

Aus der Klinik für Innere Medizin
der Philipps-Universität Marburg
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. R. Arnold
Medizinische Klinik, SP Pneumologie
Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier

Nächtliche Bronchialobstruktionen und Schlaf
Ergebnisse von akustischer Langzeitregistrierung
und Polysomnographie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt

von

Christian Reinke
aus Bad Segeberg

Marburg 2005

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 23.06.2005,
gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. B. Maisch
Referent: Prof. Dr. U. Koehler
Correferent: PD Dr. A.-A. Dünne

für meine Eltern

1 Einleitung	1
1.1 Lungengeräusche	1
1.1.1 <i>Obstruktive Lungenerkrankungen</i>	1
1.1.2 <i>Untersuchung von Lungengeräuschen</i>	3
1.2 Schlaf	8
1.2.1 <i>Der normale Schlaf</i>	8
1.2.2 <i>Der gestörte Schlaf</i>	9
1.2.3 <i>Untersuchung des Schlafes</i>	10
1.3 Chronobiologie	12
1.4 Fragestellungen	14
2 Patienten und Methoden	17
2.1 Patienten	17
2.2 Methoden	18
2.2.1 <i>Das PulmoTrack©</i>	18
2.2.2 <i>Die Polysomnographie</i>	21
2.2.3 <i>Auswertung</i>	21
2.2.4 <i>Statistische Datenanalyse</i>	24
3 Ergebnisse	26
3.1 Deskriptive Datenanalyse	26
3.2 Statistische Datenanalyse	32
3.2.1 <i>Unterschiede bronchialer Obstruktionen in den einzelnen Schlafstadien</i>	32
3.2.2 <i>Auftreten von Arousal bei bronchialer Obstruktion</i>	33
3.2.3 <i>Abhängigkeit bronchialer Obstruktionen von der Schlafposition</i>	34
3.2.4 <i>Rhythmik bronchialer Obstruktionen</i>	35
3.2.5 <i>Vergleich der tracheal und thorakal gemessenen Obstruktionen</i>	38
3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse	40

4 Diskussion	41
4.1 Diskussion der Fragestellungen	41
4.1.1 Unterschiede bronchialer Obstruktionen in den einzelnen Schlafstadien	41
4.1.2 Auftreten von Arousal bei bronchialer Obstruktion	43
4.1.3 Abhängigkeit bronchialer Obstruktionen von der Schlafposition	44
4.1.4 Rhythmik bronchialer Obstruktionen	45
4.1.5 Vergleich der tracheal und thorakal gemessenen Obstruktionen	46
4.2 Methodik	47
5 Zusammenfassung	51
6 Literaturverzeichnis	53
7 Anhang	61
7.1 Abbildungsverzeichnis	61
7.2 Tabellenverzeichnis	62
7.3 Abkürzungsverzeichnis	63
7.4 Überblickgrafiken	64
7.5 Akademische Lehrer	69
7.6 Danksagung	69

1 Einleitung

1.1 Lungengeräusche

Bei der körperlichen Untersuchung von Patienten wird die Auskultation der Lunge normalerweise von jedem Arzt durchgeführt. Insbesondere in der Routinediagnostik von Lungenerkrankungen ist sie ein fester Bestandteil, da sie direkte Informationen über die Struktur des Lungengewebes gibt, die mit keiner anderen Methode so einfach und nicht invasiv zu erreichen ist.

Die Lungengeräusche werden in Atemgeräusche und Nebengeräusche eingeteilt. Anhand dieser Klassifikation kann man die wichtigsten anatomisch-pathologischen Korrelate unterscheiden: Atemgeräusche können vesikulär (Normal-Befund), bronchovesikulär oder bronchial (Infiltrat, Kompression) sein. Die Nebengeräusche teilen sich auf in kontinuierliche und diskontinuierliche. Kontinuierliche Nebengeräusche sind Pfeifen (Bronchospasmus) und Brummen (Sekretion in den peripheren Luftwegen), diskontinuierliche Nebengeräusche sind feine Rasselgeräusche (Flüssigkeit in Bronchien bzw. Öffnen von Bronchien) und grobe Rasselgeräusche (Flüssigkeit in Bronchien).

Wheezing (Pfeifen) ist vermutlich der am häufigsten benutzte akustische Terminus in der Pneumologie. Jedes Jahr verwenden Hunderte von Publikationen Wheezing als einen Indikator für Atemwegsobstruktionen. Die pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung von Wheezing beitragen, sind noch nicht vollständig klar. Sekretbewegungen in den Atemwegen mögen eine Rolle spielen, aber Atemwegsflattern ist vermutlich bedeutender [Gavriely N, 1988; Gavriely N, 1989]. Eine Atemflußlimitierung ist notwendig für die Entstehung von Wheezing, es gibt aber auch Atemflußlimitierungen ohne Auftreten von Wheezing [Grotberg JB, 1989].

1.1.1 Obstruktive Lungenerkrankungen

Das Asthma bronchiale ist eine chronisch entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch anfallsweise auftretende Atemnot und variable bzw. reversible Atemwegsobstruktion sowie ein hyperreagibles Bronchialsystems charakterisiert ist. Die Prävalenz in Deutschland beträgt aktuell 6,9% [Masoli M, 2004]. Als Ursache

kommen allergische Reaktionen oder unspezifische Reize wie z.B. Infekte, psychische und physische Belastung, Kälte oder Medikamente in Frage.

Hauptsymptome des Asthma bronchiale sind paroxysmale Atemnot, Pfeifen bzw. Giemen (Wheezing) und Husten. Diese Symptome können schwach und kaum erkennbar sein, in einigen Fällen aber auch sehr schwer und anhaltend (Status Asthmaticus). Typische Befunde bei der Spirometrie sind eine Reduktion des forcierten expiratorischen Volumens in einer Sekunde (FEV_1), eine Abnahme des Verhältnis von FEV_1 zu forcierter Vitalkapazität (FVC), ein verminderter Peak Flow und eine Verbesserung des FEV_1 von 15% oder mehr bei der Bronchodilatation [National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, 1997]. Nächtliches Asthma geht einher mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit [Fitzpatrick MF, 1991] und erhöhter Mortalität [Hetzel MR, 1977]. Man geht heutzutage davon aus, dass Asthma durch eine inadäquate Antwort des Immunsystems auf harmlose Antigene verursacht wird. Häufig wird hierbei eine Eosinophilie festgestellt [Wardlaw AJ, 2002].

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist nach den Kriterien der World Health Organization (WHO) definiert durch Husten und Auswurf an den meisten Tagen der Woche über mindestens 3 Monate im Jahr in mindestens 2 aufeinander folgenden Jahren. Die COPD ist eine häufige Erkrankung, in Mitteleuropa sind bei zunehmender Tendenz etwa 10% der Erwachsenen davon betroffen. Als Ursache kommen Inhalationsnoxen (am häufigsten Rauchen) in Frage. Andere Ursachen sind z.B. rezidivierende bronchopulmonale Infekte, Antikörpermangelsyndrome oder α_1 -Proteaseninhibitormangel. Derzeit ist die COPD nach Herzerkrankungen, Krebs, AIDS und Schlaganfällen die fünfthäufigste Todesursache weltweit.

Bei der körperlichen Untersuchung finden sich Zeichen einer Lungenüberblähung, verstärkter Atemmuskulaturanstrengung, veränderter Atemmuster und pathologischer Lungengeräusche (insbesondere abgeschwächtes Atemgeräusch und Wheezing). Bei der Spirometrie zeigt sich eine Reduktion des FEV_1 und eine Abnahme des FEV_1/FVC -Verhältnis. Diese Werte bessern sich normalerweise über mehrere Monate der Beobachtung kaum. Typischerweise ist die COPD assoziiert mit einer Hypoxämie unterschiedlichen Ausmaßes. Im fortgeschrittenen Stadium findet sich zusätzlich häufig eine Hyperkapnie [Pauwels RA, 2001].

Es ist belegt, dass Patienten mit Asthma bronchiale oder COPD in der Nacht, insbesondere in den frühen Morgenstunden, vermehrt unter respiratorischen Beschwerden leiden [Postma DS, 1985]. Die Symptome sind vielfältig und reichen von leichtem Hustenreiz über thorakales Engegefühl bis hin zum schweren Asthmaanfall. In der AIRE-Studie beklagten 41% der Asthmapatienten, dass ihr Schlaf durch „Geräusche über der Brust“ (Wheezing), Kurzatmigkeit, thorakales Engegefühl ($\geq 1x/\text{Monat}$) aber auch Husten unterbrochen würde [Vermeire PA, 2002]. Nächtliche Todesfälle werden bei diesen Patienten vermehrt beschrieben. Außerdem findet man vor allem bei der COPD, aber auch bei Asthma, Einschlafstörungen, Sauerstoffentsättigungen (insbesondere im REM-Schlaf), vermehrte Arousal und Wachphasen sowie reduzierten REM- und Tiefschlaf [Catterall JR, 1982; Cormick W, 1986]. In einer großen Studie aus Großbritannien ergab eine Befragung von etwa 7700 Personen mit Asthma bronchiale, dass 74% der Patienten über nächtliches Aufwachen berichteten [Turner-Warwick M, 1988]. Außerdem klagen diese Patienten vermehrt über Tagesmüdigkeit, eingeschränkte physische und mentale Leistungsfähigkeit und Depressionen [Breslin E, 1998; Ketelaars CA, 1996; McSweeney AJ, 1982; Okubadejo AA, 1996; Schrier AC, 1990].

1.1.2 Untersuchung von Lungengeräuschen

Die direkte Auskultation war schon Hippokrates bekannt. Dieser empfahl, das Ohr auf den Brustkorb des Patienten zu legen, um die durch die Brustwand übertragenen Geräusche zu hören. Allerdings wurde diese Technik kaum praktiziert. Erst die Veröffentlichung des Buches des französischen Arztes Laënnec „De l’Auscultation Médiante“ (1819) führte zu einer breiten Anwendung der Auskultation mittels Stethoskop [Laennec R, 1819]. Auch heute noch ist das Stethoskop eines der gebräuchlichsten diagnostischen Hilfsmittel und wird bei der Diagnose von Lungenerkrankungen eingesetzt.

Die Auskultation mit dem Stethoskop hat allerdings einige Beschränkungen. Zum einen ist es eine subjektive Untersuchung, die von dem Hörvermögen und der Erfahrung des untersuchenden Arztes abhängt. Zum anderen ist es nicht einfach, quantitative

Messungen oder Langzeituntersuchungen zuverlässig und objektiv zu dokumentieren. Damit ist auch eine Korrelation der Lungengeräusche mit anderen physiologischen Parametern schwierig. Erschwerend kommt hinzu, dass höhere Frequenzen vom Stethoskop abgeschwächt werden, was eine Beurteilung des gesamten Frequenzspektrums der Lungengeräusche einschränkt [Abella M, 1992].

Pasterkamp präsentierte pädiatrischen Studenten, Schwestern, Pädiatern und Physiotherapeuten aus den USA Aufzeichnungen von Wheezing bei Asthmatikern. Es sollten Wheezingstärke und -dauer beurteilt werden. Nach zwei Wochen wurde die Untersuchung wiederholt. Die Übereinstimmung bei der wiederholten Beurteilung bewegte sich zwischen Zufall und völliger Übereinstimmung. Im Gegensatz dazu erlaubte die computergestützte Analyse der Geräusche eine objektive und reproduzierbare Beschreibung [Pasterkamp H, 1987].

Brooks untersuchte die korrekte Erkennung von Lungengeräuschen anhand von akustischen Aufzeichnungen sowie die Übereinstimmung bei einer wiederholten Beurteilung durch dieselben Personen. Während die Übereinstimmung bei der wiederholten Beurteilung noch recht gut war, zeigte sich eine schlechte Beurteilung der Lungengeräusche an sich. Die Genauigkeit war unabhängig von der Erfahrung, gemessen als Anzahl der Jahre mit kardiorespiratorischer Spezialisierung [Brooks D, 1993].

Rietveld untersuchte die Spektralanalyse von Lungengeräuschen bei Asthmatikern und Gesunden in Bezug auf den Peak Expiratory Flow (PEF). Sein automatisiertes System konnte relativ gut eine Zuordnung zu den Gruppen Gesund, Asthma in Remission und exazerbiertes Asthma treffen, während die Beurteilung der Spektren durch Menschen keine zuverlässige Einteilung ermöglichte [Rietveld S, 1999a].

Für eine objektive Messung sind auch alle Parameter wichtig, die eine Auswertung möglicherweise beeinflussen.

Eine experimentelle Studie über das Verhalten der Lungen auf niederfrequenten Schall kam zu dem Ergebnis, dass die Konstitution des Probanden, seine Thoraxform, sein Gewicht sowie unterschiedlich dicke Muskel- und Fettgewebsschichten ohne wesentlichen Einfluss auf den Verlauf der Schalldurchlasskurve sind [Böhme H, 1970].

Kraman kam bei einer Studie mit gesunden Probanden zu dem Ergebnis, dass Lungenvolumen und Atemfluss keinen systematischen Einfluss auf das Frequenzspektrum von vesikulären Lungengeräuschen haben [Kraman SS, 1986].

Mahagnah kam zu dem Schluss, dass das Spektralmuster von Lungengeräuschen bei Gesunden bei Messungen zu verschiedenen Zeitpunkten stabil ist. Lediglich für die Interskapularregion fand er eine signifikante Variabilität [Mahagnah M, 1994].

In zwei Studien von Gross wurden der Einfluss des Geschlechts, des Alters und der Fettschichtdicke der Patienten auf die aufgenommenen Lungengeräusche untersucht. Hier zeigte sich, dass kleine Unterschiede zwischen Männern und Frauen sowie eine leichte Altersabhängigkeit von bestimmten Parametern vorhanden sind. Im Vergleich zu den starken individuellen Variationen haben diese aber keine klinische Relevanz. Sie müssen daher bei Auswertung von Lungengeräuschen nicht berücksichtigt werden. Ebenso fand sich kein relevanter Einfluss der Fettschichtdicke auf die Lungengeräusche [Gross V, 2003; Gross V, 2000].

In experimentellen Studien wurde versucht, mit Hilfe von Schallregistrierungen die Ursache des Atemgeräuschs und der Nebengeräusche herauszufinden [Martini P, 1923]. Den Übergang in die moderne Forschung, die sich insbesondere durch die Einführung des Computers auszeichnet, bildeten die Studien von Forgacs [Forgacs P, 1978].

Aufgrund der immer besseren Möglichkeiten der Technik und Forschung gibt es inzwischen Systeme, die recht gut eine selbständige und zuverlässige Auswertung von pathologischen Lungengeräuschen wie beispielsweise Giemen oder Rasseln vornehmen können. Die akustische Erfassung von bronchialen Obstruktionen und deren Auswertung ist heute eine etablierte Methode, die in zunehmendem Maße verwendet wird.

Bei der klinischen Beurteilung von Obstruktionen mittels akustischer Aufzeichnung sind zwei Bereiche von besonderem Interesse. Erstens können Kinder, bei denen in jungen Jahren noch keine valide Lungenfunktionsprüfung oder PEF-Messung durchgeführt werden kann, objektiv gemessen werden. Und zweitens ermöglichen nächtliche Lungengeräuschkennzeichnungen eine objektive und vor allem nicht den Schlaf beeinflussende Auswertung bei Asthmatikern und Patienten mit chronisch obstruktiven

Lungenerkrankungen [Meslier N, 1995]. In zuvor durchgeführten Studien konnte das Ausmaß nächtlicher Bronchialobstruktionen meist nur durch wiederholtes Wecken der Patienten mit Durchführung einer Lungenfunktionsmessung überprüft werden [Levin TR, 1998; Shapiro CM, 1986; Wiegand L, 1999].

Eine Befragung der Patienten selbst zur Abschätzung des Ausmaßes ihrer nächtlichen Bronchialobstruktionen ergibt nur eine geringe Übereinstimmung mit der Realität [Falconer A, 1993]. Sie ist somit für klinische Studien nicht sehr geeignet.

Kontinuierliche nächtliche Aufzeichnungen von Lungengeräuschen wurden erst in der zweiten Hälfte des zwanzigsten Jahrhunderts durchgeführt. Baughman führte beispielsweise 1985 mit einem Kassettenrekorder und einem einzelnen Mikrofon eine Untersuchung an Asthmatikern durch. Die Auswertung der Daten erfolgte hierbei offline (nachträglich). Es konnte eine Zunahme des Wheezings zwischen 4.00 und 4.30 Uhr gegenüber der Zeit zwischen 0.00 und 0.30 Uhr festgestellt werden [Baughman RP, 1985].

Bezüglich der Objektivierung des Ausmaßes von Obstruktionen bei der akustischen Auswertung hat sich Wheezing als gut einsetzbarer Parameter gezeigt.

In einer Studie von Marini an 83 Patienten mit chronischer Atemwegsobstruktion fand sich eine Korrelation zwischen Wheezing und dem Schweregrad der Obstruktion, gemessen als FEV1 ($r=0,42$) [Marini JJ, 1979].

Shim untersuchte einen Zusammenhang zwischen Wheezing und dem PEF. Das Ausmaß von Wheezing zeigte eine generelle Beziehung zur Schwere der Atemwegsobstruktion [Shim H, 1983].

Baughman fand eine gute Korrelation ($r=0,893$; $p<0,001$) zwischen der FEV1 und dem Anteil am Atemzyklus, in dem Wheezing auftrat [Baughman RP, 1985].

Rietveld verglich den PEF mit Wheezing. Das Ausmaß von Wheezing wurde dabei von zwei unabhängigen Untersuchern bewertet. Die diagnostische Sensitivität und Spezifität des Wheezings für eine Reduktion des PEF $> 20\%$ waren 88% und 92% [Rietveld S, 1999b].

Allen Studien gemein ist aber, dass eine genaue Vorhersage von FEV1 oder PEF aufgrund des Ausmaßes von Wheezing nicht möglich war.

Bei der Auswertung von Wheezing wurde mehrfach auch das PulmoTrack© 1010 benutzt.

Beck untersuchte Kinder unter 1 Jahr in der Klinik und Jugendliche zwischen 6 und 18 Jahren in der häuslichen Umgebung. Die Messungen fanden nachts statt, wobei beide Gruppen das Messequipment gut tolerierten. Auch kam es zu keiner relevanten Beeinträchtigung des Schlafes. Eine Beeinflussung durch Umgebungsgeräusche wurde durch das PulmoTrack© gut herausgefiltert [Beck R, 1999].

Lim führte eine Studie durch, bei der die automatische Wheezing-Erkennung mit den Ergebnissen der Auskultation erfahrener Ärzte verglichen wurde. Dabei ergab sich (bei Berücksichtigung der ärztlichen Auskultation als Referenz) eine Sensitivität von 89% (n=37 Patienten) und eine Spezifität von 91% (n=33 Patienten) [Lim S, 1999].

Bentur führte mehrere Studien durch, bei denen Kinder mit chronischem Husten, nächtlichem Husten bzw. Asthma untersucht wurden. Ein Ergebnis seiner Studien war, dass die Reaktion auf einen bronchialen Provokationstest gut abgebildet werden kann. Bei der Untersuchung der Häufigkeit von Husten und Wheezing bei Kindern mit nächtlichem Husten stellte er fest, dass Husten und Wheezing häufiger als ein gastroösophagealer Reflux auftraten. 2003 führte er eine Studie durch, bei der die Ergebnisse von kontinuierlichen, nächtlichen Messungen von Kindern mit Asthma unter Therapie mit Montelukast verglichen wurden mit etablierten Parametern wie FEV₁, FVC und bronchialen Provokationstest. Die Aufzeichnungen des Pulmotrack korrelierten gut mit den konventionellen Indizes für die Asthmaaktivität und können somit gut bei der Beurteilung der Therapieeffizienz helfen [Bentur L, 2000a; Bentur L, 2000b; Bentur L, 2003].

Kharitonov führte in 2000 drei Studien mit dem PulmoTrack© 1010 durch, bei denen er zu dem Ergebnis kam, dass das Gerät gut zur Beurteilung von Asthmasymptomen und der Therapieeffizienz eingesetzt werden kann. Auch nächtliche Aufzeichnungen waren problemlos möglich [Kharitonov SA, 2000a; Kharitonov SA, 2000b; Kharitonov SA, 2000c].

Cossa kam in einer 2001 durchgeführten Studie ebenfalls zu dem Schluss, dass nächtliche Messungen mit dem PulmoTrack© 1010 sich dazu eignen, objektiv und nichtinvasiv die Therapieeffizienz bei Asthmatikern zu beurteilen [Cossa G, 2001a].

1.2 Schlaf

1.2.1 Der normale Schlaf

Der Schlaf ist gekennzeichnet durch eine sehr geringe körperliche Aktivität und eine stark verminderte Wahrnehmung der Umwelt. Er setzt sich aus den zwei deutlich zu unterscheidenden Zustandsformen Non-REM-Schlaf (NREM) und REM-Schlaf zusammen. Der NREM-Schlaf wird zusätzlich unterteilt in die Schlafstadien NREM 1, 2, 3 und 4. Dabei werden NREM 1 und NREM 2 zusammengefasst vereinfachend als Leichtschlaf bezeichnet, NREM 3 und NREM 4 zusammengefasst als Tiefschlaf.

Der Schlaf läuft nicht gleichförmig über 6-8 Stunden ab, sondern kann in mehrere, sich wiederholende Zyklen unterteilt werden. Ein solcher Zyklus besteht normalerweise aus der Abfolge Leichtschlaf – Tiefschlaf – REM-Schlaf und dauert etwa 60-90 Minuten. Bei Beginn des Schlafes dominiert der Tiefschlaf. Dieser nimmt im Laufe der Nacht zugunsten des REM-Schlafes ab. Insgesamt wiederholen sich die Zyklen 4-6mal in einer Nacht (siehe Abb. 1).

