systolischen Blutdruckanstieg lässt sich unter fahrrad-ergometrischer Belastung (50-100 Watt) ein signifikant negativer Zusammenhang sichern.
		p = 0,64	
DPsy/Ruhe	r	-0,18	
		p = 0,06	
D50 Watt/Ruhe	r	-0,21	
		p = 0,03	
D75 Watt/Ruhe	r	-0,24	
		p = 0,01	
D100 Watt/Ruhe	r	-0,29	
		p = 0,002	

Tabelle 6d: Korrelationskoeffizient und Signifikanzwerte der Herzfrequenz bei Ruhe, Psychometrie und Ergometrie.

Herzfrequenz	RDI
Ruhe r	0,3 p = 0,001
DPsy/Ruhe r	0,002 p = 0,99
D50 Watt/Ruhe r	-0,34 p = 0,0002
D75 Watt/Ruhe r	-0,4 p = <0,0001
D100 Watt/Ruhe r	-0,42 p = <0,0001

Die Herzfrequenz in Ruhe korreliert signifikant positiv mit dem RDI. Demgegenüber sind die Herzfrequenzanstiege unter fahrrad-ergometrischer Belastung (50-100 Watt) signifikant negativ mit dem RDI korreliert.

3.3.3. Graphische Darstellung der Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte bei Psychometrie

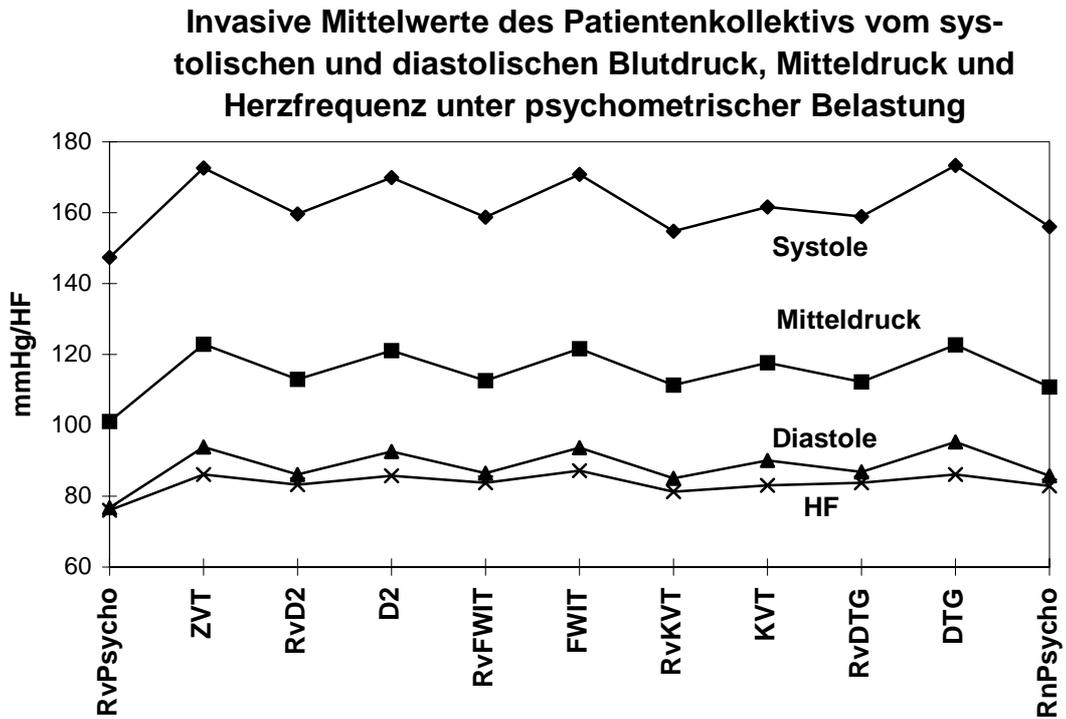


Abb. 5: Arterielle Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen unter psychometrischer Belastung bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Die Abszisse beinhaltet die einzelnen psychometrischen Tests mit ihren Ruhephasen (RvPsycho = Ruhe vor Psychometrie (5 Minuten), ZVT/D2/FWIT/KVT/DTG = einzelne Tests (siehe Kapitel Psychometrie), RvD2/FWIT/KVT/DTG = Ruhe vor D2/FWIT/KVT/DTG (3 Minuten), RnPsycho = Ruhe nach Psychometrie (5 Minuten)). Die Ordinate zeigt den Blutdruck in mmHg und die Herzfrequenz in min⁻¹. Der Blutdruck steigt während der einzelnen psychometrischen Tests an und fällt während der 3-minütigen Ruhephasen wieder ab, ohne dabei den Ruheausgangswert zu erreichen. Die Herzfrequenz unterliegt nur geringfügigen Schwankungen. Sie steigt mit Testbeginn.

3.3.4. Graphische Darstellung der Blutdruck- und Herzfrequenzmittelwerte bei Fahrradergometrie

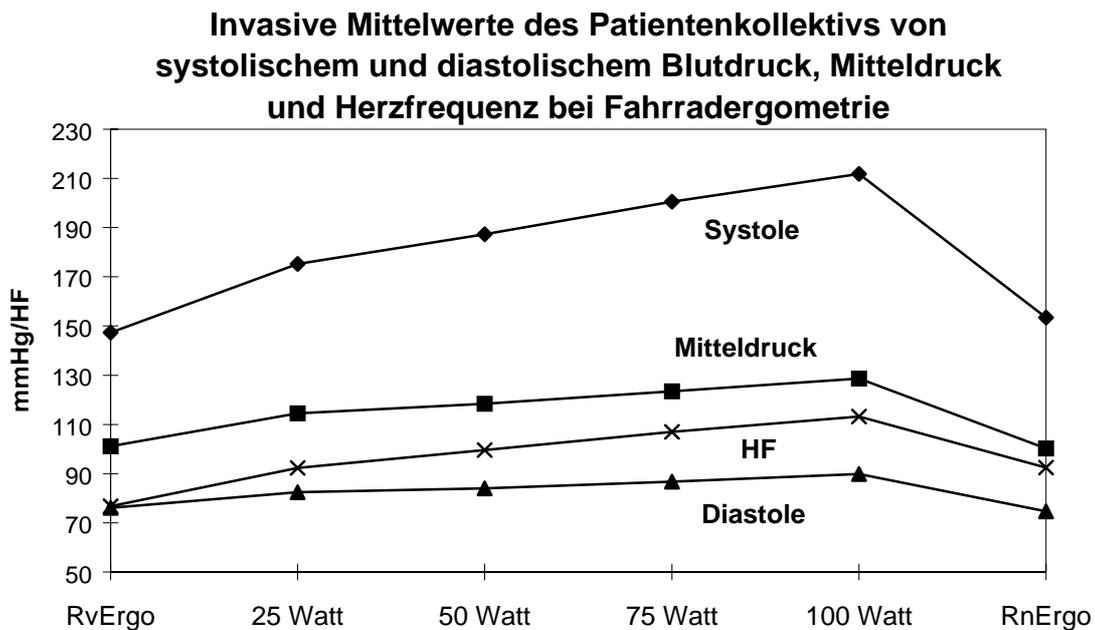


Abb. 6: Arterielle Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen unter fahrrad-ergometrischer Belastung bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Die Abszisse stellt die einzelnen Belastungsstufen dar (RvErgo = Ruhe vor Ergometrie (20 Minuten), 25-100 Watt = Mittelwert aus 2. Minute der jeweiligen Belastungsstufe, RnErgo = Ruhe nach Ergometrie (5 Minuten)). Auf der Ordinate sind der Blutdruck in mmHg und die Herzfrequenz in min⁻¹ aufgetragen. Der Blutdruck steigt während der einzelnen Belastungsstufen stetig an und erreicht nach 5-minütiger Ruhephase annähernd den Ruheausgangswert. Die Herzfrequenz steigt unter Belastung ebenfalls an. Im Gegensatz zu den Blutdruckwerten erreicht die Herzfrequenz nach 5-minütiger Ruhephase nicht ihren Ausgangswert, sondern bleibt auf einem höheren Niveau.

3.4. Graphische Darstellung des Blutdrucks und der Herzfrequenz in Korrelation zum RDI

3.4.1. Graphische Darstellung des Mitteldrucks und des RDI

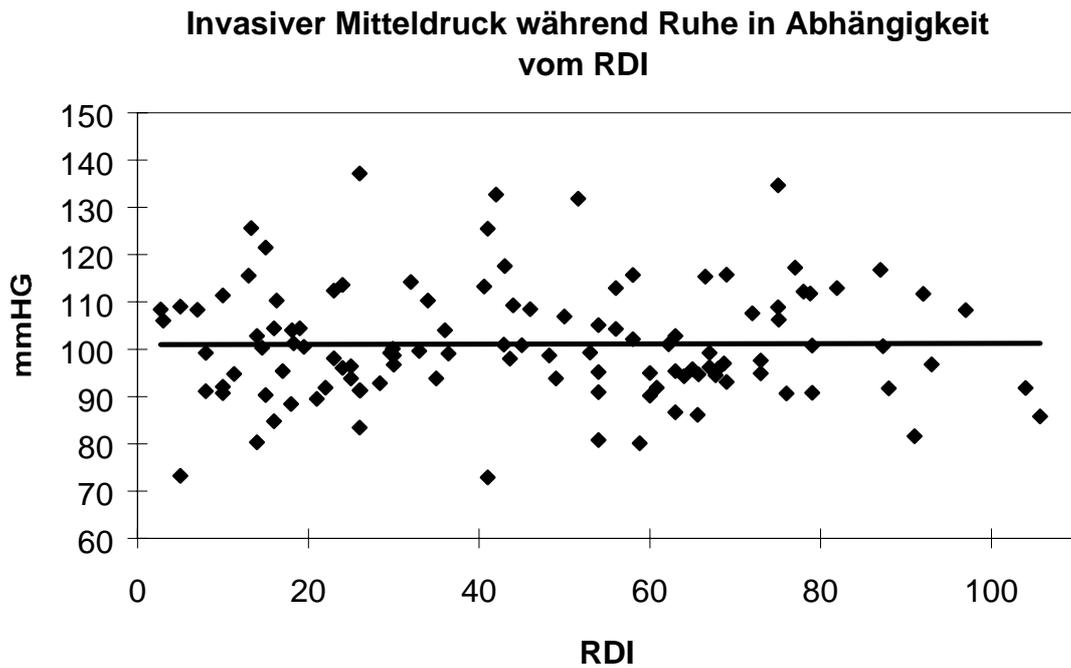


Abb. 7: Mitteldruck während Ruhe in Abhängigkeit vom RDI bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Der Mitteldruck in mmHg (Ordinate) bleibt nicht konstant, zeigt aber keine signifikante Korrelation zum steigenden RDI ($r= 0,01$, $p= 0,9$), der auf der Abszisse abgebildet ist. In jedem der nachfolgenden Diagramme stellt die schwarze Linie eine Trendlinie dar.

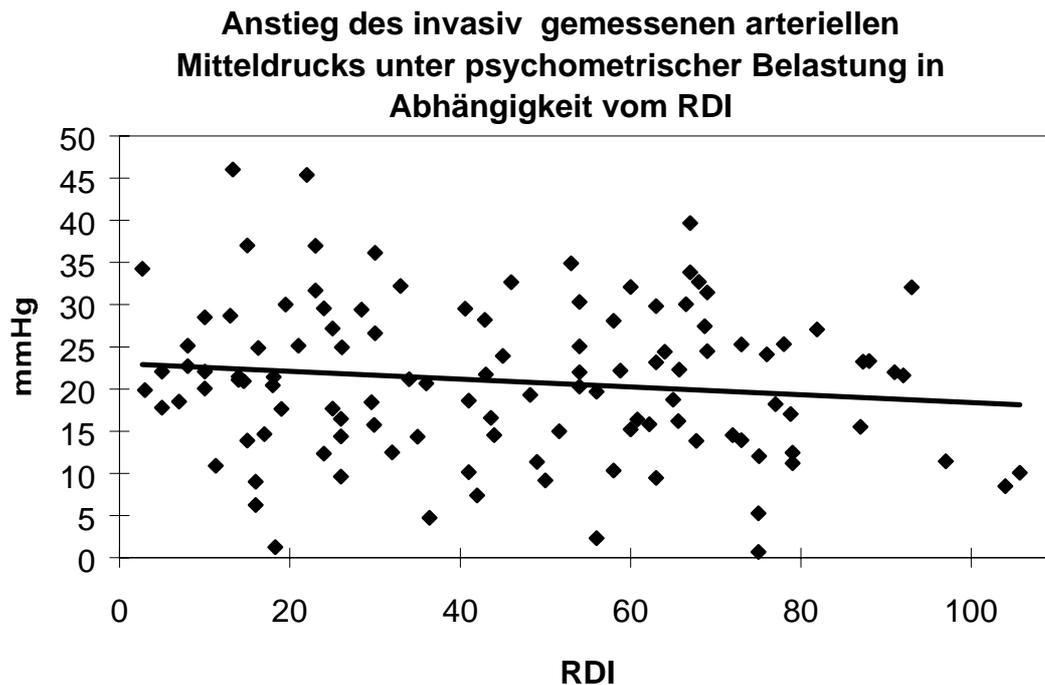


Abb. 8: Reaktivität des Mitteldrucks unter psychometrischer Belastung in Abhängigkeit vom RDI bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Die Gesamtheit der Mittelwerte aller Psychometrietests stellen die psychometrische Belastung dar. Das Diagramm, mit dem RDI auf der Abszisse und dem Differenzwert aus Psychometrie und Ruhe (in mmHg) auf der Ordinate, läßt einen leicht verminderten Blutdruckanstieg bei Patienten mit erhöhtem RDI erkennen. Ein signifikanter Zusammenhang besteht jedoch nicht ($r=-0,14$, $p=0,14$).

