

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

Direktor Prof. Dr. med. C. Vogelmeier

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**Atemarbeit bei druckentlastendem PAP im  
Vergleich zur konventionellen CPAP-Therapie**

**Inaugural-Dissertation**

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der  
Philipps Universität Marburg

vorgelegt von

Susanne Wilhelm (geb. Schroth)

aus Neunkirchen (Saar)

Marburg 2016

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin  
der Philipps-Universität Marburg am 17.02.2016.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. H. F. Becker

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. G. Geldner

## **1. Einleitung**

- 1.1 Schlaf- und Schlafstadien
- 1.2 Schlafstörungen
  - 1.2.1 Schlafbezogene Atemstörungen
    - 1.2.1.1 Obstruktive Schlafapnoe
      - 1.2.1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren der obstruktiven Schlafapnoe
      - 1.2.1.1.2 Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe
      - 1.2.1.1.3 Diagnostik und Therapie der obstruktiven Schlafapnoe
      - 1.2.1.1.4 C-Flex-Therapie
- 1.3 Work of Breathing (WOB)
  - 1.3.1 WOB-Analyse
    - 1.3.1.1 Ermittlungen der Inspirations- und Expirationsphasen anhand der Atemfluss-Kurve
    - 1.3.1.2 Berechnungen des Atemvolumens
    - 1.3.1.3 Grundlinienkorrekturen der Interdiaphragmaldruck-Kurve
    - 1.3.1.4 Darstellung des Druck-Volumen-Diagramms und Berechnung der Atemarbeit als „area under the curve“
    - 1.3.1.5 Berechnungen der respiratorischen Parameter

## **2. Fragestellung**

## **3. Patienten und Methoden**

- 3.1 Patienten
- 3.2 Material und Methoden

- 3.2.1 Mechanismus der druckentlastenden PAP-Therapie (C-Flex)
- 3.2.2 Durchführung der Messung
- 3.3 Durchführung der WOB-Analyse mit EDF-Trace
- 3.3.1 Berechnung der Atemparameter und der Atemarbeit (WOB)
- 3.4 Statistische Auswertung

#### **4. Ergebnisse**

- 4.1 Effekt von C-Flex auf das Tidalvolumen und die Atemarbeit bezogen auf einen respiratorischen Zyklus
- 4.2 Atemarbeit in Relation zur Zeit
- 4.3 Atemarbeit bezogen auf das Tidalvolumen
- 4.4 Intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck (PEEPi)
- 4.5 Atemarbeit in Relation zu dem Body Mass Index (BMI)

#### **5. Diskussion**

- 5.1 Diskussion der Ergebnisse
- 5.2 Diskussion der Methoden

#### **6. Zusammenfassung**

#### **7. Tabellenverzeichnis**

#### **8. Abbildungsverzeichnis**

#### **9. Literaturnachweis**

#### **10. Abkürzungsverzeichnis**

#### **11. Verzeichnis der akademischen Lehrer**

#### **12. Danksagung**

## 1. Einleitung

### 1.1 Schlaf und Schlafstadien

Der Schlaf entspricht einem Zustand, in dem es zu einer reduzierten Bereitschaft, auf äußere Reize zu reagieren, kommt. Zusätzlich besteht während des Schlafs eine allgemein verminderte Interaktion mit der Umwelt. Der Zustand ist schnell reversibel (Klinke et al., 2005) und wird in verschiedene Schlafstadien eingeteilt, die einem bestimmten Zyklus folgen.

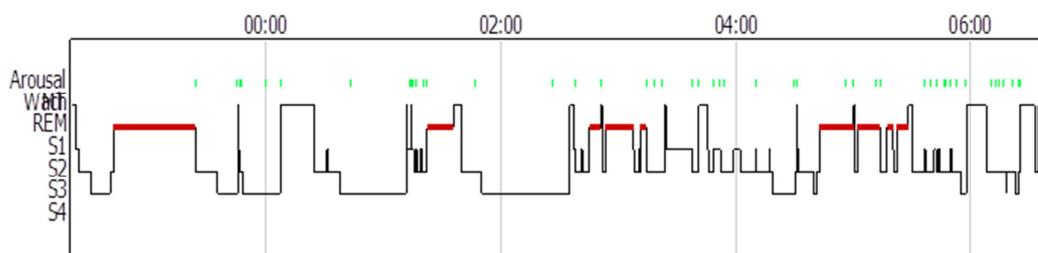
Standards zur Schlafanalyse wurden bereits 1968 durch Rechtschaffen (Rechtschaffen and Kales, 1968) eingeführt und 2005 durch die American Academy of Sleep abgewandelt (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Hierbei werden zur Einteilung der Schlafstadien charakteristische Merkmale des Elektroenzephalogramms (EEG) durch Messung der Hirnstrom-Feldpotentiale festgelegt. Die Schlafanalyse wird im 30-Sekunden-Takt durchgeführt. Der Schlaf wird in REM-Schlaf (rapid eye movement) und NREM-Schlaf (non-rapid eye movement) unterteilt.

Der NREM-Schlaf wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Nach Rechtschaffen (Rechtschaffen and Kales, 1968) wurden vier Stadien (N1-4) beschrieben. 2007 wurde durch die American Academy of Sleep Medicine Stadium N4 in Stadium N3 mit erfasst. Insgesamt werden alle Stadien als synchronisierter, langsam-welliger Schlaf bezeichnet (Klinke et al., 2005, Rechtschaffen and Kales, 1968). Im ersten Stadium, das den Übergang vom Wachheitszustand in den Schlaf definiert, lassen sich regelmäßige  $\alpha$ - und  $\nu$ -Wellen ableiten. Des Weiteren bestehen langsam-rollende Augenbewegungen und eine niedrige Weckschwelle. Dieses Stadium umfasst 2-5% des gesamten Schlafes. Stadium zwei, welches 40 – 50% des Schlafes ausmacht, wird durch Schlafspindeln sowie K-Komplexen charakterisiert, die sich insbesondere im Bereich des Scheitels und der Stirn ableiten lassen. In Stadium drei und vier kommt es zu regelmäßiger werdenden  $\delta$ -Wellen. Stadium vier hat die höchste Weckschwelle.

Der REM-Schlaf ist gekennzeichnet durch schnelle, horizontale Augenbewegungen,  $\beta$ - und  $\nu$ -Wellen mit niedriger Amplitude sowie einen verminderten Submentalis-Tonus im EMG (Mutschler et al., 2007).

Im Normalfall kommt es während des Schlafes zu einer aufsteigenden Schlafstadien-Reihenfolge mit anschließendem REM-Schlaf. Der Zyklus, in dem alle Schlafstadien durchlaufen werden, dauert etwa 90-120 Minuten und wiederholt sich ca. vier- bis sechsmal. Stadium drei und vier kommen überwiegend in den ersten beiden Zyklen vor. Der REM-Schlaf verlängert sich mit fortschreitender Schlafdauer (Klinke et al., 2005).

**Abbildung 1: Hypnogramm**



**Abbildung 1:** Die Abbildung zeigt das Schlafprofil eines Patienten aus dem Schlaflabor der Universitätsklinik Marburg. In der Ordinate werden die Schlafstadien nach Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen and Kales, 1968) (Wach = Wach; REM = REM-Schlaf; S1 = Schlafstadium1; S2 = Schlafstadium2; S3 = Schlafstadium3; S4 = Schlafstadium4) und Weckreaktionen (Arousal), in der Abszisse die Zeit angegeben. Das Profil zeigt einen Patienten mit zu Beginn der Nacht dominierenden Tiefschlafphasen und in der zweiten Nacht gehäuft auftretenden Arousal (Weckreaktionen). Die Weckreaktionen und das hierdurch gestörte Schlafprofil sind bedingt durch eine ungewohnte Umgebung in der ersten Nacht der Messung. Die REM-Phasen sind in der zweiten Nachthälfte zunehmend.

## 1.2 Schlafstörungen

1991 wurde erstmals eine Klassifikation der Schlafstörungen durch die International Classification of Sleep Disorders (ICSD) vorgenommen. Diese wurde inzwischen mehrfach revidiert. Zuletzt erfolgte eine Überarbeitung 2014 (ICSD-3) (American Academy of Sleep Medicine, 2014).

ICSD-3 unterteilt die Schlafstörungen in sieben Hauptkategorien:

1. Insomnien
2. Schlafbezogene Atmungsstörungen
3. Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs
4. Zirkadiane Rhythmus-Schlafstörungen
5. Parasomnien
6. Schlafbezogene Bewegungsstörungen
7. Andere Schlafstörungen

Sammelkategorie eins umfasst Auffälligkeiten, die keinen offensichtlichen Krankheitswert haben, Sammelkategorie zwei die Schlafstörungen, die nicht einer der sieben Hauptkriterien zugeordnet werden können. In den Appendices (A und B) wird differenziert zwischen Diagnosen, die mit einer medikamentösen oder neurologischen Erkrankung einhergehen und substanzinduzierten Schlafstörungen.

### **1.2.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen**

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen werden ebenfalls nach ICSD-3 in vier Unterkategorien unterteilt:

1. Zentrale Schlafapnoesyndrome
  - Zentrale Schlafapnoe einhergehend mit einer Cheyne-Stokes-Atmung
  - Zentrale Apnoe medikamentös bedingt ohne Cheyne-Stokes-Atmung
  - Zentrale Schlafapnoe aufgrund einer periodischen Atmung in großer Höhe
  - Medikamentös bedingte zentrale Schlafapnoe
  - Primäre zentrale Schlafapnoe
  - Primäre Schlafapnoe im Säuglingsalter
  - Primäre zentrale Schlafapnoe bei Frühgeborenen
  - Therapieinduzierte zentrale Schlafapnoe

2. Obstruktive Schlafapnoesyndrome
3. Schlafbezogene Hypoventilations Syndrome
  - Obesitas-Hypoventilationssyndrom
  - Kongenitale zentrale alveoläre Hypoventilation
  - Zentrale Hypoventilation mit hypothalamischer Dysfunktion
  - Idiopathische zentral-alveoläre Hypoventilation
  - Schlafbezogene Hypoventilation durch Medikamente oder Substanzen
  - Schlafbezogene Hypoventilation durch Medikamentenmissbrauch
4. Schlafbezogene Hypoxämie-Syndrome

#### **1.2.1.1 Obstruktive Schlafapnoe**

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine weit verbreitete chronische Erkrankung, die häufig eine lebenslange Behandlung und Betreuung benötigt (Epstein et al., 2009). Sie wird definiert durch eine wiederholte Einengung der pharyngealen Atemwege im Schlaf und provoziert hierdurch Atmungsstörungen im Sinne von Apnoen, Hypopnoen oder Atmungsstörungen mit Weckreaktionen. Hierdurch bedingt kommt es zu einer pathologischen Fragmentierung der physiologischen Schlafstruktur und führt entsprechend zu einer ausgeprägten Störung der Schlafqualität (Peter et al., 2007, Banno and Kryger, 2007, Kimoff, 1996, Guilleminault et al., 1976, Guilleminault et al., 1978). Diese geht einher mit einer pathologischen Tagesschläfrigkeit.

Besteht neben der pathologisch erhöhten Tagesschläfrigkeit mindestens 5 Apnoen oder Hypopnoen mit Weckreaktionen pro Stunde, so kann die Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe gestellt werden. Eine erhöhte Tagesschläfrigkeit kann mit dem Epworth sleepiness scale (ESS)-Fragebogen objektiviert werden (Johns, 1991). In dem Fragebogen wird die Einschlafwahrscheinlichkeit in bestimmten monotonen Situationen erfragt. Ein Wert von mehr als 10 Punkten von maximal 25 Punkten gilt als pathologisch erhöhte Schläfrigkeit. Bei asymptomatischen Patienten liegt eine obstruktive Schlafapnoe vor, wenn mindestens 15 Apnoen oder Hypopnoen mit

Weckreaktionen pro Stunde auftreten (American Academy of Sleep Medicine, 2005, Flemons, 2002).

Eine Apnoe wird definiert als eine komplette Unterbrechung des Atemflusses über eine Dauer von mindestens 10 Sekunden (Guilleminault et al., 1993). Ist eine Apnoe mit zunächst fehlender Atemanstrengung und im Verlauf trotz fehlendem Atemfluss beginnender Atemanstrengung einhergehend (gegenläufige Abdomen- und Thoraxbewegungen ohne korrespondierenden Atemfluss), so bezeichnet man diese als gemischte Apnoe.

Eine Hypopnoe bezeichnet eine Einschränkung des Luftflusses um minimal 50% bis maximal <90% des Ausgangswertes in Verbindung mit einer mindestens 3%igen Abnahme der arteriellen Sauerstoffsättigung. Die Dauer sollte ebenfalls mindestens 10 Sekunden betragen.

Der AHI ist der sogenannte Apnoe Hypopnoe Index und gibt die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde an.

Neben dem AHI wird heute der RDI (respiratory disturbance index) verwendet. Im Unterschied zu dem AHI werden hier die RERA (respiratory effort related arousals) berücksichtigt. Diese entsprechen einer Weckreaktion aufgrund einer Luftflusslimitation um weniger als 50% des Ausgangswertes, entweder verbunden mit einem verstärkt negativen intrathorakalen Druck als Zeichen erhöhter Atemanstrengung oder einer Flusslimitation (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Hierfür ist eine Ableitung mittels Elektroenzephalogramm notwendig. Ob durch die Hinzunahme der RERA im Rahmen des RDI ein Vorteil bezüglich der Therapiewahl besteht, wurde bisher noch nicht untersucht. Sowohl der RDI als auch der AHI gelten jeweils als Goldstandard.

Das Upper airway resistance syndrome (UARS) wird seit der ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005) der obstruktiven Schlafapnoe zugeordnet. Hierbei kommt es zu Weckreaktionen (Arousals), die durch Luftflusslimitationen aber nicht durch Apnoen oder Hypopnoen bedingt sind. Leitsymptom ist eine vermehrte Tagesschläfrigkeit. Vor allem dünne Frauen mit einer craniofacialen Abnormität sind betroffen (Guilleminault et al., 1993, Guilleminault et al., 1995).

#### **1.2.1.1.1 Epidemiologie und Risikofaktoren der obstruktiven Schlafapnoe**

Die obstruktive Schlafapnoe ist insbesondere bei Männern und Frauen im mittleren Lebensalter (30 - 60 Jahre) verbreitet und führt zu einer erhöhten Tagesschläfrigkeit (Guilleminault et al., 1976) (Guilleminault, 1989, Hudgel, 1986) (Sullivan and Issa, 1985) (Young et al., 1993). Die Prävalenz liegt nach ICSD-3 bei Männern bei 4% und bei Frauen bei 2% (Block et al., 1979). Ein Risikofaktor für die obstruktive Schlafapnoe stellt die Adipositas dar (Young et al., 2004, Peppard et al., 2013). Eine Gewichtsreduktion bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe gehört zu einer der wichtigsten Verhaltensänderungen die zu einer Verbesserung der obstruktiven Schlafapnoe führen kann (Smith et al., 1985, Araghi et al., 2013, Tuomilehto et al., 2009).

Als Risikofaktoren gelten weiterhin habituelles Schnarchen, Alkoholkonsum und Rauchen (Lindberg and Gislason, 2000).

#### **1.2.1.1.2 Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe**

Die obstruktive Schlafapnoe ist gekennzeichnet durch eine Tonusabnahme der quergestreiften Muskulatur in der Einschlafphase. Hierdurch kommt es zu einer Erschlaffung der Pharynxmuskulatur. Es kommt zu einem Kollaps der oberen Atemwege im Bereich des Naso- und Hypopharynx. Durch die enge anatomische Beziehung zwischen Ösophagus und Trachea entsteht beim Schluckakt ein Verschluss der oberen Atemwege, um eine Aspiration zu vermeiden. Ein Kollaps der oberen Atemwege wird im Wachzustand durch die pharynxdilatierende Muskulatur verhindert. Im Schlaf steigt bei Gesunden der Widerstand im Bereich des Pharynx und es besteht eine verminderte motorische Innervation. Besteht eine obstruktive Schlafapnoe, so entsteht im Schlaf eine Verengung um mehr als das Dreifache bis hin zu einer kompletten Obstruktion der oberen Atemwege (Peter et al., 2007). Hierdurch kommt es je nach Ausmaß der Obstruktion zu einer Flusslimitation, Hypopnoe oder Apnoe. Um eine dauerhafte Obstruktion zu vermeiden, kommt es zu einem Arousal verbunden mit einer Tonisierung der Pharynxmuskulatur.

Aufgrund der Weckreaktionen besteht je nach Ausprägung eine entsprechende Störung der Schlafstruktur aufgrund der Fragmentierung des Schlafes. Es folgt vor allem eine Reduktion des Tief- und REM-Schlafanteils und dadurch eine verminderte Erholungsfunktion des Schlafes.

Bei Patienten mit einer gestörten Schlafstruktur kommt es vor allem zu einer verminderten Leistungsminderung und Schläfrigkeit am Tage (Marin et al., 2005).