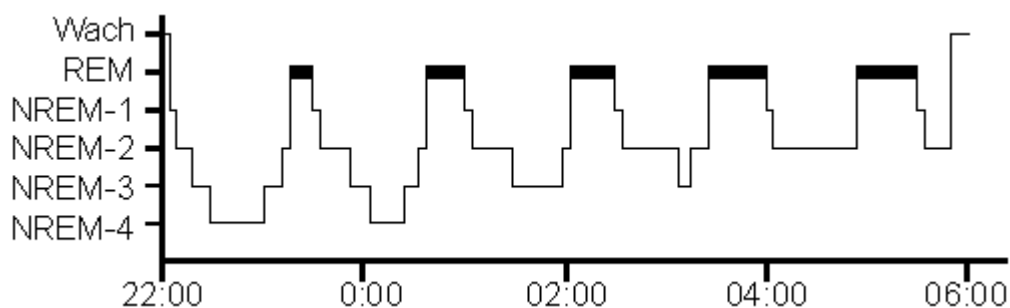


Abb. 1: Idealisiertes Hypnogramm

Bei normalem, gesundem Schlaf sieht die prozentuale Verteilung der Gesamtschlafzeit wie folgt aus (siehe Tabelle 1):

Zustand	Prozentualer Anteil der Gesamtschlafzeit
REM (Traumschlaf)	20-25%
NREM1 (Leichtschlaf)	2-5%
NREM2 (Leichtschlaf)	45-55%
NREM3 (Tiefschlaf)	3-8%
NREM4 (Tiefschlaf)	10-15%

Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der Gesamtschlafzeit bei jungen, gesunden Erwachsenen

Mit zunehmendem Alter verringern sich der Gesamtschlaf und der Tiefschlafanteil zugunsten von Wachphasen [Cooper R, 1994].

1.2.2 Der gestörte Schlaf

Als internationaler Standard in der Schlafmedizin wird heute die International Classification of Sleep Disorders (ICSD) eingesetzt [American Sleep Disorders Association, 1990]. Hier werden die 4 Kategorien Dyssomnien, Parasomnien, Schlafstörungen bei körperlichen und psychiatrischen Erkrankungen und „Vorgeschlagene Schlafstörungen“ unterschieden. Zu den Dyssomnien zählen intrinsische (Schlafstörungen, die ihre Ursache im Körper haben, z.B. Narkolepsie, Schlafapnoesyndrom oder Restless-Legs-Syndrom) und extrinsische Schlafstörungen (Schlafstörungen, die durch Faktoren außerhalb des Körpers verursacht werden, z.B. inadäquate Schlafhygiene oder umweltbedingte Schlafstörungen) sowie Störungen des zirkadianen (Schlaf-)Rhythmus (z.B. Zeitzonewechsel oder Schichtarbeit). Zu den Parasomnien zählen Aufwachstörungen (Arousal-Störungen, z.B. Schlafwandeln oder Pavor Nocturnus), Störungen des Schlaf-Wach-Übergangs (z.B. rhythmische Bewegungen oder Einschlafzuckungen), REM-Schlaf-assoziierte Parasomnien (z.B. Alpträume oder Schlaflähmung) und andere Parasomnien (z.B. Bruxismus oder Enuresis nocturna). Insgesamt werden mehr als 80 Krankheitsbilder in der ICSD unterschieden. Daran ist zu ermessen, wie vielfältig der normale Schlaf gestört sein kann. Schlafstörungen durch Asthma und COPD zählen zu der Kategorie „Schlafstörungen bei körperlichen und psychiatrischen Erkrankungen“.

Bei gestörtem Schlaf vermindert sich vor allem der Tiefschlaf-Anteil, aber auch der REM-Schlaf-Anteil nimmt ab. Weckreaktionen (Arousal), die auch beim Gesunden auftreten, können den Schlafablauf ebenfalls kurzzeitig stören, werden jedoch vom Schlafenden in der Regel nicht bewusst wahrgenommen. Ein vermehrtes Auftreten dieser Arousalreaktionen kann zu verminderter Schlafqualität mit konsekutiver Einschränkung der physischen und psychomentalen Leistungsfähigkeit führen [Cooper R, 1994].

1.2.3 Untersuchung des Schlafes

Die moderne Schlafforschung begann in den späten 20er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts mit den ersten Hirnstrommessungen (Elektroenzephalogramm = EEG) im Schlaf [Berger H, 1929]. 1936 wurde von Loomis entdeckt, dass bei zunehmender Schlaftiefe die EEG-Amplitude zunimmt und die Frequenz sich verringert [Loomis AL, 1936]. Anhand dieser Ergebnisse beschrieb er erstmals verschiedene Schlafstadien. 1953 entdeckten Aserinsky und Kleitmann den REM-Schlaf [Aserinsky E, 1953]. Sie konnten außerdem zeigen, dass REM-Schlaf vermehrt mit Träumen verbunden ist. 1957 beschrieben Dement und Kleitmann [Dement W, 1957] erstmals die Struktur eines Hypnogramms mit den typischen, phasischen Wechseln der einzelnen Schlafstadien (siehe Abb. 1). 1968 wurde dann ein internationaler Standard mit den Schlafstadien Non REM 1, 2, 3, 4 und REM veröffentlicht, der auch heute noch verwendet wird [Rechtschaffen A, 1968].

Untersuchungen des Schlafes finden normalerweise entweder stationär in einem Schlaflabor oder ambulant mittels kleiner, automatisierter Geräte statt.

Bei der stationären Untersuchung wird beim Patienten zusätzlich zur Anamnese, zur körperlichen Untersuchung und zum Labor noch eine in der Regel nächtliche Polysomnographie in ruhigen, speziell dafür ausgerüsteten Räumen durchgeführt. Hierbei werden mittels EEG, Elektrookulogramm (EOG) und Elektromyogramm (EMG) die oben genannten Schlafstadien registriert. Zusätzlich werden meist weitere Parameter wie Atembewegungen, Schnarchgeräusche, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz aufgezeichnet. Hiermit können Schlafstörungen recht zuverlässig in eine der unter 1.2.2 genannten Kategorien eingeteilt werden. Bei speziellen Fragestellungen kommen weitere diagnostische Methoden hinzu (z.B. Blutdruck, Videoaufzeichnung).

Bei der ambulanten Untersuchung kann man beim Patienten je nach Gerät einen mehr oder weniger großen Teil der bei der stationären Untersuchung beschriebenen Parameter bestimmen. Von Vorteil ist hierbei, dass der Patient in seiner gewohnten Umgebung schlafen kann. Nachteilig hingegen wirkt sich aus, dass (noch) nicht alle Parameter ambulant zuverlässig bestimmt werden können. Auch eine Therapieeinstellung, z. B. mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP) bei Schlafapnoesyndrom, ist ambulant nicht immer suffizient möglich.

1.3 Chronobiologie

Viele Funktionen des menschlichen Körpers unterliegen einer Rhythmik. Insbesondere ist hier der Wechsel von Wachsein und Schlafen bekannt. Auch bei Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen wurde das Vorhandensein einer zirkadianen Rhythmik untersucht.

Besonders in den frühen Morgenstunden zwischen vier und sechs Uhr sind Tonus und Empfindlichkeit der Atemwege beim Asthmatiker krankhaft übersteigert, so dass der Atemstoß oder der Peak-Flow-Wert als Maß des Tonus der Atemwege um mehr als 20% der besten Werte am Tage vermindert sein können [Connolly CK, 1979; van Keimpema AR, 1997]. Auch der Gesunde zeigt eine zirkadiane Variabilität der Atemwegswiderstände mit einem Maximum in der zweiten Nachthälfte [Hetzl MR, 1980]. In zahlreichen Studien hat sich gezeigt, dass zirkadiane Veränderungen der Atemwege und der Hyperreaktivität vor allem durch den 24-h-Rhythmus neuroendokriner, immunologischer und entzündlicher Vorgänge beeinflusst werden.

Barnes fand bei allen von ihm untersuchten Asthmatikern eine zirkadiane Variation des Peak flow mit den niedrigsten Werten um 4 Uhr und den höchsten Werten um 16 Uhr. Sowohl der Plasmaspiegel von Epinephrin als auch von zyklischem AMP waren um 4 Uhr am niedrigsten und um 16 Uhr am höchsten, während der Cortisolspiegel am höchsten um 7 Uhr und am niedrigsten um Mitternacht war. Die Plasmaspiegel von Histamin zeigten entgegengesetzt zum Epinephrin die höchsten Werte um 4 Uhr und die niedrigsten Werte um 16 Uhr. Barnes folgerte daraus, dass nächtliches Asthma möglicherweise durch einen Abfall des Epinephrin mit konsekutivem Anstieg des Histamins verursacht sein könnte [Barnes P, 1980].

Martin untersuchte die bronchoalveoläre Lavage bei Patienten mit Asthma und bei Gesunden zu verschiedenen Tageszeiten. Während um 16 Uhr bei beiden Gruppen ähnlich viele Neutrophile und Eosinophile in der bronchoalveolären Lavage gefunden wurden, zeigte sich um 4 Uhr bei den Asthmatikern eine signifikant höhere Zahl von Neutrophilen und Eosinophilen. Die Anzahl der Neutrophilen und Eosinophilen korrelierte hierbei mit dem Peak flow [Martin RJ, 1991].

Jarjour führte bronchoalveoläre Lavagen bei Patienten mit nächtlichem Asthma um 4 Uhr und um 16 Uhr durch. Er fand gegen 4 Uhr deutlich erhöhte Werte von verschiedenen Interleukinen und kam zu dem Schluss, dass manche Zytokine,

insbesondere Interleukin 1, zur nächtlichen Atemwegsinfektion und -obstruktion beitragen [Jarjour NN, 1995].

Mittels intermittierender nächtlicher Aufzeichnung und Auswertung von trachealen Geräuschen bei Asthmatikern stellte Kiyokawa fest, dass Wheezing bei den von ihm untersuchten Asthmatikern gegen 5 Uhr signifikant häufiger als um Mitternacht auftrat [Kiyokawa H, 1999].

1.4 Fragestellungen

Die Bedeutung eines erholsamen Schlafes für die Gesundheit ist gesichert. Leistungsfähigkeit und Erholungsfunktion des Schlafes sind an das synchron ablaufende Wechselspiel der Funktionen Wachen und Schlafen gekoppelt. Eine Störung des zirkadianen Rhythmus der Schlaf/Wachphase führt vor allem zu einer Einschränkung der psychomentalen Leistungsfähigkeit, was sich in Form von verstärkter Tagesmüdigkeit, Antriebsarmut, Konzentrationsmangel sowie Stimmungsschwankungen zeigt.

Das Ziel der Arbeit war es daher, eine genauere Beurteilung der Wechselwirkungen zwischen bronchialen Obstruktionen und Schlafparametern zu ermöglichen. Dies könnte dann eventuell neue Möglichkeiten zur Verbesserung der Therapieeffizienz bei obstruktiven Lungenerkrankungen aufzeigen.

1) *Unterschiede bronchialer Obstruktionen in den einzelnen Schlafstadien*

Bisher wurde das Ausmaß der nächtlichen Obstruktionen meist nur mittels Fragebogen oder durch wiederholtes Wecken des Patienten und eine anschließende Lungenfunktionsmessung bestimmt. Dadurch war eine korrekte Beurteilung des Schlafes nicht möglich.

Nur in wenigen Studien fand bisher eine nichtinvasive, kontinuierliche Aufzeichnung der bronchialen Obstruktionen während des Schlafes statt, allerdings wurden dabei nur selten direkte Zusammenhänge bezüglich Schlafstadien oder Tiefschlafanteil untersucht [Baughman RP, 1985].

Deswegen wurde in der vorliegenden Studie untersucht, ob sich die mittels akustischer Erfassung nächtlicher Obstruktionsepisoden gewonnenen Daten in unterschiedlicher Häufigkeit auf die Schlafstadien verteilen.

2) *Auftreten von Arousal bei bronchialer Obstruktion*

Arousal sind zeitlich begrenzte Zustandsänderungen, die den Organismus kurzzeitig von einem niedrigeren auf ein höheres Erregungsniveau anheben. Sie tragen zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus bei und können bei vital bedrohlichen Situationen durch eine Aktivierungsreaktion des zentralen Nervensystems eine Kompensation des pathologischen Status einleiten. Arousal

stellen Schutzreflexe dar, die sensorische Qualitäten oder Signale in Verhaltensreaktionen umsetzen [Rühle KH, 2001]. Ebenso, wie beispielsweise das obstruktive Schlafapnoesyndrom die Dynamik und Effizienz des Schlafes massiv beeinträchtigen kann, ist vorstellbar und wahrscheinlich, dass nächtliche Bronchialobstruktionen die Qualität des Schlafes negativ beeinflussen und zu einem vermehrten Auftreten von Arousal führen.

In der vorliegenden Studie wurde daher untersucht, ob es ein gehäuftes gleichzeitiges Auftreten nächtlicher bronchialer Obstruktionsepisoden und Arousal gibt.

3) *Abhängigkeit bronchialer Obstruktionen von der Schlafposition*

Seit längerem bekannt ist die Abhängigkeit nächtlicher Obstruktionen der oberen Atemwege bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom (OSAS) von der Schlafposition [Penzel T, 2001]. Nur vereinzelte Untersuchungen sind bislang der Frage nach dem Zusammenhang zwischen nächtlichen bronchialen Obstruktionen und dem Schlaf nachgegangen, einheitliche Befunde waren bisher nicht zu objektivieren [Meslier N, 1987; Stores G, 1998]. Eine Abhängigkeit zwischen der Häufigkeit nächtlicher Bronchialobstruktionen und der Schlafposition wurde bisher noch nicht untersucht.

Daher wurde in der vorliegenden Studie mit Hilfe der akustischen Erfassung der Wheezing-Häufigkeit der Frage nachgegangen, ob ähnlich den Obstruktionen der oberen Atemwege auch eine Lageabhängigkeit bronchialer Obstruktionen besteht.

4) *Rhythmik bronchialer Obstruktionen*

Wie im Kapitel 1.3 beschrieben, existiert eine zirkadiane Variabilität der Atemwegswiderstände.

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich auch bei der akustischen Erfassung bronchialer Obstruktionen eine Rhythmik oder ein frühmorgendlicher Peak zeigt.

5) *Vergleich der tracheal und thorakal gemessenen Obstruktionen*

In einigen Studien wurde die Messung bronchialer Obstruktionen alleine mit einem trachealen Mikrofon durchgeführt [Kiyokawa H, 1999; Lenclud C, 1996; Rietveld S, 1999b].

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob sich die Auswertungen der trachealen und der thorakalen Geräusche im Wesentlichen gleichen, das heißt, ob allein mit den tracheal gemessenen Obstruktionen das Ausmaß der bronchialen Obstruktionen zuverlässig abgeschätzt werden kann.

2 Patienten und Methoden

In der Zeit von Juni bis September 2000 wurden 20 Patienten, die wegen Asthma bronchiale oder COPD stationär im Universitätsklinikum waren, in die prospektive Studie eingeschlossen.

2.1 Patienten

Es wurden Patienten beiderlei Geschlechts mit einem Alter zwischen 18 und 75 Jahren mit einer bronchialen Obstruktion untersucht, bei denen aktuell eine Symptomatik (d.h. auskultatorisch Giemen oder Pfeifen (Wheezing) hörbar) bestand.

Ausschlusskriterien waren die folgenden Diagnosen:

- Akute, schwere Exazerbation der Atemwegserkrankung
- Bestehen einer Lungenerkrankung des nicht-obstruktiven Formenkreises (z.B. Pneumonie, Lungenfibrose)
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Schwere konsumierende bzw. instabile Erkrankungen
- Therapie mit schlafbeeinflussenden Substanzen wie psychotropen Medikamenten, β -Blockern, Clonidin, Reserpin oder Antihistaminika

Zusätzlich zur Anamnese und körperlichen Untersuchung wurde aus der Krankenakte des Patienten unter anderem die aktuelle Medikation erhoben. Soweit bei einem Patienten keine aktuelle Lungenfunktionsprüfung vorlag, wurde diese noch vor der nächtlichen Untersuchung durchgeführt.

An der bestehenden Medikation der Patienten wurde keine Veränderung vorgenommen.

2.2 Methoden

Am Tag vor der nächtlichen Messung wurde der/die Patient/in körperlich untersucht und unter anderem eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt. Im Schlaflabor wurden die im Folgenden beschriebenen Untersuchungen durchgeführt. Das Anlegen aller Sensoren fand in der Zeit zwischen 21.00 und 23.00 Uhr statt. Am Morgen zwischen 5.30 und 7.00 Uhr wurden die Sensoren wieder vom Patienten entfernt. Der Auswertungsbeginn wurde mit „Licht aus“, das Auswertungsende mit „Licht an“ festgesetzt.

2.2.1 Das PulmoTrack©

Für die Aufzeichnung der Lungengeräusche wurde das PulmoTrack© Model 1010 (Karmel Medical Acoustic Technologies Ltd, Israel) verwendet (siehe Abb. 2).



Abb. 2: PulmoTrack© Model 1010

Dieses Gerät entspricht den Empfehlungen der CORSA [Earis JE, 2000]. Es zeichnet kontinuierlich über die gesamte Messzeit die Wheezing-Ereignisse mittels piezoelektrischer Kontaktsensoren (PPG-Sensoren (29 mm Ø, 3,5 mm dick; siehe Abb. 3), linearer Frequenzgang innerhalb 3 dB von 20 bis 1800 Hz) auf. Es erfolgt eine

automatische Verstärkung, Filterung (75-4000 Hz), AD-Wandlung (12 Bit, 11025 Hz pro Kanal) und Online-Analyse der Lungengeräusche bezüglich Wheezing mittels Fast Fourier Transformation (FFT, 46 ms Intervalle): Die FFT jedes Intervalls wird berechnet und geglättet. Wenn die Differenz zwischen der Roh-FFT und deren geglätteter Darstellung wesentlich ist, liegt dies am Auftreten eines Peaks, der normalerweise auf das Vorhandensein von Wheezing oder externen Pfeifgeräuschen zurückzuführen ist. Der Wheezing-Erkennungsalgorithmus überprüft dann den entdeckten Peak bezüglich zusätzlicher Kriterien wie Breite und Amplitude sowie Frequenzspektren der benachbarten Intervalle. Die Außenmikrofone werden in die Bewertung mit einbezogen. Wenn alle Kriterien erfüllt sind, erkennt der Algorithmus den Peak als Wheezing an. Die Zuverlässigkeit des Algorithmus konnte bereits in zahlreichen Studien belegt werden [Bentur L, 2003; Cossa G, 2001a; Kharitonov SA, 2000c; Lim S, 1999; Shinaui B, 1999].

Die Online-Erkennung von Atemphasen erfolgt beim PulmoTrack© mit zwei axillaren Kontaktsensoren durch Impedanz-Pneumographie. Das Signal wird benutzt, um Atemfrequenz, -phase und I:E-Verhältnis (Verhältnis von inspiratorischer Zeit (T_i) zu expiratorischer Zeit ($T_e = T_{tot} - T_i$), wobei T_{tot} die Zeit zwischen zwei aufeinander folgenden Inspirationen ist) abzuleiten. In Kombination mit dem trachealen Atemgeräuschsignal wird ein qualitatives Signal des Atemflusses erstellt.

Das PulmoTrack© führt bei Beginn der Aufzeichnung eine Sensorkalibrierung durch. Dabei werden kurze Geräusche von jedem Sensor in einer bestimmten Sequenz ausgegeben und dann von den anderen Sensoren empfangen. Durch einen speziellen Algorithmus kann damit die korrekte Platzierung und Funktion aller Sensoren überprüft werden.

Außerdem wird, jeweils alle 20 Minuten auf allen sechs Kanälen getrennt, für 30 Sekunden die akustische Information zum späteren Anhören und zur Kontrolle der PulmoTrack©-Auswertung aufgezeichnet.

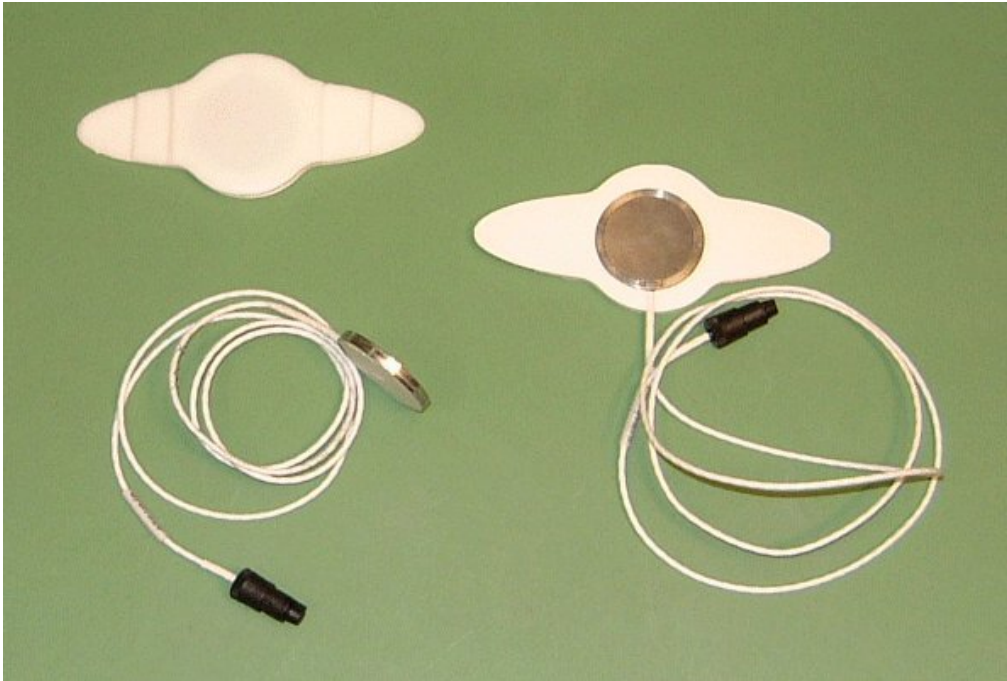


Abb. 3: Kontaktsensoren (Contact PPG type 503) mit Klebepflastern

In der Untersuchungsnacht wurde das PulmoTrack© vor Beginn der Polysomnographie angelegt. Ein Sensor wurde am Hals direkt über der Trachea (TR) und jeweils ein Sensor rechts und links basal an der Thoraxwand über der Lunge befestigt (BR und BL, im 8. Interkostalraum (ICR), mittlere Skapularlinie). Die beiden anderen Sensoren wurden jeweils rechts und links axillar platziert (AR und AL, im 5. ICR, mittlere Axillarlinie). An der Kleidung des Patienten wurde außerdem noch eine kleine Box befestigt, in die das so genannte Umgebungsmikrofon eingebaut war.