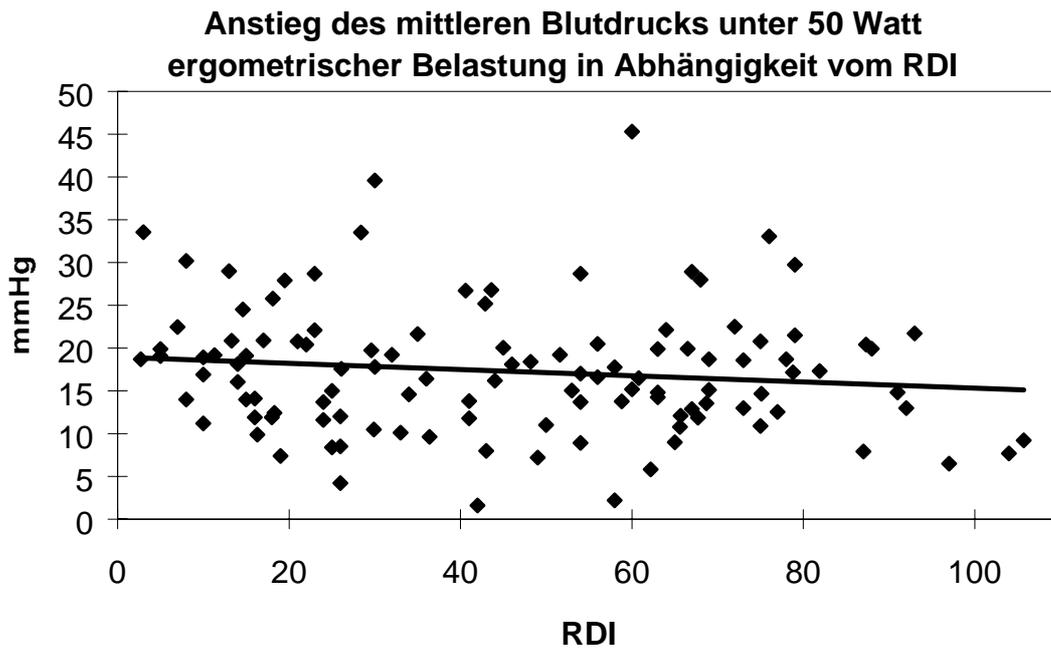


Abb. 9: Reaktivität des Mitteldrucks bei 50 Watt Fahrradergometrie in Abhängigkeit vom RDI bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Es ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem RDI (Abszisse) und dem auf der Ordinate in mmHg angegebenen Differenzwert aus 50 Watt Fahrradergometrie und Ruhe ($r = -0,12$, $p = 0,19$).

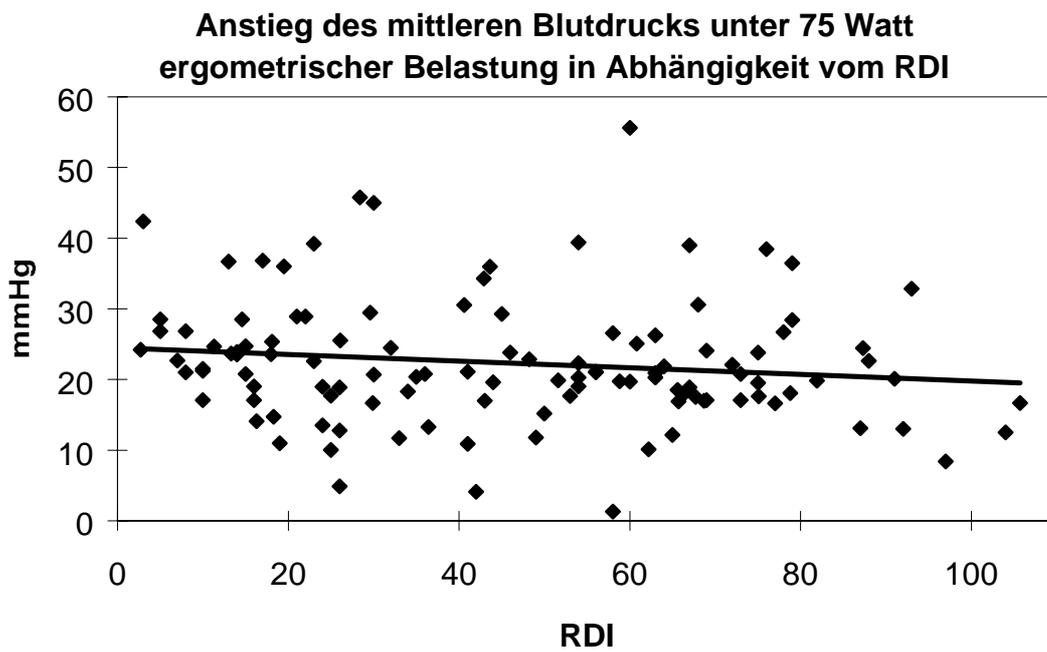


Abb. 10: Reaktivität des Mitteldrucks bei 75 Watt Fahrradergometrie in Abhängigkeit vom RDI bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Aufgetragen sind auf der Abszisse der RDI, auf der Ordinate der Differenzwert aus 75 Watt Fahrradergometrie und Ruhe in mmHg. Es läßt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen RDI und Differenzwert sichern ($r=-0,14$, $p=0,13$).

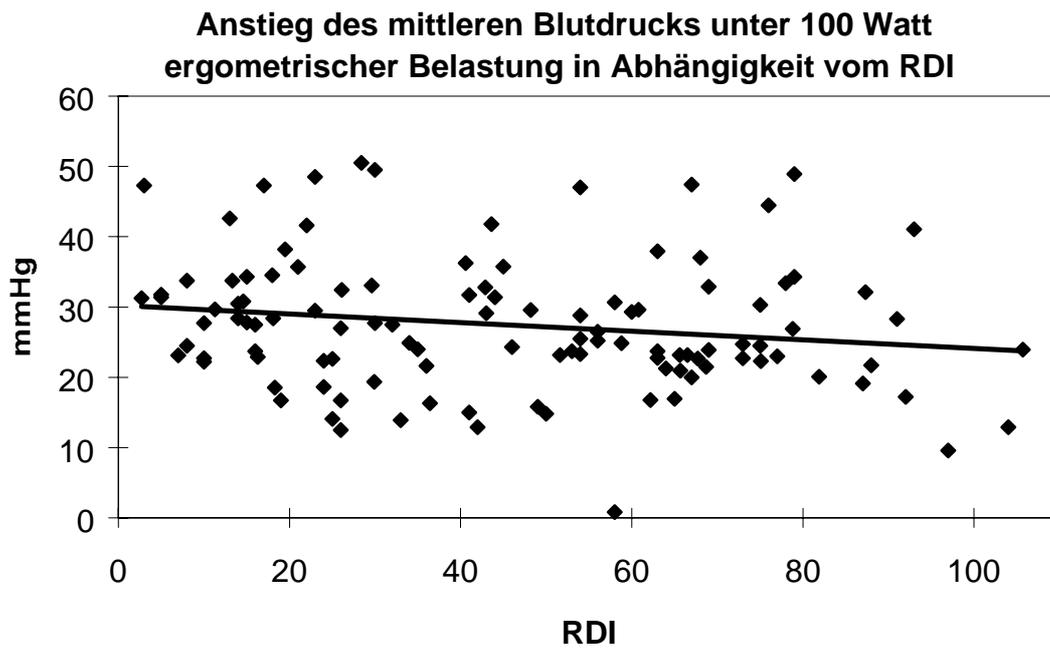


Abb. 11: Reaktivität des Mitteldrucks bei 100 Watt Fahrradergometrie in Abhängigkeit vom RDI bei 113 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe (2 der 115 Patienten erfüllten bei 75 Watt ein Abbruchkriterium). Der Differenzwert aus 100 Watt Fahrradergometrie und Ruhe in mmHg (Ordinate) zeigt mit steigendem RDI (Abszisse) ein gering eingeschränktes Verhalten. Das Verhalten zwischen dem Blutdruckanstieg und dem RDI zeigt einen statistischen Trend ($r = -0,18$, $p = 0,06$).

3.4.2. Graphische Darstellung der Herzfrequenz und des RDI

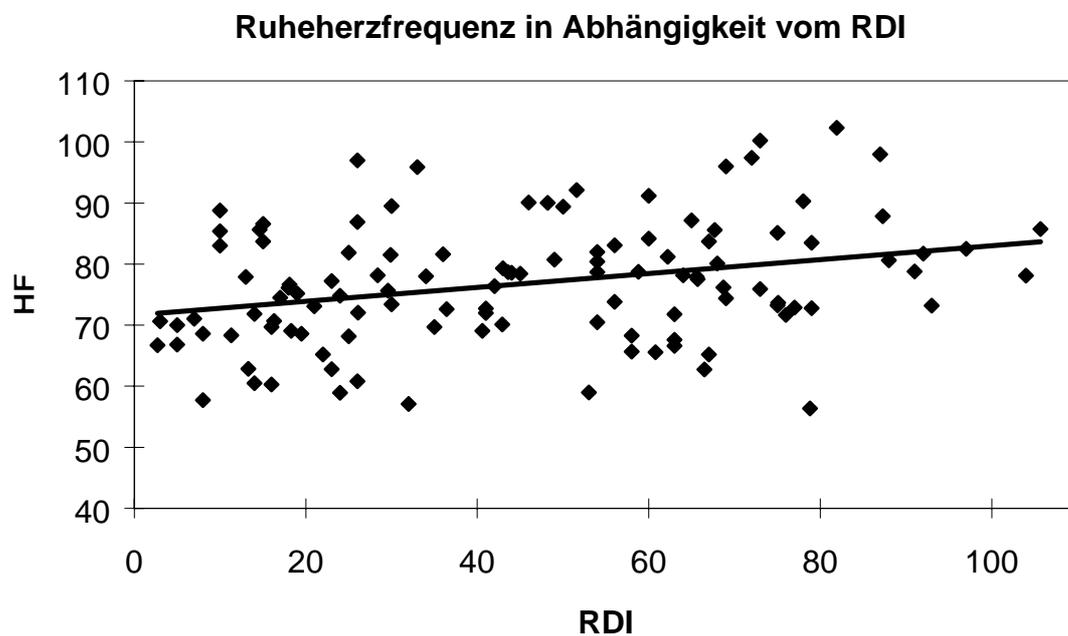


Abb. 12: Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom RDI bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Die Abszisse zeigt den RDI, die Ordinate die Herzfrequenz in min^{-1} . Eine Abhängigkeit der Ruheherzfrequenz vom RDI ist zu beobachten. Mit Zunahme des RDI steigt die Ruheherzfrequenz an. Es besteht ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Höhe der Ruheherzfrequenz und der Ausprägung der obstruktiven Schlafapnoe ($r= 0,3$, $p= 0,001$).

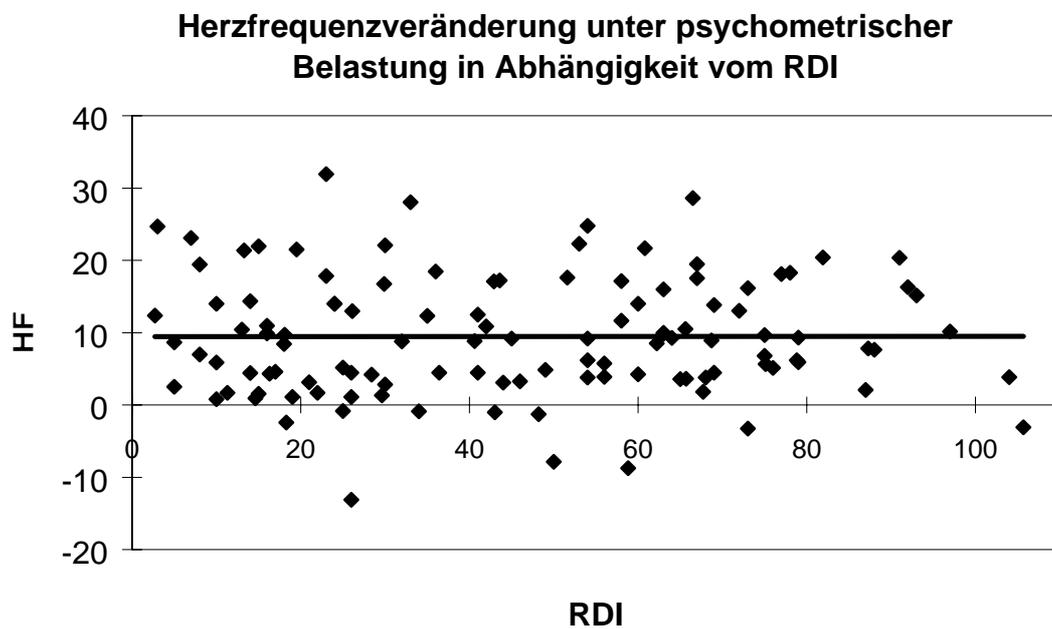


Abb. 13: Reaktivität der Herzfrequenz unter psychometrischer Belastung in Abhängigkeit vom RDI bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Die psychometrische Belastung setzt sich aus den Mittelwerten aller Psychometrietests zusammen. Eine Abhängigkeit der Herzfrequenz in min^{-1} (Ordinate) vom RDI (Abszisse) läßt sich nicht erkennen. Eine signifikante Korrelation besteht nicht ($r= 0,002$, $p= 0,99$).