Bedingt durch die Arousal, Hypoxie und Hyperkapnie kommt es zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems. Dies führt zu einem Anstieg des Blutdruckes und der Herzfrequenz im Schlaf, einhergehend mit einer erhöhten Katecholamin-Ausschüttung. Von *Marin et al.* wurde 2005 ein Zusammenhang zwischen der erhöhten nächtlichen Katecholamin-Ausschüttung und kardiovaskulären Erkrankungen festgestellt (Marin et al., 2005).

Als prädisponierende Faktoren für eine obstruktive Schlafapnoe spielt neben der Adipositas auch das Rauchen und das männliche Geschlecht eine Rolle (Young et al., 2004, Wetter et al., 1994). Des Weiteren werden eine nasopharyngeale Anomalität, beispielsweise hypertrophe Tonsillen oder Adenoide, sowie eine Uvulahypertrophie als begünstigende Faktoren beschrieben. Zusätzlich stellen craniofaziale Anomalitäten (Mikrognathie oder Rethrognathie) günstige Faktoren für eine obstruktive Schlafapnoe dar (Martins et al., 2007, Padma et al., 2007, Dahlqvist et al., 2007).

Die erhöhte Tagesschläfrigkeit führt zu einer Einschränkung der Lebensqualität und zu einer eingeschränkten Arbeitsfähigkeit. Die obstruktive Schlafapnoe gilt als Risikofaktor für Erkrankungen des Herz- Kreislaufsystems. Hiermit verbunden zeigt sich eine erhöhte Inzidenz für Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen sowie Herzinsuffizienz und Schlaganfall (Sahlin et al., 2008, Chowdhuri et al., 2007, Parati et al., 2007, Yaggi and Mohsenin, 2004, Peter et al., 2007, Shahar et al., 2001). Des Weiteren konnte ein Zusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und Diabetes mellitus Typ 2 festgestellt werden (Botros et al., 2009).

Gedächtnisstörungen und kognitive Einschränkungen sind am ehesten durch die gestörte Schlafstruktur und den verminderten REM- und Tiefschlafanteil bedingt. Häufig ist eine obstruktive Schlafapnoe mit einem ausgeprägten Abfall der Sauerstoffsättigung und mit morgendlichen Kopfschmerzen verbunden. Des Weiteren werden ein Verlust der Libido sowie erektile Dysfunktionen in Zusammenhang mit der obstruktiven Schlafapnoe gebracht (American Academy of Sleep Medicine, 2014). Eine Depression kann ebenfalls begünstigt werden (Chen et al., 2013, Peppard et al., 2006).

#### **1.2.1.1.3 Diagnostik und Therapie der obstruktiven Schlafapnoe**

Die diagnostischen Kriterien einer Schlafapnoe beinhalten eine obstruktive Atmung während des Schlafes einhergehend mit einer erhöhten Tagesschläfrigkeit. Diese kann mit Hilfe von Fragebögen (ESS) (Johns, 1991) sowie einem Vigilanztest (Daueraufmerksamkeitstest) festgestellt werden.

Objektiviert wird die obstruktive Schlafapnoe mittels einer kardiorespiratorischen Polysomnographie.

Die Einteilung der obstruktiven Schlafapnoe erfolgt gemäß AASM-Kriterien (American Academy of Sleep Medicine, 2014) nach dem AHI. Die obstruktive Schlafapnoe wird in leicht, moderat und schwer eingeteilt.

Leichte obstruktive Schlafapnoe	Gering ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, AHI 5 - 15/h, milde Desoxygenierung während der Apnoephase, geringe Herzfrequenzschwankungen
Moderate obstruktive Schlafapnoe	Mittelgradige Tagesschläfrigkeit, AHI 15 - 30/h, mittelgradige Desoxygenierung, mittelgradige Herzrhythmusstörungen
Schwere obstruktive Schlafapnoe	Ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, AHI > 30/h, schwere Desoxygenierung, schwere Herzrhythmusstörungen

**Tabelle 1: Einteilung der obstruktiven Schlafapnoe nach dem AHI gemäß den AASM-Kriterien**

Besteht eine leichte obstruktive Schlafapnoe, so ist eine entsprechende Verhaltensberatung zur Risikobeseitigung oftmals ausreichend. Hilfreich ist hier eine Gewichtsreduktion sowie eine Alkohol- und Nikotinkarenz. Bestehen begünstigend anatomische Verhältnisse in Form einer Mikrognathie oder Retrognathie, so ist ein chirurgisches Therapieverfahren zu evaluieren (Sundaram et al., 2005).

Bei einer moderaten obstruktiven Schlafapnoe ist die Applikation eines nasal applizierten kontinuierlichen positiven Atemwegsdruckes (nCPAP) der Goldstandard der Therapie. Hierbei wird eine mechanische Schienung (Luftschienung, sogenanntes „pneumatic splinting“) durch einen kontinuierlichen Luftstrom mittels Raumluft erzeugt. Dadurch wird ein Kollaps der oberen Atemwege verhindert (Sullivan et al., 1981).

In aller Regel ist eine Nasenmaske ausreichend. In wenigen Fällen besteht bei ausgeprägter Nasenatmungsstörung die Notwendigkeit einer Applikation über eine Nasen-Mund-Maske.

Im Rahmen einer kardiorespiratorischen Polysomnographie wird der Überdruck unter einem entsprechenden Monitoring individuell angepasst. Ziel der Therapie ist die Elimination von Hypopnoen, Apnoen und RERA. Der erforderliche Druck liegt in der Regel zwischen 5 und 20 cmH<sub>2</sub>O (Becker et al., 1989).

Die CPAP-Therapie sollte zu jeder Schlafenszeit angewendet werden, da im Falle einer Nichtanwendung die Obstruktionen reversibel sind und die Symptome erneut auftreten (Kribbs et al., 1993).

Unter der CPAP-Therapie kommt es aufgrund der Minimierung von Arousal als Obstruktionsfolge zu einer Verbesserung der Schlafstruktur und infolgedessen zu einer Verbesserung der Tagesschläfrigkeit (Engleman et al., 1994, Schwartz et al., 2005).

Die CPAP-Therapie ist nebenwirkungsarm. Lokale Nebenwirkungen entstehen vor allem durch die Maske und den Luftstrom. Hierdurch kann es zu Druckstellen, Reizung und Austrocknung der Nasenschleimhäute sowie Geräuschbelästigungen kommen (Hill, 2000). Um der Intoleranz gegen den positiven Druck während der Ausatmung entgegenzuwirken, ist eine vorherige intensive Trainingseinheit im Wachzustand notwendig (Peter et al., 2007).

Zur Vermeidung lokaler Nebenwirkungen wurden bereits verschiedene Masken sowie beheizbare Atemluftbefeuchter entwickelt. Zur Verbesserung der Compliance wurden mehrere Positivdruckverfahren entworfen. Hierbei wird, anders als bei der CPAP-Therapie, unter der ein kontinuierlicher Druck unter Ein- und Ausatmung appliziert wird (Sullivan et al., 1981), die Inspiration durch eine Druckabsenkung erleichtert.

Eines dieser druckentlastenden Systeme ist die Beatmung unter dem C-Flex-Modus.

#### **1.2.1.1.4 C-Flex**

Die Therapie mit C-Flex ist eine weiterentwickelte Methode der Firma Philips Respironics Inc. (Murrysville, PA, USA) (Canisius et al., 2009). Hierbei wird in der Ausatemungsphase des Patienten ein Entlastungsdruck erzeugt, der unter dem therapeutischen Druck liegt. Der jeweilige Entlastungsdruck ist dem expiratorischen Atemfluss angepasst und variiert von Atemzug zu Atemzug. Es gibt drei Stufen der Druckentlastung, wobei im C-Flex-1-Modus die Druckentlastung am geringsten und im C-Flex-3-Modus die Druckentlastung am höchsten ist. Die maximale Druckentlastung in der Ausatemungsphase liegt bei 3 cm H<sub>2</sub>O (Ruhle et al., 2007).

### **1.3 Work of Breathing (WOB)**

Die Bestimmung der Atemarbeit ist eine quantitative Erfassung der zur Atmung benötigten Energie. Sie ist vor allem bei Erkrankungen, die mit einer erhöhten Atemungsarbeit einhergehen, wichtig. Es ist hierdurch möglich, optimale Beatmungsbedingungen herzustellen.

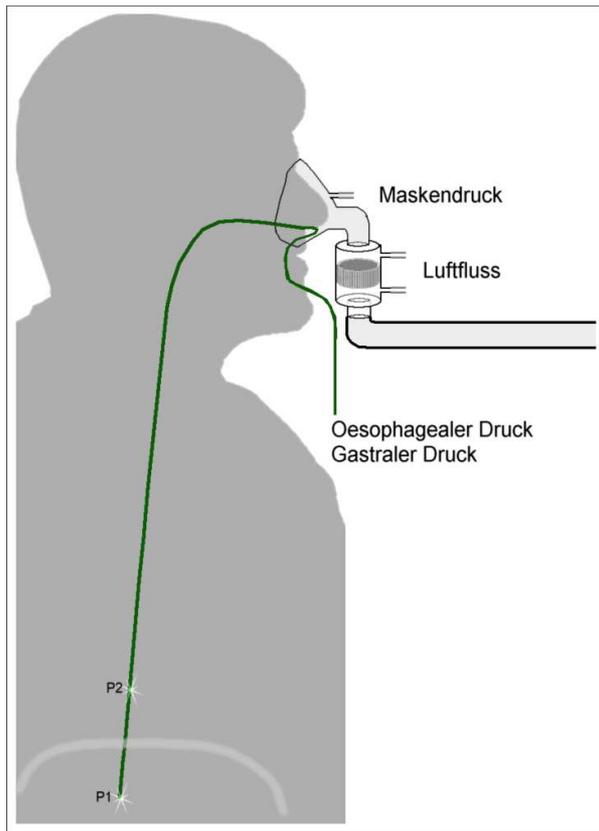
Man kann die bei einem Atemzug aufgewendete Atemarbeit über den Bereich eines respiratorischen Zyklus (RC), in Bezug auf das Atemvolumen und in Bezug auf die Zeit berechnen.

Die Atemarbeit ergibt sich aus folgender Formel:

$$\text{WOB} = \int^{\text{RC}} -P \cdot dV$$

Die Atemarbeit kann basierend auf einer quantitativen polysomnographischen Aufzeichnung des Atemflusses und des Atemantriebsdruckes ermittelt werden.

Hierfür sind eine Pneumotacheometrie sowie der Interdiaphragmaldruck, den man mit Hilfe einer Ösophagusdruckmessung ermittelt, notwendig.



**Abbildung 2: schematische Darstellung der Ösophagus-Druck-Sondenlage zur Bestimmung des ösophagealen und gastralen Druckes. Im Rahmen dieser Arbeit wurde nur der ösophageale Druck abgeleitet. Die Abbildung wurde unter Mithilfe von Herrn Karl Kesper aus dem Schlaflabor der Uniklinik Marburg erstellt.**

Im Rahmen der Arbeit von *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009), auf deren Auswertungen diese post-hoc-Analyse basieren, wurde nur der ösophageale Druck gemessen.

Alle Signalkurven lagen zur Weiterverarbeitung in einem European Data Format (EDF) vor.

### 1.3.1. WOB-Analyse

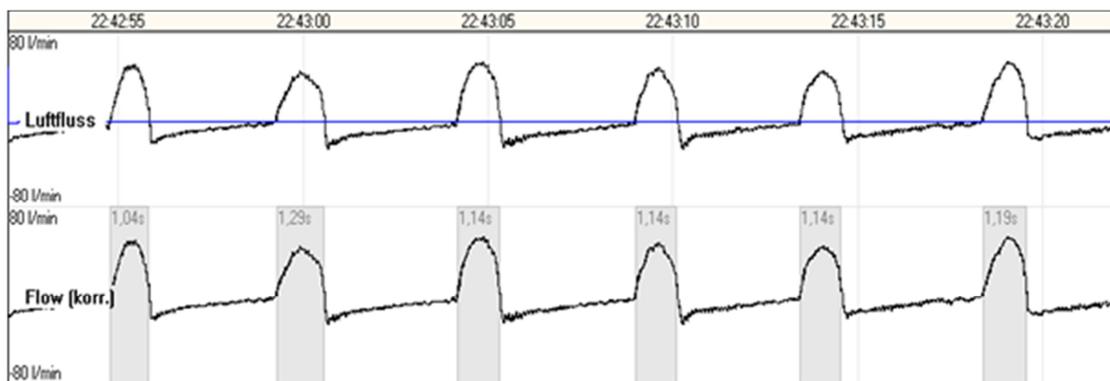
Die WOB-Analyse erfolgt in fünf Schritten:

1. Ermittlung der Inspirations- und Expirationsphasen anhand der Atemfluss-Kurve

2. Berechnung des Atemvolumens
3. Grundlinienkorrektur der Interdiaphragmaldruck-Kurve
4. Darstellung des P-V-Diagramms und Berechnung der Atemarbeit als „area under the curve“
5. Berechnung der respiratorischen Parameter

### 1.3.1.1 Ermittlung der Inspirations- und Expirationsphasen anhand der Atemfluss-Kurve

Die Inspirationszeiten können aus dem Atemfluss-Signal ermittelt werden. Das Atemfluss-Signal bildet den Atemfluss linear ab. Damit muss die ein- und ausgeatmete Luftmenge im Mittel gleich sein. Entsprechend ist die Fläche unter dem inspiratorischen Teil der Kurve gleich der Fläche über dem expiratorischen Teil der Kurve. Die Grundlinie wird durch Glättung des Signals über einen konfigurierten Bereich von 60 Sekunden gebildet. Hierdurch wird der Fehler durch Leckage korrigiert. Zieht man die Grundlinie vom originalen Signal ab, erzeugt man ein korrigiertes Atemfluss-Signal.



**Abbildung 3: Korrektur des Atemflusssignales und Markierung der Inspirationsbereiche. Die Abbildung wurde aus einer Patientenaufzeichnung aus dem Schlaflabor der Uniklinik Marburg entnommen.**

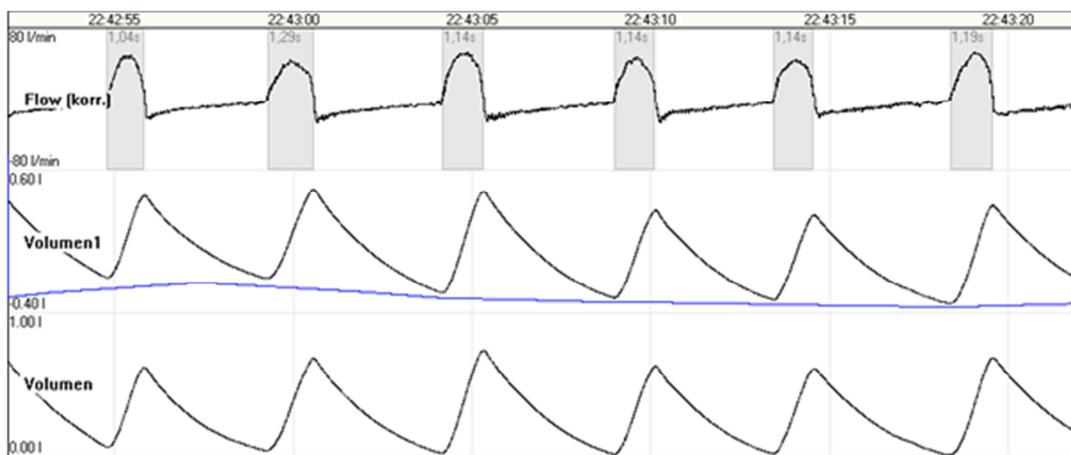
Anschließend kann man das korrigierte Atemfluss-Signal in den Inspirationsbereichen markieren. Hierbei wird bei der Inspiration eine Mindestlänge von 0,6 Sekunden angegeben. Dadurch kann man vermeiden,

dass zufällige Signalspitzen, beispielsweise durch Signalrauschen, markiert werden. Anhand der Inspirationsmarkierung, welche zur Verbesserung der Qualität und Exaktheit automatisch erfolgt, kann man den Beginn und das Ende eines respiratorischen Zyklus im korrigierten Atemfluss-Signal bestimmen. Entsprechend beginnt der respiratorische Zyklus mit der Inspiration und endet direkt vor Beginn des nächsten Atemzuges.