Für die Aufzeichnung der Polysomnographieparameter wurde ein vom PulmoTrack© unabhängiges Aufzeichnungsgerät benutzt. Direkt vor Beginn der Aufzeichnung und nach Ende der Aufzeichnung wurde ein Zeitabgleich durchgeführt.

2.2.2 Die Polysomnographie

Es wurde gemäß den Ableitevorschriften von Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen 1968] mit den elektrophysiologischen Ableitungen von zwei EEG (A2-C3 und A1-C4), zwei EOG und zwei EMG (zwei Elektroden submental (EMG Kinn) sowie zwei Elektroden am Musculus tibialis unterhalb des Fibulaköpfchens (EMG Bein)) gemessen.

Weiterhin wurden ein Thorax- und ein Abdomengurt zur induktionsplethysmographischen Messung von Atmungsexkursionen sowie ein Thermistor zur Messung des Atemflusses an Mund und Nase angebracht. Die Aufzeichnung der Schnarchgeräusche fand mit einem am Hals des Patienten befestigten Larynxmikrofon statt und ein Pulsoxymeter an einem Finger diente zur Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung (SaO₂). Eine kleine Box wurde über dem Abdomen befestigt und lieferte Informationen über die Lage des Patienten. Außerdem wurde eine EKG-Aufzeichnung (Standardableitung II nach Einthoven) zur Herzfrequenzmessung durchgeführt.

In der ersten Nacht im Schlaflabor treten häufig Störungen des Schlafes wegen mangelnder Gewöhnung an die fremde Umgebung und die EEG-Elektroden auf [Toussaint M, 1995; Toussaint M, 1997]. In der vorliegenden Studie sollten aber keine Aussagen über den Schlaf an sich gemacht werden, sondern nur Zusammenhänge zwischen Schlafparametern und Obstruktionen untersucht werden. Daher wurde pro Patient nur eine Monitoring-Nacht für die Auswertungen durchgeführt.

2.2.3 Auswertung

Zur Beschreibung der bronchialen Obstruktionen wurden folgende Parameter verwendet:

Wheezing rate (WR): Die WR entsprach dem Anteil der erkannten asthmatischen Nebengeräusche (Brummen, Giemen, Pfeifen) innerhalb der jeweiligen Atemphasen. Die WR wurde vom PulmoTrack berechnet.

Wheezing time rate (WTR): Die WTR entsprach dem Anteil der erkannten asthmatischen Nebengeräusche (Brummen, Giemen, Pfeifen) innerhalb von 30-Sekunden-Fenstern. Die WTR war damit unabhängig von der Erkennung der Atemphasen. Sie wurde nachträglich aus den Rohdaten der Aufzeichnung berechnet.

Wheezing time (WT): Die WT entsprach der Zeit, für die der Anteil der WTR über 5 % lag. Sie stellt damit das Ausmaß an relevanten Obstruktionen dar.

Wheezingepisode: Eine Wheezingepisode war gekennzeichnet durch eine Intensität der WTR $> 5 \%$.

Wheezingattacke: Bei einer Wheezingepisode von ≥ 5 Minuten wurde von einer Wheezingattacke gesprochen.

Da bei Patienten mit bronchialen Obstruktionen das Ausmaß einer Obstruktion anhand der gesamten Auskultation abgeschätzt wird, wurde in der vorliegenden Studie jeweils die maximale WTR aller vier Thorax-Sensoren zur Berechnung einer „Chest-WTR“ (ChWTR) herangezogen. Für die oberen Atemwege wurde die tracheale WTR (TrWTR) benutzt.

Die Auswertung der Polysomnographien erfolgte computergestützt visuell mittels des Programms WinDay (Firma Stimotron, Wendelstein) in der Version 2.5. Durch geschulte Mitarbeiter des Schlaflabors Marburg erfolgte die Bewertung der Schlafdaten. Hierbei wurden die üblichen, im Folgenden aufgelisteten Parameter zur Beschreibung der polysomnographischen Aufzeichnung verwendet.

Die induktionsplethysmographisch registrierten Atmungskurven (Atmungsgürtel) dienten als Parameter des respiratorischen Efforts, für die Erfassung des Atemflusses wurde der Nasenthermistor verwendet.

Die Atmung wurde nach den internationalen Richtlinien der American Sleep Disorders Association [American Sleep Disorders Association, 1990] folgendermaßen klassifiziert: Eine mehr als 10 Sekunden dauernde Verringerung der Atemkurvenamplitude auf weniger als ein Viertel der bei Normopnoe vorhandenen Amplitude wurde als Apnoe bezeichnet, eine Verringerung der Atemkurvenamplitude auf weniger als die Hälfte für ≥ 10 Sekunden als Hypopnoe, jeweils verbunden mit einem Abfall der transkutanen Sauerstoffsättigung von $\geq 4\%$. Die Apnoe oder Hypopnoe wurde als obstruktiv gewertet, wenn der respiratorische Effort bei Verringerung der Atemkurvenamplitude noch an Größe zunahm und/oder bei der thorakalen und abdominellen Registrierung der beiden Atmungsgürtel während des zu beurteilenden Ereignisses gegenläufige Kurven beobachtet wurden.

Eine Apnoe oder Hypopnoe wurde als zentral gewertet, wenn sich der respiratorische Effort entsprechend der Atemkurvenamplitude reduzierte. Eine gemischte Apnoe wurde klassifiziert, wenn zunächst das Bild einer zentralen Apnoe (für mindestens 10 Sekunden) mit einem daran direkt anschließenden obstruktiven Bild bestand.

Außerdem wurde noch das so genannte „Schnarchen mit Arousal“ (Schnarchphasen ≥ 10 Sekunden) erfasst, das mit einem erhöhten Effort und einer Arousalreaktion, die das Schnarchen terminiert, einhergeht.

Zur Berechnung des Respiratory Disturbance Index (RDI) wurde die Summe der drei Indices Apnoe-Index, Hypopnoe-Index und Schnarchen mit Arousal-Index (jeweils Anzahl und Dauer der Apnoen, Hypopnoen und des Schnarchens mit Arousal bezogen auf die gesamte Schlafzeit) verwendet.

Die Auswertung der Schlafstadien erfolgte durch computergestützte visuelle Auswertung von EEG, EOG und EMG in 30-Sekunden-Fenstern nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen A, 1968]. Ebenso wurden folgende Parameter bestimmt:

- die Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time, TST),
- die gesamte Bettzeit (Time in Bed, TIB),
- die gesamte Zeit in Minuten für jedes einzelne Schlafstadium,

- der prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien an der TST,
- die Anzahl und Indices der Arousal bezogen auf die TST
- der Anteil der Wachzeiten zwischen „Licht aus“ und „Licht an“.
- die Schlafeffizienz (= $TST/TIB \cdot 100$)
- die Schlaflatenz (= Zeit von „Licht aus“ bis zum ersten NREM 2)

2.2.4 Statistische Datenanalyse

Die deskriptiven statistischen Daten wurden mit dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2000 für Windows® berechnet.

Mit Hilfe des Computerprogramms SPSS für Windows® Version 10.0.5 wurden die im Folgenden beschriebenen Tests verwendet:

Bei der Untersuchung auf Unterschiede bronchialer Obstruktionen in den einzelnen Schlafstadien wurde der Friedman-Test verwendet.

Zur Berechnung des Auftretens von Arousal bei bronchialen Obstruktionen wurde der Vorzeichen-Rang-Test nach Wilcoxon angewendet. Der Test gestattet die Prüfung, ob die Differenzen paarig angeordneter Beobachtungen symmetrisch mit dem Median gleich Null verteilt sind.

Die Abhängigkeit bronchialer Obstruktionen von der Schlafposition wurde mit dem t-Test für verbundene Stichproben berechnet.

Zum Vergleich der tracheal und thorakal gemessenen Obstruktionen wurde der Rang-Korrelationskoeffizient nach Pearson verwendet: Der Test ist ein Maß für die Stärke (und Richtung) eines linearen Zusammenhangs zweier Merkmale.

Vor Studienbeginn wurde als Hauptparameter die Vigilanzstadienabhängigkeit bronchialer Obstruktionen festgelegt. Es wurde erwartet, dass Wheezing unterschiedlich stark in den einzelnen Schlafstadien auftritt. Dieser Einfluss sollte bei einem

Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ konfirmatorisch analysiert werden. Lediglich für diesen Parameter sollte also eine statistisch abgesicherte, signifikante Aussage getroffen werden. Diese Beschränkung wurde deshalb gewählt, weil zu vermuten war, dass bei Anpassung der p-Werte nach Bonferroni aufgrund mehrfacher Durchführung des Tests [Sachs L, 1999] die Trennschärfe des Verfahrens zu gering gewesen wäre, um statistisch abgesicherte Ergebnisse zu erzielen.

Bei den anderen statistischen Testverfahren sollten lediglich Hinweise für mögliche Folgestudien gesammelt werden.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse

In die Studie eingeschlossen wurden 20 Patienten, elf Frauen und neun Männer. Die anthropometrischen Daten der untersuchten Patienten zeigt Tabelle 2. Die Altersverteilung ist in Abb. 4 dargestellt.

Patient	Geschlecht (m/w)	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)
1	w	44	170	76	26,3
2	w	74	160	57	22,3
3	w	44	172	78	26,4
4	m	48	177	108	34,5
5	w	57	167	92	33,0
6	m	64	180	82	25,3
7	m	39	192	125	33,9
8	m	68	170	95	32,9
9	w	56	168	105	37,2
10	w	23	160	68	26,6
11	w	61	148	75	34,2
12	m	43	183	123	36,7
13	w	58	166	91	33,0
14	w	62	149	74	33,3
15	m	68	172	85	28,7
16	m	60	170	108	37,4
17	w	69	173	82	27,4
18	m	65	172	77	26,0
19	m	54	162	49	18,7
20	w	50	167	67	24,0
Mittelwerte	9 Männer	55,4	168,9	85,9	29,9
± Std.abw.	11 Frauen	± 12,4	± 10,3	± 20,3	± 5,4

Tabelle 2: Anthropometrische Daten

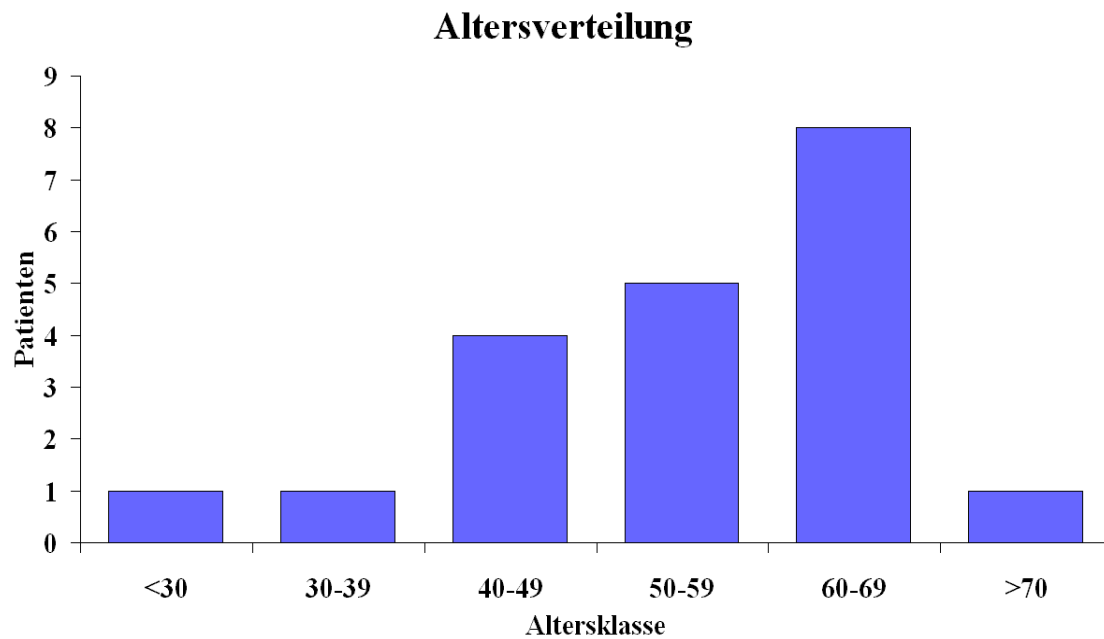


Abb. 4: Altersverteilung der 20 Patienten

Tabelle 3 zeigt die FEV₁ in %, den Raucherstatus und die aktuelle antiobstruktive Medikation der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Lediglich ein Patient (Nr. 18) nahm keine Medikamente ein.

Bei 4 Patienten (Nr. 1, 3, 5 und 20) konnte keine verwertbare Lungenfunktion vor der Untersuchungsnacht durchgeführt werden.

Patient	Raucher	FEV ₁	Medikation
1	Nein	–	Bronchoretard 350 1-0-2 Berodual DA 2x2
2	Ja	85,2 %	Bronchoretard 350 1-0-0 Oxis TH 2x2 Pulmicort TH 2x2
3	Nein	–	Bronchoretard 350 1-0-1 Berodual DA 2x2
4	Ja (Ex-)	66,3 %	Oxis TH 1-0-1 Syntestan 5mg 1-0-1 Euphylong 1-0-1
5	Ja (Ex-)	–	Oxis TH 1-0-1
6	Ja	66,5 %	Oxis TH 1-0-1
7	Ja	95,5 %	Viani 1-0-1
8	Ja	38,4 %	Pulmicort TH 2x2 Unilair 450 ret 3x1 Serevent DA 2x1
9	Ja	35,8 %	Syntestan 5 1-0-0
10	Nein	49,1 %	Bronchoretard 350 1-0-0 Oxis TH 2x1 Pulmicort TH 2x2
11	Nein	87,0 %	Decortin H 20 1,5-0-0 Pulmicort TH 2x2 Bronchoretard 350-0-500 Oxis TH 2x2
12	Ja	78,5 %	ACC 200 0-1-1
13	Ja (Ex-)	63,0 %	Bronchoretard 350-0-500 Pulmicort TH 2x2 Decortin H20 1,5-0-0 Berodual DA 2x2
14	Nein	72,9 %	Pulmicort TH 2-0-2 Berodual DA 3x2 Bronchoretard 350 1-0-1
15	Ja (Ex-)	61,7 %	Pulmicort TH 2-0-2 Berotec 100 DA 3x1
16	Ja	82,7 %	Beclometason 2-0-2 Foradil 1-0-1
17	Ja	23,4 %	Berodual DA 2x2 Pulmicort TH 2x1
18	Ja (Ex-)	72,8 %	Keine Medikation
19	Ja	86,7 %	Bronchoretard 350 0-0-1 Pulmicort TH 2x1
20	Ja (Ex-)	–	Oxis TH 2x1
Mittelwert ± Std.abw.		66,6 ± 20,7 %	

Tabelle 3: Raucheranamnese, Lungenfunktionsergebnisse (FEV₁) und Medikation

Patient	TST (Min)	S-Lat. (Min.)	S-Eff. (%)	Leichts. (%)	Tiefs. (%)	REM-S. (%)	RDI
1	246,5	21,5	52	78	8	14	10,5
2	306,0	67,5	66	68	13	19	20,8
3	416,5	10,0	79	68	12	20	0,0
4	447,0	15,0	91	46	29	25	0,8
5	350,0	49,0	67	68	9	23	0,0
6	361,0	71,0	78	93	2	5	1,7
7	322,0	27,5	76	68	7	25	19,6
8	32,5	251,5	7	65	26	9	0,0
9	356,0	4,5	72	65	30	5	0,5
10	115,0	39,0	23	67	19	14	0,0
11	346,5	0,0	86	67	9	24	1,7
12	370,0	25,0	80	73	14	13	33,9
13	361,5	12,0	81	68	15	17	5,8
14	312,5	25,5	72	70	13	17	0,0
15	211,0	81,5	48	68	14	18	0,6
16	280,5	50,5	56	59	30	11	0,2
17	378,0	57,5	78	71	13	16	1,7
18	371,5	29,5	69	82	16	2	6,0
19	382,5	13,0	79	66	23	11	0,0
20	279,5	90,5	64	59	19	22	0,0
Mittelwert ±	312	47	66	68	16	16	5,2
Std.abw.	± 100	± 55	± 21	± 9	± 8	± 7	± 9,2
s.o., nur mit RDI < 10/h	313	50	66	68	17	15	1,2
	± 110	± 61	± 23	± 10	± 8	± 7	± 2,0

Tabelle 4: Auswertung der Polysomnographie

(S-Lat. = Schlaflatenz; S-Eff. = Schlafeffizienz; Leichts. = Leichtschlaf; Tiefs. = Tiefschlaf; REM-S. = REM-Schlaf)

Tabelle 4 zeigt die Auswertung der Polysomnographien der einzelnen Patienten. Die TST war im Mittel 312 ± 100 Minuten, die Schlaflatenz 47 ± 55 Minuten. Die Schlaffeizienz betrug $66 \pm 21\%$. Bei der Auswertung der Schlafstadien zeigte sich ein Auftreten von Wach und Leichtschlaf mit $68 \pm 9\%$ sowie ein Auftreten von REM-Schlaf mit $16 \pm 7\%$.

Keiner der Patienten war zuvor schon einmal in einem Schlaflabor untersucht worden. Bei 4 der 20 Patienten wurde daher die Diagnose eines OSAS ($RDI \geq 10/h$) erstmalig gestellt. Der RDI bei diesen Patienten betrug 10,5, 19,6, 20,8 und 33,9. Die Berechnung der deskriptiven Tests unter Ausschluss dieser 4 Patienten ergab keine signifikanten Änderungen (siehe Tabelle 4).

Bei allen 20 Patienten waren Wheezingepisoden zu objektivieren. Wheezingattacken traten bei 18 der 20 Patienten auf. Die Wheezingdauer reichte dabei von 30 Sekunden bis 317 Minuten.

Der Vergleich der Auswertungen des PulmoTrack© mit den akustischen Aufzeichnungen ergab eine gute Erkennung von Wheezing. Eine Stichprobenuntersuchung mit einem Vergleich zwischen PulmoTrack©-Auswertung und Auswertung der realen Geräusche durch einen Pneumologen ergab keine relevanten Unterschiede. Auch Schnarchen wurde nicht als Wheezing gewertet, während bei gleichzeitig auftretendem Schnarchen und Wheezing das Wheezing korrekt als solches erkannt wurde.

Die Impedanz-Pneumographie konnte die Atemphasen während der Nacht im Schlaf zum Teil nur unzureichend erkennen. Der Anteil der falsch erkannten Atemphasen (Inspiration/Expiration > 2 bzw. $< 0,1$; Inspiration bzw. Expiration > 10 Sek.) war bei mehr als der Hälfte der Probanden größer als 14 %.

Ein Beispiel der graphischen Darstellung der Kombination von Daten der Polysomnographie und dazugehörigen Wheezingdaten ist in Abb. 5. Die einzelnen Darstellungen aller Patienten sind im Anhang unter 7.4 zu finden.

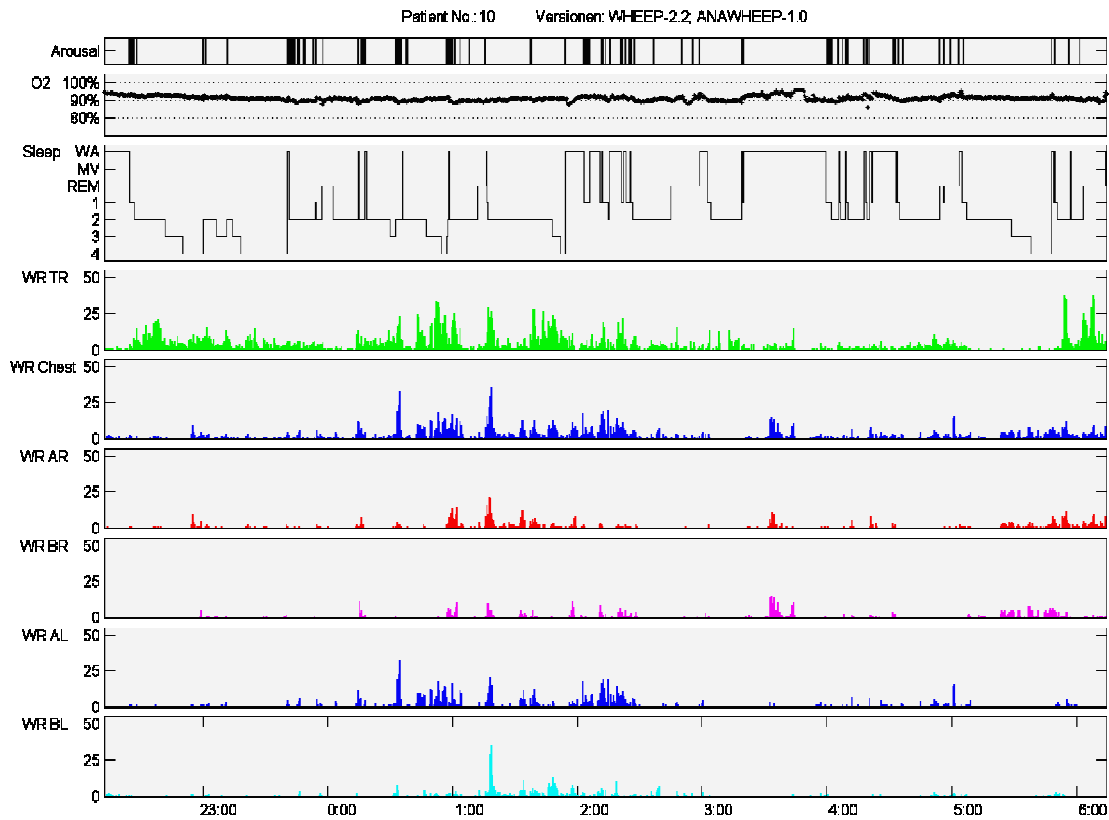


Abb. 5: Beispiel einer Polysomnographie mit den dazugehörigen Wheezingdaten (O2 = Sauerstoffsättigung; Sleep = Schlafstadium (WA = wach, MV = Bewegung); WR = Wheezing Rate; TR = tracheal; Chest = thorakal, entspricht Zusammenfassung von AR, BR, AL und BL; AR = Axilla rechts; BR = basal rechts; AL = Axilla links; BL = basal links)

3.2 Statistische Datenanalyse

3.2.1 Unterschiede bronchialer Obstruktionen in den einzelnen Schlafstadien

Die WT wurde getrennt für die Vigilanzstadien untersucht. Dazu wurde der Anteil der ChWT (thorakale WT) und der TrWT (tracheale WT) für die einzelnen Vigilanzstadien berechnet und mit Hilfe des Friedman-Tests auf Unterschiede überprüft. Bei konfirmatorischer Analyse konnte nur bei der ChWT eine Tendenz gefunden werden, die Unterschiede bei der TrWT waren nicht signifikant (siehe Tabelle 5 und Abb. 6).