Herzfrequenzveränderung bei 50 Watt Fahrradergometrie in Abhängigkeit vom RDI

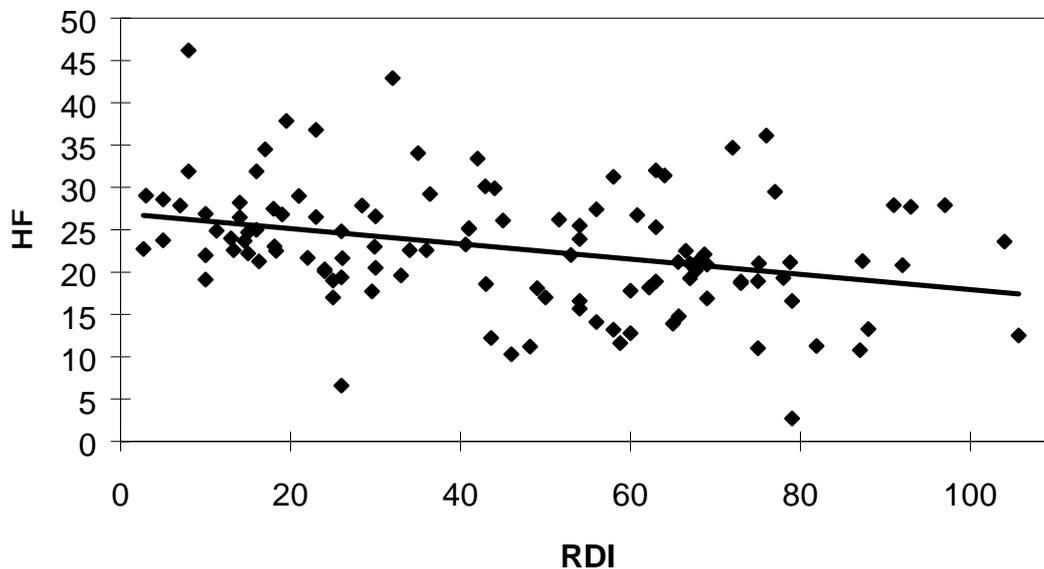


Abb. 14: Reaktivität der Herzfrequenz bei 50 Watt Fahrradergometrie in Abhängigkeit vom RDI bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Auf der Abszisse und Ordinate sind jeweils RDI und Herzfrequenz in min^{-1} aufgetragen. Die Patienten zeigen mit steigendem RDI einen geringeren Herzfrequenzanstieg. Somit besteht ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen der Höhe des Herzfrequenzanstiegs und dem Ausprägungsgrad der obstruktiven Schlafapnoe ($r = -0,34$, $p = 0,0002$).

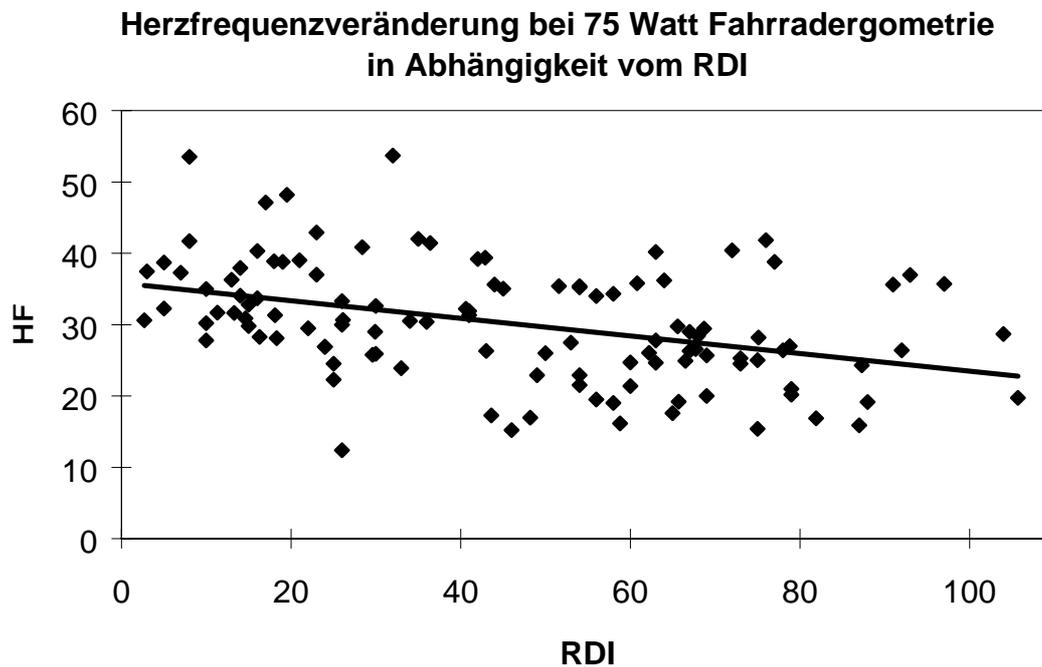


Abb. 15: Reaktivität der Herzfrequenz bei 75 Watt Fahrradergometrie in Abhängigkeit vom RDI bei 115 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe. Ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen dem Herzfrequenzanstieg in min^{-1} (Ordinate) und steigendem RDI ist zu erkennen ($r = -0,4$, $p = <0,0001$).

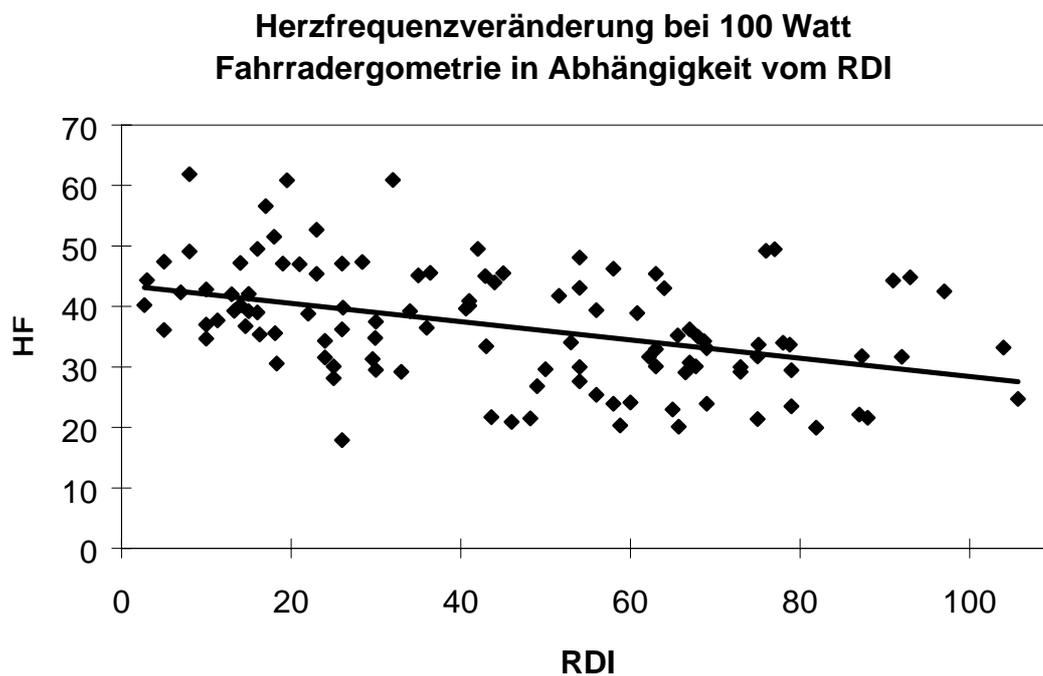


Abb. 16: Reaktivität der Herzfrequenz bei 100 Watt Fahrradergometrie in Abhängigkeit vom RDI bei 113 Patienten mit arterieller Hypertonie und Schlafapnoe (2 der 115 Patienten erfüllten bei 75 Watt ein Abbruchkriterium). Der Herzfrequenzanstieg in min^{-1} (Ordinate) ist bei Patienten mit niedrigem RDI (Abszisse) am größten und zeigt mit zunehmendem RDI eine Einschränkung des Anstiegs. Auch hier handelt es sich um eine signifikant negative Korrelation zwischen der Höhe des HF-Anstiegs und der Höhe des RDI ($r = -0,42$, $p = <0,0001$).

4. Diskussion

Die arterielle Hypertonie hat entscheidenden Einfluß auf die Ausprägung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität (139). Nicht nur dem Tag, sondern auch der Nacht als Ereignisraum hämodynamischer Reaktionen, muß besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden. Dabei wird über einen Zusammenhang von arterieller Hypertonie und obstruktiver Schlafapnoe kontrovers diskutiert (24,25,42,49,81,85,105,127,135). Viele der durch schlafbezogene Atmungsstörungen hervorgerufenen pathologischen Veränderungen (siehe Diskussion der Ergebnisse) können sich auf den Tag auswirken und senken die Belastbarkeit und das Wohlbefinden des Patienten.

In dieser Untersuchung (115 Patienten) wurde der Zusammenhang zwischen den Ruheblutdruck- und Herzfrequenzveränderungen und der kardiovaskulären Reaktivität bei standardisierter Belastung am Tag und dem Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe dargestellt. Dabei konnte gezeigt werden, daß mit steigendem RDI eine Erhöhung der Ruheherzfrequenz einher geht ($r= 0,3$, $p= 0,001$) und der systolische Blutdruck- und der Herzfrequenzanstieg unter fahrradergometrischer Belastung eingeschränkt ist. Keine direkten Zusammenhänge mit dem RDI ließen sich für die Diastole, Systole und den mittleren Blutdruck in Ruhe, für die Diastole und den mittleren Blutdruck unter fahrradergometrischer Belastung und für alle 4 erhobenen Daten (Diastole, Systole, mittlerer Blutdruck, HF) unter psychometrischer Belastung statistisch sichern.

Es handelt sich in dieser Dissertation um eine post-hoc Analyse mit rein explorativem Charakter, die keinen Schluß auf die Grundgesamtheit zuläßt, sondern nur für diese Stichprobe von 115 Patienten zutrifft.

4.1. Diskussion der Methode

4.1.1. Einflußgrößen auf den Blutdruck

Das Verhalten des arteriellen Blutdrucks ist situationsbedingt einer Vielzahl von Schwankungen unterworfen (73,100). Die Vigilanz stellt einen wichtigen Faktor hämodynamischer Ereignisse dar. Je nach Vigilanzstadium "Wach", "NREM" oder "REM" lassen sich physiologische Änderungen des Blut-druckniveaus registrieren, die beim Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie und/oder obstruktiven Schlafapnoe von physiologischen Werten abweichen. Des Weiteren zeigen sich deutliche Blutdruckunterschiede in körperlichen Ruhe- und Belastungssituationen, wobei die Belastungsart ebenfalls Einfluß auf den arteriellen Blutdruck hat. Hierzu zählen mentale, auxotonische, isotonische und isometrische Arbeit (125).

Grundvoraussetzung zur Registrierung hämodynamischer Verhaltensreaktionen unter unterschiedlichsten physiologischen Rahmenbedingungen muß somit eine standardisierte Untersuchung sein, in der inter- und intra-individuelle Vergleiche gezogen werden können.

4.1.2. Invasive Blutdruckmessung

Zur Erfassung des arteriellen Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde die invasive kontinuierliche Blutdruckmessung mittels eines Mikrokatheters nach Seldinger-Technik gewählt. Diese Methode läßt als einzige eine exakte Schlag zu Schlag-Analyse zu. Sie besitzt die höchste zeitliche Auflösung und berechnet den Mitteldruck jeder einzelnen Druckkurve (Samplingrate 100 Hz). Der Mitteldruck ist insofern ein sehr wichtiger Parameter, weil er die durchschnittliche Gefäßbelastung des Kreislaufsystems widerspiegelt, die durch ihre Kontinuität zu pathologischen Veränderungen führen kann. Da invasiv gemessene Blutdruckwerte im Mittel aber etwa 10 mmHg unter

noninvasiv gemessenen Werten (Riva Rocci) liegen, sind WHO-Grenzen hier nicht anwendbar.

Vorteile invasiver kontinuierlicher Messungen bestehen darin, daß der Patient nicht durch das Aufpumpen der Armmanschette (Fingermanschette bei der Fingerphotoplethysmographie) oder das Wissen einer bevorstehenden Blutdruckmessung beeinflusst wird (eventuelle Weißkittelhypertonie), wie es zum Beispiel bei noninvasiver Messung nach Riva Rocci gehäuft auftritt (77). Auch das Messen von zu hohen oder niedrigen Werten aufgrund falscher Wahl der Armmanschettengröße wird bei dieser Messung ausgeschlossen (78). Des weiteren können schnell schwankende Blutdruckwerte durch intermittierende Messungen nicht abgebildet werden. Die Tatsache, daß bei diesem Verfahren ein invasiver Eingriff vorgenommen wird, birgt jedoch gewisse Risiken in sich. Hämatome, Infektionen, Thrombose, Gefäßverletzungen der A. radialis und Nervenläsionen des N. radialis müssen als mögliche Komplikationen in Betracht gezogen werden (65). Außerdem erfordert die invasive Blutdruckmessung die Anwesenheit eines erfahrenen Arztes zum Legen des Katheters und die ständige Kontrolle und Wartung der Meßinstrumente. Das in dieser Untersuchung verwendete Verfahren ist deshalb mit sehr viel Aufwand verbunden (Technik, Kosten, Risiken) und somit limitiert. In der vorliegenden Untersuchung wurden bis auf vereinzelte kurzzeitige Hämatome am Punktionsort nach Abschluß der Studie keine Komplikationen festgestellt.