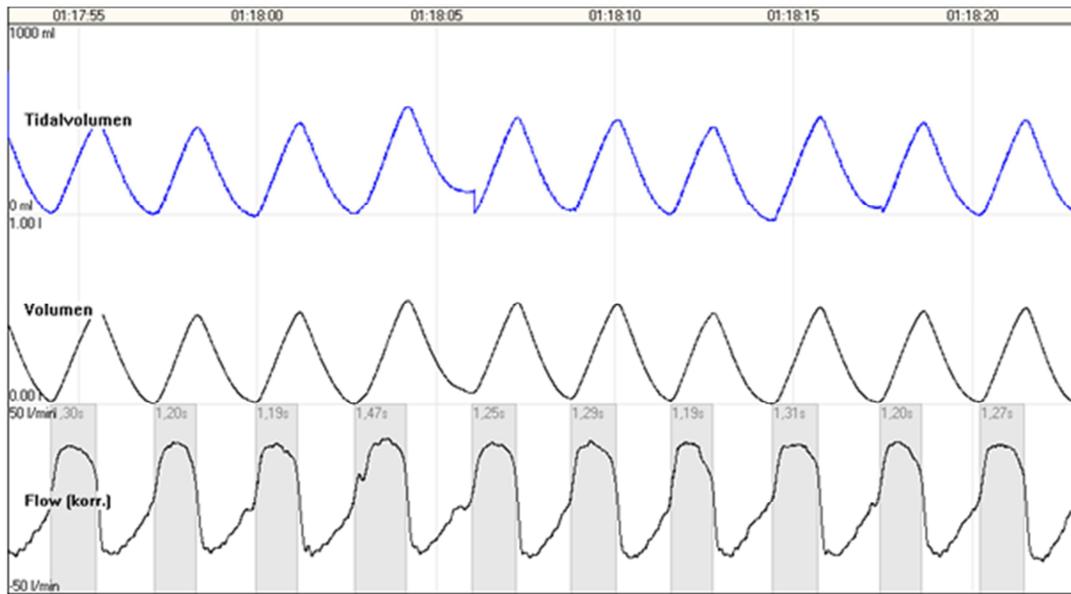
### 1.3.1.2 Berechnung des Atemvolumens

Durch Integration des korrigierten Atemvolumens wird dann das ventilierte Volumen berechnet. Eine Korrektur ist bei frei driftender Grundlinie der integrierten Kurve notwendig. Hierzu wird eine untere Hüllkurve berechnet und von dem Signal subtrahiert. In einer Voreinstellung wird die Hüllkurve über einem Bereich von 7 Sekunden geglättet.

Zur Validierung des Verfahrens wurde zum Vergleich ein unabhängig gemessenes Volumen-Signal parallel zum Atemfluss aufgezeichnet. Mit Hilfe eines geräteinternen Pneumotachometers in einem Respiration-C-Flex-Gerätes wurde das Signal Tidalvolumen gemessen. Dieses wurde dann über ein Analog-Output-Modul in die Polysomnographie eingespeist.



**Abbildung 4:** Aufzeichnung eines unabhängig gemessenen Volumensignals (untere Kurve) parallel zum Atemfluss (obere Kurve); die Abbildung entspricht der zeitgleichen Kurve desselben Patienten aus der Abbildung 3.

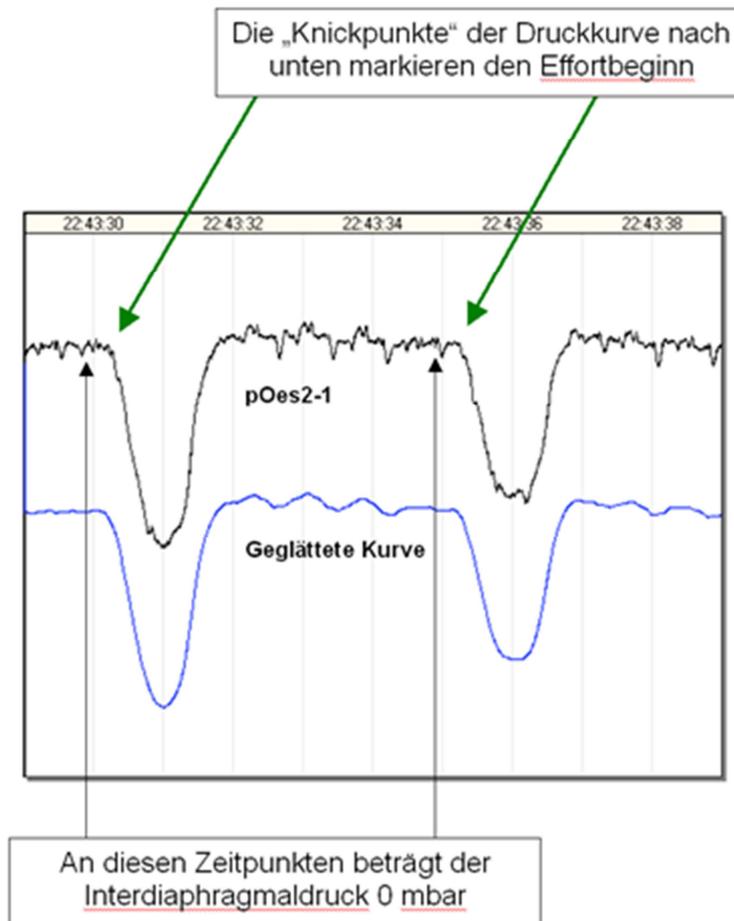


**Abbildung 5: Messung des Tidalvolumen mit Hilfe des geräteinternen Pneumotachometers in dem Respironics-C-Flex-Gerät, Die Messung stammt aus einer Patientenmessung aus dem EDF-Trace. Die untere Kurve stellt den korrigierten Atemfluss und die obere Kurve das errechnete Tidalvolumen dar.**

### 1.3.1.3 Grundlinienkorrektur der Interdiaphragmaldruck-Kurve

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine editierbare Grundlinienkorrektur angewendet, durch die der intrinsische PEEP berechnet werden kann. Hierbei ist eine visuelle Kontrolle und Korrektur notwendig.

Nimmt man an, dass der Atemantriebsdruck unmittelbar vor Beginn eines Atemzuges Null ist, ist der erste Schritt der Analyse die Bestimmung des Zeitpunktes des Effortbeginns. Zu diesem Zeitpunkt beträgt der Interdiaphragmaldruck 0 mbar.

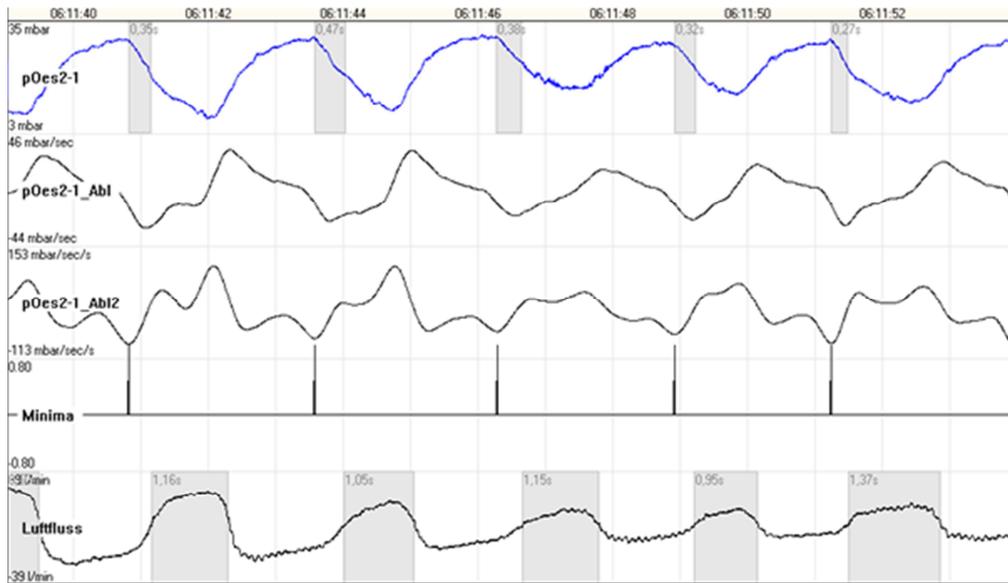


**Abbildung 6: EDF-Trace-Kurve: Bestimmung des Effortbeginns an den Knickpunkten der Druckkurve, dort beträgt der Interdiaphragmaldruck 0 mbar. Die Abbildung wurde unter Mithilfe von Herrn Karl Kesper aus dem Schlaflabor der Uniklinik Marburg erstellt.**

Die Analyse bestimmt den Abknickpunkt der Kurve nach unten. Die Druckkurve weist dort lokal die größte Krümmung auf. Vor Festlegung des Punktes muss die Kurve geglättet werden, um Kurvenfluktuationen zu eliminieren. Mathematisch können die Punkte mit maximaler Krümmung durch die Extremwerte der zweiten Ableitung erfasst werden, die im Falle einer Krümmung nach unten an den Abweichpunkten Minima aufweisen.

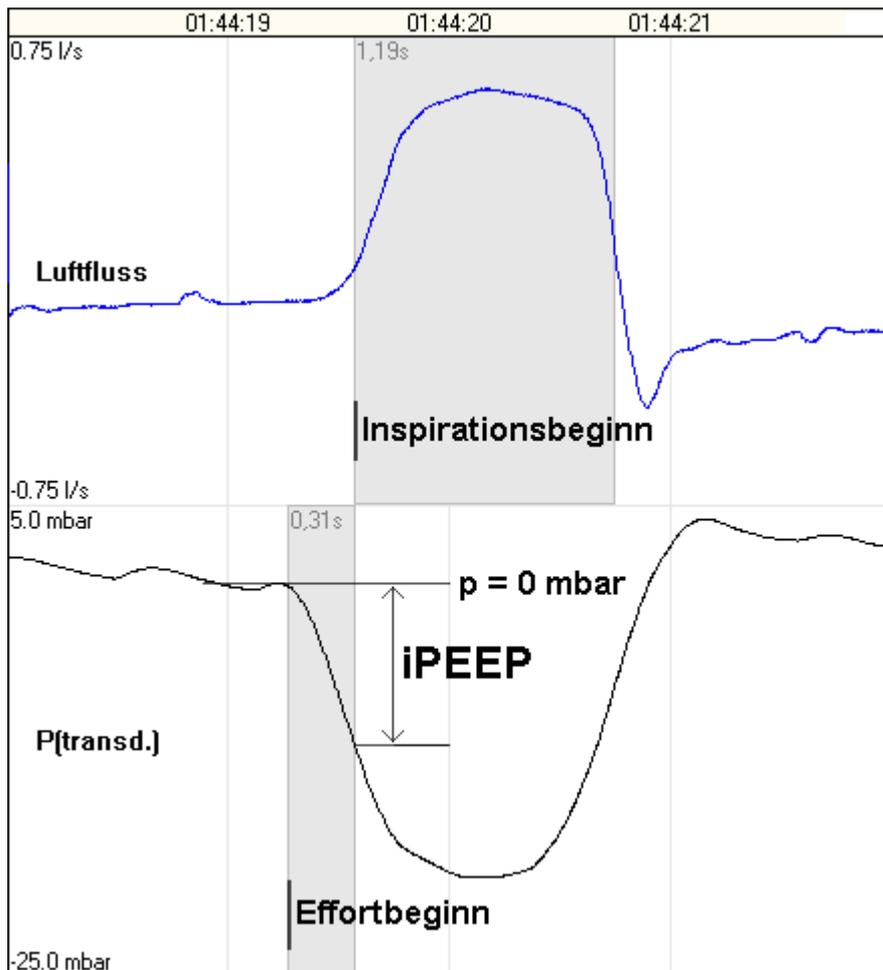
Bei der zweiten Ableitung sind die Extremwerte bei den Stellen mit hoher Krümmung. An den Stellen der Knicke bestehen deutliche Minima.

Es werden nur Minima markiert, die im Zeitintervall von 0,0 und 0,5 Sekunden vor einem Inspirationsbeginn liegen. Hierbei wird auch immer das am nächsten am Inspirationsbeginn liegende Minimum verwendet.



**Abbildung 7: EDF-Trace-Kurve: Markierung von Effortbeginn und Inspirationsbeginn in der Interdiaphragmaldruckkurve und Bestimmung des intrinsischen positiven endexpiratorischen Druckes. Die Aufzeichnung stammt aus einer Patientenmessung im Schlaflabor des Uniklinikums Marburg.**

Die Druckabsenkung zwischen Effortbeginn und Inspirationsbeginn entspricht dem intrinsischen positiven endexpiratorischen Druck (PEEPi)



**Abbildung 8: EDF-Trace-Kurve: Bestimmung des intrinsischen endexpiratorischen Druckes zwischen Effort- und Inspirationsbeginn. Die obere Kurve stellt den Luftfluss und die untere Kurve den interdiaphragmalen Druck dar.**

Es werden ausgehend von den ermittelten Zeitpunkten für den Effortbeginn die Stützpunkte für die Grundlinie ermittelt (0 mbar). Als nächstes wird dann die Grundlinie von der originalen Interdiaphragmaldruck-Kurve subtrahiert und erneut geglättet.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die automatische Grundlinienkorrektur editiert. Hierzu konnte eine Markierung für den Effortbeginn, die in der korrigierten Interdiaphragmaldruck-Kurve angezeigt war, umgesetzt werden. Dadurch wurden Zeitpunkte, die als Stützpunkte in der Grundlinienberechnung eingehen, korrigiert und angepasst.

### 1.3.1.4 Darstellung des Druck-Volumen-Diagramms und Berechnung der Atemarbeit als „area under the curve“

Man kann mit Hilfe der Volumenkurve und der Interdiaphragmaldruck-Kurve ein atembezogenes Druck-Volumen-Diagramm zeichnen.

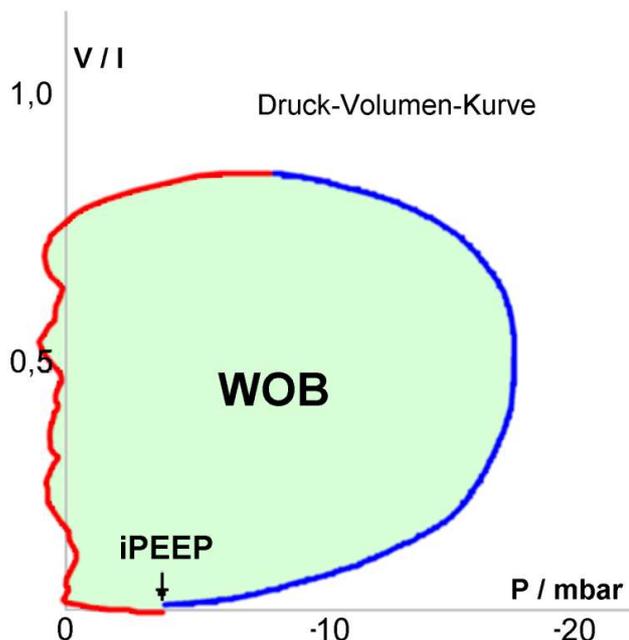


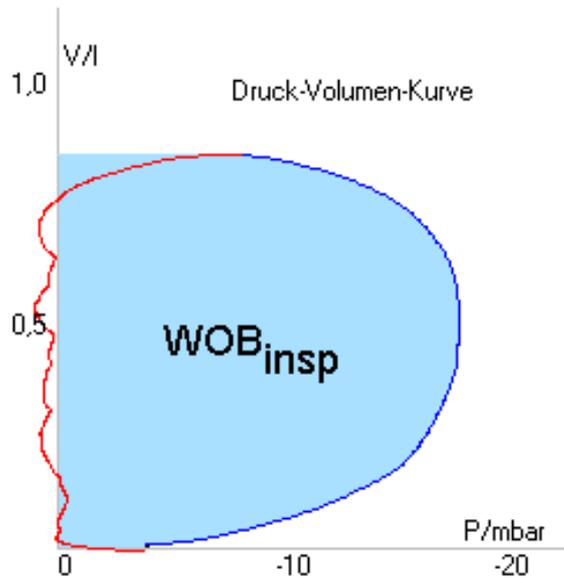
Abbildung 9: Druck-Volumen-Diagramm. Die grüne Fläche entspricht der gesamten Atemarbeit pro Atemzyklus. Die Abbildung wurde von Herrn Karl Kesper aus dem Schlaflabor der Uniklinik Marburg erstellt.

Hierbei zeigt sich, dass zu Beginn der Inspiration ein negativer Druck besteht, dessen absoluter Druckwert dem intrinsischen PEEP entspricht. Die Atemarbeit wird für einen respiratorischen Zyklus aus dem Integral berechnet (siehe 1.3).

Man kann die Atemarbeit in einen inspiratorischen und einen expiratorischen Anteil unterteilen. Sie ist die Fläche der Druck-Volumen-Kurve bei einem respiratorischen Zyklus.

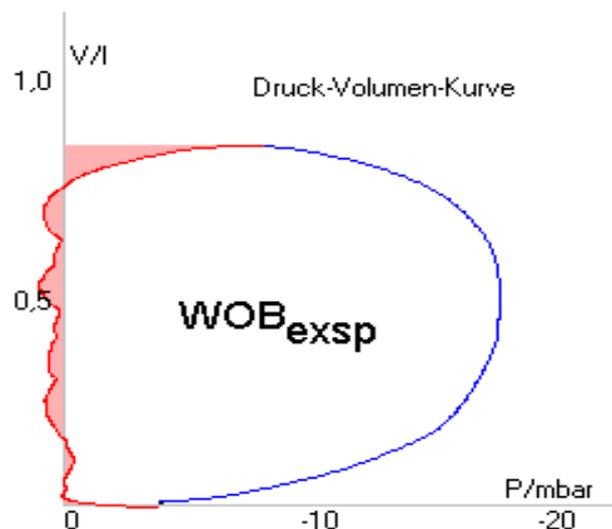
$$WOB_{ges} = WOB_{insp} + WOB_{exp}$$

Hierbei ist der wesentliche Anteil der Atemarbeit der inspiratorische Anteil.