Vigilanzstadium	Anteil TrWT [%]	Anteil ChWT [%]
Wach	27,9 ± 26,5	19,9 ± 26,6
Leichtschlaf (I+II)	27,1 ± 25,0	20,0 ± 27,8
Tiefschlaf (III+IV)	23,9 ± 29,0	17,1 ± 24,3
REM	26,3 ± 30,4	16,1 ± 26,2
Signifikanz	n. s.	p < 0,1

Tabelle 5: Vigilanzstadienabhängigkeit von TrWT und ChWT (Friedman-Test)

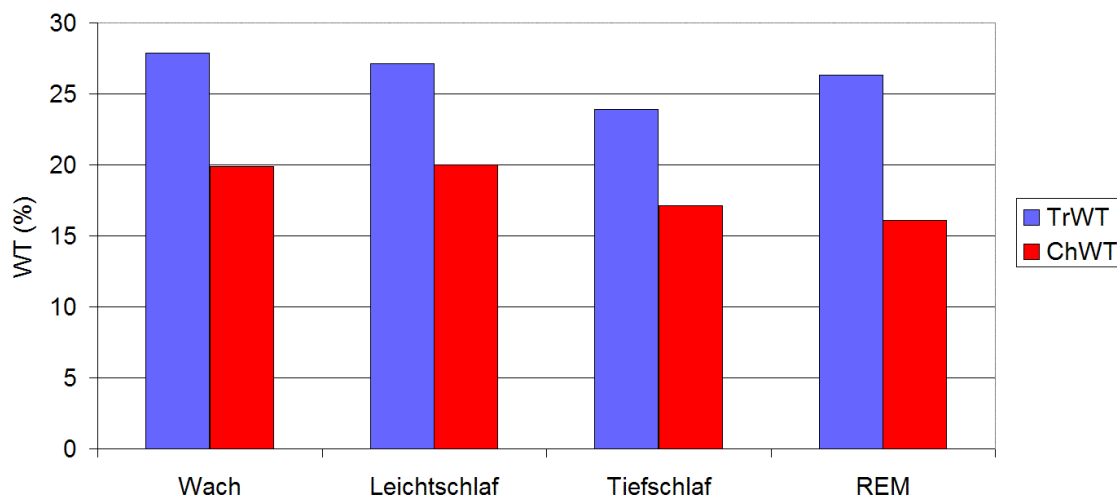


Abb. 6: Vigilanzstadienabhängigkeit von TrWT und ChWT

3.2.2 Auftreten von Arousal bei bronchialer Obstruktion

Zur Bestimmung eines Zusammenhangs zwischen Wheezing und Arousal wurde die statistisch erwartete Wahrscheinlichkeit für das gleichzeitige Auftreten von Wheezing und Arousal (Mittelwert = 0,109) berechnet und mit der beobachteten Wahrscheinlichkeit (Mittelwert = 0,115) verglichen. Eine Tendenz war erkennbar (Wilcoxon-Test: $p < 0,1$).

3.2.3 Abhängigkeit bronchialer Obstruktionen von der Schlafposition

Die Abb. 7 zeigt neben den getrennt für Rückenlage und Seitenlage angegebenen Mittelwerten mit Standardabweichung bei trachealer und thorakaler (chest) Messung auch alle Einzelwerte der Patienten. Sowohl die tracheal als auch die thorakal gemessenen Obstruktionen waren im Mittel in Seitenlage geringer als in Rückenlage. Der t-Test für verbundene Stichproben ergab für tracheal $p=0,083$ und für thorakal (chest) $p=0,036$.

Die Patienten mit einer hohen WTR waren nicht dieselben Patienten, die einen hohen RDI hatten.

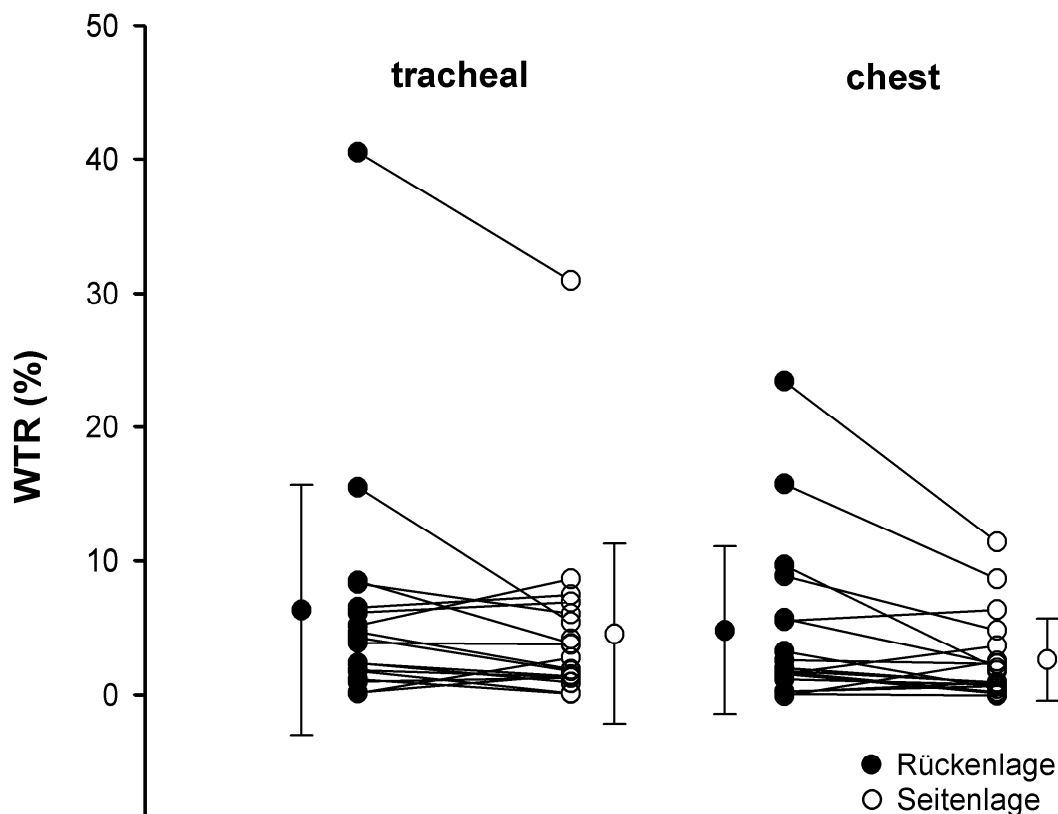


Abb. 7: Mittelwerte der WTR tracheal und thorakal (chest) in Abhängigkeit von der Schlafposition

3.2.4 Rhythmik bronchialer Obstruktionen

In Abb. 8 ist der Verlauf der WTR zwischen 23 Uhr und 5 Uhr für jeden der 20 Patienten dargestellt. Es zeigte sich, dass das Wheezing bei vielen Patienten sehr unterschiedlich stark ausgeprägt ist. Das Wheezing fing häufig akut an, dauerte manchmal nur wenige Minuten an und hörte ebenso abrupt wieder auf. Patienten mit teilweise starkem Wheezing hatten auch Episoden mit Fehlen fast jeglichen Wheezings (beispielsweise Patient 7 und Patient 14, siehe Abb. 8). Ein so genannter 4-Uhr-Peak ließ sich bei kaum einem Patienten erheben.

Zur Verdeutlichung einer Rhythmik sind in Abb. 9 Median, 25%- und 75%-Quantile der WTR aller Patienten zwischen 23 Uhr und 5 Uhr dargestellt.

In Abb. 10 wird der gleiche Sachverhalt nicht nach Uhrzeit, sondern nach Schlafbeginn dargestellt.

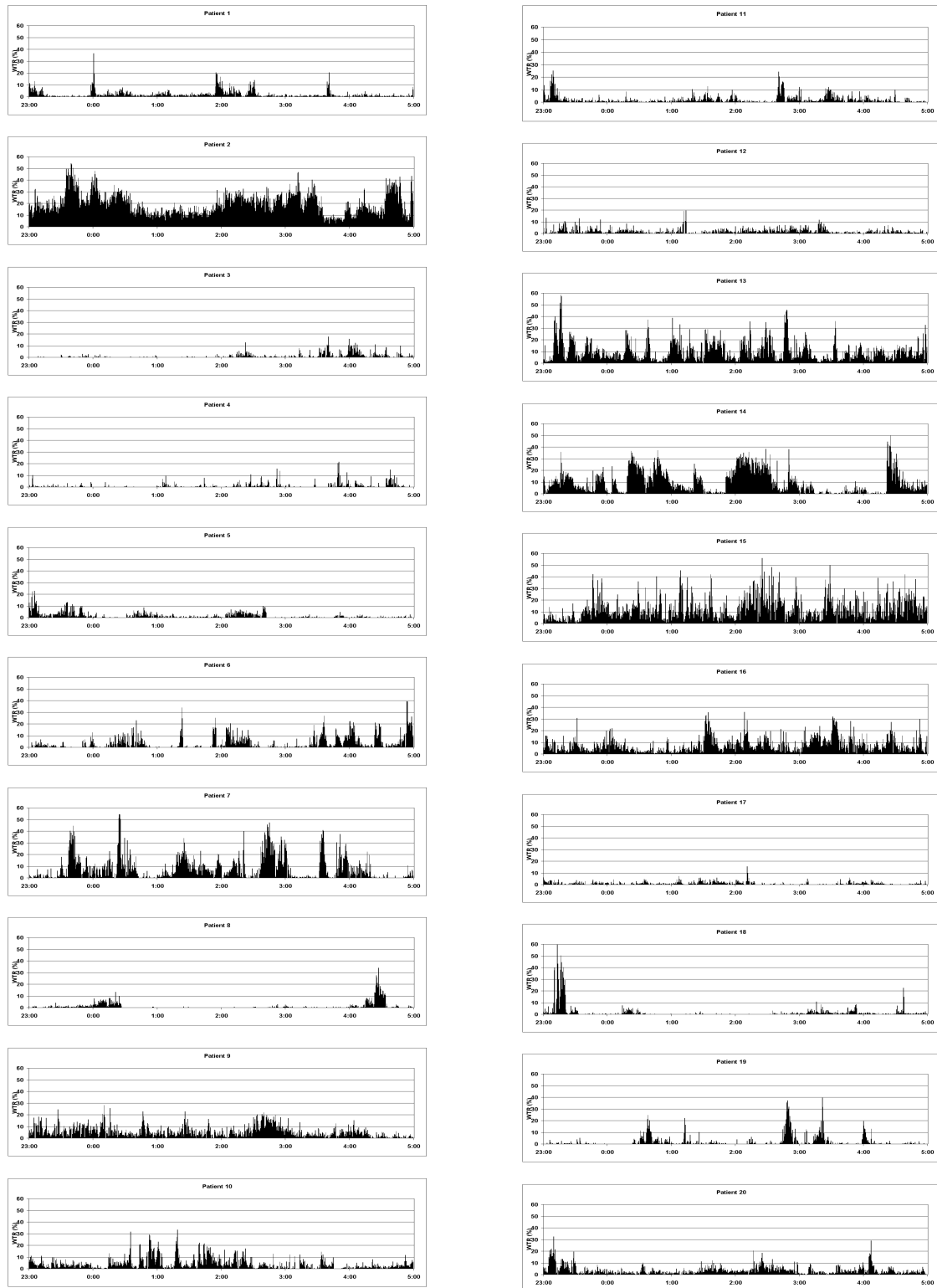


Abb. 8: Überblick über die Wheezing-Verteilung aller 20 Patienten

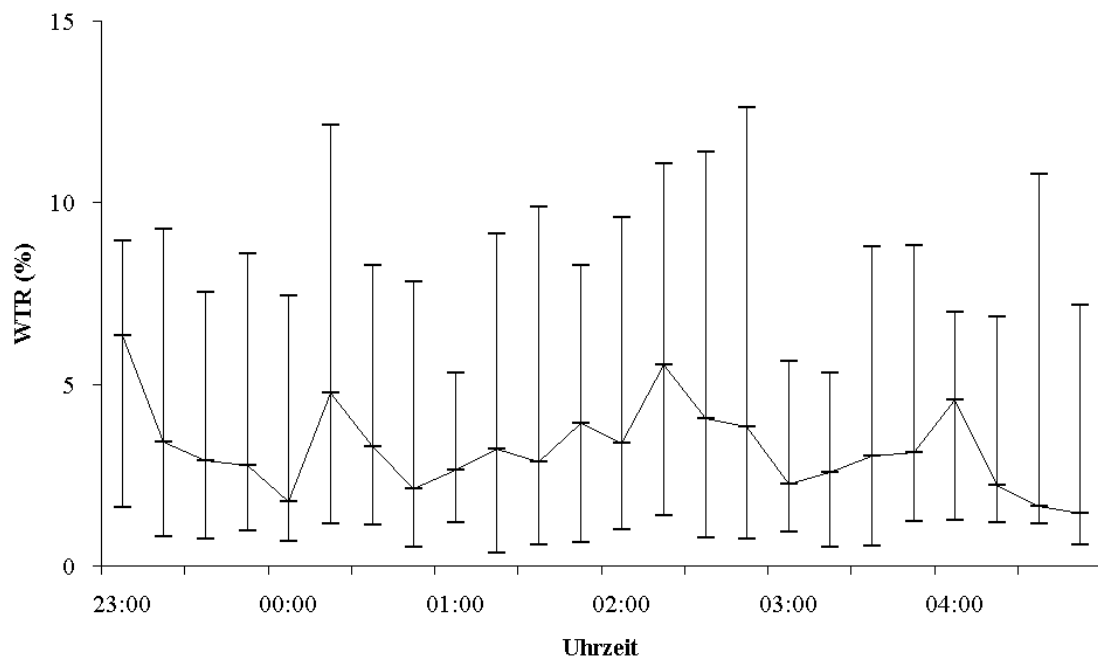


Abb. 9: WTR (Median, 25%- und 75%-Quantile) aller 20 Patienten

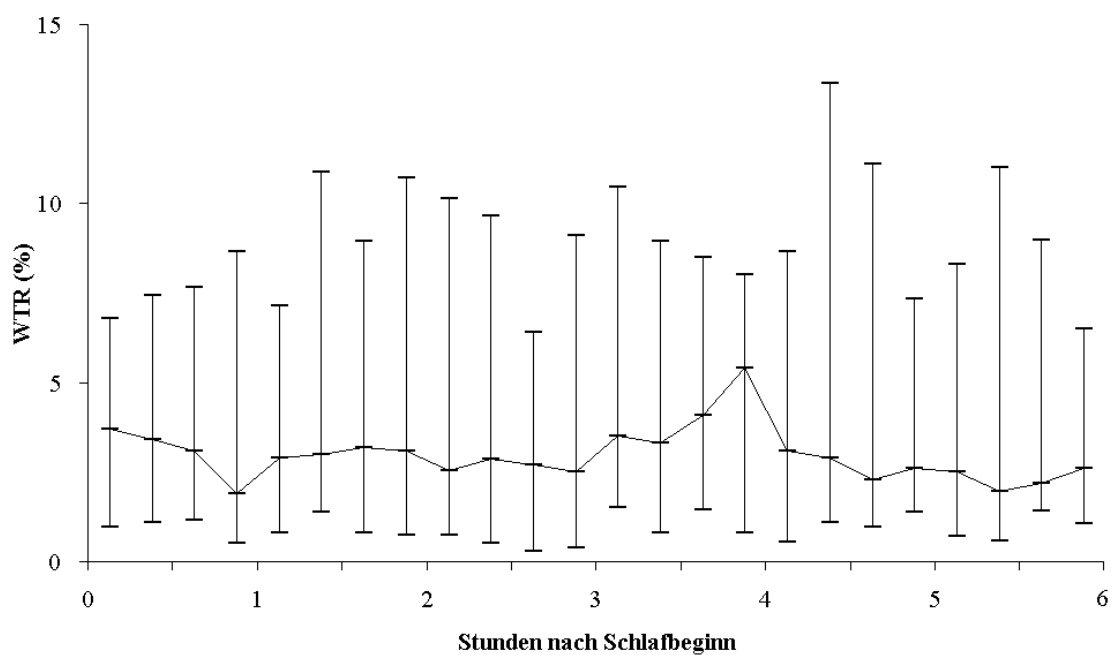


Abb. 10: WTR (Median, 25%- und 75%-Quantile) aller 20 Patienten ab Schlafbeginn

3.2.5 Vergleich der tracheal und thorakal gemessenen Obstruktionen

Bei der Auswertung der Atemgeräusche der unteren Atemwege fiel auf, dass die WTR nicht immer auf allen Kanälen gleich stark ausgeprägt war (vgl. Abb. 5).

Ein Zusammenhang zwischen Obstruktionen der oberen und der unteren Atemwege konnte festgestellt werden. Es zeigten sich signifikante Korrelationen (Pearson-Test) zwischen ChWTR (thorakale WTR) und TrWTR (tracheale WTR). Die absoluten Werte der Korrelationen reichten von sehr gering ($r=0,090$) bis hoch ($r=0,829$), im Mittel waren sie gering ($r=0,472\pm 0,203$; siehe Tabelle 6).

Patient	Korrelationskoeffizient (Pearson)	Signifikanz
1	0,385	<0,001
2	0,193	<0,001
3	0,829	<0,001
4	0,528	<0,001
5	0,459	<0,001
6	0,697	<0,001
7	0,459	<0,001
8	0,090	<0,008
9	0,496	<0,001
10	0,515	<0,001
11	0,781	<0,001
12	0,344	<0,001
13	0,580	<0,001
14	0,801	<0,001
15	0,561	<0,001
16	0,357	<0,001
17	0,454	<0,001
18	0,283	<0,001
19	0,437	<0,001
20	0,198	<0,001
Mittelwert	0,472	< 0,001
± Standardabweichung	± 0,203	

Tabelle 6: Korrelation zwischen ChWTR und TrWTR (Niveau 0,01; 2-seitig)

3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Es wurden 20 Patienten (9 Männer, 11 Frauen) im Alter zwischen 23 und 74 Jahren (Mittelwert $55,4 \pm 12,4$ Jahre) untersucht. Bei allen fand sich auskultatorisch Wheezing. Die Schlafstruktur fand sich bei allen 20 Patienten gestört. Im Mittel ergaben sich reduzierte Werte für TST (312 ± 110 Min.), Schlafeffizienz ($66 \pm 21\%$) und REM-Schlaf ($16 \pm 7\%$) bei gleichzeitig verlängerter Schlaflatenz (47 ± 55 Min.). Bei vier Patienten wurde ein OSAS ($RDI \geq 10/h$) neu diagnostiziert.

Die Wheezing-Erkennung durch das PulmoTrack© funktionierte gut und zuverlässig.

Nur für die thorakal gemessenen Obstruktionen zeigte sich ein statistisch abgesicherter, tendenzieller Zusammenhang zwischen Wheezing und zunehmender Vigilanz bei konfirmatorischer Analyse ($p < 0,1$).

Ein vermehrtes Auftreten von Arousal bei bronchialer Obstruktion konnte tendenziell gezeigt werden ($p < 0,1$).

Die bronchialen Obstruktionen nahmen in Seitenlage gegenüber Rückenlage bei thorakaler Messung signifikant ($p = 0,036$), bei trachealer Messung tendenziell ab ($p = 0,083$).

In der vorliegenden Studie war eine eindeutige Rhythmik der bronchialen Obstruktionen nicht festzustellen. Ein frühmorgendlicher Peak konnte nur bei wenigen Patienten objektiviert werden.

Die tracheal und thorakal gemessenen Obstruktionen wiesen einen geringen Zusammenhang mit signifikanten Korrelationen auf ($p < 0,001$). Die absoluten Werte der Korrelationen waren im Mittel gering ($r = 0,472 \pm 0,203$).

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Fragestellungen

4.1.1 Unterschiede bronchialer Obstruktionen in den einzelnen Schlafstadien

Verschiedene Untersuchungen haben die Frage aufgegriffen, ob ein Verhältnis zwischen bronchialen Obstruktionen und dem Schlafstadium bzw. dem Schlaf an sich besteht. Hierbei kam es zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Kales fand keine Beziehung zwischen nächtlichen Asthmaattacken, die ein Erwachen bewirkten, und dem Schlafstadium [Kales A, 1968].

Sullivan [Sullivan CE, 1979] konnte bei Tieren einen deutlichen Wechsel der Atemwegswiderstände während des REM-Schlafs feststellen, wobei diese Beobachtung in einer Studie von Lopes [Lopes JM, 1983] für Menschen nicht zutraf.