4.1.3. Patientenauswahl

Die Patientenauswahl erfolgte nach strengen Kriterien, um die Ergebnisse der Messungen möglichst genau miteinander vergleichen zu können. So wurden nur männliche Patienten mit arterieller Hypertonie und obstruktiver Schlafapnoe in die Studie eingeschleust, die keine weiteren schwerwiegenden Krankheiten aufwiesen, durch die eine Verfälschung der Ergebnisse möglich gewesen wäre. Somit wurde ein Patientengut erfaßt, welches bei obstruktiver Schlafapnoe sehr häufig anzutreffen ist. Auf die Bildung von Kontrollgruppen wurde verzichtet, da

die benötigte invasive Blutdruckmessung ein zu großes Risiko für die Studienpatienten dargestellt und nicht als Heilversuch gedient hätte. Durch die gezielte Patientenauswahl sind die Ergebnisse nicht auf die Allgemeinheit übertragbar, sondern bleiben auf diese Patientengruppe beschränkt. Jedoch wird die Präzision der Ergebnisse durch die Auswahl erhöht.

4.1.4. RDI

Die kardiorespiratorische Polysomnographie nach internationalem Standard diente der Diagnosesicherung einer OSA. Auf zwei aufeinanderfolgenden Tagen schliefen die Patienten im Schlaflabor, wobei die erste Nacht der Gewöhnung diente. Die zweite Nacht wurde dann nach international gültigen Richtlinien (Rechtschaffen und Kales) ausgewertet (106) und sichert die Diagnose der OSA mit Festlegung des Respiratory-Disturbance-Index (RDI). Andere Klassifikationsmerkmale (Oxygen-Desaturation-Index, Anzahl der Entsättigungen unter 90%, Arousalindex) konnten den bisher allgemeingültig verwendeten RDI zur Festlegung der OSA noch nicht ablösen. Im Gegensatz zu anderen Studien erfolgte in dieser Untersuchung keine Klassifikation des RDI in verschiedene Gruppen. Die Studie sieht nicht vor, bestimmte Blutdruckwerte verschiedenen RDI-Gruppen zuzuordnen, sondern sie versucht den Zusammenhang zwischen Blutdruckhöhe und Herzfrequenz und dem unterschiedlichen Ausprägungsgrad der OSA auf dem Niveau kontinuierlicher Daten darzustellen.

4.1.5. Ruhe und Belastung

Um Ruhebedingungen und unterschiedliche Belastungssituationen zu simulieren, wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

Die Daten für die Ruhebedingungen am Tag wurden in einer 20-minütigen, liegenden Ruhephase in einer schallisolierten Umgebung erhoben.

Psychische Belastungssituationen, wie sie täglich im Berufs- und Privatleben anzutreffen sind, imitierte man mit 5 standardisierten Tests (1,6,9,88,129). Den Patienten wurde in einem Vorgespräch erläutert, daß sie die Tests mit höchster Sorgfalt, Konzentration und Schnelligkeit zu lösen haben, um die dabei registrierten Blutdruck- und Herzfrequenzreaktionen als Streßreaktion werten zu können. Der ZVT-Test verlangt Konzentration und Schnelligkeit nur für sehr kurze Zeit (ca. 1-2 min). Alle anderen Tests (D2, FWIT, KVT, DTG) hingegen sind durch ihre Aufgabenstellung nur in größeren Zeitintervallen zu lösen (5-10 min.). Vor, zwischen und nach dem Psychometrietest durfte kein Gespräch mit dem Patienten stattfinden, da dies zu Abweichungen der hämodynamischen Werte geführt hätte.

Die physische Belastung und die daraus resultierenden Blutdruck- und Herzfrequenzschwankungen simulierte man mittels standardisierter Fahrradergometrie. Die Untersuchung fand im Liegen statt, weil dadurch zum einen eine vergleichbare Körperposition wie im Schlaf geschaffen und zum anderen eine größere Meßgenauigkeit (reduzierte Bewegungsartefakte am Meßarm) garantiert wurde. Da es sich bei den Patienten fast ausschließlich um untrainierte Personen handelte, bediente man sich dem in der Literatur vorgeschlagenen Belastungsschema, welches beginnend mit 25 Watt über 2 Minuten eine jeweilige Steigerung um 25 Watt (über 2 min) vorsieht, bis ein Abbruchkriterium erfüllt ist (siehe Methode) (60). Zum Vergleich von Ruhe- und Belastungsdaten wurde nur der submaximale Bereich mit den Wattstufen 50-100 für diese Studie verwertet, weil diese Stufen am aussagekräftigsten die täglichen Belastungssituationen widerspiegeln (3,31,48,71,86). Bei Erreichen des maximalen Bereichs (> 100 Watt) steigt der Anteil der isometrischen Muskelkontraktionen mit teilweise überschießenden und ausgeprägten diastolischen Blutdruckanstiegen, wie sie unter Alltagsbelastungen kaum vorzufinden sind (31). Nur 2 der insgesamt 115 Patienten erreichten nicht die Belastungsstufe 100 Watt (Pat. 4 aufgrund eines zu hohen systolischen Drucks; Pat. 88 aufgrund muskulärer Erschöpfung).

4.1.6. Computerprogramm

Die Auswertung aller gewonnenen Daten wurde mittels eines Computerprogramms (Topas) durchgeführt, welches schon geringste Schwankungen von Blutdruck und Herzfrequenz registriert (100 Werte pro Sekunde). Somit konnten kleinste hämodynamische Veränderungen, besonders wichtig bei Tagbelastung und zwischenzeitlichen Entspannungsphasen, objektiviert werden. Es handelt sich um ein validiertes Programm zur Analyse kardiovaskulärer Parameter (133).

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Ruheblutdruck und RDI

Ein Ziel dieser Untersuchung war es herauszufinden, inwieweit ein Zusammenhang zwischen der Höhe des diastolischen und systolischen Blutdrucks, des Mitteldrucks und der Herzfrequenz unter Ruhebedingungen und dem Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe besteht. Dazu wurden Ruhewerte verwendet, die man im Liegen in einer 20-minütigen Ruhephase erhielt. Diese wurden dann in Beziehung zum errechneten RDI gesetzt.

Die Hypothese lautete, daß sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des Ruheblutdrucks und der Herzfrequenz und dem Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe findet. Die Ergebnisse zeigen jedoch anschaulich, daß die Hypothese für den Blutdruck nicht bestätigt werden kann. Der diastolische Blutdruck läßt keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks und des RDI erkennen ($r= 0,08$; $p= 0,37$; Mittelwert (Mw) der 115 Patienten= 76,1 mmHg; Standardabweichung (s)= 9,92). Eine ähnliche Reaktion zeigt die Systole. Auch hier ist kein Zusammenhang zwischen systolischer Blutdruckhöhe und dem Ausmaß der OSA festzustellen ($r= -0,04$; $p= 0,64$; Mw= 147,3 mmHg; s= 16,55). Aufgrund der Tatsache, daß weder die diastolische, noch die systolische Blutdruckhöhe eine Korrelation mit

dem RDI aufweist, zeigt auch der Mitteldruck keinen Zusammenhang der 2 zu vergleichenden Variablen (Abb. 7). Die errechnete Korrelation ($r= 0,01$) und die Signifikanz ($p= 0,9$) bestätigen diese Aussage. Der Mittelwert des Mitteldrucks beträgt 101,1 mmHg ($s=12,13$).

Im Gegensatz zur Studie von Timothy (131), bei der eine Korrelation zwischen Tagesruheblutdruck (gemessen zu bestimmten Zeitpunkten eines Klinikbesuchs) und RDI nachgewiesen werden konnte, bestätigt Rauscher et al. die Ergebnisse dieser Studie (105). Pankow et al. berichtet über eine Größenzunahme der Blutdruckdifferenzen (Nacht/Tag) bei geringerem RDI im Vergleich zu hohem RDI (89). Silva et al. bestätigt dies in einer Studie für den systolischen Blutdruck (120). Die Ergebnisse lassen vermuten, daß es neben dem RDI noch andere Faktoren gibt (Alter, BMI, Gewicht, Alkohol- und Nikotinkonsum), die entscheidenden Einfluß auf den Ruheblutdruck haben. In zahlreichen Studien wurde diese Vermutung bestätigt. Lavie (68) stellte einen Zusammenhang zwischen dem Alter und Rauscher et al. zwischen Gewicht und arteriellem Blutdruck fest (105). Die Frage nach einer Korrelation zwischen BMI und Tageshypertonie wird kontrovers diskutiert (12,52,59,68,85). Um neben den erwähnten Risikofaktoren noch weitere Gründe für andere mögliche Zusammenhänge zu finden, bedarf es einer Auswahl von Vergleichsgruppen, die hier nicht untersucht wurden. Dazu zählen Normotoniker mit OSA und Hypertoniker ohne OSA. Die Ergebnisse beziehen sich nur auf Hypertoniker mit obstruktiver Schlafapnoe und haben somit kein Vergleichskollektiv.

Für das Fehlen eines Zusammenhangs könnte auch die Definition des RDI sprechen. Der RDI stellt nur ein Maß für die Anzahl der Atmungsstörungen dar. Apnoe- und Hypopnoelängen, Ausmaß der Hypoxie und deren Auswirkungen auf das Kreislaufsystem werden nicht mit einbezogen.

Die Herzfrequenzwerte unter Ruhebedingungen zeigen dagegen ein von den Blutdruckwerten abweichendes Ergebnis. Hier ist ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem Ausmaß der OSA zu beobachten ($r= 0,3$, $p= 0,001$; $Mw= 76,8 \text{ min}^{-1}$, $s= 9,9$). Die Ruheherzfrequenz steigt also mit steigendem RDI (Abb. 12). Der Grund für eine erhöhte Herzfrequenz bei steigendem RDI könnte in einer gesteigerten Sympathikusaktivität und den

Folgen nächtlicher Hypoxien begründet liegen. Die Schlafragmentierung durch nächtliche Obstruktionen läßt keinen physiologischen Schlaf und die damit verbundene Herzfrequenzsenkung zu (7,14). Die wiederholten Atemstillstände und die darauf folgenden Arousal bewirken eine gesteigerte Sympathikusaktivierung (116). Dieser Mechanismus bewirkt mittels Atem- und Herzfrequenzerhöhung eine Beseitigung der Hyperkapnie bzw. Hypoxie und die beschleunigte Blutzufuhr zu lebenswichtigen Organen. Patienten mit ausgeprägter OSA weisen dementsprechend erhöhte Sympathikusaktivitäten auf. Carlson und Hedner wiesen in der Nacht und persistierend am Tag zudem erhöhte Katecholaminspiegel als Zeichen eines erhöhten Sympathotonus nach (11,42). Akute nächtliche Hypoxien mit erhöhten Herzfrequenzwerten am Tag wurden ebenfalls in der Literatur beschrieben (11,30,45,46,72,124). Auch hier könnte die vermehrte Anzahl von nächtlichen Hypoxien die erhöhte Herzfrequenz bei steigendem RDI erklären.

4.2.2. Psychometrie und RDI

Die Psychometrietestung als etabliertes Verfahren simuliert psychische Belastungssituationen. In dieser Studie wurde die Hypothese aufgestellt, daß Patienten mit steigendem RDI auch einen erhöhten Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg bei psychischer Belastung (Psychometrietestung) aufweisen. Der untersuchte Anstiegswert errechnet sich aus der Differenz der Psychometriegesamtwerte (jeweils nur 1 Wert für die Diastole, Systole, Mitteldruck und Herzfrequenz) und dem Ruhewert und wurde auf Korrelation und Signifikanz überprüft.

Die aufgestellte Hypothese konnte jedoch bei keinem der 4 gemessenen Parameter bestätigt werden. Blutdruck- und Herzfrequenzanstiege waren zwar festzustellen (Abb.5), es ließ sich aber keine Korrelation zu steigendem RDI sichern (dia. Ruhemittelwert (dia.R)= 76,1 mmHg, dia. Mittelwert bei Psychometrie (dia.P)= 93,6 mmHg, s= 11,28; sys.R= 147,3 mmHg, sys.P= 170,8 mmHg, s= 21,97; mit.R= 101,1 mmHg, mit.P= 122 mmHg, s= 14,22; HF

bei $R = 76,8 \text{ min}^{-1}$, HF bei $P = 86,3 \text{ min}^{-1}$, $s = 11,16$). In der Diastole ist kein signifikanter Zusammenhang zu sichern ($r = -0,03$, $p = 0,75$). Der systolische Blutdruckanstieg zeigt ebenfalls keine signifikante Korrelation zum RDI ($r = -0,18$, $p = 0,06$). Der daraus resultierende Korrelationswert des Mitteldruckanstiegs beträgt $-0,14$ ($p = 0,14$, Abb. 8). Ein erhöhter Herzfrequenzanstieg mit steigendem RDI ist ebenfalls nicht festgestellt worden ($r = 0,002$, $p = 0,99$, Abb. 13).

Mögliche Gründe für einen nicht statistisch abzusichernden Zusammenhang könnten hier zusätzliche Faktoren sein, die in der Fragestellung keine Berücksichtigung finden (Alter, Größe, Gewicht, BMI). Die Psychometrietestung beschränkt sich hier wiederum nur auf OSA-Patienten mit arterieller Hypertonie, ein Vergleichskollektiv zur Findung anderer Zusammenhänge fehlt.