**Abbildung 10:** schematische Darstellung der inspiratorischen Atmungsarbeit (blaue Fläche). Die Abbildung wurde von Herrn Karl Kesper aus dem Schlaflabor der Uniklinik Marburg erstellt.

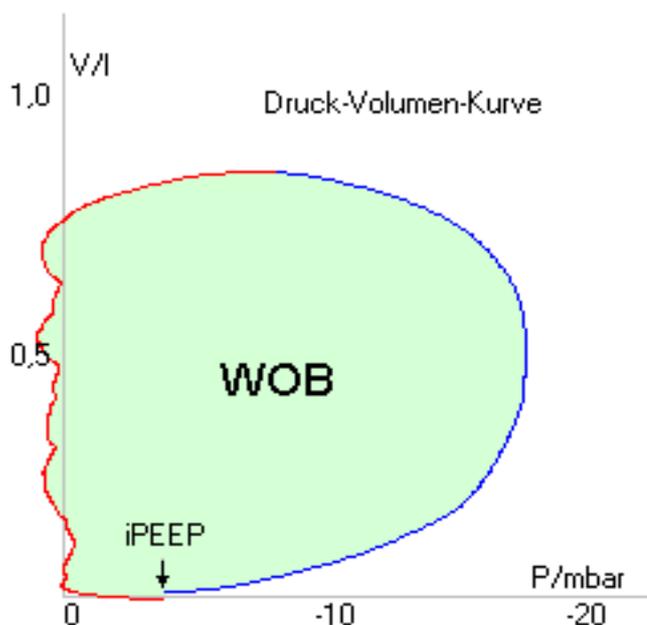
Berechnet man das Integral, so erhält man für die Inspiration positive und für die Expiration Werte gegen Null bis hin zu negativen Werten.



**Abbildung 11:** schematische Darstellung der expiratorischen Atmungsarbeit (rote Fläche). Die Abbildung wurde von Herrn Karl Kesper aus dem Schlaflabor der Uniklinik Marburg erstellt.

Das bedeutet, dass die Energie, die während der Inspiration in den elastischen Kräften der Lunge gespeichert wurde, bei der Expiration frei wird. Kommt es zu einem positiven Wert im Rahmen der expiratorischen Atemarbeit, so besteht eine aktive Ausatmung, die mit einem erhöhten intrinsischen PEEP einhergeht.

Die Gesamtatemarbeit ist unabhängig von der Lage des Nullpunktes auf der Interdiaphragmaldruck-Kurve. Die Anteile der inspiratorischen und expiratorischen Atemarbeit und der intrinsische PEEP sind jedoch abhängig von der Lage des Nullpunktes.



**Abbildung 12:** schematische Darstellung der gesamten Atemarbeit (grüne Fläche). Die Abbildung wurde von Herrn Karl Kesper aus dem Schlaflabor der Uniklinik Marburg erstellt.

### 1.3.1.5 Berechnung der respiratorischen Parameter

Folgende respiratorische Parameter können berechnet werden:

- A. Charakterisierung des respiratorischen Zyklus (RC):
  - Länge des RC in Sekunden

- Länge der Inspiration in Sekunden und in % bezogen auf die Länge des RC
- Länge der Expiration in Sekunden und in % bezogen auf die Länge des RC
- Verhältnis Inspiration und Expiration in % (I/E)

#### B. Charakterisierung der Atemarbeit:

Die Auswertung erfolgt bezogen auf den respiratorischen Zyklus. Daher werden die WOB-Werte jeweils RC-bezogen und volumenbezogen angegeben. Hierbei kann jeweils eine Umrechnung in zeitbezogene Werte stattfinden.

- Inspiratorisches Volumen in Liter ( $V_{\text{insp}}$ )
- Expiratorisches Volumen in Liter ( $V_{\text{exp}}$ )
- Zur Bestimmung des inspirativen und expirativen Volumens wird über den Bereich des RC das Integral über alle  $dV$  größer bzw kleiner gebildet.

$$V_{\text{insp}} = \int dV \quad \forall dV > 0 \quad V_{\text{exp}} = \int dV \quad \forall dV < 0$$

- Maximales – minimales Volumen im RC in Liter ( $\Delta V$ )

- Inspiratorische Atemarbeit

$$WOB_{\text{insp}} = \int -P \cdot dV \quad \text{über RC für alle } dV > 0$$

- Expiratorische Atemarbeit

$$WOB_{\text{exp}} = \int -P \cdot dV \quad \text{über RC für alle } dV \leq 0$$

- Gesamte Atemarbeit (RC)

$$WOB_{\text{ges.}} = WOB_{\text{insp.}} + WOB_{\text{exp.}}$$

- Gesamte Atemarbeit pro Liter

$$WOB_{\text{ges.}} = WOB_{\text{ges.}} / (V_{\text{insp.}} + V_{\text{exp.}})$$

#### C. Der intrinsische PEEP in mbar wird als negativer Interdiaphragmaldruck zu Beginn der Inspiration ermittelt (iPEEP)

#### D. Weitere Parameter

- Beatmungsdruck aus der entsprechenden Druckkurve im Polysomnogramm
- Schlafstadien ermittelt durch das EEG

## 2. Fragestellung

Mittlerweile gibt es mehrere Studien, die C-Flex mit der konventionelle CPAP-Therapie vergleichen (Garvey and McNicholas, 2010).

So wurde beispielsweise bei *Aloia et al.* bei den Patienten mit einer C-Flex-Therapie eine längere mittlere Nutzungszeit festgestellt (Aloia et al., 2005).

Dolan et al zeigte einen höheren Nutzungskomfort bei Patienten mit C-Flex (Dolan et al., 2009). (Aloia et al., 2005)

Es zeigte sich durchgehend kein signifikanter Unterschied der Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen CPAP und C-Flex (Wenzel et al., 2007, Mulgrew et al., 2007, Nilius et al., 2006, Marshall et al., 2008, Chihara et al., 2013, Bakker et al., 2010, Bakker and Marshall, 2011).

Die C-Flex-Therapie ähnelt der Zwei-Niveau-Positivdruckbeatmung (BIPAP-Therapie) und es wurde hierunter ein erhöhtes Auftreten von Flusslimitationen beschrieben (Series and Marc, 1998, Levy et al., 1994).

In einer prospektiven randomisierten Studie unserer Arbeitsgruppe *Canisius et al.* konnte keine signifikante Zunahme von Flusslimitationen unter C-Flex festgestellt werden. Allerdings traten Veränderungen der Atmungsparameter auf. So konnte eine signifikante Zunahme des Inspirationszeit-/Expirationszeitverhältnis ( $T_i/T_{tot}$ ) sowie teilweise eine signifikante Zunahme der Atemfrequenz nachgewiesen werden (C-Flex2 und C-Flex 3 REM).

Aufgrund der Verlängerung der Inspirationszeit mit konsekutiver Verkürzung der Expirationszeit kam es zu der Hypothese, dass es unter C-Flex zu einer Verminderung der Ausatemarbeit kommt.

Bisher konnten diese Veränderung der Atemflusskurven nicht ausreichend geklärt werden. Anhand von anderen Untersuchungen ist zunächst anzunehmen, dass die C-Flex-Therapie bedingt durch Erhöhung der Inspirationszeit und eine Veränderung des Inspirationszeit-/Expirationszeitverhältnis zugunsten der Inspiration zum Erreichen des Tidalvolumens eine Erhöhung der Atemarbeit verursacht. *Schneider et al.* konnte nachweisen, dass bei gesunden Probanden eine dosisabhängige

Zunahme der Inspirationszeit und der Atemfrequenz zu einer Zunahme des Atemwegswiderstandes führt (Schneider et al., 2009). Zeigt sich unter einer Zunahme der Inspirationszeit ein konstantes Tidalvolumen, so bleibt die Ventilation konstant. Das deckt sich mit den Ergebnissen der Untersuchung von *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009). Hier war unter der Therapie mit C-Flex eine Zunahme der Inspirationszeit und der Atemfrequenz, jedoch keine signifikante Zunahme des Tidalvolumens gezeigt worden.

Die Frage, ob die Therapie mit C-Flex die Atemarbeit im Vergleich zu dem konventionellen CPAP-Therapie erhöht oder reduziert, ließ sich bisher nicht beantworten. Nach deutlicher Weiterentwicklung einer computergesteuerten Atemanalyse konnte aktuell die Atemarbeit von Atemzug zu Atemzug quantifiziert und eine post-hoc Analyse initiiert werden. Die Arbeit von *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009) bildet hierbei die Grundlage. Die Berechnung und Analyse der Atmungsarbeit erfolgt aus denselben Daten.

Da der erhöhte BMI einen Risikofaktor für die obstruktive Schlafapnoe darstellt (Young et al., 2004, Peppard et al., 2013) wurde sein Einfluss als unabhängige Einflussgröße auf die Atemarbeit mittels Korrelationsanalyse nachträglich ebenfalls analysiert.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

In die Untersuchung von *Canisius et al.* wurden vierundzwanzig Patienten eingeschlossen, bei denen eine schlafbezogene obstruktive Atmungsstörung mittels Polysomnographie diagnostiziert wurde. Bei der Mehrzahl bestand bereits eine Therapie. Es wurden 21 Männer und 3 Frauen mit einem durchschnittlichen Alter von 52,7 +/- 8,5 Jahre eingeschlossen. Der AHI lag bei 54 +/- 31,7/h. Der BMI (body mass index) lag bei 33,4 +/- 6 kg/m<sup>2</sup>.

	Alter	BMI	AHI vor Therapie	CPAP (cm H <sub>2</sub> O)
Mittelwert	52.7	33.4	56.1	9.1
Standardabweichung	± 8.5	± 6	± 30	±1.7

**Tabelle 2: Patientendaten der 24 Patienten (Alter, BMI, AHI, CPAP-Druck in cmH<sub>2</sub>O) mit Standardabweichungen aus der Arbeit von *Canisius et al.***

Insgesamt bestand bereits bei neunzehn Patienten eine suffiziente CPAP-Therapie. Bei den restlichen fünf Patienten wurde ein Tag vor Einschluss in die Studie eine CPAP-Therapie initiiert. Bei allen Patienten wurde eine Standard-Polysomnographie angewendet und nach AASM-Kriterien ausgewertet. Im Rahmen der CPAP-Therapieeinleitung erfolgte eine Druckanpassung unter polysomnographischer Überwachung. Es wurde jeweils der optimale Druck in allen Körperlagen und Schlafstadien ermittelt und es konnten anschließend keine Hypopnoen, Apnoen, RERA oder Schnarchen mehr festgestellt werden.

## **3.2 Material und Methoden**

### **3.2.1 Mechanismus der druckentlastenden PAP-Therapie (C-Flex)**

Das Therapiegerät RemStar Pro C-Flex (Philips Respironics, Murinraysville, PA, USA) kann in verschiedene Beatmungsmodi umgestellt werden. Hiermit ist sowohl eine einfache CPAP-Therapie als auch eine PAP-Therapie im C-Flex-Modus mit unterschiedlicher Druckentlastung möglich. Dieses kann in verschiedene Beatmungsmodi umgestellt werden. Hiermit ist sowohl eine einfache CPAP-Therapie als auch eine PAP-Therapie im C-Flex-Modus möglich.

### 3.2.2. Durchführung der Messung

Während der Messung erfolgte die Applikation von CPAP, C-Flex 1, C-Flex 2 und C-Flex 3 im Rahmen einer stabilen NREM-Phasen. Die Applikation erfolgte randomisiert. Während der REM-Phasen wurde der jeweilige Modus nur je fünf Minuten appliziert, da die REM-Phasen in aller Regel kürzer verlaufen. Hierbei wurden dann jeweils drei fünfminütige REM-Phasen verwendet um auf eine gleiche Anzahl von analysierbaren Atemzügen zu kommen.

Die polysomnographische Messung und Befundung erfolgte nach den Kriterien der American Sleep Disorders Association (American Academy of Sleep Medicine, 2005). Das Studienprotokoll startete, wenn der Patient mindestens zwei Minuten den NREM-Schlaf erreicht hatte.

Ein Pneumotachograph (Model 3700 A; Hans Rudolph Inc., Kansas City, USA) zur Bestimmung des Atemflusses wurde an die Nasenmaske (Gelmaske von Respirationics Inc., Murriville, USA) angeschlossen. Hierdurch wurde der nasale Atemzug gemessen. Die piezoelektrische Ösophagusdrucksonde (Gaeltec CTO 1; Gaeltec Ltd., Dunvegan, Isle of Skye, UK) wurde transnasal unter einer lokalen Anästhesie mit Xylokain eingeführt. Die Sauerstoffsättigung wurde mit den Nellcor N 100 Oximeter (Nellcor, Pleasanton, Calif., USA) gemessen. Die Ventilation wurde mittels Pneumotachograph abgeleitet, welcher an einen Drucktransduktor zwischen der nasalen Maske und dem Expirationsschlauch der Maske angeschlossen wurde. (TDP-2530, Foehr Medical Instruments, Seeheim, Germany). Der Totraum zwischen der Maske und dem Pneumotachographen entsprach 120 ml. Vor jeder Messung wurde der Pneumotachograph kalibriert.

Für die initiale Untersuchung bestand ein positives Votum der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg. Zur Verwendung der Daten zur post-hoc-Analyse wurde eine zusätzliche Genehmigung der Ethikkommission eingeholt.

### 3.3 Computergestützte Bestimmung der Atemarbeit (EDF-Trace)

Die Atemarbeit kann automatisiert über eine atemzugabhängige Analyse bestimmt werden (Hudgel et al., 1984). Die Analyse der Atemarbeit wird dabei im Programm EDF Trace integriert (Version:0,59 01 WOB, März 2010) (Becker et al., 1999).

Die Atemarbeit wurde über einen respiratorischen Zyklus berechnet.

$$\text{WOB} = \int_{\text{RC}} -P \cdot dV$$

P steht für den intrathorakalen Druck und V steht für das Tidalvolumen.

#### 3.3.1 Berechnung der Atemparameter und der Atemarbeit

Es werden für jeden respiratorischen Zyklus verschiedene Parameter bestimmt:

- Länge des respiratorischen Zyklus in Sekunden
- Länge der Inspiration in Sekunden und % bezogen auf die Länge des RC
- Länge der Expiration in Sekunden und % bezogen auf die Länge des RC
- Verhältnis Inspiration/Expiration in %
- Inspiratorische Atemarbeit und expiratorische Atemarbeit
- Inspiratorische und expiratorische Atemarbeit pro Liter
- Inspiriertes Volumen und expiriertes Volumen
- Gesamtes Volumen
- Gesamte Atemarbeit
- Atemarbeit in Liter
- Volumendifferenz
- Intrinsischer PEEP in mbar

Die respiratorischen Zyklen, die in der statistischen Auswertung berücksichtigt wurden, wurden visuell einzeln nachgeprüft und als gültig oder als ungültig markiert.

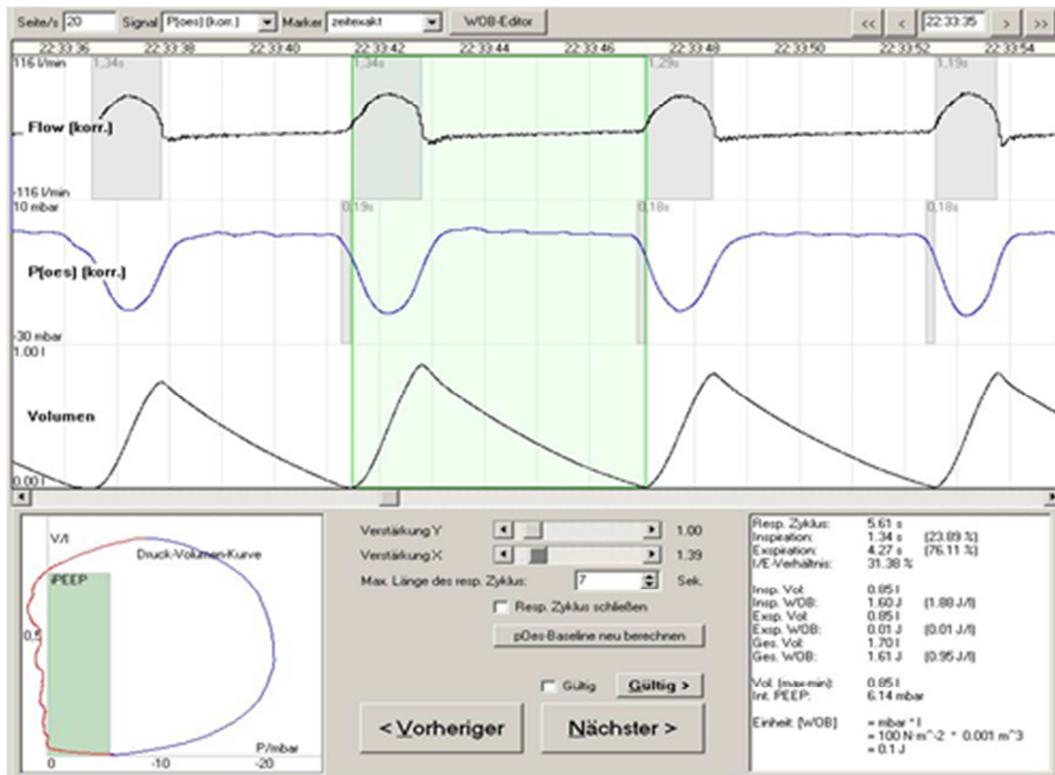


Abbildung 13: Auszug der automatischen Analyse durch EDF-Trace; im oberen Teil wird der nasale Atemfluss, darunter der ösophageale Druck und das Volumen aufgezeigt. Im linken unteren Feld ist das Campbells Diagramm dargestellt. Unten rechts werden die Ergebnisse für den jeweils markierten respiratorischen Zyklus angegeben.

