Aus dem Med. Zentrum für Innere Medizin der Philipps-Universität Marburg

Abteilung für Pneumologie, Leiter: Prof. Dr. C. Vogelmeier

Das Blutdruckverhalten unter Hypoxie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Thomas Hölting

Marburg 2005

1. Einleitung 4

1.1 Das geschlossene Gefäßsystem und seine Funktionselemente 4

1.2 Blutdruckregulation 5

1.2.1 Kurzfristige Regulationsmechanismen des Blutdruckes 5

1.2.2 Mittelfristige und langfristige Blutdruck – Regulationsmechanismen 8

1.2.3 Die Beeinflussung des Blutdruckes durch das ZNS 8

1.3 Atmungsregulation 9

1.3.1 Beeinflussung der peripheren Chemorezeptoren durch Hypoxie 9

1.4 Obstruktives Schlafapnoesyndrom 10

1.4.1 Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe 10

1.4.2 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe 13

2. Fragestellung des Versuches 14

3. Methode 16

3.1 Aufbau und Funktionsweise der Atem-Antwort-Maschine (ATAM) 16

3.2 Messung des Blutdruckes 18

3.3 Zeitlicher Ablauf einer isokapnischen Hypoxie-Messung 19

3.4 Probanden und Patienten 20

3.4.1 Einschlusskriterien 21

3.4.2 Ausschlusskriterien 22

3.4.3 Ausschlusskriterien bei der Kontrollgruppe 22

3.5 Versuchsdurchführung 22

3.6 Auswertung der Versuche 25

3.7 Statistische Auswertung 28

3.8 Ethikkommission **29**

3.9 Gründe für die Entwicklung der Atemantwortmaschine **29**

4. Ergebnisse **31**

4.1 Auflistung der relevanten Daten von den Gruppen „OSA und Hypertonie“, „OSA ohne Hypertonie“ und „Gesund“ **31**

4.2 Vergleich der Blutdruckantwort zwischen Gesunden und Patienten mit OSA (sitzend) **35**

4.3 Vergleich der Blutdruckantwort unter Hypoxie zwischen den beiden Körperpositionen (liegen / sitzen) bei allen 48 Patienten **38**

4.4 Vergleich des Atemminutenverhaltens zwischen den Körperpositionen liegen/sitzen **41**

4.5 Vergleich der Atem – Antwort zwischen Gesunden und Patienten mit OSA **42**

4.6 Zusammenfassung aller Versuchsergebnisse **44**

4.7 Erstellen eines neuen Versuchsaufbaues basierend auf den Erfahrungen **45**

5. Diskusssion **46**

5.1 Methode **46**

5.2 Ergebnisse **50**

5.2.1 Vergleich der Blutdruckantwort zwischen Gesunden und Patienten mit OSA **50**

5.2.2 Vergleich der Blutdruckantwort zwischen den Körperpositionen sitzend/liegend **56**

5.2.3 Vergleich des AMV zwischen Gesunden und Patienten mit OSA **59**

6. Zusammenfassung **62**

7. Abkürzungsverzeichnis **64**

8. Abbildungsverzeichnis **65**

9. Tabellenverzeichnis **67**

10. Literatur **71**

11. Lebenslauf **77**

12. Verzeichnis der akademischen Lehrer **77**

13. Publizierte Ergebnisse der Dissertation **79**

14. Danksagung **80**

1.0 Einleitung

Atmung und Blutdruckregulation

Atmung, Blutdruck, Herzfrequenz, Hormonproduktion, Chemo- und Presso–Rezeptoren und viele andere Mechanismen sind im menschlichen Körper in einem komplexen System miteinander verbunden und es ist nicht einfach, einzelne Teilbereiche davon im einzelnen näher zu untersuchen, ohne dabei alle anderen Bereiche mitbetrachten zu müssen. Aus diesem Grund möchte ich versuchen, hier nur einen kurzen Abriss der Blutdruckreaktion als Thema dieser Arbeit und die Atmungsregulation im Bezug auf einen hypoxischen Reiz darzustellen. Zunächst werde ich die normale Funktionsweise beider Systeme beschreiben, um dann auf die Veränderungen dieses Systems bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe einzugehen (Siehe 1.4).