Unter dem Aspekt der psychischen Komponente werden Veränderungen der Persönlichkeitsstruktur als mögliche Folge eines erhöhten RDI ohne Einbeziehung der hämodynamischen Effekte diskutiert. Millmann et al. registrierte bei Patienten mit starken schlafbezogenen Atmungsstörungen ein gehäuftes Auftreten von Depressionen (84), während Lee in seinen Studien diese Ergebnisse nicht bestätigen konnte (70). Auch Cassel konnte keine Persönlichkeitsunterschiede zwischen OSA-Patienten und Normalpersonen feststellen (13). Zur Erhebung objektiver Daten unter psychischer Belastung muß außerdem gesichert sein, daß der Patient über seine Situation und Aufgabe während des Tests genau informiert wurde. Je nach Compliance des Patienten und Aufklärung durch den Arzt können die Ergebnisse hinsichtlich bestimmter Fragestellungen verfälscht werden. Die Psychometrietestung ist im Gegensatz zur Fahrradergometrie somit eher eine subjektive Belastung. Aufgrund der erhaltenen Daten kann man also nicht von einem Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der OSA und dem Anstieg hämodynamischer Parameter unter Psychometrietestung ausgehen.

Die Ergebnisse zeigen jedoch allgemein einen Blutdruckanstieg, der während der verschiedenen Tests einen plateauförmigen Verlauf nimmt (Abb.5). In der Literatur finden sich zahlreiche Untersuchungen, die einen Zusammenhang zwischen psychischer Belastung und der arteriellen Hypertonie aufzeichnen

(28,114,122,126). Watson beschreibt einen Blutdruckanstieg, der hauptsächlich die Diastole betrifft. Die Ursache wird weniger in einem Anstieg des Herzminutenvolumens und der Herzfrequenz vermutet, als in einer Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstands. Hedner und Carlson diskutieren eine veränderte Adaption von Barorezeptoren mit Erhöhung ihres Sollwerts und eine verringerte NO-vermittelte Vasodilatation, deren Folgen die Fixierung des erhöhten Blutdrucks am Tag ist (11,44). Gleichmaßen wird auch ein Ungleichgewicht der Metaboliten Endothelin, Adenosin und Stickstoffmonoxid für die arterielle Hypertonie diskutiert (27,102). Insgesamt ist ein großer Unterschied zur Ergometrie zu beobachten. Da die Diastole am bedeutendsten, die Herzfrequenz als Korrelat des Herzzeitvolumens jedoch weniger ansteigt, scheint eine Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes für das Ansteigen des Blutdrucks verantwortlich zu sein.

4.2.3. Fahrradergometrie und RDI

Die Fahrradergometrie stellt ein standardisiertes Verfahren zur Beurteilung von Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten dar, welches höchste Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit gewährleistet. Dabei spiegeln die submaximalen Bereiche von 50-100 Watt die körperlichen Alltagsbelastungen wieder (3,31,48,71,86). Die Ergometrie im Liegen wurde durchgeführt, um die Reaktion des kardiovaskulären Systems unter Belastung mit dem Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe vergleichen zu können.

Als Hypothese wurde angenommen, daß ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz und dem Ausmaß der OSA besteht. Diese Hypothese konnte nicht bestätigt werden, denn die Herzfrequenz und der systolische Blutdruck zeigen einen signifikant negativen Zusammenhang zu steigendem RDI. Der diastolische Blutdruckanstieg zeigt über 50, 75 und 100 Watt keinen Zusammenhang zu steigendem RDI (50 Watt (W): $r = -0,04$, $p = 0,66$; 75 W: $r = -0,08$, $p = 0,39$; 100 W: $r = -0,02$, $p = 0,32$). Die Ursache kann darin begründet liegen, daß der

diastolische Blutdruck bei auxotonischer Belastung (Bereich zwischen 50 und 100 Watt) auch im Normalfall nicht wesentlich ansteigt, da die Regulation über eine Steigerung des Sympthotonus und damit über ein erhöhtes Herzminutenvolumen (HMV) und periphere Vasodilatation der muskelversorgenden Gefäße geschieht (dia.R= 76,1 mmHg; 50 W= 84 mmHg, s= 10,16; 75 W= 86,7 mmHg, s= 10,1; 100 W= 89,8 mmHg, s= 10,36) (37, 125). Andererseits kann bei Hypertonikern mit eingeschränkter Vasodilatation der diastolische Wert stark ansteigen (3,31,48,71,86). Im Gegensatz zu statischer Arbeit ist bei auxotonischer Anstrengung nur eine geringe Steigerung des peripheren Gefäßwiderstands zu beobachten (125). Kann das durch OSA eventuell geschädigte Kreislaufsystem in diesen Druckbereichen trotzdem physiologisch reagieren, ist kein Zusammenhang mit steigendem RDI erkennbar. Der systolische Blutdruckanstieg läßt über alle Wattstufen (50-100) entgegen der Hypothese einen signifikant negativen Zusammenhang zu steigendem RDI erkennen (50 W: $r = -0,21$, $p = 0,03$; 75 W: $r = -0,24$, $p = 0,01$; 100 W: $r = -0,29$, $p = 0,002$).

Mit zunehmendem RDI vermindert sich in der Systole der Blutdruckanstieg. Da der systolische Blutdruck unter körperlicher Belastung die stärkste Beanspruchung für das kardiovaskuläre System darstellt, läßt sich vermuten, daß die schädigende Wirkung nächtlicher Obstruktionen und deren Folgen auf das Kreislaufsystem erst bei starker, körperlicher Anstrengung zum Tragen kommt. Patienten mit ausgeprägter obstruktiver Schlafapnoe zeigen somit ein eingeschränktes Reaktivitätsmuster. Der systolische Blutdruck (ohne Bezug zum RDI) läßt einen deutlichen Anstieg (Abb.6) über die jeweiligen Wattstufen erkennen (sys.R= 147,3 mmHg, 50 W= 187,4 mmHg, s= 20,97; 75 W= 200,5 mmHg, s= 22,13; 100 W= 211,85 mmHg, s= 23,13). Die gesteigerte Sympathikusaktivität bewirkt eine Herzfrequenzsteigerung mit Erhöhung des Herzzeitvolumens (HZV), eine Vasokonstriktion der nicht arbeitenden und eine Vasodilatation der arbeitenden Muskeln (37,125). Gosse konnte in einer Untersuchung belegen, daß die Höhe der Systole bei unkomplizierter arterieller Hypertonie den signifikant höchsten prädiktiven Wert für kardiovaskuläre Ereignisse aufweist (35).

Der Anstieg des Mitteldrucks unter Belastung (50-100 Watt) zeigt dagegen keine Korrelation zu steigendem RDI (50 W: $r=-0,12$, $p=0,19$; 75 W: $r=-0,14$, $p=0,13$; 100 W: $r=-0,18$, $p=0,06$). Auch hier läßt sich ähnlich der diastolischen Ergebnisse nur vermuten, daß die OSA keinen entsprechenden Einfluß auf den Anstieg des Mitteldrucks zeigt (Abb. 9,10,11). Insgesamt steigt der Mitteldruck aber kontinuierlich an (Abb.6). Bei physischer Belastung wird der Sollwert des Körpers nach oben verstellt. Da die Zunahme des Herzminutenvolumens größer ist als die Abnahme des peripheren Widerstands, resultiert daraus ein Anstieg des Mitteldrucks (mit.R= 101,1 mmHg; 50 W= 118,4 mmHg, $s=13,34$; 75 W= 123,4 mmHg, $s=13,28$; 100 W= 128,6 mmHg, $s=13,85$) (125). Lund-Johansen et al. stellte bei Hypertonikern eine abweichende Reaktion des totalen Widerstands im Vergleich zu Normotonikern fest (74). Die metabolisch bzw. endothelvermittelte Vasodilatation erscheint während Ergometrie eingeschränkt, so daß bei Zunahme des Herzminutenvolumens kein adäquater Abfall des peripheren Widerstands registriert werden kann.

Neben dem systolischen Druckanstieg zeigt auch der Herzfrequenzanstieg unter Belastung einen signifikant negativen Zusammenhang zum Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe (50 W: $r=-0,34$, $p=0,0002$; 75 W. $r=-0,4$, $p<0,0001$; 100 W: $r=-0,42$, $p<0,0001$). Mit zunehmendem RDI erkennt man deutlich eine Einschränkung der Herzfrequenz (Abb. 14,15,16). Über mögliche Ursachen lassen sich nur Vermutungen anstellen. Zum einen könnte durch das Krankheitsbild der ausgeprägten OSA und deren Folgen auf das kardiovaskuläre System die autonome Funktionskontrolle der Baroreflexoren aufgehoben sein, so daß baroreflexvermittelte Reaktionen nicht mehr zur Kompensation in Belastungssituationen beitragen können. Zum anderen wäre es möglich, daß der fehlende Herzfrequenzanstieg bei steigendem RDI schon ein Zeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz darstellt. Gesteigerte Druckarbeit bei erhöhtem totalen peripheren Widerstand als Folge eines erhöhten Sympathotonus (37) und das Mißverhältnis zwischen gesteigertem Sauerstoffbedarf und verminderter Oxygenierung in der Nacht (76) sind mögliche Auslösemechanismen für eine spätere Herzinsuffizienz. Ein weiterer Grund könnte die schon ohnehin erhöhte Ruheherzfrequenz bei Patienten mit

Schlafapnoe sein. Denkbar wäre auch ein eingeschränktes Ansprechen der β_1 -Rezeptoren am Herzen durch die schon in der Nacht erhöhten Katecholaminspiegel bei Schlafapnoepatienten.

Die Herzfrequenz, nicht in Bezug zum RDI gesetzt (Abb.6), steigt mit Zunahme der Belastungsstufen stetig an (HF bei R= 76,8 min^{-1} ; 50 W= 99,6 min^{-1} , s= 9,14; 75 W= 107 min^{-1} , s= 9,54; 100 W= 113,2 min^{-1} , s= 10,12). Grund dafür ist eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems mit Steigerung der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens.

Die Untersuchung zeigt, daß die OSA in dieser Patientengruppe stärker auf die Frequenzregulation als auf den Blutdruck wirkt. Es zeigt sich eine erhöhte Ruheherzfrequenz und eine eingeschränkte Reaktivität unter physischer Belastung. Der Ruheblutdruck wird durch die OSA dagegen nicht beeinflusst. Unter körperlicher Belastung ist ein signifikant negativer Zusammenhang allein des systolischen Blutdrucks zur Ausprägung der OSA zu beobachten.

4.3. Interindividuelle Blutdruck- und Herzfrequenzreaktionen

Aufgrund eines großen Patientenkollektivs ergeben sich bei den Meßdaten der hämodynamischen Parameter interindividuell unterschiedliche Reaktionen. Ein sehr niedriger Ruhemitteldruck ist dadurch zu erklären, daß das Einschlusskriterium in die Studie der indirekt gemessene Praxisblutdruck war und die invasiv gemessenen Werte zum Teil unterhalb der heute gültigen Grenzwerte für die arterielle Hypertonie liegen (Pat. 21,80). Einige Patienten weisen bei psychometrischer Belastung besonders geringe bzw. besonders hohe Anstiege des Mitteldrucks und der Herzfrequenz auf (Pat.15,26,33,51,73,74,87,110,112). Diese Spannbreite der Reaktionen läßt darauf schließen, daß unter psychometrischer Belastung eine große interindividuelle Variabilität herrscht. Des weiteren kann ein erhöhter Ruhewert durch Nervosität während der Ruhemessung ausschlaggebend für einen sehr geringen Anstieg bei Belastung sein. Unter fahrradergometrischer Belastung zeigen sich ebenfalls sehr hohe oder auch nur geringe Anstiege (Mitteldruck,

HF) im Vergleich zum Ruheausgangswert (Pat.4,6,11,58,74,86,93,105,109). Die individuelle Reaktivität auf standardisierte Belastung spiegelt sich auch hier wieder. Es gibt Patienten, die mehr oder weniger stark auf die Belastung reagieren. Einflußnehmende Variablen wie Alter, BMI und körperliches Training können für diese Unterschiede in den Reaktionen verantwortlich sein. Bei den nur geringen Anstiegen konnte ein erhöhter Ruheausgangswert festgestellt werden, dessen Ursache in einer Anspannung während der Ruhephase vermutet wird. Diese interindividuell unterschiedlichen hämodynamischen Reaktionen trotz standardisierter Belastungssituation sind in anderen Untersuchungen beschrieben (3,5).

5. Ausblick

Ziel dieser Studie war es herauszufinden, inwiefern das Blutdruck- und Herzfrequenzverhalten unter Ruhe/Belastung am Tage mit dem Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe zusammenhängt. Die Ergebnisse zeigen, daß die Höhe des RDI nur in einigen Fällen (besonders die Herzfrequenz unter Ruhe und die Herzfrequenz und Systole unter Fahrradergometriebelastung) entscheidenden Einfluß auf die Reaktivität hat, am Gesamtkollektiv jedoch keinen signifikanten Zusammenhang zeigt. Widersprüchlich wird in der Literatur die Frage diskutiert, ob die OSA oder eher ein anderer Faktor wie Adipositas, Alkoholkonsum oder Alter für einen Anstieg der kardiovaskulären Mortalität bei arterieller Hypertonie ursächlich ist (121). Aufgrund dieser Tatsache muß das Ziel nachfolgender Untersuchungen sein, andere oder vielleicht zusätzliche Faktoren zu finden, die die Reaktionen hämodynamischer Parameter erklären könnten (BMI, Alter, Gewicht, Länge der Hypopnoen, Apnoen und Arousal, Katecholaminspiegel).

Des weiteren müßten die langfristigen Folgen der erhöhten Ruheherzfrequenz bei stark ausgeprägter OSA beobachtet werden. Von Interesse wäre zudem eine Untersuchung der morphologischen Herzstruktur bei Patienten mit gleichem RDI und sehr unterschiedlicher Herzfrequenz.