### 3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS (SPSS Inc., Chicago, Ill., USA). Die Daten wurden als Mittelwert und als Standardabweichung angegeben. Alle Vergleiche zwischen CPAP und den drei C-Flex-Modi wurden aufgeführt durch die Anwendung eines zweiseitigen t-Testes. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert kleiner 0,05 angenommen.

Die Korrelationsanalyse des Body Mass Index (BMI) und des Quotienten der Atemarbeit pro Minute unter C-Flex 3 und CPAP für jeden Patienten erfolgte nach Spearman.

## **4. Ergebnisse**

Es erfolgte eine post-hoc Analyse zur Berechnung der Atemarbeit und des intrinsischen PEEP. Es wurden alle 24 Patienten aus der Arbeit von *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009) eingeschlossen. Es konnten im Rahmen der Aufzeichnungen bei allen Patienten ausreichend stabile REM und NREM-Phasen für alle vier Beatmungsmodi (CPAP, C-Flex 1-3) klassifiziert und ausgewertet werden.

Patient 11 hatte keine artefaktfreie REM-periode während des C-Flex-1 Beatmungsmodus. Bei Patient 22 konnte keine artefaktfreie REM-Phase für die C-Flex- Modi 2-3 ausgewertet werden.

### **4.1 Effekt von C-Flex auf das Tidalvolumen und die Atemarbeit bezogen auf einen respiratorischen Zyklus**

Es zeigte sich im Rahmen der post-hoc-Analyse kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Atemarbeit zwischen CPAP und C-Flex 1-3. Bei zehn Patienten konnte ein Abfall sowohl des Tidalvolumens als auch der Atemarbeit unter dem Modus C-Flex-3 gesehen werden. Sieben Patienten zeigten hingegen einen Anstieg beider Parameter im C-Flex-3 Modus. Bei vier Patienten konnte eine Zunahme der Atemarbeit mit einem Abfall des Tidalvolumens verzeichnet werden. Eine Zunahme des Tidalvolumens, jedoch Abnahme der Atemarbeit zeigte sich bei drei Patienten.

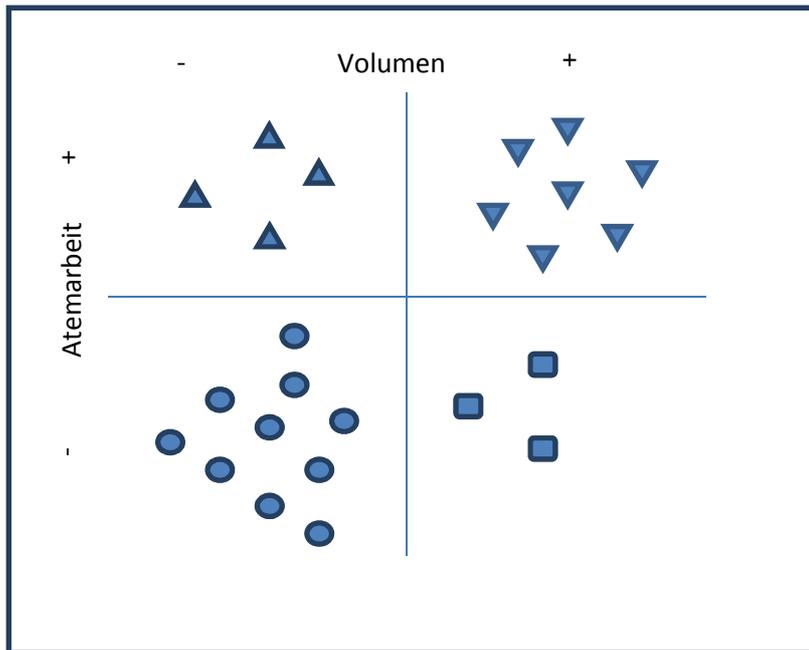


Abbildung 14: Veränderungen der Atemarbeit und des Tidalvolumen zwischen CPAP und C-Flex-3-Modus für jeden einzelnen Patienten während eines respiratorischen Zyklus.

Vergleicht man REM mit NREM, so zeigen sich hier korrespondierende Ergebnisse. Die Veränderungen werden in der Abbildung 15 und 16 dargestellt.

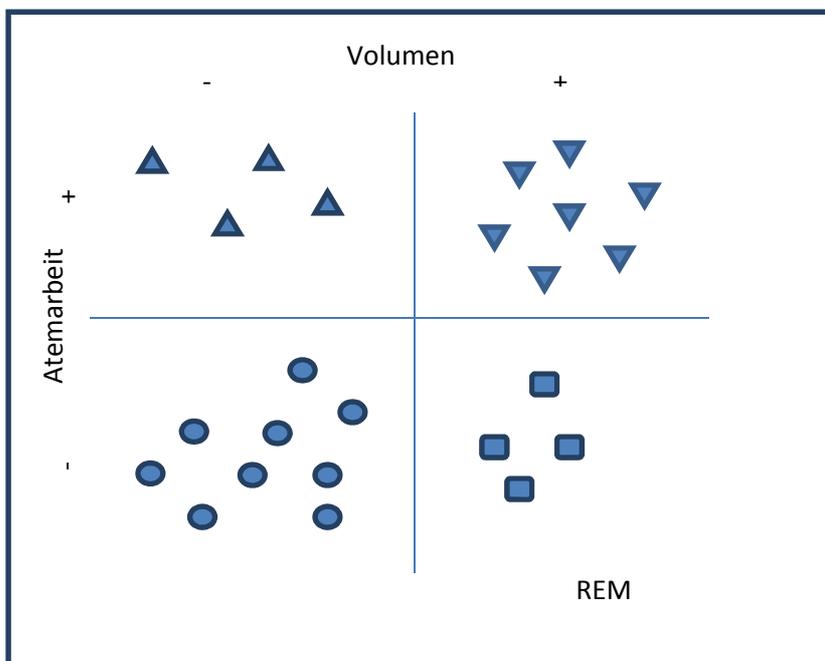
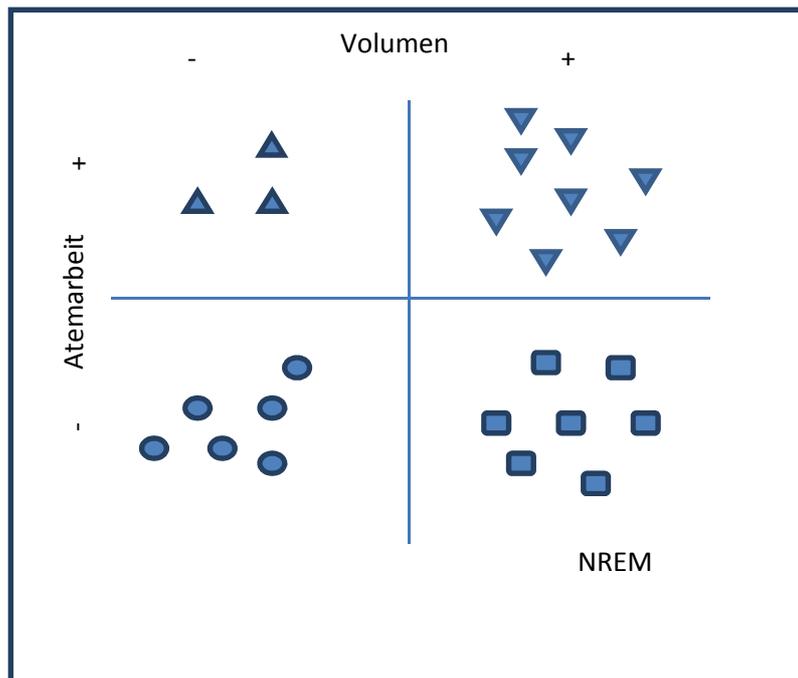


Abbildung 15: Veränderungen der Atemarbeit und des Tidalvolumen zwischen CPAP und C-Flex-3-Modus für jeden einzelnen Patienten während eines respiratorischen Zyklus in der REM-Phase.



**Abbildung 16: Veränderungen der Atemarbeit und des Tidalvolumen zwischen CPAP und C-Flex-3-Modus für jeden einzelnen Patienten während eines respiratorischen Zyklus in der NREM-Phase.**

Zusammenfassend konnte bei 17 Patienten eine Zunahme des Tidalvolumen bei gleichzeitiger Zunahme der Atemarbeit oder eine Abnahme des Tidalvolumen bei gleichzeitiger Abnahme der Atemarbeit aufgezeigt werden. Bei zwei Patienten (Patient 4 und 24) konnte eine Zunahme der Atemarbeit im Vergleich zum Tidalvolumen unter C-Flex 3 gesehen werden. Drei weitere Patienten (Patient 5, 13 und 19) zeigten eine Abnahme der Atemarbeit unter Zunahme des Tidalvolumen unter C-Flex 3.

Zwischen den REM und NREM-Phasen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Anzahl der Patienten, die unter einem steigenden Tidalvolumen eine Abnahme der Atemarbeit zeigten, nahm in der NREM-Phase zu.

Vernachlässigt wird bei dieser Betrachtung der Ergebnisse, dass Änderungen des respiratorischen Zyklus nicht mit einberechnet werden. Es konnte jedoch in der Arbeit von *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009) gesehen werden, dass die Atemfrequenz und die Inspirationszeit sowie die inspiratorische Anstiegsdauer unter zunehmender Druckentlastung mittels C-Flex zunehmen. Daher wurde im

Weiteren zur präziseren Vergleichbarkeit die Atemarbeit bezogen auf die Zeit und das Volumen analysiert.

#### 4.2 Atemarbeit in Relation zur Zeit

In der Tabelle 3 werden die Unterschiede zwischen den Beatmungsmodi und der inspiratorischen sowie expiratorischen Atemarbeit bezogen auf die Zeit aufgeführt.

Beatmungsmodus und Schlafstadien	CPAP	C-Flex 1	C-Flex 2	C-Flex 3
Inspiratorische Atemarbeit/min (Joule/min)	11,78	11,65	11,27	10,56
Standardabweichung	4,21	4,42	4,80	4,51
Inspiratorische Atemarbeit/min (Joule/min) während NREM	12,27	11,94	11,52	11,09
Standardabweichung	4,19	4,83	5,11	4,81
Inspiratorische Atemarbeit/min (Joule/min) während REM	11,29	11,36	11,02	10,03
Standardabweichung	4,27	4,06	4,56	4,22
Expiratorische Atemarbeit/min (Joule/min)	0,15	0,34	0,11	-0,07
Standardabweichung	1,52	1,25	1,50	1,61

**Tabelle 3: Die mittlere inspiratorische und expiratorische Atemarbeit pro Minute unter CPAP und C-Flex 1-3 während REM und NREM.**

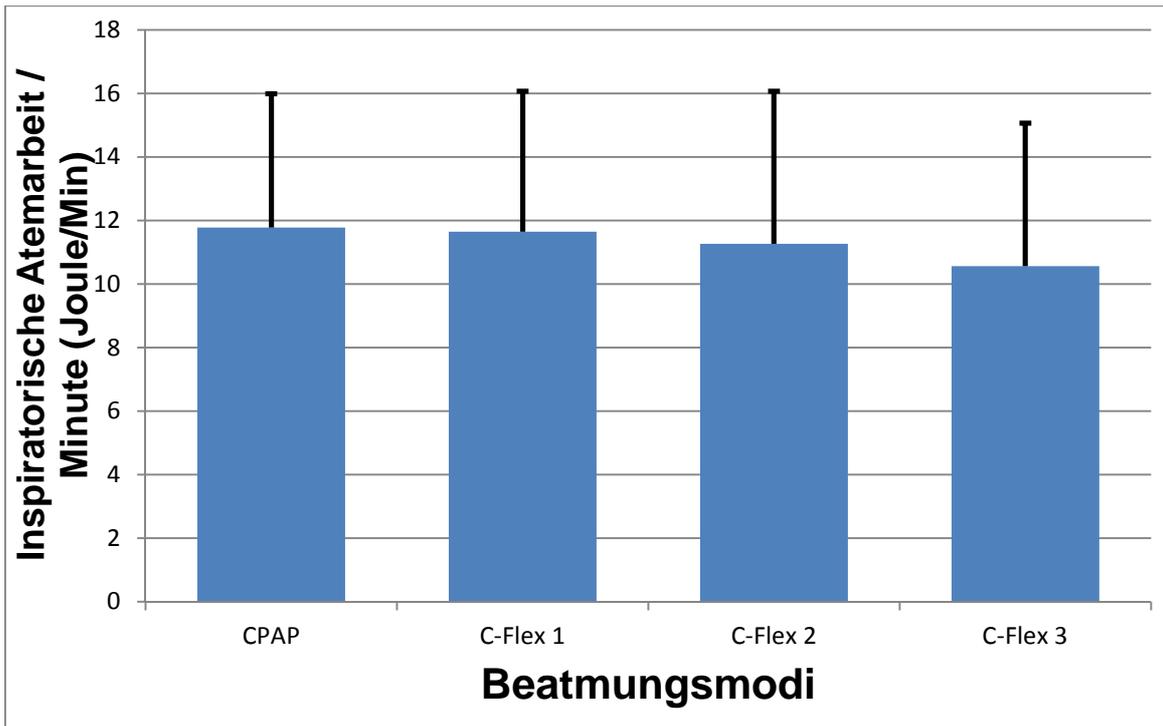


Abbildung 17: Inspiratorische Atemarbeit pro Minute für alle vier Beatmungsmodi (CPAP und C-Flex 1-3).

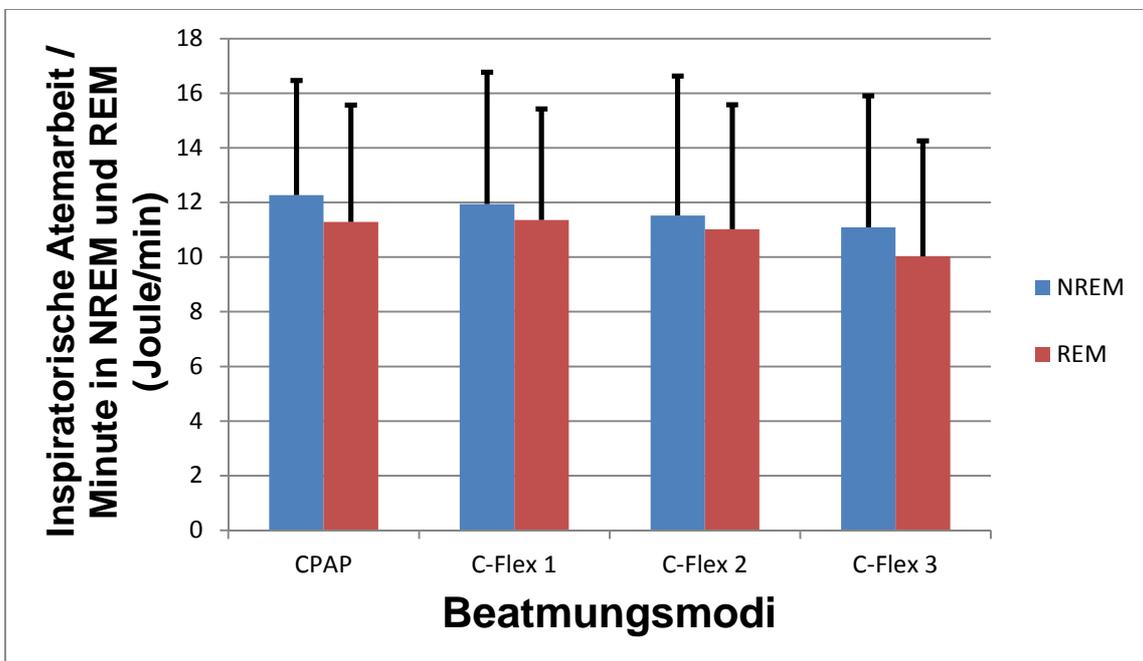


Abbildung 18: Inspiratorische Atemarbeit pro Minute während allen vier Beatmungsmodi (CPAP und C-Flex 1-3) in NREM und REM.