Montplaisir untersuchte 10 instabile Asthmatiker während drei bis vier Nächten inklusive Polysomnographie. Die Verteilung der Asthmaattacken entsprach in etwa der Verteilung der Schlafstadien. Die meisten Attacken traten im Schlafstadium 2 auf, welches etwa 77% der TST betrug. Im Tiefschlaf (NREM3|4) traten keine Attacken auf. Die Attacken waren nicht überproportional häufig im REM-Schlaf. Seine Schlussfolgerung war, dass der Tiefschlaf vermutlich einen protektiven Effekt auf nächtliche Asthmaattacken hat, während ein Einfluss des REM-Schlafs unklar ist [Montplaisir J, 1982].

Einige weitere Studien kamen zu dem Ergebnis, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Tiefschlaf bzw. dem REM-Schlaf und erhöhten Atemwegswiderständen bzw. Bronchialobstruktionen zu geben scheint [Bellia V, 1989; Catterall JR, 1982; Shapiro CM, 1986], während in anderen Studien wie z.B. von Hetzel oder Spengler keine Korrelation zu finden war [Hetzel MR, 1979; Spengler CM, 2000]. Diese Befunde sprechen aber mehr für die Bedeutung der zirkadianen Rhythmik als gegen die Rolle des Schlafs.

Auch mit der vorliegenden Studie kann keine eindeutige Aussage darüber gemacht werden, ob es einen sicheren Zusammenhang zwischen bronchialen Obstruktionen und Schlafstadien bzw. dem Schlaf an sich gibt. Ähnlich wie bei Montplaisir traten während des Schlafs die stärksten Obstruktionen im Leichtschlaf auf. Dies steht aber im Gegensatz zu den Untersuchungen von Bellia und Shapiro, bei denen die stärksten bronchialen Obstruktionen während des Tiefschlafs bzw. REM-Schlafs gesehen wurden. Möglicherweise liegen diesen unterschiedlichen Ergebnissen bisher noch nicht bekannte Ursachen wie z.B. ein Zusammenhang mit einer Refluxkrankheit zugrunde. Es ist natürlich auch vorstellbar, dass der Schlaf nur ein Teil des pathophysiologischen Geschehens ist. Auch könnte eine zirkadiane Rhythmik die vorliegenden Ergebnisse überlagern.

4.1.2 Auftreten von Arousal bei bronchialer Obstruktion

Eine Korrelation zwischen dem Auftreten von Arousal und Wheezing war in der vorliegenden Studie nicht eindeutig belegbar. Ein möglicher Grund hierfür kann das Vorhandensein von „Schlafbezogenen Atmungsstörungen“ (SBAS) bei einem Teil der Patienten sein, die ihrerseits Arousalreaktionen hervorrufen. Ein Ausschluss dieser Patienten war vorher nicht möglich, da es sich überwiegend um Patienten der pneumologischen Abteilung handelte, für die keinerlei somnologische Vorbefunde existierten. Eine Subgruppenanalyse mit Ausschluss der Patienten mit SBAS wurde aufgrund der geringen Fallzahl nicht durchgeführt.

In einer Studie von Cossa mit 19 Patienten mit stabilem nächtlichen Asthma konnte kein signifikanter Unterschied im Auftreten von Arousal kurz vor, während oder kurz nach Wheezingepisoden festgestellt werden [Cossa G, 2001b]. Interessanterweise zeigte sich aber, dass sechs Patienten einen AHI größer als 5 hatten. Es scheint also kein Zufall zu sein, dass auch in der vorliegenden Studie überdurchschnittlich viele Patienten mit Bronchialobstruktionen gleichzeitig an einer Schlafapnoe leiden. Ob hier ein pathophysiologischer Zusammenhang besteht, sollte ein Untersuchungsziel in zukünftigen Studien sein.

Die Ergebnisse mehrerer Studien lassen vermuten, dass Arousal u.a. eine Reaktion auf eine Hypoxämie sind [Cormick W, 1986; Fleetham J, 1982]. Es gibt aber auch deutliche Hinweise darauf, dass sie noch durch andere assoziierte Phänomene verursacht werden. Somit müssen zukünftig auch weiterhin andere Faktoren (Dyspnoe, Husten, Auswurf, vermehrte Bewegungen, Medikamente) berücksichtigt werden [Rasche K, 1996].

4.1.3 Abhängigkeit bronchialer Obstruktionen von der Schlafposition

Das Ergebnis der vorliegenden Studie weist auf einen Zusammenhang zwischen thorakal gemessenen Obstruktionen und der Körperlage hin. Für tracheal gemessene Obstruktionen war keine sichere Abhängigkeit festzustellen.

Bei genauerer Betrachtung scheint insbesondere bei Patienten mit stärkeren Obstruktionen ($WTR > 10$) eine deutliche Abnahme dieser Obstruktionen in Seitenlage gegenüber der Rückenlage zu bestehen. Für die Beurteilung von weiteren Studien, die sich mit der akustischen Erfassung von Atmungsgeräuschen befassen, ist eine Sicherung dieser Ergebnisse von Interesse.

Die Vermutung, dass eine Verzerrung der Ergebnisse durch die Patienten mit OSAS vorliegt, konnte ausgeschlossen werden. Die Patienten mit der deutlichsten Lageabhängigkeit der bronchialen Obstruktionen gehörten nicht zu der Gruppe der Patienten mit OSAS. Somit muss es eine andere Ursache für die in der vorliegenden Studie gefundenen Ergebnisse geben.

In der Literatur ließen sich keine Studien finden, die eine Abhängigkeit bronchialer Obstruktionen bezüglich Rückenlage und Seitenlage untersucht haben.

Irvin führte eine Studie durch, in der der periphere Atemwegwiderstand bei Asthmatikern in einem Bodyplethysmographen gemessen wurde. Er stellte eine Zunahme des peripheren Atemwegwiderstands bei Rückenlage im Vergleich zur aufrechten Lage fest [Irvin CG, 2000]. Seine Vermutung war, dass es durch den Lagewechsel zu einer Zunahme des Blutes in den zentralen Gefäßen und der Lunge kommt. Dies könnte dann für den Anstieg des peripheren Atemwegwiderstands verantwortlich sein.

Wahrscheinlich kommt es auch bei einem Wechsel der Schlafposition von Rückenlage in Seitenlage zu einer Veränderung des peripheren Atemwegwiderstands, was in der Folge eine Veränderung des Wheezings nach sich zieht. Für eine Objektivierung und Bestätigung der in der vorliegenden Studie gefundenen Lageabhängigkeit sollten prospektive Studien unter Berücksichtigung der möglichen Pathophysiologie erfolgen.

4.1.4 Rhythmik bronchialer Obstruktionen

Interessanterweise zeigte das Langzeitregistrierverfahren der vorliegenden Studie, dass es sehr individuelle Häufigkeitsmuster von Wheezing gibt. Des Weiteren war es keineswegs so, dass sich das Maximum bronchialer Obstruktionen nur in den frühen Morgenstunden manifestierte. Dies steht im Gegensatz zu vielen anderen Studien [Barnes P, 1980; Baughman RP, 1985; Kiyokawa H, 1999]. Auch diesem Sachverhalt muss zukünftig mehr Interesse geschenkt werden. Allerdings muss hinzugefügt werden, dass das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie sehr inhomogen war und aus Asthmatikern wie COPD-Patienten bestand. Bei einer Studie nur mit Asthmatikern könnte sich dieses Bild also durchaus ändern, da diese häufig eine erheblich größere Amplitude bei der Rhythmik bronchialer Obstruktionen zeigen als Kontrollpersonen [Hetzel MR, 1980].

Ähnlich wie zur Beurteilung von kardialen Rhythmusstörungen anstelle eines einfachen Ruhe-EKG ein Langzeit-EKG verwendet wird, ist auch bei einer sorgfältigen Beurteilung von bronchialen Obstruktionen eine Langzeit-Aufzeichnung empfehlenswert. Nur so können die individuelle Rhythmik und das Ausmaß bronchialer Obstruktionen des einzelnen Patienten beurteilt werden.

Ebenso hat sich eine effektive antiobstruktive Therapie unter Berücksichtigung der Pathomechanismen an den tageszeitlichen Variationen des Atemwegsquerschnitts zu orientieren. Das Ziel der Chronotherapie des Asthma bronchiale ist vor allem die Verhinderung nächtlicher Atemwegsobstruktionen. Demzufolge sind Therapiekonzepte, die die Tag- und Nachtrhythmik der Atemwegswiderstände berücksichtigen, notwendig. Hierbei ist insbesondere eine nächtliche Langzeitbeurteilung der bronchialen Obstruktionen sinnvoll und hilfreich.

4.1.5 Vergleich der tracheal und thorakal gemessenen Obstruktionen

Pasterkamp verglich schon 1984 tracheal versus thorakal gemessene Geräusche bei Asthmatikern. Er kam zu dem Ergebnis, dass tracheale Geräusche während eines akuten Asthmaanfalls wichtige Informationen beinhalten und daher ein Teil der klinischen Routine sein sollten [Pasterkamp H, 1984].

In einer anderen Studie zeichnete Pasterkamp Lungengeräusche an verschiedenen Positionen des Thorax und über der Trachea während eines Metacholin-Provokationstests auf. Hierbei zeigte sich unter anderem, dass die nach Metacholingabe auftretenden Atemwegsverengungen mit deutlichen Veränderungen der Lungengeräusche einhergingen, während die tracheal aufgezeichneten Geräusche sich kaum veränderten [Pasterkamp H, 1997].

Auch in der vorliegenden Studie konnte nur eine geringe absolute Korrelation zwischen trachealem und thorakalem Wheezing festgestellt werden. Es sollte daher weiter die simultane Aufzeichnung von Lungengeräuschen über der Trachea und der Thoraxwand verwendet werden, da die beiden Signale unterschiedliche, aber komplementäre Informationen enthalten, die möglicherweise nützlich sein können, insbesondere bei Studien über die zugrunde liegende Pathophysiologie. Die gemeinsame Verwendung von trachealen sowie thorakalen Mikrofonen entspricht auch der Empfehlung der CORSA [Rossi M, 2000].

4.2 Methodik

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass bei Patienten mit am Tage nachweisbarer bronchialer Spastik bronchiale Obstruktionen auch im Schlaf nachweisbar sind. So konnten bronchiale Obstruktionen bei allen Patienten in unterschiedlicher Häufigkeit gefunden werden. Punktuelle Messungen der Lungenfunktion sind hinsichtlich einer therapeutischen Beurteilung von Antiobstruktiva sicherlich vergleichbar ineffektiv wie punktuelle Blutdruckmessungen bei Antihypertensiva oder punktuelle Elektrokardiogrammregistrierungen bei Antiarrhythmika. Nur eine kontinuierliche Aufzeichnung über einen längeren Messzeitraum liefert adäquate Daten. Insbesondere nächtlich durchgeführte Lungenfunktionsmessungen sind wenig aussagekräftig, da sie unter einem gänzlich anderen Vigilanzniveau – nämlich Wachsein – durchgeführt werden müssen. Daher war die in der vorliegenden Studie eingesetzte kontinuierliche Messung der Obstruktionen mittels Detektion von Wheezing eine probate Methode, diese mit Schlafparametern zu korrelieren.

Eines der Probleme, das eine intensivere Nutzung von Lungengeräuschen limitiert, ist das technische Problem, Geräusche von der Körperoberfläche aufzunehmen. Kein Sensor ist ideal, und erst in den letzten Jahrzehnten wurden intensive Analysen über die Signale von Mikrofonen gemacht, welche auf verschiedene Weise am Körper befestigt wurden [Pasterkamp H, 1993].

Die in dieser Studie verwendeten PPG-Sensoren waren sehr sensitiv, wiesen aber eine starke Anfälligkeit für externe Störgeräusche auf. Diese Problematik wurde von Karmel Medical durch ein zusätzliches Umgebungsmikrofon gemindert (siehe 2.2.1). In der vorliegenden Studie wurde dieses Problem erfolgreich durch die Durchführung der Messungen im Schlaflabor mit einer relativ ruhigen Umgebung minimiert.

Durch die flache Bauweise der PPG-Sensoren konnten die Patienten nachts ohne Probleme auf den Sensoren liegen. Das von Pasterkamp beschriebene Problem der Kabelfragilität [Pasterkamp H, 1993] wurde durch eine mit Pflaster gesicherte Schlaufe erfolgreich umgangen. Der Wheezing-Erkennungsalgorithmus des PulmoTrack© funktionierte sehr gut.

Die Impedanz-Pneumographie konnte die Atemphasen während der Nacht im Schlaf zum Teil nur unzureichend erkennen. Die WR erwies sich damit in der vorliegenden Studie als nicht geeigneter Parameter zur Beschreibung nächtlicher, asthmatypischer Nebengeräusche. Als gute Alternative wurde daher die WTR verwendet, die unabhängig von den Atemphasen ist. Die unzureichende Erkennung könnte in Zusammenhang mit der physiologischen Absenkung des Efforts um 10-15% [Rostig S, 2001] sowie der vorwiegenden Zwerchfellatmung im Schlaf stehen. Dennoch kann man davon ausgehen, dass die Methode an sich zumindest bei wachen Patienten gut funktioniert. In einer Studie von Moussavi konnte beispielsweise eine 100%ige Zuverlässigkeit eines ähnlichen Algorithmus erreicht werden [Moussavi ZK, 2000].

Keiner der 20 Patienten empfand das PulmoTrack©-Equipment als zusätzliche Belastung gegenüber der „normalen“ Polysomnographieverkabelung. Ein Einsatz dieser Methode ist also auch für nächtliche Messungen gut geeignet.

Die TST war im Rahmen des „first night-Effekts“ vermindert [Toussaint M, 1995; Toussaint M, 1997]. Ebenso waren erwartungsgemäß die Schlaflatenz verlängert und die Schlafeffizienz stark vermindert. Bei der Auswertung der Schlafstadien zeigte sich eine Verteilung zugunsten von Wach und Leichtschlaf ($68\pm 9\%$) und zuungunsten von REM-Schlaf ($16\pm 7\%$). Es zeigte sich auch eine stärkere Fragmentation der Schlafzyklen. Eine ausführliche Analyse der Polysomnographien und ein Vergleich mit Polysomnographien anderer Studien sind allerdings nur bedingt möglich, da bei der vorliegenden Studie schon die erste Untersuchungsnacht für die Auswertungen herangezogen wurde.

Durch die Untersuchung im Schlaflabor stellte sich heraus, dass 4 von den 20 Patienten ein OSAS hatten. Auch bei einer Studie von Cossa konnte festgestellt werden, dass in deren Patientenkollektiv 6 von 19 untersuchten Patienten mit nächtlichem Asthma gleichzeitig ein OSAS hatten [Cossa G, 2001b]. Ob diese höhere Prävalenz als in der Normalbevölkerung rein zufällig ist, oder ob es einen Zusammenhang zwischen obstruktiven Erkrankungen der oberen und der unteren Atemwege gibt, bleibt fraglich.

Bednarek untersuchte über 600 zufällig aus den Wahllisten in Warschau ausgewählte Personen bezüglich COPD und OSAS. Er stellte fest, dass die Häufigkeit von COPD in der OSAS-Gruppe genauso häufig war wie in der Normalbevölkerung [Bednarek M, 2003]. Trotzdem sollte dieser Aspekt weiterhin in prospektiven Studien untersucht werden, da er eventuell auch zu einer Verbesserung der Schlafqualität dieser Patienten mittels geeigneter Therapie führen kann.

Ein Problem bei der Auswertung von Obstruktionen anhand akustischer Aufzeichnungen kann ein akuter Asthmaanfall sein. Hierbei kann das Fehlen von Wheezing auch auf eine Zunahme der Atemwegsobstruktion hinweisen und darf nicht als Zeichen einer Verbesserung gewertet werden [American Thoracic Society, 1987; Forgacs P, 1969]. In der vorliegenden Studie gab es keine Hinweise darauf, dass einer der Patienten während der Untersuchungen einen akuten Asthmaanfall hatte. Ausschließen lässt sich das allerdings mit der in der vorliegenden Studie verwendeten Methodik nicht mit absoluter Sicherheit. Somit ist es sinnvoll, in Zukunft neben Wheezing weitere Parameter wie beispielsweise die Lautstärke oder die Beurteilung von Frequenzspektren der Atemgeräusche in die Bewertung von bronchialen Obstruktionen mit einzubeziehen.

Es ist wichtig, die Forschung im Bereich des nächtlichen Asthmas weiter voranzutreiben. Neben der Verbesserung der Lebensqualität für den einzelnen Patienten selbst ist auch die volkswirtschaftliche Bedeutung des Asthma bronchiale und der COPD groß. Allein beim Asthma bronchiale kam Nowak in einer konservativen Krankheitskostenanalyse für Deutschland auf einen Gesamtbetrag von 2,6 Mrd. € pro Jahr [Nowak D, 1996].

Die Aufzeichnung von Häufigkeit und Schweregrad der nächtlichen Bronchialobstruktionen kann ggf. lebensbedrohliche Zustände erkennen und somit eine frühzeitige Intervention ermöglichen. Langfristig sollte die Zielsetzung diejenige sein, ein miniaturisiertes Gerät zu konzipieren, mit dem man auch nachts bei Patienten mit Asthma oder COPD Obstruktionen ambulant registrieren kann. Das nichtinvasive Langzeitmonitoring hat vor allem drei entscheidende Vorteile:

1. Der Patient kann in seiner häuslichen Umgebung gemessen werden. Gerade bei nächtlichen Messungen ist dies für den Patienten angenehmer. Außerdem ist es auch kostengünstiger als stationäre Messungen in einem Schlaflabor.
2. Das Gerät kann zu Therapieverlaufskontrollen eingesetzt werden. Insbesondere bei Asthmapatienten, die nur oder vorwiegend über nächtliche Obstruktionen klagen, kann hiermit die Schwere der Symptome besser eingeschätzt und eine antiobstruktive Therapie optimiert werden.
3. Das System kann zur frühzeitigen Detektion und Analyse bronchialer Obstruktionen dienen. Dies ist insbesondere in der Pädiatrie von Interesse, da bei kleinen Kindern nur schwierig Lungenfunktionstests durchgeführt werden können. Auch eine frühzeitige Warnung vor einem „Silent Chest“ bei einem akuten, starken Asthmaanfall ist denkbar.

Optimiert werden können die oben genannten Methoden noch durch die vielfältigen Möglichkeiten der Telemedizin, womit dann insbesondere in ärztlich unterversorgten Gebieten (z.B. ländliche Bereiche, Inseln oder Dritte-Welt-Länder) eine bessere Versorgung ermöglicht wird.

Es sollte aber betont werden, dass die Diagnose von Lungenerkrankungen immer aufgrund mehrerer Faktoren gestellt wird, wie beispielsweise klinischer Untersuchung, Lungenfunktion und radiologischer Diagnostik. Die automatische Lungengeräuschanalyse wird nur ein Baustein in der diagnostischen Entscheidungsfindung sein können.

5 Zusammenfassung

Die Bedeutung eines erholsamen Schlafs für die Gesundheit ist gesichert. Leistungsfähigkeit und Erholungsfunktion des Schlafes sind an das synchron ablaufende Wechselspiel der Funktionen Wachen und Schlafen gekoppelt. Eine Störung des zirkadianen Rhythmus der Schlaf/Wachphase führt vor allem zu einer Einschränkung der psychomentalen Leistungsfähigkeit, was sich in Form von verstärkter Tagesmüdigkeit, Antriebsarmut, Konzentrationsmangel sowie Stimmungsschwankungen zeigt. Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung klagen häufig über respiratorische Beschwerden im Schlaf. Das Ziel der Arbeit war es daher, eine genauere Beurteilung der Wechselwirkungen zwischen bronchialen Obstruktionen und Schlafparametern zu ermöglichen.

In der vorliegenden Studie wurden 20 Patienten (9 Männer und 11 Frauen) mit Asthma bronchiale / COPD sowie einer klinisch auskultatorisch objektivierbaren bronchialen Obstruktion während der Nacht mit einer kardiorespiratorischen Polysomnographie und einer gleichzeitigen akustischen Aufzeichnung der Lungengeräusche mit dem PulmoTrack© Model 1010 prospektiv untersucht. Das Alter der Patienten lag im Mittel bei $55,4 \pm 12,4$ Jahren (Range 23 bis 74 Jahre).

Die Schlafstruktur fand sich bei allen 20 Patienten gestört. Im Mittel ergaben sich reduzierte Werte für die Gesamtschlafzeit (312 ± 110 Min.), die Schlafeffizienz ($66 \pm 21\%$) und den REM-Schlaf ($16 \pm 7\%$) bei gleichzeitig verlängerter Schlaflatenz (47 ± 55 Min.). Bei vier Patienten wurde nebenbefundlich eine obstruktive Schlafapnoe ($RDI \geq 10/h$) neu diagnostiziert. Bei allen Patienten konnten akustisch nächtliche Bronchialobstruktionen erfasst werden. Die Wheezingdauer reichte von 30 Sekunden bis zu 317 Minuten. Die Wheezing-Erkennung durch das PulmoTrack© funktionierte gut und zuverlässig. Es konnte für die thorakal gemessenen Obstruktionen eine Tendenz gefunden werden, die auf einen Zusammenhang zwischen zunehmendem Wheezing und zunehmender Vigilanz hindeutet ($p < 0,1$). Für die trachealen Aufzeichnungen waren keine signifikanten Ergebnisse zu finden. Die Häufigkeit des Auftretens zentraler Weckreaktionen bei Bronchialobstruktionen war tendenziell erhöht ($p < 0,1$).