6. Zusammenfassung

Eine der häufigsten Krankheiten in unserer Gesellschaft stellt die arterielle Hypertonie dar. Sie übt einen pathogenen Einfluß auf das kardiovaskuläre System aus. Besonders Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe haben ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle und Myokardinfarkte. Bei bis zu 80% der Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen ist eine arterielle Hypertonie am Tage zu beobachten. Im Schlaf erhöhte Sympathikusaktivitäten, Einschränkung der Baroreflexe, verminderte NO-vermittelte Vasodilatation und Hypoxien führen zu einer pathologischen Kreislaufregulation in der Nacht. Zur Untersuchung weiterer Zusammenhänge wurden Patienten mit OSA und arterieller Hypertonie Ruhe- und Belastungssituationen ausgesetzt, um die kardiovaskuläre Reaktivität zu registrieren. Ziel dieser Untersuchung (post-hoc Analyse) war die Klärung der Frage, ob die nächtlichen pathophysiologischen Veränderungen bei OSA-Patienten mit arterieller Hypertonie sich auf den Blutdruck und die Herzfrequenz unter Ruhebedingungen und standardisierter Belastung am Tage auswirken. Dazu wurden 115 Patienten in der Nacht polysomnographisch untersucht, um das Ausmaß der OSA anhand des RDI darzustellen. Durch die invasive arterielle Blutdruckmessung wurden kontinuierliche Blutdruckwerte am Tag während Ruhe sowie unter psychometrischer und fahrradergometrischer Belastung ermittelt. In Ruhe wurde ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Höhe der Herzfrequenz und dem ansteigenden RDI festgestellt ($r= 0,3$, $p= 0,001$). Der Psychometrietest beinhaltete 5 verschiedene Testformen, die unter Ruhebedingungen eine psychische Belastung hervorriefen. Hier war ein Anstieg des arteriellen Mitteldrucks von 101,11 mmHg ($s= 12,13$) auf 122,02 mmHg ($s= 14,22$) erkennbar. Zusammenhänge zwischen der RDI-Ausprägung und den Blutdruck- und Herzfrequenzveränderungen ließen sich statistisch nicht sichern (Mitteldruck: $r= -0,14$, $p= 0,14$; HF: $r= 0,002$, $p= 0,99$). Bei der im Liegen auszuführenden Fahrradergometrie wurden die Patienten je zweiminütigen Intervallen über 25, 50, 75 und 100 Watt ausgesetzt. Die Reaktionen der ergometrischen Belastung zeigten beim Anstieg der

Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks einen signifikant negativen Zusammenhang mit dem Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe. Mit steigendem RDI vermindert sich somit die Reaktivität von systolischem Blutdruck und der Herzfrequenz (**Systole**: Korrelation (s.o.) zum RDI bei 100 W: $r = -0,29$, $p = 0,002$; Systole in Ruhe = $147,3 \pm 16,6$ mmHg; 100 W = $211,9 \pm 23,1$ mmHg; **HF**: Korrelation (s.o.) zum RDI bei 100 W: $r = -0,42$, $p < 0,0001$; HF in Ruhe = $76,8 \pm 9,9$ min⁻¹; 100 W = $113,2 \pm 10,1$ min⁻¹).

Dieses Ergebnis ist interpretierbar durch eine gesteigerte sympathische Aktivität, wie sie bei OSA-Patienten bekannt ist. Darüber ist die konsekutiv erhöhte Ruheherzfrequenz erklärt. Der Ruheblutdruck wird jedoch nicht beeinflusst. Ein weiterer physiologischer Stimulus des Sympathikus mittels einer körperlichen Belastung führt bei ansteigender OSA-Aktivität zu einer verminderten Herzfrequenz und Blutdruckantwort. Dies deutet auf eine Downregulation der sympathischen Innervation hin. Fraglich bleibt, ob dieser Befund die erhöhte kardiovaskulär bedingte Mortalität der Patienten erklärt.

7. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen (Abb.)

Abb. 1 (S. 3): Muskelkontraktionsformen bei körperlicher Arbeit

Abb. 2 (S. 5): Hypnogramm

Abb. 3 (S. 14): Obstruktive Apnoen im NREM-Schlaf

Abb. 4 (S. 28): Blutdruckprofil bei Fahrradergometrie

Abb. 5 (S. 40): Blutdruck-/HF-Mittelwerte bei Psychometrie

Abb. 6 (S. 41): Blutdruck-/HF-Mittelwerte bei Fahrradergometrie

Abb. 7 (S. 42): Mitteldruck während Ruhe in Abhängigkeit vom RDI

Abb. 8 (S. 43): Veränderung des Mitteldrucks unter psychometrischer Belastung in Abhängigkeit vom RDI

Abb. 9 (S. 44): Veränderung des Mitteldrucks bei 50 Watt Fahrrad-ergometrie in Abhängigkeit vom RDI

Abb. 10 (S. 45): Veränderung des Mitteldrucks bei 75 Watt Fahrrad-ergometrie in Abhängigkeit vom RDI

Abb. 11 (S. 46): Veränderung des Mitteldrucks bei 100 Watt Fahrrad-ergometrie in Abhängigkeit vom RDI

Abb. 12 (S. 47): Ruheherzfrequenz in Abhängigkeit vom RDI

Abb. 13 (S. 48): Herzfrequenzveränderung unter psychometrischer Belastung in Abhängigkeit vom RDI

Abb. 14 (S. 49): Herzfrequenzveränderung bei 50 Watt Fahrradergometrie in Abhängigkeit vom RDI

Abb. 15 (S. 50): Herzfrequenzveränderung bei 75 Watt Fahrradergometrie in Abhängigkeit vom RDI

Abb. 16 (S. 51): Herzfrequenzveränderung bei 100 Watt Fahrrad-ergometrie in Abhängigkeit vom RDI

Tabellen (Tab.)

Tab. 1 (S. 32): Anthropometrie

Tab. 2 (S. 33): Ambulant gemessene Blutdruck- und Herzfrequenzwerte

Tab. 3 (S. 34): Atmungsbefunde und Blutgaswerte

Tab. 4 (S. 35): Schlafparameter

Tab. 5 (S. 36): Blutdruck-/HF-Mittelwerte bei Ruhe, Psychometrie und
Fahrradergometrie

Tab. 6a (S. 37): Korrelationskoeffizient und Signifikanzwerte des diasto-
lischen Blutdrucks bei Ruhe, Psychometrie und Ergometrie

Tab. 6b (S. 38): Korrelationskoeffizient und Signifikanzwerte des Mittel-
drucks bei Ruhe, Psychometrie und Ergometrie

Tab. 6c (S. 38): Korrelationskoeffizient und Signifikanzwerte des systo-
lischen Blutdrucks bei Ruhe, Psychometrie und Ergometrie

Tab. 6d (S. 39): Korrelationskoeffizient und Signifikanzwerte der Herz-
frequenz bei Ruhe, Psychometrie und Ergometrie

8. Literaturverzeichnis

1. **Abeles** D.: KVT- Der Konzentrations-Verlaufs-Test. Verlag für Psychologie, Hogrefe C. J. (1954); Zürich.
2. **Anlauf** M., Baumgart P., Krönig B., Meyer Sabellek W., Middeke M., Schrader J.: Statement zur 24-Stunden-Blutdruckmessung. Z. Kardiol. (1991); 80 (Suppl. I): 53-55.
3. **Anshelewitsch** J. V.: Blutdruckverhalten normotensiver und hypertensiver Personen während Ergometrie. In: Franz I.-W. (Hrsg.): Belastungsblutdruck bei Hochdruckkranken. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1993).
4. **Aserinsky** E., Kleitmann N.: Regularly occurring periods of eye mobility and concomitant phenomena during sleep. Science (1953); 118: 273-274.
5. **Baumgart** P., Reinbach R., Akbulut T., et al.: Sprechstundenblutdruck, Heimblutdruck, Ergometerblutdruck und 24-Stunden-Blutdruck. Dtsch. Med. Wochenschr. (1990); 68: 723-727.
6. **Bäumler** G.: Farbe-Wort-Interferenztest nach Stroop-FWIT. Verlag für Psychologie, Hogrefe C. J. (1985); Göttingen, Toronto, Zürich.
7. **Baust** W., Bohnert B.: The regulation of heart rate during sleep. Exp. Brain. Res. (1969); 7: 169-180.
8. **Beltz** G. G., Kirch W., Kleinbloesem: Angiotensin-converting enzyme inhibitors; relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics. Clin. Pharmacokinet. (1988); 15: 295-318.
9. **Brickenkamp** R.: Test d2, Aufmerksamkeits-Belastungs-Test: Verlag für Psychologie, Hogrefe C. J. (1985); . Göttingen, Toronto, Zürich.
10. **Brooks** H., Carroll J. H.: A clinical study of the effects of sleep and rest on blood-pressure. Arch. Intern. Med. (1912); 97-102.
11. **Carlson** J., Hedner J. A., Elam M., Ejnell H., Sellgren J., Wallin B. G.: Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. Chest (1993); 103: 1763-1768.
12. **Carlson** J., Hedner J., Ejnell H, Peterson L-E: High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. Am J Respir Crit Care Med (1994); 150: 72-77.

- 13.Cassel** W,Ploch T.: Schlafbezogene Atmungsstörungen: Unfallgefahr als psychosozialer Risikofaktor. In: Hecht K., Engfer A., Peter J. H., Poppei M. eds.: Schlaf, Gesundheit, Leistungsfähigkeit. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York: (1993); 233-242.
- 14.Cinca** J., Moya A., Bardaji A.: Circadian variation in the electrical properties of the human heart assessed by sequential bedside electrophysiologic testing. *Am. Heart J.*; 112: 315-321.
- 15.Classen** M., Diehl V., Kochsiek K. (Hrsg.): Innere Medizin. Urban & Schwarzenberg-Verlag, 3. Aufl. (1994); 1186-1192.
- 16.Coccagna** G., Lugaresi E., Cirignotta F.: Sleep apnea syndrome and systemic hypertension. In: Sleep disorders and Respiration. Duron B., Levi-Valensi P. (Eds.). Colloque INSERM/John Libbey Eurotext LTD (1988); 168: 155-169.
- 17.Coccagna** G., Mantovani M., Brignani E., Manzini A., Lugaresi E.: Arterial pressure changes during spontaneous sleep in man. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* (1971); 31: 277-281.
- 18.Coccagna** G., Mantovani M., Brignani E., Parchi C., Lugaresi E.: Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull. Physiopathol. Respir.* (1972); 8: 1159-1172.
- 19.Davies** R. J. O., Crosby J., Vardi-Visy K., Clarke M., Stradling J. R.: Non-invasive beat to beat arterial blood pressure during non-REM sleep in obstructive sleep apnoea and snoring. *Thorax* (1994); 49: 335-339.
- 20.Davies** R. J. O., Vardi-Visy K., Clarke M., Stradling J. R.: Identification of sleep disruption and sleep disordered breathing from the systolic blood pressure profile. *Thorax* (1993); 48: 1242-1247.
- 21.Deutsche Liga zur Bekämpfung des Blutdrucks e.V.:** Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung in der Praxis und zur Behandlung hypertensiver Notfälle. (10/1992); Heidelberg.
- 22.Deutsche Liga zur Bekämpfung des Blutdrucks e.V.:** Programmbroschüre der 4. Nationalen Blutdruckkonferenz in Berlin (8./9.5.1992); Einleitung S. 2.

- 23.Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.V.:** Empfehlungen zur Blutdruckmessung. (1989); Heidelberg.
- 24.Douglas N.J.:** Control of ventilation during sleep. In: Principles and practice of sleep medicine. M. Kryger, T. Roth, W. C. Dement (Eds.). W. Saunders (1989); Philadelphia; 249-256.
- 25.Douthail A., Holzgraefe M., Schrader J., Schoel G., Kramer H., Haupt A., Felgenbauer K., Scheler F.:** Blutdruckregulation bei Patienten nach zerebralen Insulten. Nieren- und Hochdruckkrankheiten (1992); 21: 35.
- 26.Ehlenz K.:** Regulation of blood volume-implications for cardiovascular pathophysiology in sleep apnea. J. Sleep Res. (1995); 4 (suppl. 1): 30-33.
- 27.Ehlenz K., Herzog P., von Wichert P., Kaffarnik H., Peter J. H.:** Renal excretion of endothelin in obstructive sleep apnea syndrome. In: Gaultier C., Escourou P., Curzi-Dascalova, eds. Sleep and cardiorespiratory control. Colloque Inserm (1991); 217: 226 (Abstract).
- 28.Eliot R. S., Buell J. C., Dembroski T. M.:** Biobehavioral perspectives on coronary heart disease, hypertension, and sudden cardiac death. Acta. Med. Scand. (1982); 212 (suppl 660): 203-213.
- 29.Fletcher E. C., DeBehnke R. D., Lovoi M. S., Gorin A. B.:** Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. Annals of Internal. Med. 103, (1985); 190-195.
- 30.Fletcher E. C., Lesske J., Quian W., Millar C. C., Unger T.:** Repetitive episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. Hypertension (1992); 19: 555-561.
- 31.Franz I.-W.:** Die prognostische Bedeutung des Blutdruckes während der Ergometrie. Versicherungsmedizin 48 (1996); 6: 208-211.
- 32.Franz I.-W.:** Ergometrie zur Differenzierung zwischen normalem und erhöhtem Blutdruck. In: Franz I.-W. (Hrsg.): Belastungsblutdruck bei Bluthochdruckkranken. Springer-Verlag (1993); Berlin-Heidelberg-New York; S. 38.
- 33.Franz I.-W.:** Ergometrische Untersuchungen zur Diagnostik bei der arteriellen Hypertonie. In: Belastungsblutdruck bei Hochdruckkranken. Franz I.-W. (Ed.). Springer-Verlag (1981); 77-96.