Die expiratorische Atemarbeit zeigt aufgrund des passiven Prozesses sehr niedrige Werte. Ein Vergleich ist nicht sinnvoll. In der Abbildung 17 und 18 konnte eine Abnahme der inspiratorischen Atemarbeit im Mittel von 1,22 Joule zwischen CPAP und C-Flex 3 gesehen werden. Allerdings zeigte sich statistisch keine Signifikanz.

### 4.3 Atemarbeit bezogen auf das Tidalvolumen

Hier konnte ebenfalls eine Abnahme der Atemarbeit bezogen auf das ventilierte Volumen bei zunehmender Druckentlastung gesehen werden. Auch hier zeigte sich jedoch keine statistische Signifikanz.

Behandlung und Schlafstadien	CPAP	C-Flex 1	C-Flex 2	C-Flex 3
Atemarbeit/Volumen (mJ/l)	313.01	310.71	305.47	290.35
Standardabweichung	84.71	95.61	108.88	88.44

**Tabelle 4: Volumenbezogene Atemarbeit unter CPAP und C-Flex 1-3.**

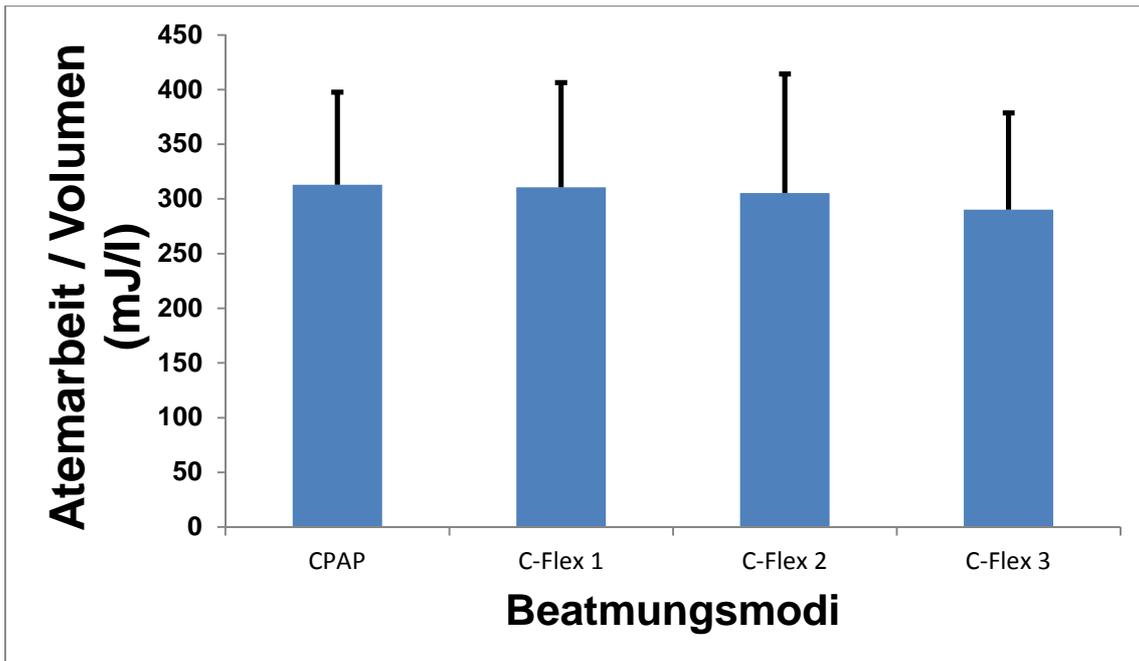


Abbildung 19: Atemarbeit pro Liter während CPAP und C-Flex 1-3.

#### 4.4 Intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck (PEEPi)

Es wurde ebenfalls eine Abnahme des PEEPi mit zunehmender Druckentlastung festgestellt. Aber auch hier zeigte sich erneut keine statistische Signifikanz.

Behandlung und Schlafstadien	CPAP	C-Flex 1	C-Flex 2	C-Flex 3
Intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck (PEEPi) (cmH <sub>2</sub> O)	1,97	1,71	1,56	1,60
Standardabweichung	1,52	1,42	1,34	2,25

Tabelle 5: Intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck während CPAP und C-Flex 1-3.

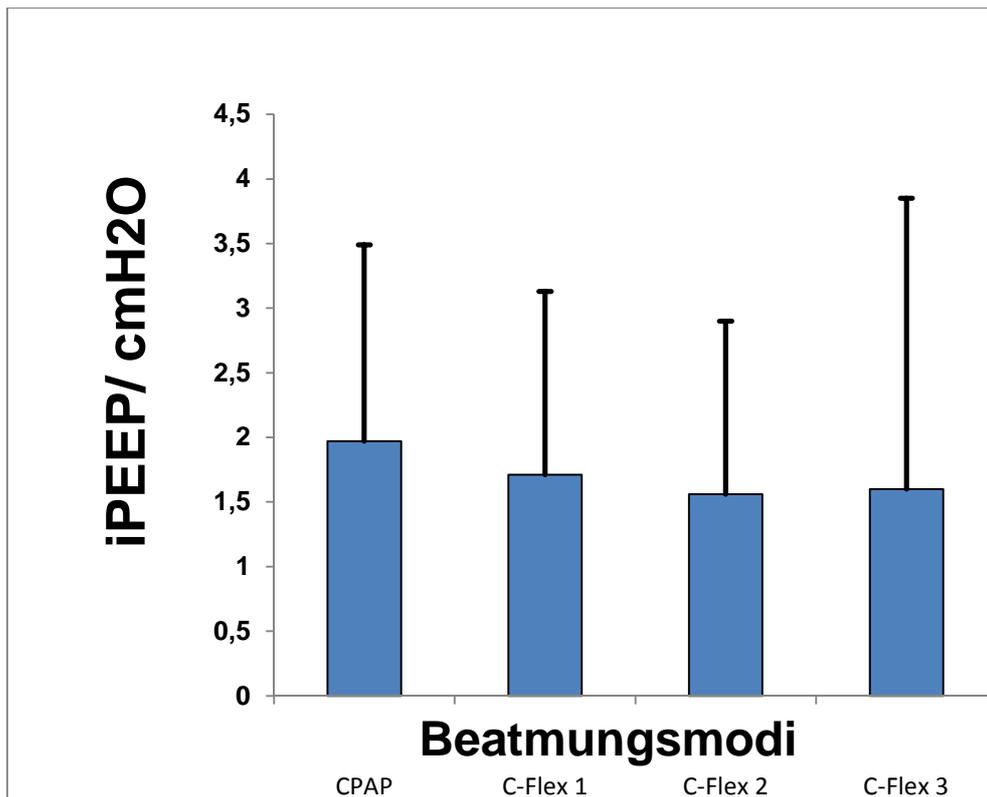


Abbildung 20: Intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck während CPAP und C-Flex 1-3.

#### 4.5 Atemarbeit in Relation zu dem Body Mass Index (BMI)

In Korrelation zum BMI zeigte sich im Rahmen der Analyse eine Abnahme der Atemungsarbeit mit abnehmendem BMI unter dem C-Flex-3-Modus. Hierbei konnte eine statistische Signifikanz berechnet werden ( $p = 0,04$ ,  $r = 0,42$ , Abbildung 7;  $p = 0,03$ ,  $r = -0,44$ , Abbildung 8).

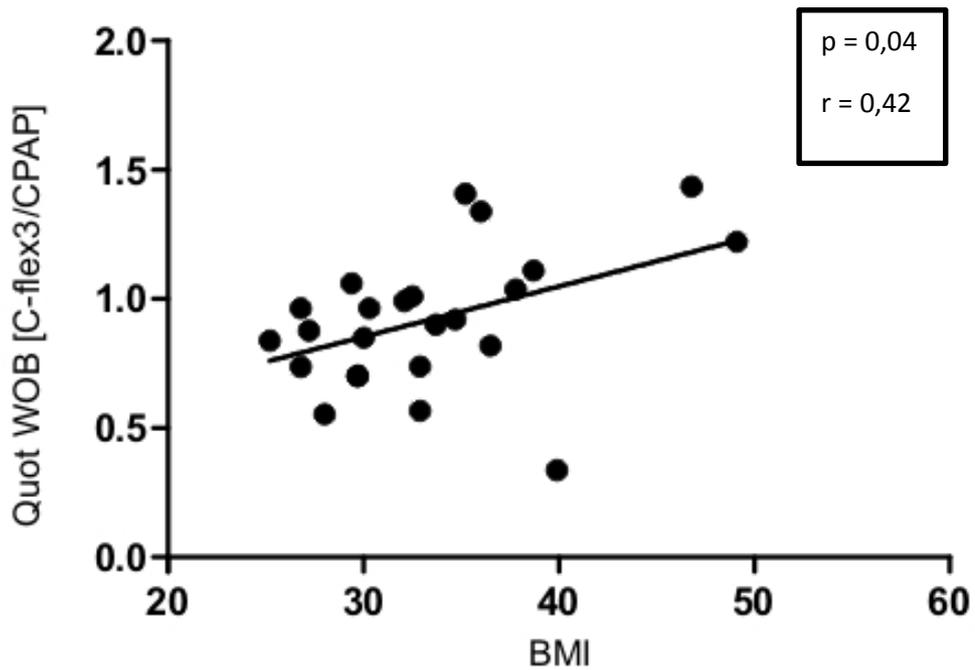


Abbildung 21: Korrelationsanalyse (Spearman rank) des Body Mass Index (BMI) und der Quotient der Atemarbeit pro Minute unter C-Flex 3 und CPAP für jeden Patienten. Es kann eine signifikante Reduktion der Atemarbeit im Verhältnis zu einem abnehmendem Gewicht nachgewiesen werden.

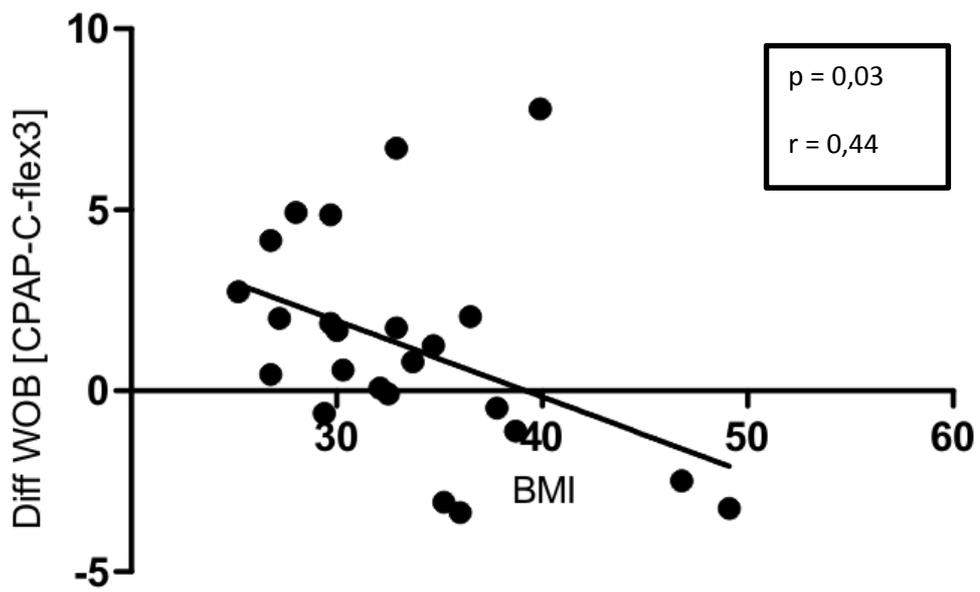


Abbildung 22: Korrelationsanalyse des Body Mass Index (BMI) und der Differenz zwischen Atemarbeit pro Minute zwischen CPAP und C-Flex 3 für jeden Patienten. Auch hier kann eine signifikante Reduktion der Atemarbeit und einem niedrigerem Gewicht nachgewiesen werden ( $p = 0,0382$ ).

## 5. Diskussion

Mit dieser post-hoc-Analyse sollte die Frage geklärt werden, ob es unter Einsatz einer nächtlichen Beatmung mit einem druckentlastenden PAP-Modus im Vergleich zum konventionellen CPAP-Modus Veränderungen der Atemarbeit (WOB) auftreten. Es gibt in diesem Zusammenhang Daten, die eine Zunahme der Atemarbeit sowie eine Veränderung des Atemflusses mit zunehmender Druckentlastung vermuten lässt (Series and Marc, 1998, Levy et al., 1994, Schneider et al., 2009).

Begründet wird dies hierdurch, dass sich mit zunehmender Druckentlastung bei inspiratorischer Flusslimitation der Atemzyklus zugunsten der Inspiration verschiebt.

Ein Erklärungsansatz für erhöhte Atemarbeit unter druckentlastender PAP-Beatmung könnten erhöhte Atemwiderstände infolge nicht ausreichender „Luftschiebung“ (pneumatic splinting) sein. Aber eine solche Zunahme der Atemwegwiderstände der oberen Luftwege würde mit vermehrten Flusslimitationen einhergehen (Kirkness et al., 2011, King et al., 2000, Smith et al., 1988).

Ein vermehrtes Auftreten von Flusslimitationen unter C-Flex- versus CPAP-Beatmung konnte allerdings nicht nachgewiesen werden (Canisius et al., 2009). Die Tatsache, dass die Inspirationszeit mit konsekutiver Abnahme der Expirationszeit angesichts einer leichten Zunahme der Atemfrequenz zunimmt, kann auch auf andere Weise erklärt werden.

Es ist anzunehmen, dass die Expiration bei einer druckentlasteten Ventilation im Gegensatz zur CPAP-Therapie erleichtert wird. So könnte in kürzerer Zeit eine adäquate Expiration erfolgen. Hierdurch könnte die Inspirationszeit bei gleichbleibendem respiratorischem Zyklus konsekutiv zunehmen. Das würde dann zu einer Verminderung der Atemarbeit während der Inspiration führen, da in der Inspirationsphase mehr Zeit zur Verfügung steht, das gleiche Tidalvolumen zu erreichen und somit ein langsamerer Atemfluss notwendig wäre. Infolgedessen könnte unter C-Flex sogar eine Verminderung der Atemarbeit auftreten.

## 5.1 Diskussion der Ergebnisse

Es konnte im Rahmen dieser post-hoc-Analyse keine signifikante Zunahme der Atemarbeit unter allen C-Flex-Beatmungsmodi im Vergleich zu CPAP festgestellt werden. Stattdessen zeigte sich eine lineare Abnahme der Atemarbeit mit zunehmend druckentlastendem Beatmungsmodus, wenngleich auch ohne statistische Signifikanz. Bei zehn Patienten wurde ein Abfall sowohl des Tidalvolumens als auch der Atemarbeit unter dem C-Flex-3-Modus festgestellt. Sieben Patienten zeigten einen Anstieg beider Parameter im C-Flex-3-Modus. Nur vier Patienten hatten eine Zunahme der Atemarbeit mit einem Abfall des Tidalvolumens. Eine Zunahme des Tidalvolumens, jedoch Abnahme der Atemarbeit wurde bei drei Patienten gesehen. Die Anzahl der Patienten, die unter einem steigenden Tidalvolumen eine Abnahme der Atemarbeit zeigen nimmt in der NREM-Phase zu.

Auch der PEEP<sub>i</sub> nahm mit Zunahme der Druckentlastung ab. Die Daten zeigen, dass es durch einen druckentlastenden PAP-Modus zu einer verlängerten Inspirationszeit kommt. Hierdurch bedingt ist die Zeit, das notwendige Tidalvolumen zu erreichen, verlängert. Der Atemfluss ist dadurch geringer und es kommt zu einer erleichterten Inspiration. Durch verkürzte Expirationszeit entsteht eine Abnahme des intrinsischen endexpiratorischen Druckes und des Widerstandes. Die Atemarbeit wäre somit unter einer druckentlastenden Beatmung reduziert.

Es zeigte sich in dieser Analyse vor allem in der REM-Phase der stärkste Abfall des intrinsischen endexpiratorischen Druckes. Im REM-Schlaf ist der Muskeltonus deutlich herabgesetzt und geht einher mit einem Abfall des Minutenvolumens und einer Zunahme des Atemwiderstandes (Hudgel et al., 1984, Becker et al., 1999, Tabachnik et al., 1981). Hierdurch können Hypoventilation und sogar Hypoxie auftreten vor allem während der REM-Phase.