Um die Frage der pathophysiologischen Verknüpfung von Bronchialobstruktionen und Schlafparametern genauer beantworten zu können, ist die Durchführung weiterer Studien mit größeren, einheitlich strukturierten Patientenkollektiven notwendig. Das Langzeitmonitoring der Atemgeräusche stellt ein sinnvolles und effizientes Verfahren zur Beurteilung von bronchialen Obstruktionen dar, das zukünftig auch zur Beurteilung der antiobstruktiven Therapieeffizienz bei Patienten mit Asthma bronchiale und COPD dienen kann.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Abella M, Formolo J, Penney DG: Comparison of the acoustic properties of six popular stethoscopes. *J Acoust Soc Am* 1992; 91: 2224-2228
- 2 American Sleep Disorders Association: ICSD-International classification of sleep disorders: Diagnostic and coding manual, Kansas: Allen Press, 1990
- 3 American Thoracic Society: Standard for the diagnosis of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 225-243
- 4 Aserinsky E, Kleitmann N: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; 118: 273-274
- 5 Barnes P, FitzGerald G, Brown M, Dollery C: Nocturnal asthma and changes in circulating epinephrine, histamine, and cortisol. *N Engl J Med* 1980; 303: 263-267
- 6 Baughman RP, Loudon RG: Lung sound analysis for continuous evaluation of airflow obstruction in asthma. *Chest* 1985; 88: 364-368
- 7 Beck R, Bentur L, Irving CS, Gavriely N, KMAT Clinical Coordinators: Acoustic nocturnal monitoring of pediatric patients - Methods and practice. *Somnologie* 1999; 53-53
- 8 Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L, Zielinski J: Epidemiological study on relations between OSAS and COPD. *Eur Respir J Suppl* 2003; 22: 466s-466s
- 9 Bellia V, Cuttitta G, Insalaco G, Visconti A, Bonsignore G: Relationship of nocturnal bronchoconstriction to sleep stages. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 363-367
- 10 Bentur L, Beck R, Berkowitz D, Hasnin G, Berger I, Irving CS, Gavriely N: Adenosine bronchial provocation in infantile chronic cough - a study with automatic wheeze detection. *Eur Respir J Suppl* 2000a; 16: 484s-484s
- 11 Bentur L, Beck R, Berkowitz D, Hasnin G, Berger I, Irving CS, Gavriely N: Pulmonary acoustics and esophageal pH monitoring in the evaluation of infantile nocturnal cough. *Eur Respir J Suppl* 2000b; 16: 484s-484s
- 12 Bentur L, Beck R, Shinawi M, Naveh T, Gavriely N: Wheeze monitoring in children for assessment of nocturnal asthma and response to therapy. *Eur Respir J* 2003; 21: 621-626
- 13 Berger H: Über das Elektroencephalogramm des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1929; 87: 527-570

- 14 Böhme H: Das Durchlaßverhalten des intrathorakalen Raumes für niederfrequenten Schall und dessen diagnostische Bedeutung, III. Mitteilung. Z Erkr Atmungsorgane 1970; 132: 315-323
- 15 Breslin E, van der SC, Breukink S, Meek P, Mercer K, Volz W, Louie S: Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. Chest 1998; 114: 958-964
- 16 Brooks D, Wilson L, Kelsey C: Accuracy and reliability of 'specialized' physical therapists in auscultating tape-recorded lung sounds. Physiother Can 1993; 45: 21-24
- 17 Catterall JR, Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, Brash HM, Shapiro CM, Flenly DC: Irregular breathing and hypoxemia during sleep in chronic stable asthma. Lancet 1982; 6: 301-304
- 18 Connolly CK: Diurnal rhythms in airway obstruction. Br J Dis Chest 1979; 73: 357-366
- 19 Cooper R: Sleep, London: Chapman & Hall Medical, 1994
- 20 Cormick W, Olson LG, Hensley MJ, Saunders NA: Nocturnal hypoxaemia and quality of sleep in patients with chronic obstructive lung disease. Thorax 1986; 41: 846-854
- 21 Cossa G, Plowman L, MacGarvey L, Oliver B, Lim S: Continuous objective assessment of wheezing in adult asthma patients hospitalised following an acute exacerbation of asthma. Eur Respir J Suppl 2001a; 18: 267s-267s
- 22 Cossa G, Plowman L, McGarvey L, Rogers P, Laks L, Godfrey S, Breslin ABX, Lim S: Continuous, all-night monitoring of breath sounds and polysomnography in patients with nocturnal asthma: relationship of nocturnal wheezing to arousals. Respirology 2001b; 6: A49-A49
- 23 Dement W, Kleitmann N: Cyclic variations of EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility and dreaming. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1957; 9: 673-690
- 24 Earis JE, Sovijärvi ARA, Vanderschoot J: European Respiratory Society Task Force Report: Computerized Respiratory sounds analysis (CORSA): recommend standards for terms and techniques. Eur Respir J 2000; 10: 585-649
- 25 Falconer A, Oldman C, Helms P: Poor agreement between reported and recorded nocturnal cough in asthma. Pediatr Pulmonol 1993; 15: 209-211
- 26 Fitzpatrick MF, Engleman H, Whyte KF, Deary IJ, Shapiro CM, Douglas NJ: Morbidity in nocturnal asthma: sleep quality and daytime cognitive performance. Thorax 1991; 46: 569-573

-
- 27 Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M: Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 429-433
 - 28 Forgacs P: *Lung Sounds*, London: Cassel and Coller. McMillan Publishers, 1978
 - 29 Forgacs P: Lung sounds. *Br J Dis Chest* 1969; 63: 1-12
 - 30 Gavriely N, Grotberg JB: Flow limitation and wheezes in a constant flow and volume lung preparation. *J Appl Physiol* 1988; 64: 17-20
 - 31 Gavriely N, Shee TR, Cugell DW, Grotberg JB: Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2251-2261
 - 32 Gross V, Dittmar A, Penzel T, Schuttler F, von Wichert P: The relationship between normal lung sounds, age, and gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 905-909
 - 33 Gross V, Koehler U, Penzel T, Reinke C, von Wichert P, Vogelmeier C: [Effect of subcutaneous fatty tissue on normal respiratory sounds]. *Biomed Tech (Berl)* 2003; 48: 182-185
 - 34 Grotberg JB, Gavriely N: Flutter in collapsible tubes: a theoretical model of wheezes. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2262-2273
 - 35 Hetzel MR, Clark TJ: Does sleep cause nocturnal asthma? *Thorax* 1979; 34: 749-754
 - 36 Hetzel MR, Clark TJ: Comparison of normal and asthmatic circadian rhythms in peak expiratory flow rate. *Thorax* 1980; 35: 732-738
 - 37 Hetzel MR, Clark TJ, Branthwaite MA: Asthma: analysis of sudden deaths and ventilatory arrests in hospital. *Br Med J* 1977; 1: 808-811
 - 38 Irvin CG, Pak J, Martin RJ: Airway-parenchyma uncoupling in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 50-56
 - 39 Jarjour NN, Busse WW: Cytokines in bronchoalveolar lavage fluid of patients with nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1474-1477
 - 40 Kales A, Beall GN, Bajor GF, Jacobson A, Kales JD: Sleep studies in asthmatic adults: relationship of attacks to sleep stage and time of night. *J Allergy* 1968; 41: 164-173
 - 41 Ketelaars CA, Schlosser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJ, Wouters EF: Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51: 39-43

-
- 42 Kharitonov SA, Kelly C, Gavriely N, Pride NB, Barnes PJ: Clinical use of acoustic flow volume curves in obstructive airway disease. *Eur Respir J Suppl* 2000a; 16: 82s-82s
 - 43 Kharitonov SA, Kelly C, Godfrey S, Barnes PJ: Continuous, all-night monitoring of breath sounds in stable mild and moderate adult asthmatics on different treatments is feasible and reproducible. *Eur Respir J Suppl* 2000b; 16: 534s-535s
 - 44 Kharitonov SA, Kelly C, Montuschi P, Godfrey S, Chung KF, Barnes PJ: Continuous, daytime, automatic wheeze monitoring: a new objective, effort independent assessment of symptoms and airflow limitation in difficult and severe asthmatics. *Eur Respir J Suppl* 2000c; 16: 534s-535s
 - 45 Kiyokawa H, Yonemaru M, Horie S, Kasuga I, Ichinose Y, Toyama K: Detection of nocturnal wheezing in bronchial asthma using intermittent sleep tracheal sounds recording. *Respirology* 1999; 4: 37-45
 - 46 Kraman SS: Effects of lung volume and airflow on the frequency spectrum of vesicular lung sounds. *Respir Physiol* 1986; 66: 1-9
 - 47 Laennec R: *De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic de maladies des poumons et du coer.*, 1819
 - 48 Lenclud C, Cuttitta G, Van Gansbeke D, Visconti A, Van Muylem A, Bellia V, Yernault JC: Evaluation of nocturnal bronchoconstriction by all night tracheal sound monitoring. *Thorax* 1996; 51: 694-698
 - 49 Levin TR, Sperling RM, McQuaid KR: Omeprazole improves peak expiratory flow rate and quality of life in asthmatics with gastroesophageal reflux. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1060-1063
 - 50 Lim S, Gavriely N, Irving CS, Chung KF, Barnes PJ: Quantitative documentation of wheezes in asthma clinics using an automatic wheeze quantification device. *Eur Respir J Suppl* 1999; 14: 147s-148s
 - 51 Loomis AL, Harvey EN, Hobart G: Electrical potentials of the human brain. *J Exp Psychol* 1936; 19: 249-279
 - 52 Lopes JM, Tabachnik E, Muller NL, Levison H, Bryan AC: Total airway resistance and respiratory muscle activity during sleep. *J Appl Physiol* 1983; 54: 773-777
 - 53 Mahagnah M, Gavriely N: Repeatability of measurements of normal lung sounds. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 477-481
 - 54 Marini JJ, Pierson DJ, Hudson LD, Lakshminarayan S: The significance of wheezing in chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120: 1069-1072

-
- 55 Martin RJ, Cicutto LC, Smith HR, Ballard RD, Szeffler SJ: Airways inflammation in nocturnal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 351-357
 - 56 Martini P, Müller H: Studien über das Bronchialatmen. *Dtsch Arch Klin Med* 1923; 143: 159-172
 - 57 Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R: The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469-478
 - 58 McSweeney AJ, Grant I, Heaton RK, Adams KM, Timms RM: Life quality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 473-478
 - 59 Meslier N, Charbonneau G, Racineux JL: Wheezes. *Eur Respir J* 1995; 8: 1942-1948
 - 60 Meslier N, Racineux JL, Person C, Badatcheff A, Darien T: Nocturnal wheezing and sleep in asthmatic patients. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1987; 23: 423-
 - 61 Montplaisir J, Walsh J, Malo JL: Nocturnal asthma: features of attacks, sleep and breathing patterns. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125: 18-22
 - 62 Moussavi ZK, Leopando MT, Pasterkamp H, Rempel G: Computerised acoustical respiratory phase detection without airflow measurement. *Med Biol Eng Comput* 2000; 38: 198-203
 - 63 National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel. Clinical Practice Guidelines. Expert Panel report 2: Guidelines for the diagnosis and management of asthma. Publication no. 97-4051. Bethesda, MD: National Institutes of Health/National Heart, Lung and Blood Institute, 1997
 - 64 Nowak D, Volmer T, Wettengel R: Asthma bronchiale - eine Krankheitskostenanalyse. *Pneumologie* 1996; 50: 364-371
 - 65 Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA: Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996; 51: 44-47
 - 66 Pasterkamp H, Consunji-Araneta R, Oh Y, Holbrow J: Chest surface mapping of lung sounds during methacholine challenge. *Pediatr Pulmonol* 1997; 23: 21-30
 - 67 Pasterkamp H, Fenton R, Tal A, Chernick V: Tracheal vs lung sounds in acute asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 256A-
 - 68 Pasterkamp H, Kraman SS, DeFrain PD, Wodicka GR: Measurement of respiratory acoustical signals. Comparison of sensors. *Chest* 1993; 104: 1518-1525
 - 69 Pasterkamp H, Wiebicke W, Fenton R: Subjective assessment vs computer analysis of wheezing in asthma. *Chest* 1987; 91: 376-381

-
- 70 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276
- 71 Penzel T, Moller M, Becker HF, Knaack L, Peter JH: Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep* 2001; 24: 90-95
- 72 Postma DS, Keyzer JJ, Koeter GH, Sluiter HJ, De Vries K: Influence of the parasympathetic and sympathetic nervous system on nocturnal bronchial obstruction. *Clin Sci (Colch)* 1985; 69: 251-258
- 73 Rasche K: *Nächtliche Hypoxämien bei chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen*. 1. Auflage, Stuttgart, New York: Thieme Verlag, 1996
- 74 Rechtschaffen A, Kales A: *A Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stage in human subjects*, Washington, DC: Public Health Service 204. U.S. Government Printing Office, 1968
- 75 Rietveld S, Oud M, Dooijes EH: Classification of asthmatic breath sounds: preliminary results of the classifying capacity of human examiners versus artificial neural networks. *Comput Biomed Res* 1999a; 32: 440-448
- 76 Rietveld S, Oud M, Rijssenbeek-Nouwens LH, Vaghi D, Dooijes EH: Characteristics and diagnostic significance of spontaneous wheezing in children with asthma: results of continuous in vivo sound recording. *J Asthma* 1999b; 36: 351-358
- 77 Rossi M, Sovijärvi ARA, Piirilä P, Vannuccini L, Dalmaso F, Vanderschoot J: Environmental and subject conditions and breathing manoeuvres for respiratory sound recordings. *Eur Respir Rev* 2000; 10: 611-615
- 78 Rostig S, Jerrentrup A, Schüttler F, Penzel T, Peter JH, Becker HF: Breath to breath analysis of respiration during sleep in normal young adults. *Somnologie* 2001; 5: 21-21
- 79 Rühle KH, Raschke F, Hein H, Ficker JH, Fietze I, Juhasz GJ, Kotterba S, Mayer G, Penzel T, Rasche K, Duchna HW, Sanner B, Randerath WJ, Wiest GH, Schäfer T, Scholle S, Sobanski T, Weeß HG, Arbeitsgruppe Apnoe der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM): Arousals: Aktueller Stand, Klinische Bedeutung und offene Fragen. *Somnologie* 2001; 5: 24-45
- 80 Sachs L: *Angewandte Statistik: Anwendung statistischer Methoden*, Berlin, Heidelberg: Springer, 1999

-
- 81 Schrier AC, Dekker FW, Kaptein AA, Dijkman JH: Quality of life in elderly patients with chronic nonspecific lung disease seen in family practice. *Chest* 1990; 98: 894-899
- 82 Shapiro CM, Catterall JR, Montgomery I, Raab GM, Douglas NJ: Do asthmatics suffer bronchoconstriction during rapid eye movement sleep? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 1161-1164
- 83 Shim H, Williams H: Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma. *Arch Intern Med* 1983; 143: 890-892
- 84 Shinaui, B., Beck, R., Bentur, L., Irving, C. S., and Gavriely, N.: Acoustic bronchial provocation tests in asthmatic children. 24th Proc. International Lung Sounds Conference 1999: 55
- 85 Spengler CM, Shea SA: Endogenous circadian rhythm of pulmonary function in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1038-1046
- 86 Stores G, Ellis AJ, Wiggs L, Crawford C, Thomson A: Sleep and psychological disturbance in nocturnal asthma. *Arch Dis Child* 1998; 78: 413-419
- 87 Sullivan CE, Zamel N, Kozar LF, Murphy E, Phillipson EA: Regulation of airway smooth muscle tone in sleeping dogs. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 87-99
- 88 Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, Carelli G, Lainey E, Jacqmin A, Muzet A, Macher JP: First-night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep* 1995; 18: 463-469
- 89 Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, Nicolas A, Jacqmin A, Carelli G, Gresser J, Muzet A, Macher JP: Changes in EEG power density during sleep laboratory adaptation. *Sleep* 1997; 20: 1201-1207
- 90 Turner-Warwick M: Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med* 1988; 85: 6-8
- 91 van Keimpema AR, Ariaansz M, Tamminga JJ, Nauta JJ, Postmus PE: Nocturnal waking and morning dip of peak expiratory flow in clinically stable asthma patients during treatment. Occurrence and patient characteristics. *Respiration* 1997; 64: 29-34
- 92 Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, Maier WC: Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002; 96: 142-149
- 93 Wardlaw AJ, Brightling CE, Green R, Woltmann G, Bradding P, Pavord ID: New insights into the relationship between airway inflammation and asthma. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103: 201-211

- 94 Wiegand L, Mende CN, Zaidel G, Zwillich CW, Petrocella VJ, Yancey SW, Rickard KA: Salmeterol vs theophylline: sleep and efficacy outcomes in patients with nocturnal asthma. *Chest* 1999; 115: 1525-1532

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Idealisiertes Hypnogramm</i>	8
<i>Abb. 2: PulmoTrack© Model 1010</i>	18
<i>Abb. 3: Kontaktsensoren (Contact PPG type 503) mit Klebepflastern</i>	20
<i>Abb. 4: Altersverteilung der 20 Patienten</i>	27
<i>Abb. 5: Beispiel einer Polysomnographie mit den dazugehörigen Wheezingdaten</i>	31
<i>Abb. 6: Vigilanzstadienabhängigkeit von TrWT und ChWT</i>	32
<i>Abb. 7: Mittelwerte der WTR tracheal und thorakal (chest) in Abhängigkeit von der Schlafposition</i>	34
<i>Abb. 8: Überblick über die Wheezing-Verteilung aller 20 Patienten</i>	36
<i>Abb. 9: WTR (Median, 25%- und 75%-Quantile) aller 20 Patienten</i>	37
<i>Abb. 10: WTR (Median, 25%- und 75%-Quantile) aller 20 Patienten ab Schlafbeginn</i>	37

7.2 Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Prozentuale Verteilung der Gesamtschlafzeit bei jungen, gesunden Erwachsenen</i>	9
<i>Tabelle 2: Anthropometrische Daten</i>	26
<i>Tabelle 3: Raucheranamnese, Lungenfunktionsergebnisse (FEV₁) und Medikation</i>	28
<i>Tabelle 4: Auswertung der Polysomnographie</i>	29
<i>Tabelle 5: Vigilanzstadienabhängigkeit von TrWT und ChWT (Friedman-Test)</i>	32
<i>Tabelle 6: Korrelation zwischen ChWTR und TrWTR (Niveau 0,01; 2-seitig)</i>	39

7.3 Abkürzungsverzeichnis

AI = Apnoeindex

AL = Mikrophon Axilla links

AR = Mikrophon Axilla rechts

BL = Mikrophon basal links

BMI = Body Mass Index

BR = Mikrophon basal rechts

COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CORSA = Computerized Respiratory Sound Analysis

EEG = Elektroenzephalogramm

EMG = Elektromyogramm

EOG = Elektrookulogramm

FEV₁ = Forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde

FVC = Forcierte Vitalkapazität

HI = Hypopnoeindex

ICR = Interkostalraum

ICSD = International Classification of Sleep Disorders

NREM = Non REM

OSAS = Obstruktives Schlafapnoesyndrom

PEF = Peak Expiratory Flow

RDI = Respiratory Disturbance Index

REM = Rapid Eye Movement

SaO₂ = Sauerstoffsättigung im Blut

SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen

Std.abw. = Standardabweichung

TIB = Time in bed, Bettzeit

TR = Mikrophon Trachea

TST = Total Sleep Time, Gesamtschlafzeit

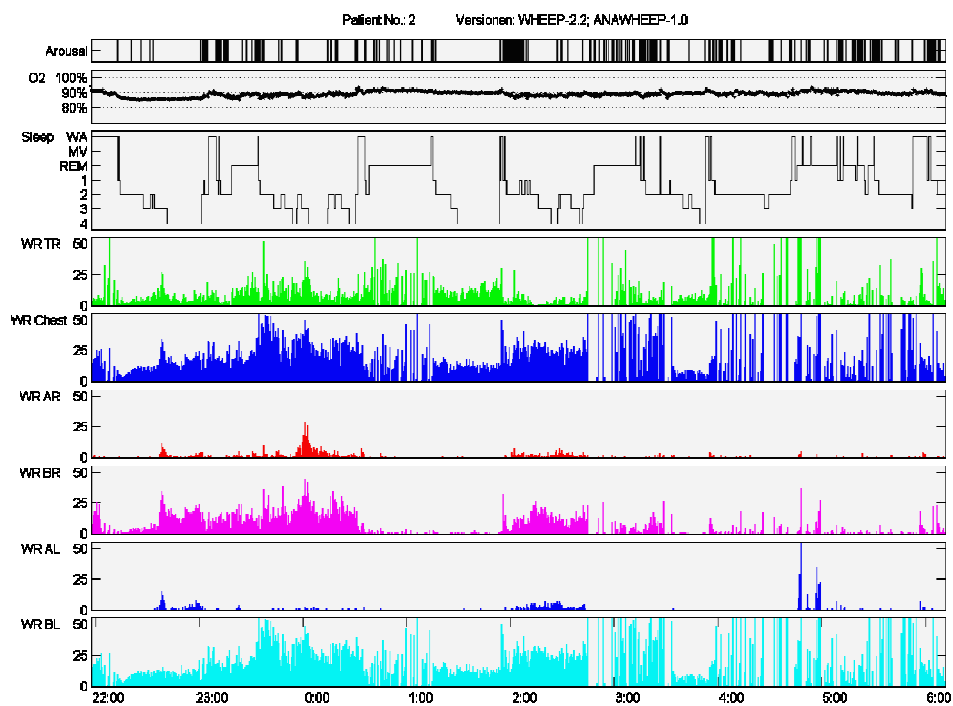
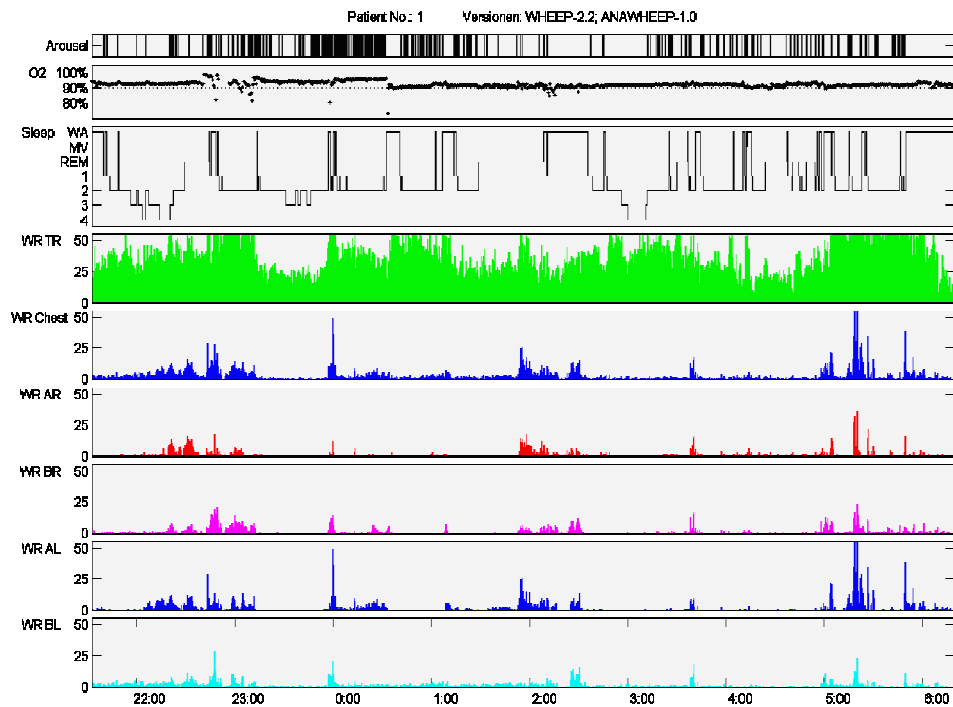
WHO = World Health Organization