- 34.Franz I.-W.:** Hypertonie und Herz. Springer-Verlag (1992); Berlin; 8.
- 35.Gosse P., Desrumeau G. C., Roudaut R., Broustet J. P., Dallochio M.:** Left ventricular mass in normotensive subjects. Importance of blood pressure response to activity. *Am. J. Hypertens.* (1989); 2: 78-80.
- 36.Grote L., Heitmann J., Köhler U., Penzel T., Peter J. H., von Wichert P.:** Assessment of the nocturnal blood pressure relative to sleep stages in patients with obstructive sleep apnea. *Z. Kardiologie* 85 (1996); 112-114.
- 37.Grote L., Radeck A., Krzyzanek E., Ploch T., Brandenburg U., Peter J. H.:** Nächtliche Hypertonie bei Schlafapnoe im NREM- und REM-Schlaf im Vergleich zu körperlicher Belastung am Tage. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten*, Jahrg. 24, Nr. 3 (1995): 104-106.
- 38.Grote L., Schneider H., Peter J. H.:** Nicht-mechanische internistische Therapie des Obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms (OSAS): Verhaltensberatung, antihypertensive Therapie und Theophyllin. In: *Schlaf-Atmung-Kreislauf*. J. H. Peter, T. Penzel, W. Cassel und P. von Wichert (Eds.). Springer-Verlag (1993); 209-223.
- 39.Grote L., Schneider H.:** Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen. Thieme-Verlag (1996);: 8-13,26-27.
- 40.Guidlines for Exercise Testing:** American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures. *Circulation* (1986); 3: 74-83.
- 41.Guilleminault C., Dement W. C.:** Sleep apnea syndromes and related sleep disorders. In: *Sleep disorders: Diagnosis and treatment*. Williams R., Karacan J. (Eds). Wiley (1978).
- 42.Guilleminault C., Robinson A.:** Sleep- Disordered Breathing and Hypertension: Past Lessons, Future Directions. In: *Sleep* (1997); 20 (9): 806-811.
- 43.He JH. Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T (1988):** Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 94; 9-14.
- 44.Hedner J., Carlson J., Ejnell H., Petterson L. E.:** Sleep Apnea, age and obesity: Independent risk factors for development of hypertension. *High*

- prevalence of hypertension in sleep apnea patients independently of obesity. *Am. Rev. Respir. Dis.* (1993); 147: 1018.
- 45.Hedner J., Darpo B., Ejnell H., Carlson J., Caidahl K.:** Reduction in sympathetic activity after long term CPAP treatment in sleep apnea- Cardiovascular implications. *Eur. Respir. J.* (1995); 8: 222-229.
- 46.Hedner J., Ejnell H., Sellgren J., Hedner T., Wallin G.:** Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J. Hypertens.* (1988); 6: 529-531.
- 47.Hedner J., Wilcox I., Laks L., Grunstein R., Sullivan C.:** A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis* (1992); 146:1240-1245.
- 48.Hertzmann P. A.:** Methods of blood pressure evaluation during exercise stress testing. In: Franz I.-W.: *Belastungsblutdruck bei Hochdruckkranken.* Springer-Verlag (1993); Berlin-Heidelberg-New York; S. 63.
- 49.Hla K., Young T., Bidwell T., Palta M., Skatrud J., Dempsey J.:** Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann. Intern. Med.* (1994); 120: 382-388.
- 50.Hochbahn W., Hallfeldt U., Brandenburg U.:** Die chirurgische Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe durch gesichtsskelettverlagernde Eingriffe unter Berücksichtigung zephalometrischer Parameter. *Pneumologie* (1993); 47 (Sonderheft 1): 194-200.
- 51.Hoffstein V., Chan C. K., Slutsky A. S.:** Sleep apnea and systemic hypertension: A causal association review. *Am. J. Med.* (1991); 91: 190-196.
- 52.Hoffstein V., Mateika S., Rubinstein I., et al.:** Determinants of blood pressure in snorers. *Lancet* (1988); 1: 992-994.
- 53.Holtz H., Aßmann I., Dölitzscher G., Dück K. D. et al.:** Indikationsgerechte Belastungsuntersuchungen für die internistisch-kardiologische Praxis. *Z. f. ärztl. Fortbildung* (1987); 81:533-536.
- 54.Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. (Hrsg.):** Essentielle Hypertonie. In: *Innere Medizin in Praxis und Klinik.* Thieme-Verlag (1992).

- 55.ICDS-International Classification of Sleep Disorders:** Diagnostic and Coding Manual. American Sleep Disorders Association. Allen Press (1990); Kansas.
- 56.Jason M.,** Devereux R. B., Borer J. S. et al.: 24-h arterial blood pressure measurement: Improved prediction of left ventricular dysfunction in essential hypertension. *Am. J. Cardiol.* (1983); 1: 599.
- 57.Kales A.,** Cadieux R., Shaw L., Vela-Bueno A., Bixter E. et al.: Sleep apnea in a hypertensive population. *Lancet II* (1984); 1005-1008.
- 58.Kales A.,** Bixler E. O., Cadieux R. J., Schneck D. W., Shaw L. C., Locke T. W., Vela-Bueno A., Soldatos C. R.: Sleep apnea in a hypertensive population. *Lancet* (1984); 3: 1005-1008.
- 59.Kiselak J.,** Clark M., Pera V. et al.: The association between hypertension and sleep apnea in obese patients. *Chest* (1993); 104: 774-780.
- 60.Klinge R.:** Das Elektrokardiogramm, Thieme-Verlag, 6. Aufl. (1992); 300-306.
- 61.Koskenvuo M.,** Kaprio J., Parinen M., Langinvainio H., Sarna S., Heikkilä K.: Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet I* (1985); 143-146.
- 62.Koskenvuo M.,** Kaprio J., Telakivi T., Partinen M., Keikkilä K., Sarna S.: Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men. *Br. Med. J.* (1987); 294: 16-19.
- 63.Krieger J.,** Sforza E., Apprill M., Lampert E., Weitzenblum E., Ratomaharo J.: Pulmonary hypertension, hypoxemia and hypercapnia in obstructive sleep apnea patients. *Chest* (1989); 96: 729-737.
- 64.Krönig B.:** Nächtliche Hypertonie: Epidemiologie, kardiovaskuläres Risiko. In: *Schlaf-Atmung-Kreislauf*. Herausgeber Peter J. H., Penzel T., Cassel W., von Wichert P., Springer-Verlag (1993); 30-42.
- 65.Krönig B.:** History of telemetric automatic long-term blood pressure recording. In: *Blood Pressure Measurements*. Meyer-Sabellek, Anlauf, Gotzen, Steinfeld (Eds.). Steinkopf-Verlag (1990); 95-110.

- 66.Lavie P.**, Ben-Yosef R., Rubin A.: Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am. Heart J.* (1984); 108: 373-376.
- 67.Lavie P.**, Herer P., Hoffstein V.: Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* (2000); 320: 479-482.
- 68.Lavie P.**, Yoffe N., Berger J., Peled R.: The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* (1993); 103: 717-721.
- 69.Lea S.**, Ali N. J., Goldman M., Loh L., Fleetham J., Stradling J. R.: Systolic blood pressure swings reflect inspiratory effort during simulated obstructive sleep apnea. In: *Sleep* (1990). J. Horne (Ed.). Pontenagel Press (1990); 178-181.
- 70.Lee S.**: Depression in sleep apnea: a different view. *J. Clin. Psychiatry* (1990); 51: 309-310.
- 71.Leibel B.**, Kobrin I., Ben-Ishay D.: Exercise testing in assessment of hypertension. *Brit. Med. J.* 285 (1982); 1535.
- 72.Leuenberger U. A.**, Jakob E. M., Sweer L. W., Zwillich C. W., Sinoway L. I. (1992): Hypoxemia and surges of sympathetic activity mediate blood pressure oscillations in obstructive sleep apnea. *Circulation* 86 (1992); (suppl. 1-637).
- 73.Littler W. A.**, Honour A. J., Carter R. D., Sleight P.: Sleep and blood pressure. *Brit. Med. J.* (1975); 346-348.
- 74.Lund-Johansen P.**: Hemodynamics in essential hypertension. *Acta. Med. Scand.* 1 (1967); (suppl. 482).
- 75.MacWilliam J. A.**: Blood pressure and heart action in sleep and dreams. *The British Medical Journal* (1923); Dec.: 1196-1200.
- 76.Malone S.**, Liu P. P., Holloway R., Rutherford R., Xie A., Bradley T. D.: Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous airway pressure. *Lancet* 338 (1991); 1480-1484.
- 77.Mancia G.**, Parati G., Pomidossi G., Di Rienzo M.: Validity and usefulness of non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J. Hypertension* 3 (1985); (suppl. 2); 5-11.

- 78.Mancia G.:** Methods of assessing blood pressure values in human. Hypertension (1983); (5 supp. III); 5-13.
- 79.Mayer J., Weichler U., Becker H., Penzel T., Peter J. H., von Wichert P.:** Sleep apnea induces changes in blood pressure and heart rate. In: Sleep (1988); J. Horne (Eds.). G. Fischer-Verlag (1989); 270-272.
- 80.McGee D., Gordon T.:** The results of the Framingham study applied to four other US-based epidemiologic studies of cardiovascular disease. In: The Framingham Study: An epidemiological investigation of cardiovascular disease. US Dept. of Health, Education, and Welfare. (1976); Section 31.
- 81.Mendlesohn W. B.:** The relationship of sleepness and blood pressure to respiratory variables in obstructive sleep apnea. Chest (1995); 108: 966-972.
- 82.Meyer-Sabellek W., Schulte K. L., Gotzen R.:**Technical possibilities and limits of indirekt 24-h blood pressure devices. J. Hypertension 7 (1989); (suppl. 3); 21-24.
- 83.Millar-Craig M. W., Bishop C. N., Raftery E. B.:** Circadian variation of blood pressure. Lancet (1978); 795-797.
- 84.Millman R. P., Fogel B. S., McNamara M. E., Carlisle C. C.:** Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea: a review. J. Clin. Psychiatry (1989); 50:348-351.
- 85.Millman R., Redline S., Carlisle C. C., et al.:** Daytime hypertension in obstructive sleep apnea prevalence and contributing risk factors. Chest (1991); 99: 861-866.
- 86.Mundal R., Kjeldsen S. E., Sandvik L., Erikssen G., Thanlow E., Erikssen J.:** Exercise blood pressure predicts cardiovascular mortality in middle-aged men. Hypertension 24 (1994); 56.
- 87.O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K.:** Dippers and non-dippers. Lancet (1988); II: 397.
- 88.Oswald W., Roth E.:** Der Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT). Verlag für Psychologie, Hogrefe C. J. (1978); Göttingen, Toronto, Zürich.
- 89.Pankow W., Nabe B., Lies A., Becker H., Kohler U., Kohl FV., Lohmann FW.:** Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. Chest (1997); 112 (5): 1253-1258.

- 90.Parish** J. M., Shepard J. W.: Cardiovascular effects of sleep disorders. *Chest* (1990); 97: 1220-1226.
- 91.Partinen** M., Jamieson A., Guilleminault C.: Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Chest* (1988); 94: 1200-1204.
- 92.Partinen** M., Palomäki H.: Snoring and cerebral infarction. *Lancet II* (1985); 1325-1326.
- 93.Penzel** T., Marx U., Mayer J., Peter J. H., von Wichert P.: Langzeitregistrierung des arteriellen Blutdruckes im Schlaf mit nicht-invasiven Methoden. *Pneumonologie* (1993); 47: 147-150.
- 94.Peppard** PE., Young T., Palta M., Skatrud J.: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New England Journal Of Medicine* (2000); 342: 1378-1384.
- 95.Peter** J. H., Faust M., Ploch T.: Symptoms and findings in 489 outpatients with suspected sleep apnea. In: *Sleep and Health Risk*. Peter J. H., Penzel T. Podszus P., von Wichert P. (Eds.), Springer Verlag (1991); 101-107.
- 96.Peter** J. H., Grote L., Fus E., Ploch T., Stammnitz A.: REM-sleep hypertension in obstructive sleep apnea. *Eur. J. Med. Res.* 1 (1995); 132-136.
- 97.Peter** J. H., Grote L., Uffelmann K., Penzel T., Cassel W., Uffelmann F., Bocker D.: Schnarchen, Schlafapnoe und Bluthochdruck in der Allgemeinpraxis. In: *Schlaf-Atmung-Kreislauf*. Hrsg. J. H. Peter, T. Penzel, W. Cassel und P. von Wichert. Springer-Verlag (1993); Heidelberg, New York, Berlin; 43-58.
- 98.Peter** J. H.: Sleep and cardiovascular diseases. In: *Obstructive sleep apnea syndrome: Clinical research and treatment*. Guilleminault C., Partinen M. (Eds.) (1990); 81-98.
- 99.Peter** J. H.: Störungen der Atmungsregulation. In: *Hornbostel H., Kaufmann W., Siegenthaler W. (Hrsg.): Innere Medizin in Praxis und Klinik*. 4. Aufl., Thieme-Verlag (1992); Stuttgart; 263-280.
- 100.Pickering** T. G.: Blood pressure during normal daily activities, sleep and exercise. *JAMA* (1982); 247:992-996.