1.1 Das geschlossene Gefäßsystem und seine Funktionselemente.

Das Gefäßsystem kann zunächst einmal in ein Hochdruck–System mit dem linken Ventrikel (in der Systole), den großen Arterien mit ihrer Windkesselfunktion und den kleinen Arterien und Arteriolen, die als sogenannte Widerstandsgefäße den größten Teil des gesamten Strömungswiderstandes bedingen (33), eingeteilt werden. Zu dem sogenannten Niederdrucksystem werden das venöse System, die Lungenstrombahn und das gesamte Herz außer der linke Ventrikel während der Systole gezählt. Die Gefäße beider Systeme unterscheiden sich erheblich. Das Niederdrucksystem besteht aus relativ dünnen Gefäßen, die im Gegensatz zu den Arterien nicht besonders muskelstark sind, dafür aber meist einen größeren Anteil an Kollagen besitzen und außerdem einen größeren Innenradius aufweisen, da dieses System immerhin annähernd 85 % des Blutvolumens enthält. Die Arterien und Arteriolen bestehen im oberen Bereich des Systems (Aorta) hauptsächlich aus Elastin wegen der Windkesselfunktion, wohingegen in Richtung Arterien und Arteriolen, also der sogenannten Widerstandsgefäße, der Anteil der glatten Muskulatur zunimmt. Diese Gefäße besitzen einen sogenannten Ruhetonus, der die Größe der Durchblutungsreserve bestimmt und einen aktiven Tonus, der von Fasern des vegetativen Nervensystems bestimmt wird, die an den Gefäßwänden entlangziehen und dort gespeicherte Transmitter wie Noradrenalin, Adrenalin,

Neuropeptid Y, Substanz P, Kinine und Serotonin freisetzen. Um die Komplexität der Funktionsweise dieser Stoffe zu verdeutlichen, sei hier exemplarisch die Funktionsweise von Noradrenalin genauer erläutert. Noradrenalin bewirkt in den Gefäßen bei normaler Konzentration über die Bindung an α1-Adrenozeptoren eine Konformationsänderung derselben Rezeptoren. Damit beginnt die gesamte Botenstoff-Kaskade, in der durch die Konformationsänderung an der Innenseite der Plasmamembran ein sogenanntes G-Protein mithilfe von GTP aktiviert wird. Das aktivierte G-Protein aktiviert das an der Innenseite der Plasmamembran befindliche Enzym Phospholipase C, welches wiederum das in der Plasmamembran befindliche Phosphatidylinosindiphosphat in IP3 und Diacylglycerin umwandelt. Das IP3 setzt aus dem endoplasmatischen Retikulum Ca2+ frei, aktiviert dadurch eine Proteinkinase, die wiederum zusammen mit der durch Diacylglycerin (DG) aktivierten C-Kinase eine Phosphorylierung von Funktionsproteinen auslöst, die für die spezifische Hormonantwort verantwortlich sind. Bei hoher Konzentration von Noradrenalin hingegen hemmt dieser Botenstoff über Bindung an α2–Adrenozeptoren der präsynaptischen Membran seine eigene Ausschüttung (23).

1.2 Blutdruckregulation

Der Blutdruck hängt im wesentlichen von zwei Einflussgrößen ab. Die erste der beiden ist die Höhe des totalen peripheren Widerstandes, wobei dieser hauptsächlich von den kleinen Arterien und Arteriolen abhängt und den diastolischen Wert des Blutdruckes bestimmt. Die zweite ist das Herzzeitvolumen, das sich aus dem Schlagvolumen des Herzens und der Schlagfrequenz zusammensetzt und den systolischen Wert steuert. Das sogenannte Kreislaufzentrum, welches sich in der Medulla oblongata und Rhombenzephalon befindet, regelt über diese beiden Einflussgrößen den arteriellen Blutdruck. Zur Beeinflussung der beiden Regelgrößen gibt es von der Zeit abhängige verschiedene Regulationsmechanismen, die je nach Dauer der Beeinflussung den Blutdruck kurzfristig oder auch nachhaltig ändern.

1.2.1 Kurzfristige Regulationsmechanismen des Blutdruckes

Im Bereich des sogenannten Karotissinus und im Aortenbogen gibt es sogenannte Presso- oder auch Baro–Rezeptoren, die eine Dehnung dieser Gefäße, bzw. die