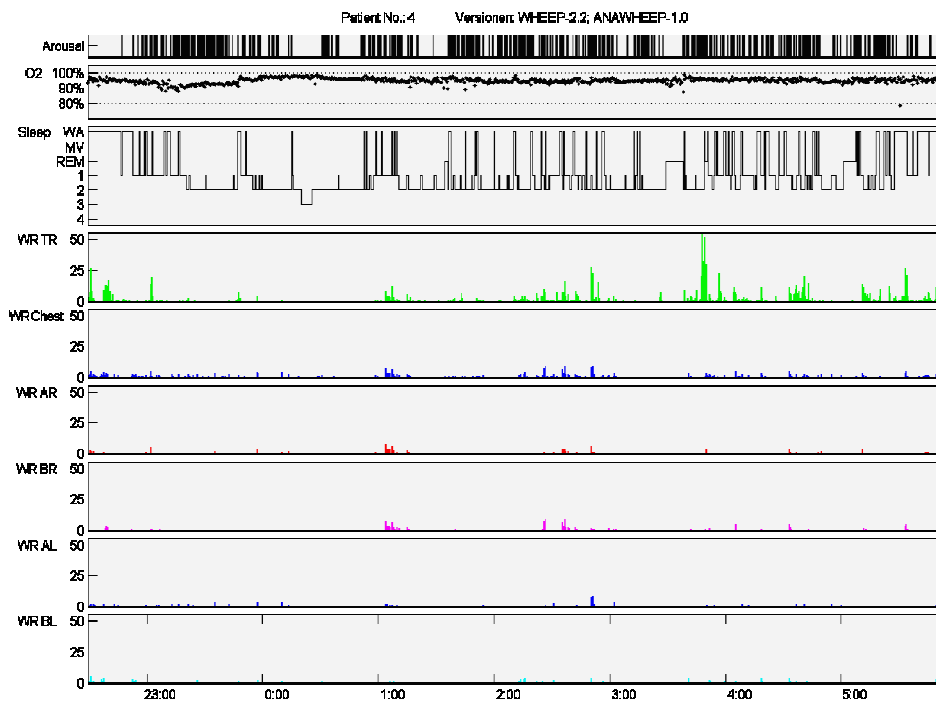
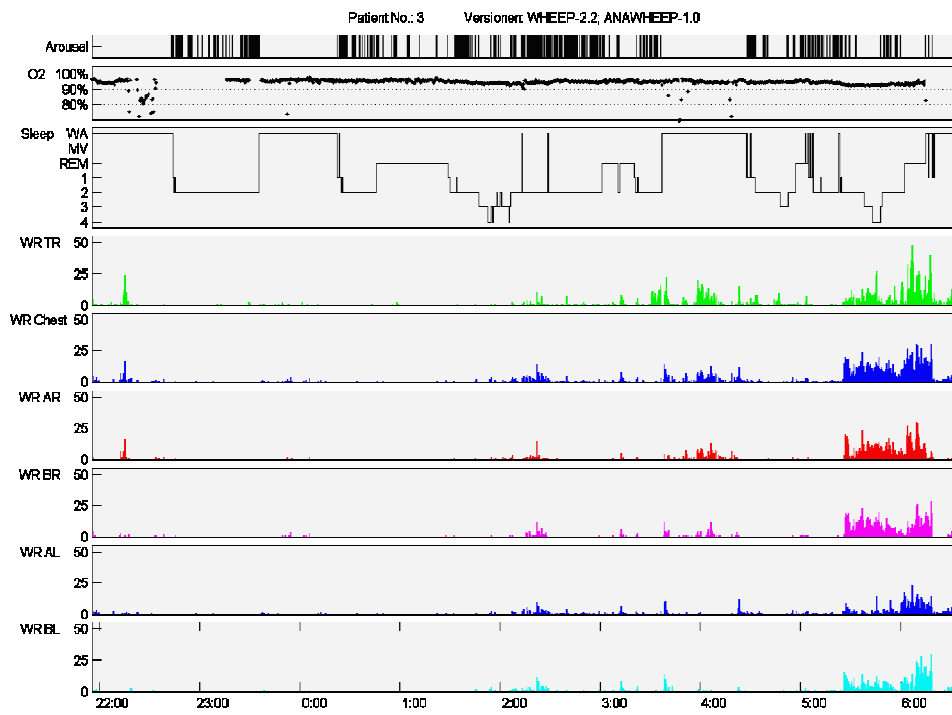
WR = Wheezing Rate

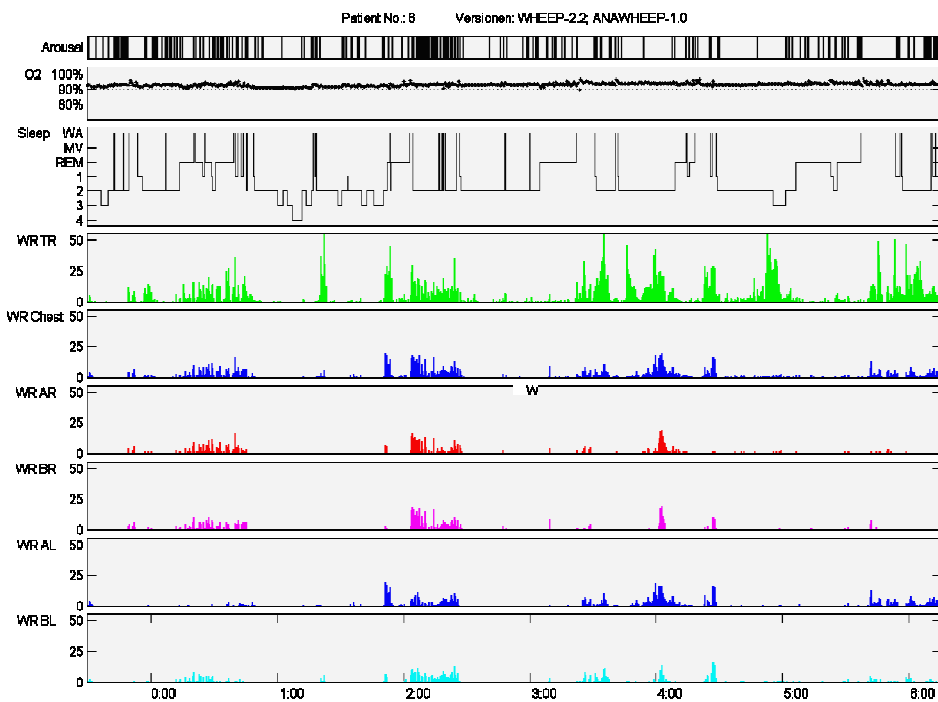
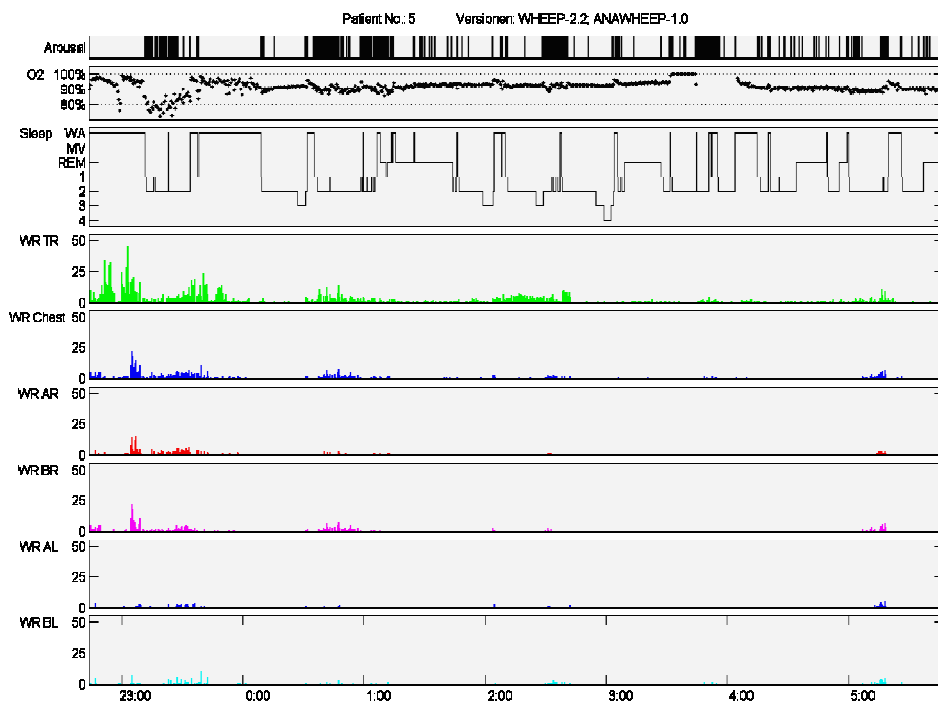
WT = Wheezing Time

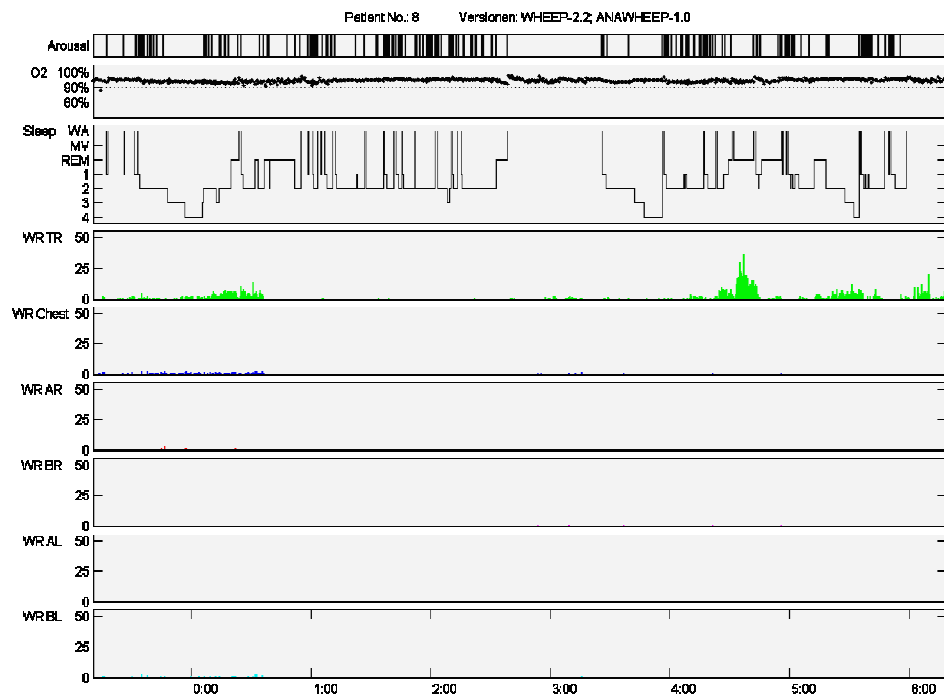
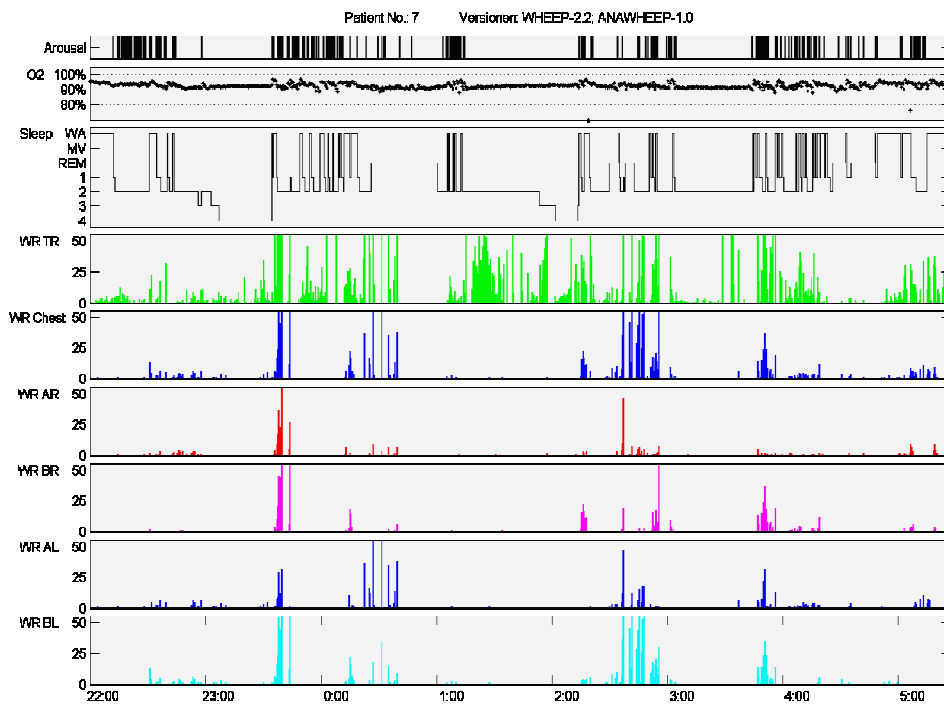
WTR = Wheezing Time Rate

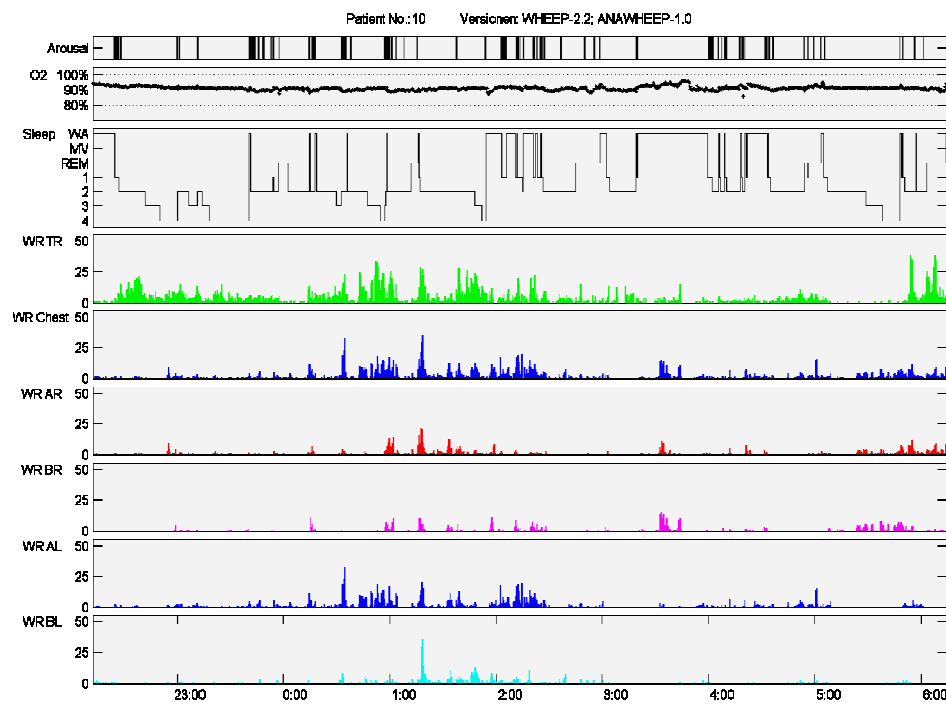
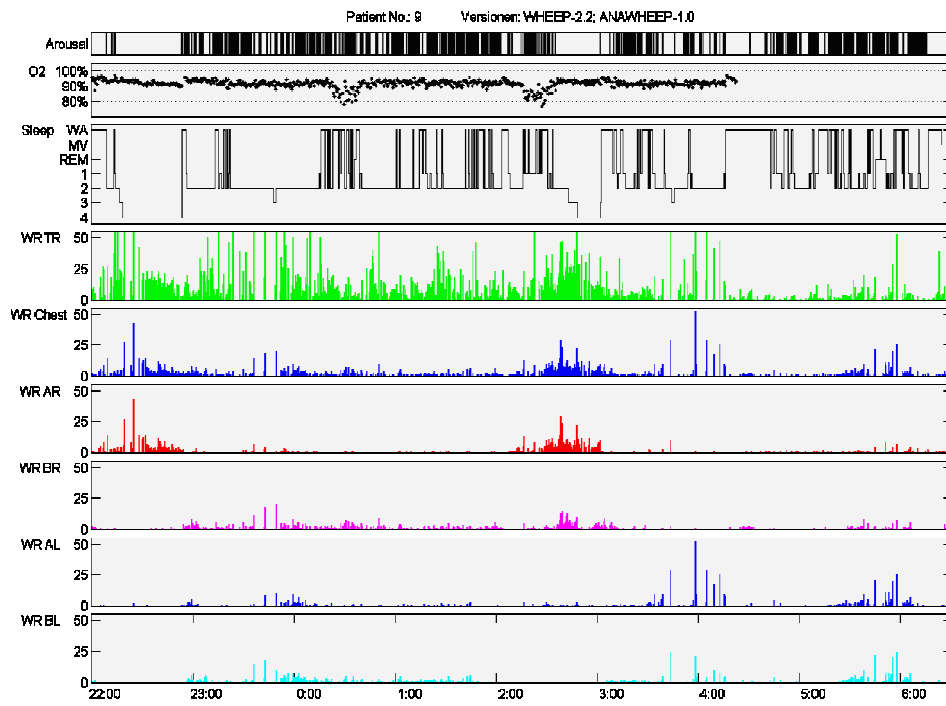
7.4 Überblicksgrafiken

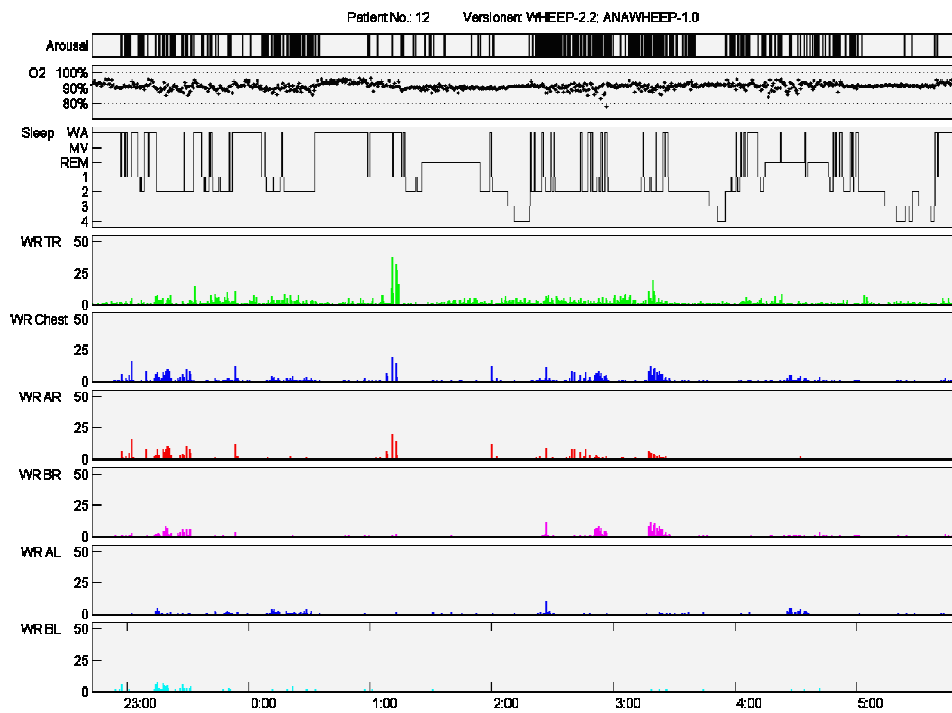
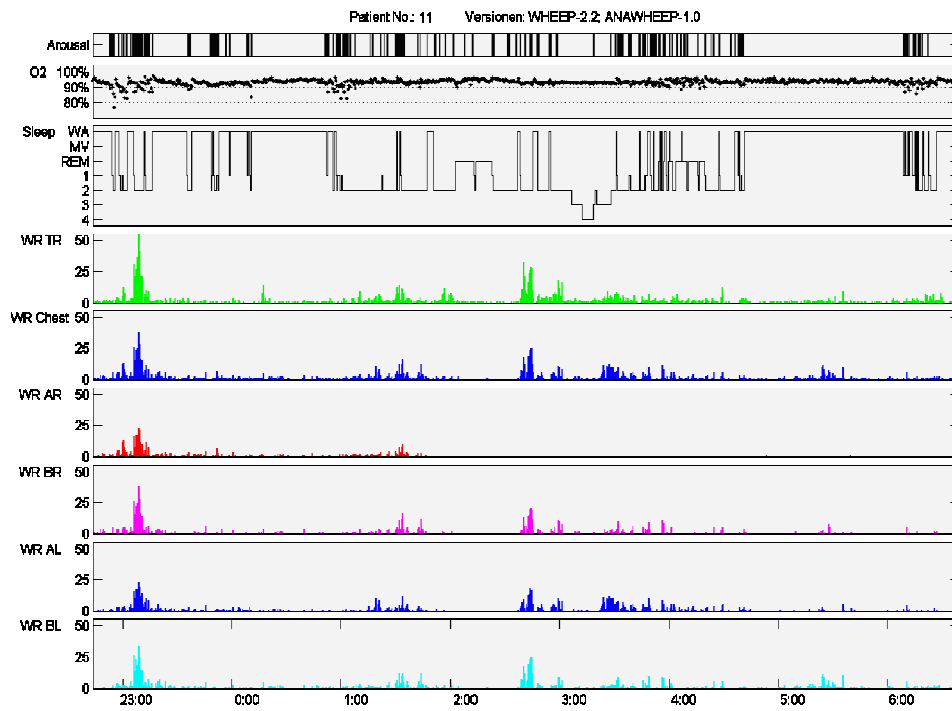