- 101.Podszus T.**, Feddersen O., Peter J. H., von Wichert P.: Cardiovascular risk in sleep-related breathing disorders. *Sleep and Cardiovascular Control*. Ed. Gaultier, Escourou; Curzi-Dascalova. Colloque INSERM (1991); Vol. 217: 177-186.
- 102.Pohl U.**, Busse R.: Hypoxia stimulates release of endothelium-derived relaxant factor. *Am. J. Physiol.* (1989); 256: H1595-1601.
- 103.Raftery E. B.**: The direct intra-arterial method for ambulatory blood pressure recording: Present status and future application. In: Meyer-Sabellek, Anlauf, Gotzen, Steinfeld (Eds.). *Blood Pressure Measurements*. Steinkopf-Verlag (1990); Darmstadt; 111-120.
- 104.Raschke F.**, Klöppel H. B., Breithaupt H., Hildebrandt G.: The phase coupling between heart beat and onset of respiration during night sleep. In: Popoviciu L., Asgian B., Badiu G. (eds.): *Sleep 78* (1980); Karger, Basel, München, Paris; pp 391-395.
- 105.Rauscher H.**, Popp W., Zwick H.: Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea. *Chest* (1992); 102: 367-371.
- 106.Rechtschaffen A.**, Kales A.: A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Public Health service 204 (1968); U.S. Government Printing Office; Washington DC.
- 107.Richardson D. W.**, Honour A. J., Fenton G. W., Stott F. H., Pickering G. W.: Variation in arterial pressure throughout the day and night. *Clin. Science* (1964); 445-460.
- 108.Rost R.**, Hollmann W.: *Belastungsuntersuchungen in der Praxis*. Thieme-Verlag (1982).
- 109.Roth T.**, Hartse K. M., Zorick F., Conway W.: Multiple naps and the evaluation of daytime sleepiness in patients with sleep apnea. *Sleep* (1980); Vol 3., No 3/4: 425-438.
- 110.Sanders M. H.**, Moore S. E., Eveslage J.: CPAP via nasal mask: A treatment for occlusive sleep apnea. *Chest* 83 (1983); 144-145.

- 111.Scharf S.**, Brown R., Tow D. et al.: Cardiac effects of increased lung volume and decreased pleural pressure in men. *Journal Appl. Physiol.* (1987); 47: 257-262.
- 112.Schmidt R. F.**, Thews G.: *Physiologie des Menschen*, Springer-Verlag, 24. Aufl. (1990); 685-692.
- 113.Schneider H.**, Hoch B., Penzel T., Peter J. H.: Kardiorespiratorische Polysomnographie am Patientenbett. Stürtz-Verlag (1993); S. 28-29, 40-44.
- 114.Schulte W.**, von Eiff A. W.: The importance of cardiovascular reactivity to different types of stress for the development of hypertension. In: Steptoe A., Ruddel H., Neus H., eds. *Clinical and methodological issues in cardiovascular psychophysiology*. Springer-Verlag (1985); Berlin; 53-65.
- 115.Shepard J. W. Jr.**: Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med. Clin. North. Am.* (1985); 69: 1243-1263.
- 116.Shepard J. W.**: Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin. Chest Med.* (1992); 13: 437-458.
- 117.Siegenthaler W.**, Kaufmann W., Hornbostel H., Waller H. D.: *Lehrbuch der Inneren Medizin*. Thieme-Verlag (1992); 131-145.
- 118.Siegenthaler W.**: *Klinische Pathophysiologie*. Thieme-Verlag, 6. Aufl. (1987).
- 119.Silbernagel S.**, Despopoulos A.: *Taschenatlas der Physiologie*. Thieme-Verlag, 4. Aufl. (1991); 48,154-178.
- 120.Silva AP.**, Moreira C., Bicho M., Paiva T., Clara JG.: Nocturnal sleep quality and circadian blood pressure variation. *Rev. Port Cardiol.* (2000); 19 (10):991-1005.
- 121.Silverberg D. S.**, Oksenberg A.: Essential Hypertension and Abnormal Upper Airway Resistance During Sleep. In: *Sleep* (1997); 20 (9): 794-806.
- 122.Sime W. E.**, Buell J. C., Eliot R. S.: Cardiovascular responses to emotional stress (quiz interview) in post-myocardial infarction patients and matching control subjects. *J. Human Stress* (1980); 3: 39-46.

- 123.Snyder** F., Hobson J. A., Morrison D. F., Goldfrank F.: Changes in respiration, heart rate and systolic blood pressure in human sleep. *J. Appl. Physiol.* 19 (1964); 417-422.
- 124.Somers** V. K., Mark A. L., Abboud F. M.: Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension* (1988); 11: 608-612.
- 125.Stegemann** J.: *Leistungsphysiologie*, Thieme-Verlag, 4. Aufl. (1991); 9-11,142.
- 126.Stepto**e A., Ross A.: Psychophysiological reactivity and the prediction of cardiovascular disorders. *J. Psychosomatic Res.* (1981); 25: 23-31.
- 127.Stradling** J., Davies R. J. O.: Sleep Apnea and Hypertension - What a Mess!. In: *Sleep* (1997); 20 (9): 789-793.
- 128.Sullivan** C. E.: Breathing in Sleep. In: Orem J., Barnes C. D. (Eds.): *Physiology in Sleep. Research Topics in Physiology*. Academic Press (1980); New York; Vol. 3: 214-272.
- 129.Test 3000**, Determinationsgerät, Kurzanleitung Version 2.05 (08.05.1990) © ZAK GmbH, 8346 Simbach a. Inn.
- 130.The 1988 report of the Joint National Committee** on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch. Intern. Med.* (1988); 148: 1023-1038.
- 131.Timothy** V. Coy, MA; Joel E. Dimsdale, MD; Sonia Ancoli-Israel, PhD; and Jack L. Clausen, MD: The Role of Sleep-Disordered Breathing in Essential Hypertension. *Chest*/109/4/April (1996); 890-895.
- 132.Turjanmaa** V., Kalli S., Majahalme S., et al.: Diurnal blood pressure profiles and variability in normotensive ambulant subjects. *Clin. Physiol.* (1987); 7: 389-401.
- 133.Värri** A., Penzel T., Peter J. H.: Interactive computer programm for the analysis of cardiovascular polysomnographic recordings. *Pneumologie* (1994); 49: 108-112.
- 134.Verdecchia** P., Schillaci G., Guerrieri M., Gatteschi C., Benemio G., Boldrini F., Porcellati C.: Circadian blood pressure changes and left

ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* (1990); 81: 528-536.

- 135.Waller** P. C., Bothal R. S.: Is snoring a cause of vascular disease? An epidemiological review. *Lancet* (1989); 1: 143-146.
- 136.Watson** R. D., Stallard T. J., Flinn R. M., Littler W. A.: Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensive man. *Hypertension* (1980); 2: 333-341.
- 137.Wesseling** K. H., Penaz J.: Non-invasive continuous blood pressure waveform measurement by the method of Penaz. *Scripta medica* (1984); 59: 203-205.
- 138.WHO Expert Committee:** Arterial Hypertension. Technical Report Series. World Health Organisation (1978); Geneva.
- 139.Wright** J., Johns R., Watt I., Melville A., Sheldon T.: Health effects of obstructive sleep apnea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. In: *BMJ* (1997); 314: 851-860.
- 140.Young** T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Bader S.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N. Engl. J. Med.* (1993); 328: 1230-1235.
- 141.Zerzawy** R.: Häodynamische Reaktionen unter verschiedenen Belastungsformen. In: *Kardiologie im Sport*. Rost R., Webering R. (Eds.). (1987); 27-41.

9. Abkürzungsverzeichnis

A. = Arterie

Abd. = Abdomen

ABDM = Ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung

AF = Atemfrequenz

AI = Apnoe-Index

AMV = Atemminutenvolumen

ANP = atriales natriuretisches Peptid

AZV = Atemzugvolumen

BGA = Blutgasanalyse

BiPAP = Bilevel Positiv Airway Pressure

BMI = Body-Mass-Index

bzw. = beziehungsweise

ca. = circa

cm = Zentimeter

CO₂ = Kohlendioxid

COPD = chronic obstructive pulmonary disease

D2 = D2-Test

DTG = Determinationsgeräte-Test

EEG = Elektroenzephalogramm

EKG = Elektrokardiogramm

EMG = Elektromyogramm

EOG = Elektroofokulogramm

et al. = et altera : und andere

FWIT = Farb-Wort-Interferenz-Test

ggf. = gegebenenfalls

H₂O = Wasser

HF = Herzfrequenz

HI = Hypopnoe-Index

HNO... = Hals-Nasen-Ohren...

Hz = Hertz

HZV = Herzzeitvolumen

Kg = Kilogramm

KVT = Konzentrations-Verlaufstest

l = Liter

m² = Quadratmeter

mg = Milligramm

min = Minute(n)

mm = Millimeter

mmHg = Millimeter pro Quecksilbersäule

mV = Millivolt

Mw = Mittelwert

N. = Nervus

NaCl = Kochsalz

nCPAP = Nasal Continuous Positiv Airway Pressure

nIPPV = Nasal Intermittent Positiv Airway Pressure

NREM = Non-Rapid-Eye-Movement

O₂ = Sauerstoff

o.g. = oben genannt

OSA = obstruktive Schlafapnoe

P = Psychometrie

p = Signifikanzniveau

p. a. = posterior anterior

P.art. = arterieller Blutdruck

Pat. = Patient

pCO₂ = CO₂-Partialdruck

pO₂ = O₂-Partialdruck

R = Ruhe

r = Korrelationskoeffizient

RDI = Respiratory-Disturbance-Index

REM = Rapid-Eye-Movement

Rn... = Ruhe nach ...

Rv... = Ruhe vor ...

s = Signifikanz

SaO₂ = Sauerstoffsättigung

SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen

sec = Sekunde(n)

s.o. = siehe oben

St. = Stadium

SV = Schlagvolumen

TST = Totale Schlafzeit

W = Watt

WHO = World Health Organisation

z. B. = zum Beispiel

ZNS = zentrales Nervensystem

ZVT = Zahlenverbindungstest

10. Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Arnold, Aumüller, Aurich, Bauer, Basler, Baum, Beato, Ehlenz, Engel, Eschenbach, Feuser, Ganz, Geus, Gotzen, Gressner, Griss, Habermehl, Happle, Hoffmann, Huffmann, Joseph, Kern, Klenk, Klose, Koolmann, Krieg, Kroll, Kummer, Lang, Lange, Lennartz, Maisch, Mannherz, Meyer-Breiting, Oertel, Penzel, Peter, Pfab, Podszus, Pohlen, Portig, Remschmidt, Riedmiller, Rothmund, Schachtschabel, Schäfer, Seifart, Schulz, Thomas, von Wichert.

11. Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. Dr. Jörg Hermann Peter für die Überlassung der vorliegenden Arbeit und für seine Unterstützung und Förderung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Ludger Grote für die intensive Betreuung während meiner Arbeit. Als Ansprechpartner hat er mir jederzeit mit Ratschlägen und konstruktiver Kritik zur Seite gestanden.

Des weiteren danke ich Herrn Dipl. Psych. Thomas Ploch für die statistischen Berechnungen und die fachliche Unterstützung und Betriebswirt Herrn Dirk Dugnus für wertvolle Beiträge zur Gestaltung meiner Dissertation.

Für die Anleitung und intensive Betreuung während meiner praktischen Arbeit danke ich Herrn Dr. Jörg Heitmann.

Ein herzlicher Dank für die tatkräftige Unterstützung gilt auch den Medizinisch Technischen Assistenten Frau Carola Rochus, Frau Wilma Althaus, Frau Agata Czempka und Frau Emmi Kryzcanek.

Ein besonderes Dankeschön gilt meinen Eltern Brigitte und Dirk Lympius, die mich nicht nur finanziell, sondern gerade auch bei nichtmedizinischen Problemen während meines Studiums und der Doktorarbeit unterstützt haben.

12. Lebenslauf

Name	Dirk Lympius
Geburtsdatum	07.02.1970
Geburtsort	Neheim-Hüsten (jetzt Arnsberg)
Staatsangehörigkeit	deutsch
Anschrift	Frankenstr. 42, 42653 Solingen
Schulbildung	1976-1977 Grundschule Bodelschwing, Arnsberg 1977-1980 Norbertusgrundschule, Arnsberg 1980-1989 Städt. Gymnasium Laurentianum, Arnsberg
Wehrdienst	1989-1990 Lipperland-Kaserne, Lippstadt
Studium	1991-1992 Diplomsportstudent an der Deutschen Sporthochschule Köln seit 1992 Medizinstudium an der Universität Marburg seit 1998 Medizinstudium an der Universität Köln Dezember 1999: 3.Staatsexamen seit Januar 2000 AiP im Städt. Klinikum Solingen in der Abteilung Neurochirurgie

13. Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Kardiovaskuläre Reaktivität bei Ruhe und Belastung am Tage im Vergleich zum Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe" im Medizinischen Zentrum für Innere Medizin, Abteilung Poliklinik, Schlafmedizinisches Labor, unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Dr. J. H. Peter mit Unterstützung durch Herrn Dr. L. Grote und Herrn Dipl. Psych. T. Ploch ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- und ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Teile dieser Dissertation sind veröffentlicht in:

1. **Grote, Ludger** u. Dirk Lympius, Hartmut Schneider, Thomas Gutheil, Michael Puruckherr, Jörg Hermann Peter: Arterielle Hypertonie und obstruktive Schlafapnoe: Kardiovaskuläre Reaktivität bei standardisierter Belastung. In: Nieren- und Hochdruckkrankheiten. -8;1996- S. 368-370.
2. **Grote, Ludger** u. Jörg Heitmann, Hartmut Schneider, Thomas Ploch, Jörg Hermann Peter: Cardiovascular reactivity in obstructive sleep apnea. In: Am. Respir. Crit. Care Med. -153/4; 1996.

Marburg, den 6.Juni.2001

Dirk Lympius