Zunahme des transmuralen Druckes über afferente Fasern des N. vagus vom Aortenbogen und des N. glossopharyngeus vom Karotissinus aus dem Kreislaufzentrum in der Medulla oblongata und dem Rhombenzephalon melden. Bei einer Zunahme des transmuralen Druckes hemmt das Kreislaufzentrum den Sympathikus und aktiviert den Parasympathikus. Dadurch kommt es zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes im Gefäßbett (Mechanismus siehe 1.1), der jedoch auf einer bloßen Abnahme des Sympathikotonus beruht, da es außer bei Speichel, Schweißdrüsen und Genitalorganen keine parasympathische Gefäßinnervation gibt. Gleichzeitig tritt eine Kapazitätszunahme im venösen System auf, so dass weniger Blut zum Herzen zurückfließt und damit das Schlagvolumen des Herzen reduziert wird. Währenddessen wird unter dem Einfluss des Parasympathikus die Schlagkraft des Herzens und seine Frequenz verringert. Die Pressorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen reagieren dabei nicht nur auf die Dehnung, die durch den transmuralen Druck zustande kommt und somit die Höhe des Blutdruckes darstellt, sondern auch auf die Geschwindigkeit des Druckanstieges, also des Differentialquotienten des Druckes nach der Zeit. Zusammenfassend kann man also sagen, dass Blutdruckamplitude, Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck Einfluss auf die Impulsfrequenz der Pressorezeptoren haben, die diese Signale zum Kreislaufzentrum übermitteln. Allerdings ist diese Impulsrate durch die Zeit veränderbar, da sie sich innerhalb von 1 – 2 Tagen an jedes Blutdruckniveau adaptiert und die Impulsrate abnimmt. Zusätzlich zu den Pressorezeptoren befinden sich in den Glomera carotica und Glomera aortica sogenannte Chemorezeptoren, die aus Typ I Zellen bestehen, von gliaähnlichen Typ 2 Zellen umgeben sind und einen engen Kontakt mit direkt anliegenden Kapillaren haben. Die Typ I Zellen gehören zu der Gruppe der sogenannten sekundären Sinneszellen, was durch ihren speziellen Aufbau begründet ist. Diese Zellen besitzen kein eigenes Axon, haben jedoch direkten Kontakt mit dem jeweiligen zum Kreislaufzentrum ziehenden, afferenten Nerven (N. vagus und N. glossopharyngeus). Untereinander kommunizieren diese Zellen über Gap junctions. Jede dieser Zellen ist in der Lage, sowohl auf Hypoxie als auch auf Hyperkapnie und Azidose im Blut, bzw. in ihrem Inneren, zu reagieren. Bei einem hypoxischen Reiz, kommt es zu einer Abnahme der Leitfähigkeit von K – Kanälen in der Zellmembran der Typ I - Zellen. Spannungsabhängige Ca 2+ - Kanäle werden dadurch geöffnet, Ca 2+ strömt aus dem Extrazellulärraum in die Zelle; daraus resultiert eine Abgabe von Dopamin, welches Aktionspotentiale in den afferenten Nerven erzeugt. Diese Reaktion der Chemorezeptoren auf ein Abfallen des O_2

Partialdruckes oder Anstieg des CO_2 Partialdruckes, bzw. der H+ Ionenkonzentration, bewirkt allerdings im physiologischen Bereich erst bei Blutdruckabfällen unter 80 mmHg eine Blutdrucksteigerung über die Kreislaufzentren in der Medulla oblongata. Wichtiger als die Blutdrucksteigerung ist im physiologischen Bereich die Zunahme der Atmung (siehe 1.3).

Kurz erwähnt seien für die kurzfristige Blutdruckregulation noch die Reflexe kardialer Dehnungs- und Spannungsrezeptoren und die Ischämie–Reaktion des ZNS.

Im Herzen befinden sich in den Kammern und Vorhöfen sogenannte A und B – Rezeptoren, die auf Dehnung und Spannung der jeweiligen Bereiche reagieren und über regulatorische Reflexbögen, wie der Gauer–Henry–Reflex, Bainbridge–Reflex und Vorhofdehnungsreflex eine Hemmung des Sympathikotonus bewirken und so Einfluss auf den Blutdruck nehmen.