Der deutlichste Abfall des iPEEP im Vergleich zwischen CPAP und C-Flex zeigte sich in den REM-Phasen (CPAP REM sleep PEEPi = 2.04 cmH<sub>2</sub>O ± 1.19; C-Flex REM sleep PEEPi = 1.48 cmH<sub>2</sub>O ± 1.03).

Die expiratorische Atemarbeit wies aufgrund des passiven Prozesses bedingt durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge und der daraus freiwerdenden Energie insgesamt sehr niedrige Werte auf. Ein Vergleich war daher nicht sinnvoll und wird auch in vergleichenden Untersuchungen nicht vorgenommen (Patel et al., 2009, Patel et al., 2010, Pankow et al., 1997, Smith and Marini, 1988). In der Abbildung 17 und 18 konnte eine Abnahme der inspiratorischen Atemarbeit im Mittel von 1,22 Joule zwischen CPAP und C-Flex 3 gesehen werden. Allerdings zeigte sich auch hier statistisch keine Signifikanz.

Berücksichtigt man im Kontext der Atemarbeitsmessung unter CPAP und C-Flex das Körpergewicht als unabhängigen Einflussfaktor, so konnte eine statistisch signifikante Reduktion der Atemarbeit unter C-Flex mit abnehmendem BMI nachgewiesen werden. Demnach profitieren insbesondere leichte Patienten von einer Druckentlastung während der Expiration. Als Erklärung könnte bei hohem Gewicht eine zu ineffektive Atemwegs-Schienung bei Expiration eine Rolle spielen. Hierdurch käme es zu keiner relevanten Atemarbeitsverminderung. Eventuell ist das Patientenkollektiv noch zu gering, um bei steigendem BMI eine statistisch relevante Signifikanz nachzuweisen. Diesbezüglich sind weitere Studien mit größerem Patientenkollektiv notwendig, die in ihrem Studiendesign die Einflussgröße BMI integrieren

## **5.2 Diskussion der Methoden**

Die Anzahl der Patienten ist für eine atemphysiologische Untersuchung im Kontext des komplexen Versuchsaufbaus als hoch einzuschätzen. Nach unserer Kenntnis ist die vorliegende Untersuchung die erste, bei der die Atemarbeit bei druckentlasteten Beatnungsmodi gemessen wird. Allerdings besteht bei der Nutzung einer Ösophagusdrucksonde die Gefahr, dass die Schlafqualität gestört ist (Chervin and Aldrich, 1997, Skatvedt et al., 1996). Im Rahmen dieser Untersuchung konnte dennoch bei 22 (von 24 Patienten) Patienten für alle Schlafstadien ausreichend lange artefaktfreie Zeiträume gemessen werden.

Allerdings ist die Ösophagusdrucksonde der Goldstandard der Atemarbeitsmessung (Cabello and Mancebo, 2006, Clark et al., 1998) und wurde daher hier trotz des komplexen Versuchsaufbaus und der hierdurch schwierigeren Rekrutierungsmöglichkeit eingesetzt.

Bezüglich der in der Untersuchung verwendeten Ösophagusdruck-Sonde selbst kann man aber Nachteile feststellen. Aufgrund des flexiblen Aufbaus wurde diese Sonde deutlich besser von Patienten toleriert als Vergleichsmodelle mit eher starrer Plastikummantelung, allerdings hatte die eingesetzte Ösophagusdruck-Sonde nur einen Druckaufnehmerpunkt. In einer Arbeit von *Cabello et al.* wurde eine Ösophagusdruck-Sonde mit zwei Druckaufnehmern verwendet, um den Effekt des Ösophagusdrucks auf die Atemarbeit zu untersuchen (Cabello and Mancebo, 2006). In dieser Untersuchung wurde der gastrale Druck vernachlässigt. Er zeigt eine stetig schwankende Grundlinie eines geringen Ausmaßes und der Ösophagusdruck ändert sich mit dem Atemzyklus, der über dieser Grundlinie liegt. Die schwankende Grundlinie wird aber technisch durch die Grundlinienkorrektur des EDF-Trace automatisch abgezogen. Daher ist davon auszugehen, dass trotz eines einzelnen Druckabnehmers der korrekte intrathorakale Druck gemessen wurde.

Ein Vorteil des Untersuchungsaufbaus ist die durchweg flache Körperlage der Patienten. Die Körperposition wurde mittels Infrarotkamera überwacht. Die Körperlage hat einen Einfluss auf den Kollaps der oberen Atemwege und damit auch auf die Atemarbeit. Da alle Patienten in flacher Körperlage gemessen wurden, sind die Auswertungen entsprechend vergleichbar. Es wurde nachgewiesen, dass es zu einer Veränderung der Atemarbeit bei Hochlagerung der Körperlage kommt (Penzel et al., 2001). Dieser Aspekt war nicht Gegenstand unserer Untersuchung.

Die Analysemethode mit EDF-Trace ist computergestützt und es wird jeder Atemzug automatisch analysiert. Zusätzlich erfolgt zu dem bereits ausgereiften Algorithmus eine visuelle Nachkontrolle mit Gültigkeitskontrolle der richtigen Erfassung der einzelnen Atemzüge. Hierdurch gelingt aus unserer Sicht eine höchstmögliche Präzision der Ergebnisse der WOB-Messung.

Aus den vorliegenden Ergebnissen ergeben sich Hinweise, dass entgegen bisheriger Annahmen ein C-Flex-Einsatz zur Verminderung der Atemarbeit führen kann. Zur Verifizierung dieser Einschätzung sind allerdings weitere Untersuchungen notwendig. Sollte sich hier eine Abnahme der Atemarbeit mit Signifikanzniveau bestätigen, so wäre dies ein weiterer Schritt, die Indikation der C-Flex-Therapie zu erweitern. Sie wäre beispielsweise bei allen Erkrankungen mit einer vermehrten Atemarbeit hilfreich. Man könnte so Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung oder einer muskulären Dystrophie (z.B. Amyotrophe Lateralsklerose) mittels C-Flex-Beatmung zu einer Erleichterung der Atemarbeit verhelfen.

## 6. Zusammenfassung

Im Rahmen der konventionellen CPAP-Therapie, die weiterhin der Goldstandard der Therapie der obstruktiven Schlafapnoe ist, kommt es häufig aufgrund des erhöhten Expirationsdruckes zu relevanten Compliance-Problemen (Hill, 2000). Vor diesem Hintergrund hat die Firma Philips-Respironics (Murriville, USA) eine druckentlastende PAP-Therapie entwickelt, die während der Expiration den Druck atemflussgesteuert in drei Druckentlastungsstufen (C-Flex 1-3) automatisch absenkt. Bereits in einer Arbeit von *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009), deren Daten für diese Post-hoc-Analyse verwendet wurden, ist die Auswirkung einer druckentlastenden CPAP-Therapie hinsichtlich inspiratorischer Flusslimitationen untersucht worden. Hier zeigten sich keine relevanten Unterschiede im Auftreten von Flusslimitationen zwischen CPAP und C-Flex. Allerdings konnte eine signifikante Zunahme des Inspirationszeit-/Expirationszeit-Verhältnisses ( $T_i/T_e$ ) und des inspiratorischen Atemzyklus ( $T_i/T_{tot}$ ) festgestellt werden sowie eine in C-Flex 2 und C-Flex 3 (REM-Schlaf) signifikant zunehmende Atemfrequenz. Aufgrund der Veränderungen der Atmungsparameter, insbesondere der Verlängerung der Inspirationszeit bei konsekutiver Verkürzung der Expirationszeit, stellte sich die Frage, inwieweit sich die Atemarbeit unter der druckentlastenden PAP-Therapie verändert wird.

Untersuchungen von Schneider et al. (Schneider et al., 2009) legten die Vermutung nahe, dass die C-Flex-Therapie bedingt durch Erhöhung der Inspirationszeit und einer Veränderung des Inspirationszeit-/Expirationszeitverhältnisses zugunsten der Inspiration zum Erreichen des Tidalvolumens eine Erhöhung der Atemarbeit verursacht. Aufgrund der Daten von *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009) war aber eine Gegenthese denkbar, nämlich dass eine Verlängerung der Inspirationszeit mit konsekutiver Verkürzung der Expirationszeit unter C-Flex zu einer Verminderung der Ausatemarbeit führen könnte.

Eine genaue Analyse der Atemarbeit unter C-Flex war jedoch bisher technisch nicht möglich. Dies sollte nun in der hier vorliegenden post-hoc Analyse geklärt werden.

Grundlage der Analyse waren die Signalkurven der 24 Patienten aus der Arbeit von *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009). Der Großteil der Patienten war bereits suffizient mit einer CPAP-Therapie versorgt, die restlichen Patienten wurden neu eingeleitet. 22 Patienten durchliefen dabei sowohl im NREM- als auch im REM-Schlaf alle Beatmungsmodi (CPAP und C-Flex 1-3) für jeweils 15 Minuten. Nur bei zwei Patienten konnten die Modi nicht in allen Schlafstadien gemessen werden. Mit Hilfe einer computergestützten automatisierten Atemarbeitsanalyse konnte die Atemarbeit pro einzelnen Atemzug bestimmt werden. Es erfolgte eine visuelle Nachkontrolle und Korrektur.

Die Ergebnisse dieser Analyse konnten keinen Anstieg der Atemarbeit unter C-Flex im Vergleich zu CPAP nachweisen. Stattdessen zeigte sich eine lineare Abnahme der Atemarbeit zwischen CPAP und C-Flex 3 im Mittel von 1,22 Joule. Allerdings waren diese Unterschiede am ehesten auf Grund der großen Streuung der Werte und nicht ausreichend hoher Patientenzahlen statistisch nicht signifikant. Dies galt sowohl für REM- als auch NREM-Phasen. Ein signifikanter Unterschied der Atemarbeit konnte jedoch in einer Korrelation zwischen BMI und Atemarbeit unter C-Flex nachgewiesen werden. So zeigte sich bei abnehmendem BMI eine signifikante Reduktion der Atemarbeit unter C-Flex-3.

Zur Verifizierung der bisherigen Vermutung sind weitere Studien mit höheren Fallzahlen notwendig. Sollte hier eine Reduktion der Atemarbeit nachweisbar sein, so könnte die Therapie mit C-Flex ihren Einsatz bei Erkrankungen finden, welche mit einer erhöhten Atemanstrengung einhergehen, beispielsweise bei einer amyotrophen Lateralsklerose oder einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung finden.

**Abstract:**

Within the conventional CPAP-therapy, which continues to be the gold-standard therapy for treatment of obstructive sleep apnea, relevant compliance problems caused by an increased expiration pressure frequently occur (Hill, 2000). Against this background, Philips-Respironics (Murriville, USA) has developed a pressure-relieving CPAP-therapy, which automatically reduces pressure during expiration via controlling respiratory flow in three pressure-relief phases (C-Flex 1-3). The effect of a pressure-relieving CPAP-therapy with respect to inspiratory flow limitations was examined, as previously studied by *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009), whose data was used for this post-hoc analysis. Here, no relevant discrepancies were observed in the appearance of flow limitations between CPAP and C-Flex. However a significant increase in the inspiration time ratio/expiration time ratio ( $T_i/T_e$ ) and the inspiratory breath cycle ( $T_i/T_{tot}$ ), as well as a significantly increased respiratory rate in C-Flex2 and C-Flex 3 (REM sleep) could be observed. Taking into account changes in the breathing parameters, particularly the extension of the inspiratory time and the simultaneous consecutive reduction of the expiration time, the question arose as to what extent the breathing effort changes under the pressure relieving PAP therapy.

Scientific studies from *Schneider et al.* (Schneider et al., 2009) have led to the presumption that the C-Flex therapy increases the respiratory effort due to the increase of the inspiration time and the change of the inspiration/expiration time ratio in favour of the inspiration to reach the tidal volume.

On the basis of the data from *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009), an alternative theory was put forward, i.e. that an extension of the inspiratory time together with a consecutive reduction of the expiration time under C-Flex could lead to the decrease of the exhalation effort.

A precise analysis of the respiratory effort under C-Flex has to date not been possible due to technical limitations. This should now be clarified in the presented post-hoc analysis.

The bases of the analysis were the waveforms of 24 patients from *Canisius et al.* (Canisius et al., 2009). The majority of the patients were already treated sufficiently with the CPAP-therapy, the rest were newly treated. 22 patients passed through all ventilation modes (CPAP and C-Flex 1-3) during NREM- a REM-sleep for 15 minutes each. In only two patients could the modi not be measured in all sleep stages. With the help of computer assisted automated respiratory effort analysis, the respiratory effort of a single breath could be determined.

The result of this analysis could not demonstrate any increase of the respiratory work under C-Flex in comparison to CPAP. Instead an average linear decrease of the respiratory effort between CPAP and C-Flex of 1.22 joule was shown. These differences occurred because of the large variation of values as well as the insufficient numbers of patients and are therefore not statistically significant. This applies for REM- as well as NREM-stages. A significant difference in the respiratory effort could be detected by correlation between the respiratory effort under C-Flex and BMI. A significant reduction of the respiratory effort under C-Flex-3 and a decreasing BMI could be shown.

To verify the existing hypothesis, further studies with higher case numbers are necessary. Should a reduction of the breathing effort be traceable, the C-Flex therapy could be applied to disorders, which are accompanied by an enhanced respiratory effort such as amyotrophic lateral sclerosis or chronic obstructive lung disease.

## 7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Einteilung der obstruktiven Schlafapnoe nach dem AHI gemäß den AASM-Kriterien
Tabelle 2	Patientendaten der 24 Patienten (Alter, BMI, AHI, CPAP-Druck in cmH <sub>2</sub> O) mit Standardabweichungen.
Tabelle 3	Die mittlere inspiratorische und expiratorische Atemarbeit pro Minute unter CPAP und C-Flex 1-3 während REM und NREM.
Tabelle 4	Volumenbezogene Atemarbeit unter CPAP und C-Flex 1-3.
Tabelle 5	Intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck während CPAP und C-Flex 1-3.

## 8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Hypnogramm
Abbildung 2	schematische Darstellung der Ösophagus-Druck-Sondenlage zur Bestimmung des ösophagealen und gastralen Druckes
Abbildung 3	Korrektur des Atemflusssignales und Markierung der Inspirationsbereiche.
Abbildung 4	Aufzeichnung eines unabhängig gemessenen Volumensignals parallel zum Atemfluss
Abbildung 5	Messung des Tidalvolumen mit Hilfe des geräteinternen Pneumotachometers in dem Respirationics-C-Flex-Gerät
Abbildung 6	Bestimmung des Effortbeginn an den Knickpunkten der Druckkurve
Abbildung 7	Markierung von Effortbeginn und Inspirationsbeginn in der Interdiaphragmaldruckkurve und Bestimmung des intrinsischen positiven endexpiratorischen Druckes
Abbildung 8	Bestimmung des intrinsischen endexpiratorischen Druckes
Abbildung 9	Druck-Volumen-Diagramm, die grüne Fläche entspricht der gesamten Atemarbeit pro Atemzyklus.
Abbildung 10	schematische Darstellung der inspiratorischen Atmungsarbeit (blaue Fläche).
Abbildung 11	schematische Darstellung der expiratorischen Atmungsarbeit (rote Fläche).
Abbildung 12	schematische Darstellung der gesamten Atmungsarbeit (grüne Fläche).

- Abbildung 13 Auszug der automatischen Analyse durch EDF-Trace; im oberen Teil wird der nasale Atemfluss, darunter der ösophageale Druck und das Volumen aufgezeigt
- Abbildung 14 Veränderungen der Atemarbeit und des Tidalvolumen zwischen CPAP und C-Flex-3-Modus für jeden einzelnen Patienten während eines respiratorischen Zyklus.
- Abbildung 15 Veränderungen der Atemarbeit und des Tidalvolumen zwischen CPAP und C-Flex-3-Modus für jeden einzelnen Patienten während eines respiratorischen Zyklus in der REM-Phase.
- Abbildung 16 Veränderungen der Atemarbeit und des Tidalvolumen zwischen CPAP und C-Flex-3-Modus für jeden einzelnen Patienten während eines respiratorischen Zyklus in der NREM-Phase.
- Abbildung 17 Inspiratorische Atemarbeit pro Minute für alle vier Beatmungsmodi (CPAP und C-Flex 1-3).
- Abbildung 18 Inspiratorische Atemarbeit pro Minute während allen vier Beatmungsmodi (CPAP und C-Flex 1-3) in NREM und REM.
- Abbildung 19 Atemarbeit pro Liter während CPAP und C-Flex 1-3.
- Abbildung 20 Intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck während CPAP und C-Flex 1-3.
- Abbildung 21 Korrelationsanalyse (Spearman rank) des Body Mass Index (BMI) und der Quotient der Atemarbeit pro Minute unter C-Flex 3 und CPAP für jeden Patienten.

Abbildung 22 Korrelationsanalyse des Body Mass Index (BMI) und der Differenz zwischen Atemarbeit pro Minute zwischen CPAP und C-Flex 3 für jeden Patienten.