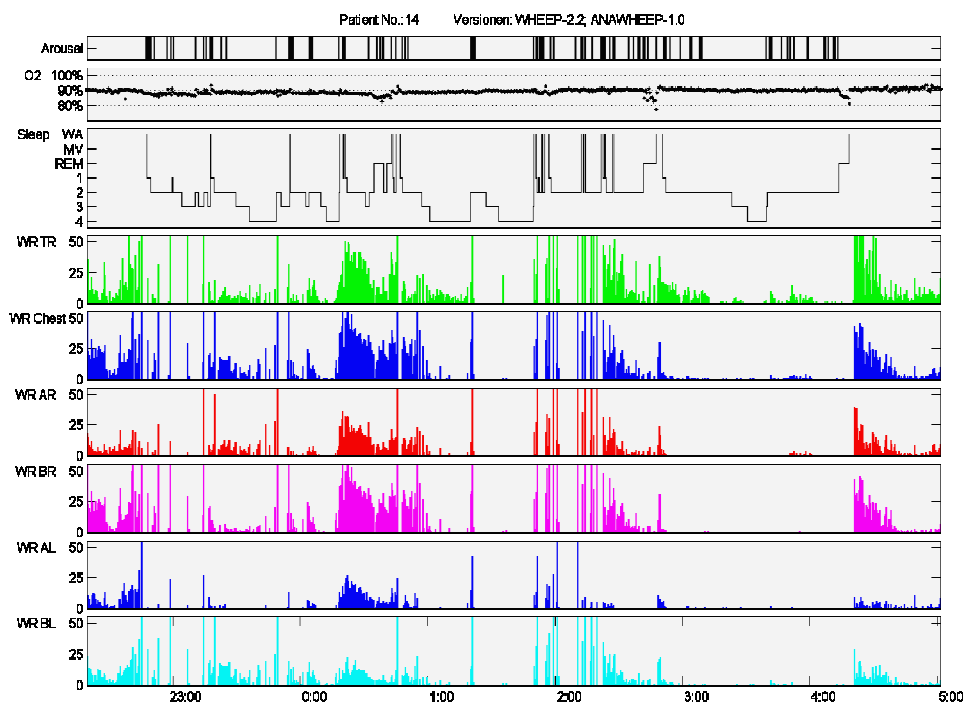
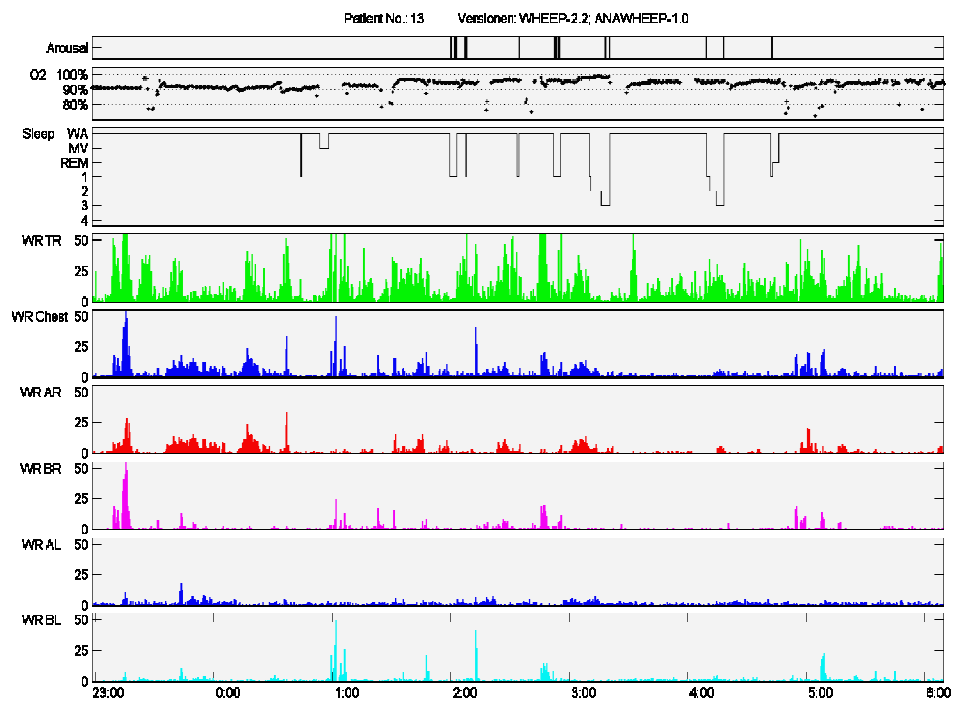


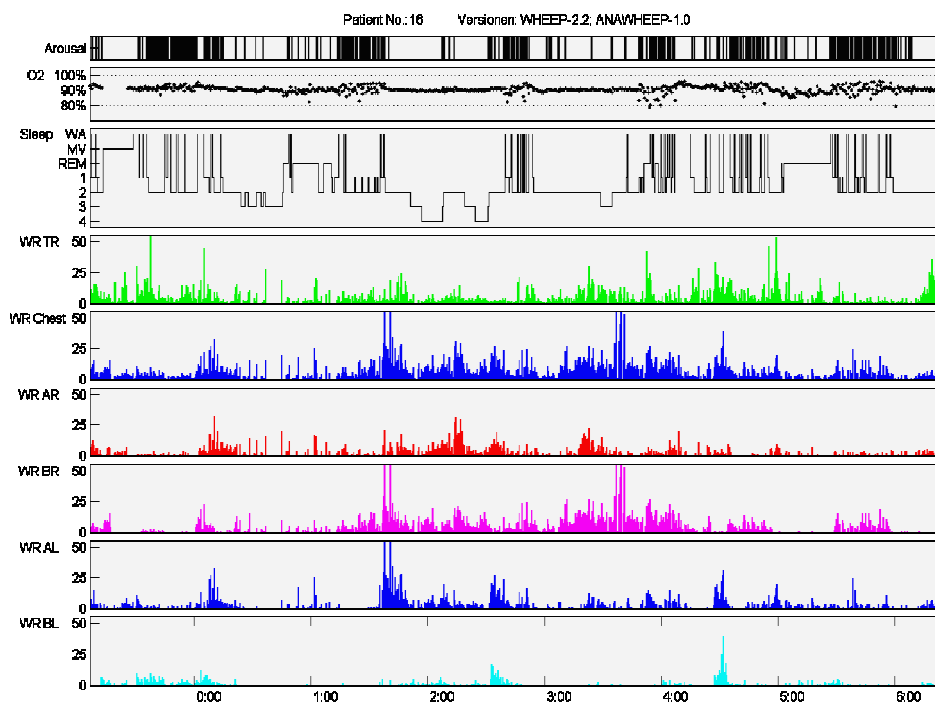
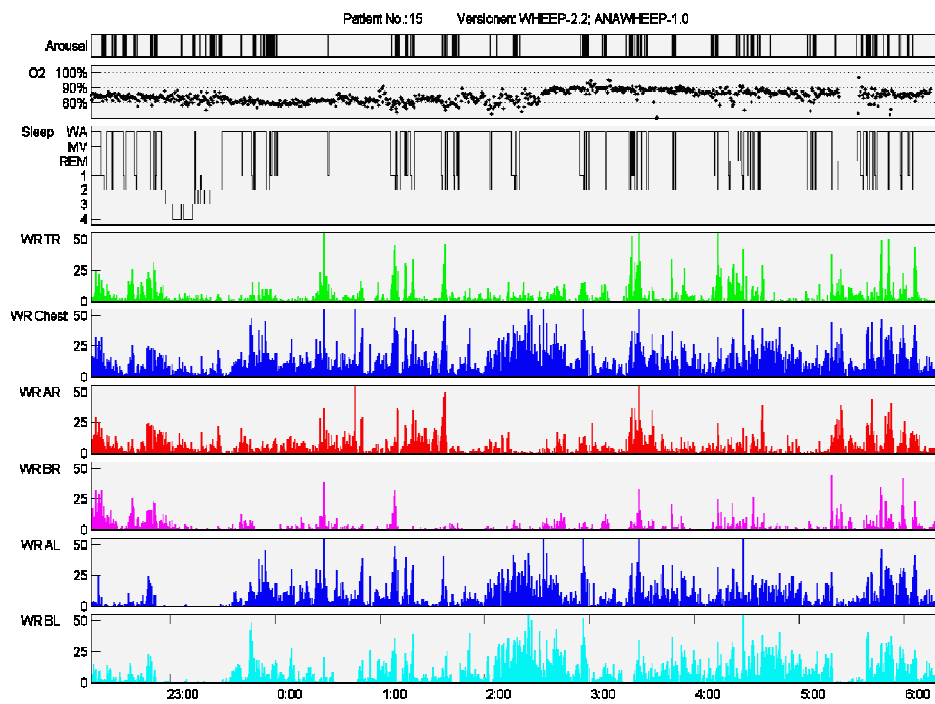


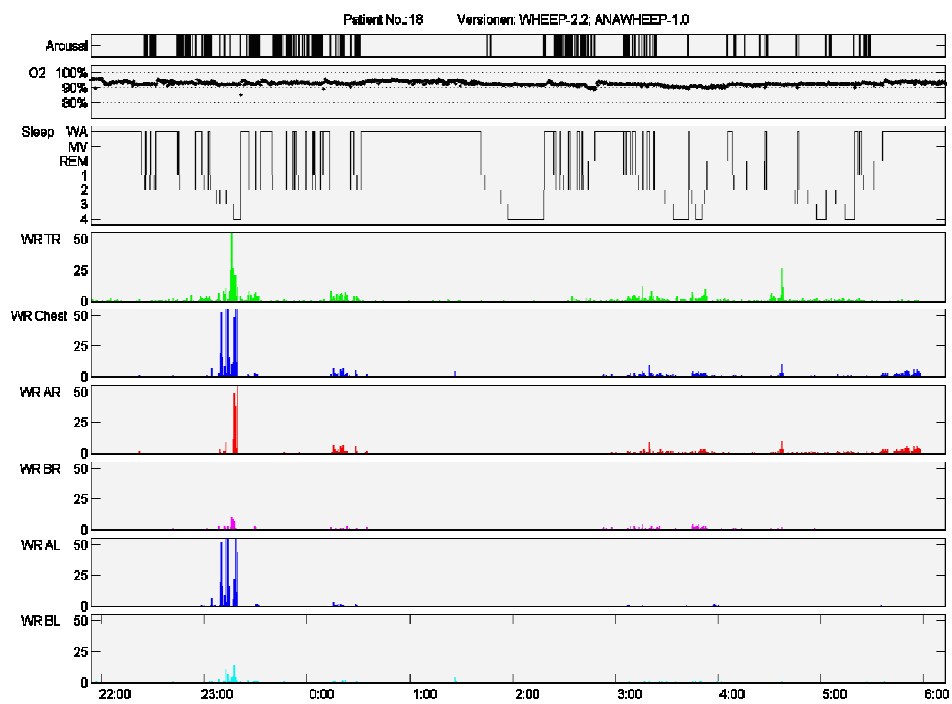
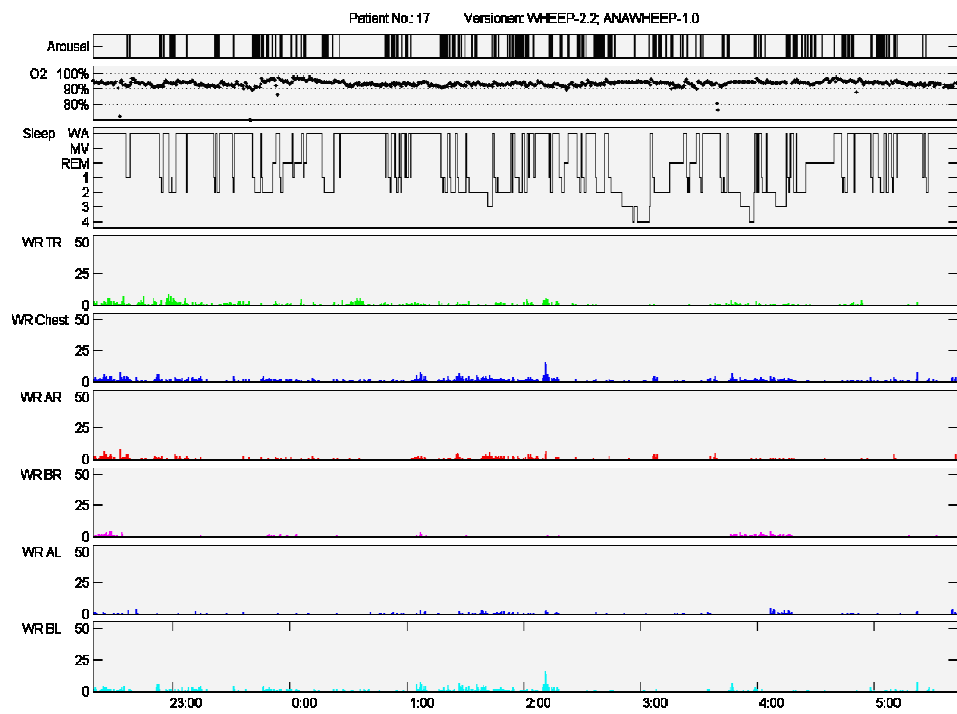


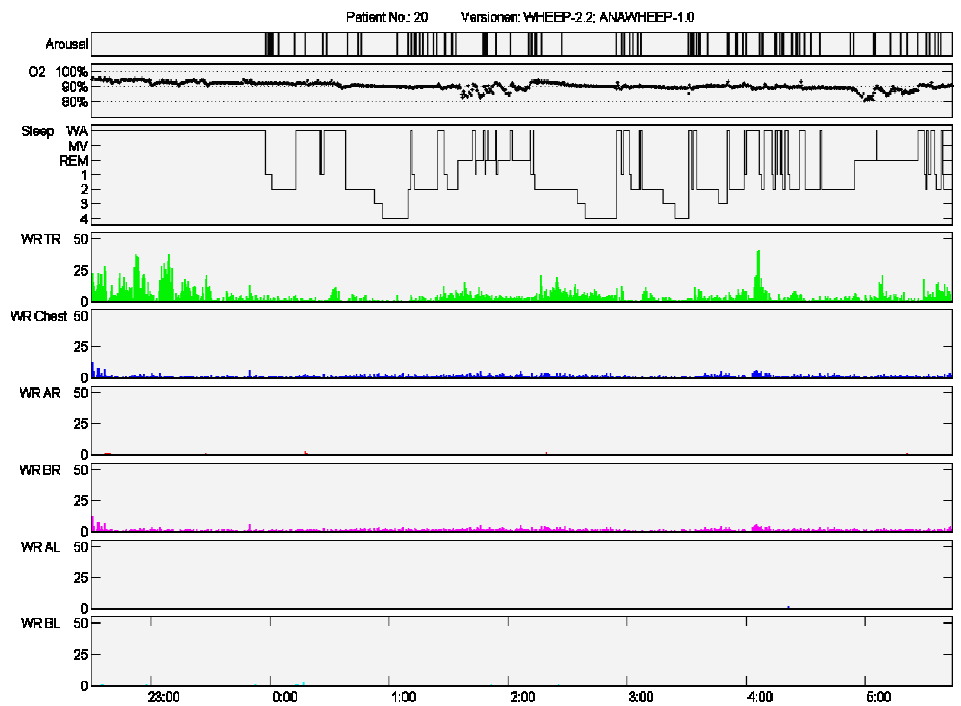
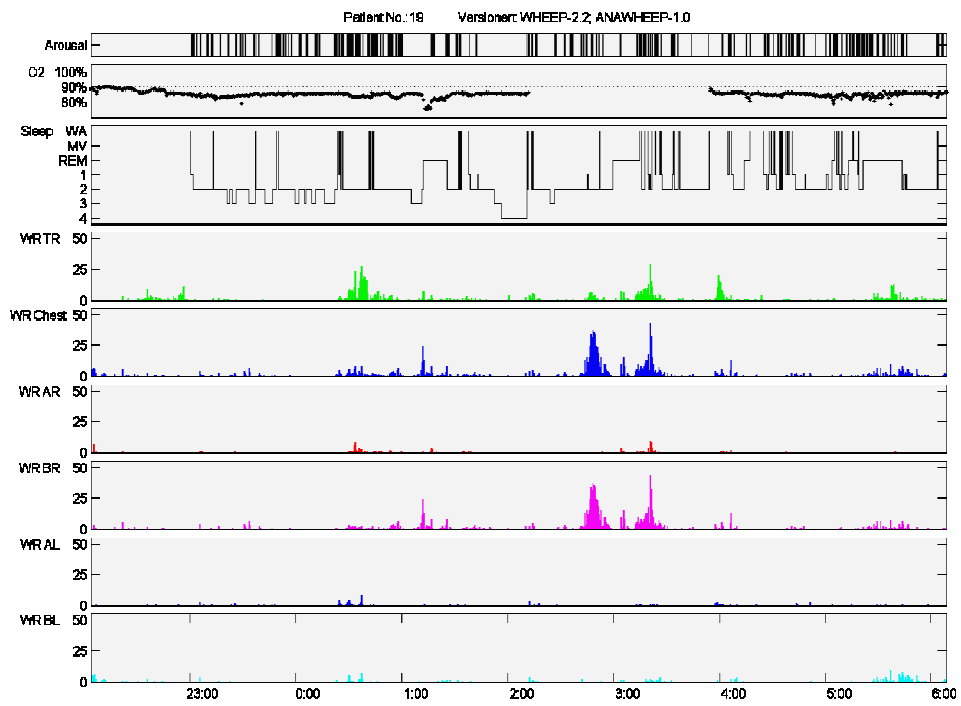












7.5 Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die Damen und Herren:

Amon, Arnold, Aumüller, Austermann, Aziz, Back, Barth, Basler, Bauer, Baum, Beato, Becker, Behr, Berendes, Berger, Berndt, Bernhardt, Bertalanffy, Besedovsky, Beyer, Bien, Blankenburg, Braasch, Cetin, Czubayko, Daume, Daut, Dibbets, Dittrich, Dombrowski, Doss, Egbring, Ehrhardt, Eilers, Engel, Engenhardt-Cabillic, Eschenbach, Flores de Jacoby, Feuser, Friederich, Fruhstorfer, Fuhrmann, Garten, Gemsa, Geus, Göke, Görg, Golenhofen, Gotzen, Graul, Gressner, Grimm, Griss, Gröne, Grundner, Grzeschik, Gudermann, Habermehl, Hamer, Happle, Hardewig, Hartmann, Hasilik, Havemann, Hebebrand, Heeg, Heidenreich, Hellinger, Hemmer, Hennis, Hesse, Hering, Herpertz-Dahlmann, Herzum, Heß, Heufelder, Hildebrandt, Hilgermann, Hofmann, Hoffmann, Huffmann, Ihm, Jacob, Janke, Jones, Joseph, Kälble, Kaffarnik, Karlson, Katschinski, Kern, Kleine, Kleinsasser, Klenk, Klötzer, Klose, Knauff, Knoll, Koehler, Koolman, Koransky, Krause, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhn, Kuni, Lang, Lange, Lauer, Lehmann, Legrum, Lennartz, Lill, Lippert, Lorenz, Lotzmann, Ludwig, Lührmann, Lütcke, Maisch, Martini, Mannheim, Massarrat, Mennel, Moll, Moosdorf, Mueller, Müller, Mutters, Netter, Neubauer, Neurath, Niemeyer, Niessing, Oepen, Oertel, Peter, Petry, Pfeiffer, Pieper, Pohlen, Portig, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Riedmiller, Riße, Rodeck, Rosemann, Rosenow, Rothmund, Rupec, Schachtschabel, Schäfer, Schäfer, Schepelmann, Schiff, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz-Moormann, Schnabel, Schneider, Schumacher, Schüffel, Schulz, Schwarz, Seifart, Seitz, Seyberth, Slenczka, Sommer, Stachniss, Steiniger, Stempel, Sturm, Tampé, Thomas, Vogelmeier, Voigt, Weber, Weihe, Werner, Wesemann, von Wichert, Wiegandt, Wolf, Wulf, Ziegler, Zielke

7.6 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Ulrich Koehler, der in mir das Interesse für die Pneumologie geweckt hat, und der mir diese Promotion ermöglichte.

Herrn Volker Gross danke ich für seine uneingeschränkte Unterstützung und Freundschaft sowie für die intensive Betreuung bei theoretischen und praktischen Fragestellungen der vorliegenden Arbeit.

Für die Hilfe bei der statistischen Berechnung danke ich außerdem Herrn Diplom-Psychologen Werner Cassel.

Zu guter Letzt möchte ich mich auch noch bei allen Korrekturlesern bedanken.