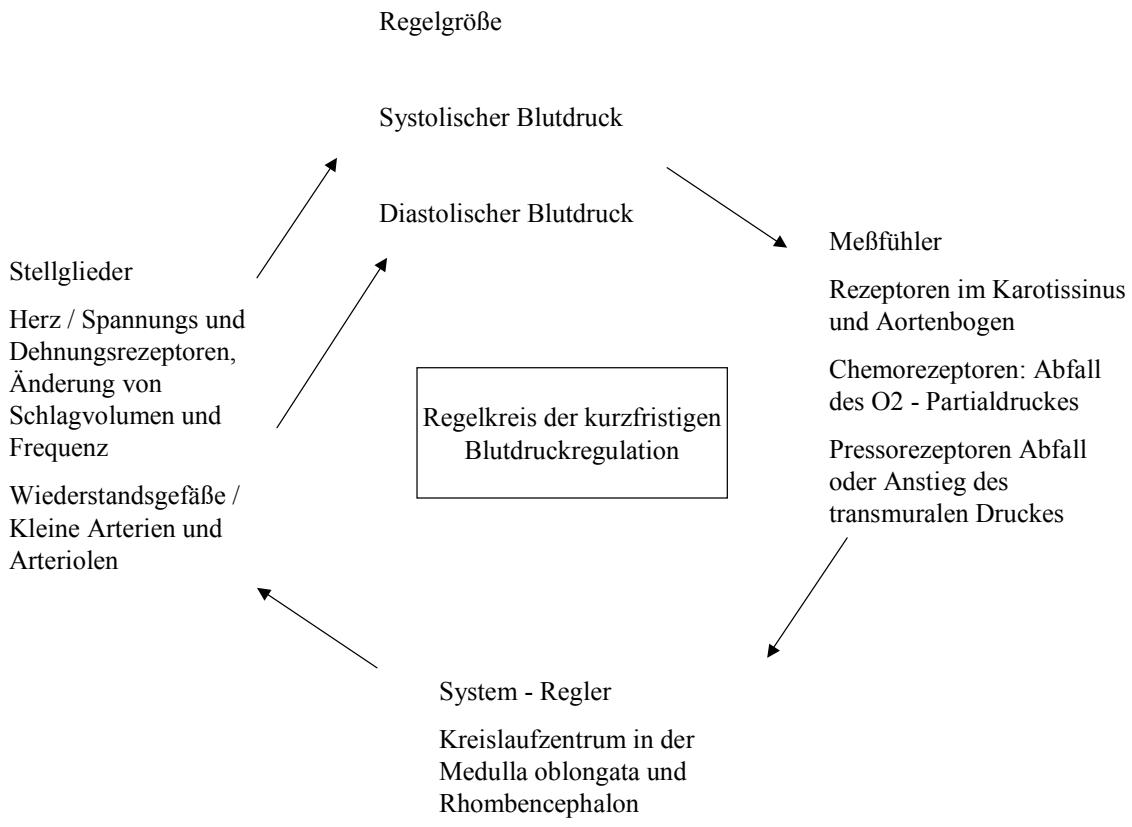

Abbildung 1: Schematische Darstellung einzelner Komponenten der Blutdruck-Regulation und ihre gegenseitige Beeinflussung.

Auch das ZNS kann auf eine Ischämie mit einer schnellen und starken Steigerung des Sympathikotonus reagieren, wobei der Reiz für die dabei auslösenden zentralen

Chemorezeptoren im Gegensatz zu den peripheren Chemorezeptoren [nur] eine Erhöhung des arteriellen CO_2 – Partialdruckes, bzw. ein Anstieg der H+ - Konzentration darstellt und arterielle Blutdruckwerte von über 250 mmHg bewirken kann.
Abbildung 1 zeigt noch einmal die einzelnen System- und Einflusskomponenten des Blutdruckes und deren Zusammenwirken.

1.2.2 Mittelfristige und langfristige Blutdruck – Regulationsmechanismen

Zur mittel- und langfristigen Blutdruckregulierung tragen im wesentlichen die transkapilläre Volumenverschiebung, das Renin–Angiotensin–System und die Stress–Relaxation (delayed compliance) bei.
Durch eine längere Erhöhung des mittleren arteriellen Druckes steigt der Filtrationsdruck in den Gefäßen, so dass vermehrt Plasmaflüssigkeit in den interstitiellen Raum diffundiert, wodurch das intravasale Volumen abfällt und der Rückfluss des Blutes zum Herzen, bzw. dessen Schlagvolumen abnimmt.
Das sogenannte Renin–Angiotensin–System, welches seinen Ursprung in der Niere hat, steuert durch die Abgabe von Renin die Spaltung des in der Leber hergestellten Angiotensinogen zu Angiotensin I, welches durch das Angiotensin-converting-Enzym in Angiotensin 2 umgewandelt wird. Angiotensin 2 wirkt stark vasokonstriktorisch und kann daher deutlich den peripheren Widerstand erhöhen.
Die Stress–Relaxation ermöglicht es den Gefäßen, sich an eine über längere Zeit bestehende Erhöhung des intravasalen Volumens anzupassen. Zu Beginn reagieren die Gefäße zwar auf einen solchen Reiz mit einer Konstriktion, durch den Anteil an glatter Muskulatur in ihnen reagieren diese Gefäße jedoch nach gewisser Zeit mit einer Dehnung der Muskelstrukturen und passen sich so dem erhöhten Volumen an.