## 9. Literaturverzeichnis

- ALOIA, M. S., STANCHINA, M., ARNETT, J. T., MALHOTRA, A. & MILLMAN, R. P. 2005. Treatment adherence and outcomes in flexible vs standard continuous positive airway pressure therapy. *Chest*, 127, 2085-93.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE 2005. ICSD-2 - International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic und Coding Manual.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE 2014. International Classification of Sleep Disorders Third Edition (ICSD-3).
- ARAGHI, M. H., CHEN, Y. F., JAGIELSKI, A., CHOUDHURY, S., BANERJEE, D., HUSSAIN, S., THOMAS, G. N. & TAHERI, S. 2013. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*, 36, 1553-62, 1562A-1562E.
- BAKKER, J., CAMPBELL, A. & NEILL, A. 2010. Randomized controlled trial comparing flexible and continuous positive airway pressure delivery: effects on compliance, objective and subjective sleepiness and vigilance. *Sleep*, 33, 523-9.
- BAKKER, J. P. & MARSHALL, N. S. 2011. Flexible pressure delivery modification of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea does not improve compliance with therapy: systematic review and meta-analysis. *Chest*, 139, 1322-30.
- BANNO, K. & KRYGER, M. H. 2007. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med*, 8, 400-26.
- BECKER, H., PETER, J. H. & VON WICHERT, P. 1989. [Video-endoscopic recording of the pharynx before and following nasal continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea]. *Pneumologie*, 43 Suppl 1, 616-20.
- BECKER, H. F., PIPER, A. J., FLYNN, W. E., MCNAMARA, S. G., GRUNSTEIN, R. R., PETER, J. H. & SULLIVAN, C. E. 1999. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med*, 159, 112-8.
- BLOCK, A. J., BOYSEN, P. G., WYNNE, J. W. & HUNT, L. A. 1979. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med*, 300, 513-7.

- BOTROS, N., CONCATO, J., MOHSENIN, V., SELIM, B., DOCTOR, K. & YAGGI, H. K. 2009. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med*, 122, 1122-7.
- CABELLO, B. & MANCEBO, J. 2006. Work of breathing. *Intensive Care Med*, 32, 1311-4.
- CANISIUS, S., KESPER, K., JERRENTROP, L., PLOCH, T., VOGELMEIER, C., PENZEL, T. & JERRENTROP, A. 2009. C-Flex technology: effects on breathing parameters and inspiratory flow limitation. *Respiration*, 78, 168-76.
- CHEN, Y. H., KELLER, J. K., KANG, J. H., HSIEH, H. J. & LIN, H. C. 2013. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. *J Clin Sleep Med*, 9, 417-23.
- CHERVIN, R. D. & ALDRICH, M. S. 1997. Effects of esophageal pressure monitoring on sleep architecture. *Am J Respir Crit Care Med*, 156, 881-5.
- CHIHARA, Y., TSUBOI, T., HITOMI, T., AZUMA, M., MURASE, K., TOYAMA, Y., HARADA, Y., AIHARA, K., TANIZAWA, K., HANDA, T., YOSHIMURA, C., OGA, T., YAMAMOTO, K., MISHIMA, M. & CHIN, K. 2013. Flexible positive airway pressure improves treatment adherence compared with auto-adjusting PAP. *Sleep*, 36, 229-36.
- CHOWDHURI, S., CROOK, E. D., TAYLOR, H. A., JR. & BADR, M. S. 2007. Cardiovascular complications of respiratory diseases. *Am J Med Sci*, 334, 361-80.
- CLARK, S. A., WILSON, C. R., SATOH, M., PEGELOW, D. & DEMPSEY, J. A. 1998. Assessment of inspiratory flow limitation invasively and noninvasively during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, 713-22.
- DAHLQVIST, J., DAHLQVIST, A., MARKLUND, M., BERGGREN, D., STENLUND, H. & FRANKLIN, K. A. 2007. Physical findings in the upper airways related to obstructive sleep apnea in men and women. *Acta Otolaryngol*, 127, 623-30.
- DOLAN, D. C., OKONKWO, R., GFULLNER, F., HANSBROUGH, J. R., STROBEL, R. J. & ROSENTHAL, L. 2009. Longitudinal comparison study of pressure relief (C-Flex) vs. CPAP in OSA patients. *Sleep Breath*, 13, 73-7.

- ENGLEMAN, H. M., MARTIN, S. E., DEARY, I. J. & DOUGLAS, N. J. 1994. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet*, 343, 572-5.
- EPSTEIN, L. J., KRISTO, D., STROLLO, P. J., JR., FRIEDMAN, N., MALHOTRA, A., PATIL, S. P., RAMAR, K., ROGERS, R., SCHWAB, R. J., WEAVER, E. M. & WEINSTEIN, M. D. 2009. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, 5, 263-76.
- FLEMONS, W. W. 2002. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 347, 498-504.
- GARVEY, J. F. & MCNICHOLAS, W. T. 2010. Continuous positive airway pressure therapy: new generations. *Indian J Med Res*, 131, 259-66.
- GUILLEMINAULT, C. 1989. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: KRYGER, M. H., ROTH, T. & DEMENT, W. C. (eds.) *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: Saunders, W.B.
- GUILLEMINAULT, C., HILL, M. W., SIMMONS, F. B. & DEMENT, W. C. 1978. Obstructive sleep apnea: electromyographic and fiberoptic studies. *Exp Neurol*, 62, 48-67.
- GUILLEMINAULT, C., STOOHS, R., CLERK, A., CETEL, M. & MAISTROS, P. 1993. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest*, 104, 781-7.
- GUILLEMINAULT, C., STOOHS, R., KIM, Y. D., CHERVIN, R., BLACK, J. & CLERK, A. 1995. Upper airway sleep-disordered breathing in women. *Ann Intern Med*, 122, 493-501.
- GUILLEMINAULT, C., TILKIAN, A. & DEMENT, W. C. 1976. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*, 27, 465-84.
- HILL, N. S. 2000. Complications of noninvasive ventilation. *Respir Care*, 45, 480-1.
- HUDGEL, D. W. 1986. Clinical manifestations of the sleep apnea syndrome. In: FLETCHER, E. C. (ed.) *Abnormalities of respiration during sleep*. Orlando: Grune & Stratton.
- HUDGEL, D. W., MARTIN, R. J., JOHNSON, B. & HILL, P. 1984. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 56, 133-7.

- JOHNS, M. W. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14, 540-5.
- KIMOFF, R. J. 1996. Sleep fragmentation in obstructive sleep apnea. *Sleep*, 61-66.
- KING, E. D., O'DONNELL, C. P., SMITH, P. L. & SCHWARTZ, A. R. 2000. A model of obstructive sleep apnea in normal humans. Role of the upper airway. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 1979-84.
- KIRKNESS, J. P., PETERSON, L. A., SQUIER, S. B., MCGINLEY, B. M., SCHNEIDER, H., MEYER, A., SCHWARTZ, A. R., SMITH, P. L. & PATIL, S. P. 2011. Performance characteristics of upper airway critical collapsing pressure measurements during sleep. *Sleep*, 34, 459-67.
- KLINKE, R., PAPE, H. S. & SILBERNAGEL, S. 2005. *Physiologie*, Georg Thieme Verlag KG.
- KRIBBS, N. B., PACK, A. I., KLINE, L. R., GETSY, J. E., SCHUETT, J. S., HENRY, J. N., MAISLIN, G. & DINGES, D. F. 1993. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 147, 1162-8.
- LEVY, P., PEPIN, J. L. & FERRETTI, G. 1994. [The dynamics of pharyngeal structures in obstructive sleep apnea (during spontaneous, continuous positive pressure and BiPAP ventilation)]. *Neurophysiol Clin*, 24, 227-48.
- LINDBERG, E. & GISLASON, T. 2000. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev*, 4, 411-33.
- MARIN, J. M., CARRIZO, S. J., VICENTE, E. & AGUSTI, A. G. 2005. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 365, 1046-53.
- MARSHALL, N. S., NEILL, A. M. & CAMPBELL, A. J. 2008. Randomised trial of compliance with flexible (C-Flex) and standard continuous positive airway pressure for severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 12, 393-6.
- MARTINS, A. B., TUFIK, S. & MOURA, S. M. 2007. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol*, 33, 93-100.

- MULGREW, A. T., CHEEMA, R., FLEETHAM, J., RYAN, C. F. & AYAS, N. T. 2007. Efficacy and patient satisfaction with autoadjusting CPAP with variable expiratory pressure vs standard CPAP: a two-night randomized crossover trial. *Sleep Breath*, 11, 31-7.
- MUTSCHLER, I., SCHULZE-BONHAGE, A., GLAUCHE, V., DEMANDT, E., SPECK, O. & BALL, T. 2007. A rapid sound-action association effect in human insular cortex. *PLoS One*, 2, e259.
- NILIUS, G., HAPPEL, A., DOMANSKI, U. & RUHLE, K. H. 2006. Pressure-relief continuous positive airway pressure vs constant continuous positive airway pressure: a comparison of efficacy and compliance. *Chest*, 130, 1018-24.
- PADMA, A., RAMAKRISHNAN, N. & NARAYANAN, V. 2007. Management of obstructive sleep apnea: A dental perspective. *Indian J Dent Res*, 18, 201-9.
- PANKOW, W., HIJJEH, N., SCHUTTLER, F., PENZEL, T., PETER, J. H. & VON WICHERT, P. 1997. [Effect of noninvasive ventilation on work of breathing in obesity]. *Med Klin (Munich)*, 92 Suppl 1, 54-60.
- PARATI, G., LOMBARDI, C. & NARKIEWICZ, K. 2007. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 293, R1671-83.
- PATEL, D. S., RAFFERTY, G. F., LEE, S., HANNAM, S. & GREENOUGH, A. 2009. Work of breathing during SIMV with and without pressure support. *Arch Dis Child*, 94, 434-6.
- PATEL, D. S., RAFFERTY, G. F., LEE, S., HANNAM, S. & GREENOUGH, A. 2010. Work of breathing and volume targeted ventilation in respiratory distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 95, F443-6.
- PENZEL, T., MOLLER, M., BECKER, H. F., KNAACK, L. & PETER, J. H. 2001. Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients with sleep apnea. *Sleep*, 24, 90-5.
- PEPPARD, P. E., SZKLO-COXE, M., HLA, K. M. & YOUNG, T. 2006. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med*, 166, 1709-15.

- PEPPARD, P. E., YOUNG, T., BARNET, J. H., PALTA, M., HAGEN, E. W. & HLA, K. M. 2013. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*, 177, 1006-14.
- PETER, H., PENZEL, T. & PETER, J. H. 2007. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. 1968. A manual standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages in human subjects. *Public Health Service*.
- RUHLE, K. H., DOMANSKI, U., HAPPEL, A. & NILIUS, G. 2007. [Analysis of expiratory pressure reduction (C-Flex method) during CPAP therapy]. *Pneumologie*, 61, 86-9.
- SAHLIN, C., SANDBERG, O., GUSTAFSON, Y., BUCHT, G., CARLBERG, B., STENLUND, H. & FRANKLIN, K. A. 2008. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med*, 168, 297-301.
- SCHNEIDER, H., KRISHNAN, V., PICHARD, L. E., PATIL, S. P., SMITH, P. L. & SCHWARTZ, A. R. 2009. Inspiratory duty cycle responses to flow limitation predict nocturnal hypoventilation. *Eur Respir J*, 33, 1068-76.
- SCHWARTZ, D. J., MOXLEY, P., BARKER, A. & LONGMAN, M. 2005. On a characteristic of cortical arousals in individuals with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, 1, 35-40.
- SERIES, F. & MARC, I. 1998. Effects of inspiratory and expiratory positive pressure difference on airflow dynamics during sleep. *J Appl Physiol* (1985), 85, 1855-62.
- SHAHAR, E., WHITNEY, C. W., REDLINE, S., LEE, E. T., NEWMAN, A. B., NIETO, F. J., O'CONNOR, G. T., BOLAND, L. L., SCHWARTZ, J. E. & SAMET, J. M. 2001. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 19-25.
- SKATVEDT, O., AKRE, H. & GODTLIBSEN, O. B. 1996. Nocturnal polysomnography with and without continuous pharyngeal and esophageal pressure measurements. *Sleep*, 19, 485-90.

- SMITH, P. L., GOLD, A. R., MEYERS, D. A., HAPONIK, E. F. & BLEECKER, E. R. 1985. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*, 103, 850-5.
- SMITH, P. L., WISE, R. A., GOLD, A. R., SCHWARTZ, A. R. & PERMUTT, S. 1988. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*, 64, 789-95.
- SMITH, T. C. & MARINI, J. J. 1988. Impact of PEEP on lung mechanics and work of breathing in severe airflow obstruction. *J Appl Physiol (1985)*, 65, 1488-99.
- SULLIVAN, C. E. & ISSA, F. G. 1985. Obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*, 6, 633-50.
- SULLIVAN, C. E., ISSA, F. G., BERTHON-JONES, M. & EVES, L. 1981. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1, 862-5.
- SUNDARAM, S., BRIDGMAN, S. A., LIM, J. & LASSERSON, T. J. 2005. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*, CD001004.
- TABACHNIK, E., MULLER, N. L., BRYAN, A. C. & LEVISON, H. 1981. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 51, 557-64.
- TUOMILEHTO, H. P., SEPPA, J. M., PARTINEN, M. M., PELTONEN, M., GYLLING, H., TUOMILEHTO, J. O., VANNINEN, E. J., KOKKARINEN, J., SAHLMAN, J. K., MARTIKAINEN, T., SOINI, E. J., RANDELL, J., TUKIAINEN, H. & UUSITUPA, M. 2009. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 179, 320-7.
- WENZEL, M., KERL, J., DELLWEG, D., BARCHFELD, T., WENZEL, G. & KOHLER, D. 2007. [Expiratory pressure reduction (C-Flex Method) versus fix CPAP in the therapy for obstructive sleep apnoea]. *Pneumologie*, 61, 692-5.
- WETTER, D. W., YOUNG, T. B., BIDWELL, T. R., BADR, M. S. & PALTA, M. 1994. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, 154, 2219-24.

- YAGGI, H. & MOHSENIN, V. 2004. Obstructive sleep apnoea and stroke. *Lancet Neurol*, 3, 333-42.
- YOUNG, T., PALTA, M., DEMPSEY, J., SKATRUD, J., WEBER, S. & BADR, S. 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328, 1230-5.
- YOUNG, T., SKATRUD, J. & PEPPARD, P. E. 2004. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*, 291, 2013-6.

## 10. Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe Hypopnoe Index
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
cm	Zentimeter
cm H <sub>2</sub> O	Zentimeter Wassersäule
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
EDF	European data format
EEG	Elektroenzephalogramm
ESS	Epworth sleepiness scale
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
iPEEP	intrinsischer positiver endexpiratorischer Druck
kg	Kilogramm
l	Liter
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
mmHg	Milimeter Quecksilbersäule
MSLT	multipler Schlaflatenztest
nCPAP	Nasal Continuous Positive Airway Pressure
NREM	Non Rapid Eye Movement
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
P	Pressure
PAP	Positive Airway Pressure

PEEP	Positive Endexpiratory pressure
RC	respiratory cycle
REM	Rapid Eye Movement
RERA	Respiratory Effort Related Arousals
RDI	Respiratory Disturbance Index
Texsp	Expirationszeit
Tinsp	Inspirationszeit
UARS	upper airway resistance syndrom
V	Volumen
WOB	work of breathing

## **11. Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Basler, Baum, Cetin, Christiansen, Czubayko, Eilers, Feuser, Fuchs, Gerdes, Geus, Gotzen, Gress, Grimm, Gudermann, Heeg, Herzum, Hofbauer, Hofmann, Hoyer, Jungclas, Kann, Köhler, Koolman, Krause, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Lohoff, Maier, Maisch, Mandrek, Mennel, Moll, Moosdorf, Müller, Mutters, Neubauer, Oertel, Remschmidt, Renz, Rothmund, Schmidt, Seitz, Studer, Vogelmeier, Wagner, Weihe, Werner, Westermann, Wulf

## **12. Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. Heinrich Becker für die Überlassung der Arbeit und seine Unterstützung und Förderung.

Darüber hinaus danke ich insbesondere meinem Betreuer Dr. med. Lukas Jerrentrup für die gute und intensive Betreuung meiner Arbeit.

Für die Hilfe bei der statistischen Berechnung danke ich Herrn Diplom-Psychologen Thomas Ploch.

Des Weiteren danke ich herzlich Herrn Dr. Karl Kesper, der mich bei der Erstellung meiner Arbeit unterstützt und beraten hat.

Ein großes Dankeschön geht an meine liebe Mama und meine beiden Geschwister, die mich in jeder Hinsicht unterstützt haben und immer für mich da waren.

Ein ganz besonderes Dankeschön geht an meinen lieben Ehemann Christian für seine Geduld und tatkräftige Hilfe.

Als letztes danke ich meiner Tochter Sarah, die mir während der ganzen Zeit die notwendige Kraft gegeben hat.