1.2.3 Die Beeinflussung des Blutdruckes durch das ZNS

Das Kreislaufsystem kann im ZNS von drei verschiedenen Ebenen aus kontrolliert werden, wobei man die Gesamtheit dieser Aktivierungsmechanismen auch als Erwartungs- oder Startreaktion bezeichnet (24).
Zunächst gibt es das medulläre Kreislaufzentrum, welches sich in der Formatio reticularis und dem unteren Drittel der Pons befindet. Hier unterteilt man weiter in ein sogenanntes Vasomotoren–Zentrum, das über sympathische Efferenzen die

Herzfrequenz steigert und die Aktivität der vasokonstriktorischen Sympathikusfasern steuert und ein Vasodilatator–Zentrum, welches mit dem Vasomotoren – Zentrum eine Rückkopplung bildet und dieses hemmen kann. Eine Hemmung der Herzfrequenz wird durch ein kardio–inhibitorisches Zentrum vermittelt, welches Einfluss auf den Herzvagus hat.
Höher gelegen befindet sich mit dem Hypothalamus eine zweite Kontrollebene. Dieser kann mit seinen postero–lateralen Anteilen Blutdruck, Herzzeitvolumen und Herzfrequenz steigern und hat mit seinen anterioren Bereichen hemmende Einflüsse auf das Kreislaufsystem.
Zum Schluss gibt es noch als oberste Instanz den Kortex, der auch in das Kreislaufgeschehen eingreifen kann, wobei es von dem Reizort, z.B. Motorkortex und dem Reiz an sich abhängt, ob der Blutdruck in seiner Gesamtheit erhöht oder verringert wird.

1.3 Atmungsregulation

Die Steuerung der Atembewegungen geht von einer sich in der Medulla oblongata befindlichen Neuronengruppe aus, die in für die Inspiration (Kerngebiet des Tractus solitarius und Nukleus ambiguus) und Exspiration (Nukleus ambiguus und rostral am Nukleus retrofacialis) zuständigen Neuronen–Gebiete unterteilt werden kann. Dieses sogenannte „Atemzentrum“ kann in seiner rhythmischen Tätigkeit von verschiedenen Rezeptoren und höhergelegenen Zentren beeinflusst werden. Dazu zählen hauptsächlich periphere Chemorezeptoren, Dehnungsrezeptoren der Lunge, Pressorezeptoren im Karotissinus und Aortenbogen, die bei einer Erhöhung des Blutdruckes zu einer Abnahme der Atemtiefe und Atemfrequenz führen, verschiedene Hormone, wie z.B. Adrenalin oder Progesteron, die zu einer Vertiefung der Atmung führen und höher gelegenen Zentren im Gehirn, durch welche eine bewusste Steuerung der Atmung ermöglicht wird.

1.3.1 Beeinflussung der peripheren Chemorezeptoren durch Hypoxie

Die peripheren Chemorezeptoren befinden sich, wie schon unter 1.2.1 beschrieben, in der Glomera aortica und carotica, wobei sich deren afferente Signalgabe unter Hypoxie deutlich voneinander unterscheidet. Ein Abfall des PO_2 im arteriellen Blut bewirkt eine höhere „Signalfeuerungsrate“ in den Chemorezeptoren der Glomera carotica (37) als in

den Glomera aortica, denen eher eine Kontrolle des Gesamt O_2 – Gehaltes im Blut zukommt, was möglicherweise auch mit der größeren Blutflussmenge zusammenhängt (36). Außerdem haben diese Rezeptoren auch einen verschieden starken Einfluss auf die Atemfrequenz und die Atemtiefe, den beiden bestimmenden Faktoren der Gesamt–Atemleistung.
Die Chemorezeptoren in der Aorta haben so gut wie keinen Einfluss auf die Atemtiefe und bewirken nur eine geringe Steigerung der Atemfrequenz, wohingegen die Chemorezeptoren der Karotis einen starken Einfluss auf die Atemtiefe und die Atemfrequenz (27) haben. Um eine Aussage über die unterschiedlichen Eigenschaften beider Rezeptorenorte machen zu können, untersuchte Swanson et al. Personen, die aus medizinischen Gründen eine Resektion, bzw. eine beidseitige Entfernung der Karotis–Körper, bekamen. Dabei stellte sich heraus, dass offenbar die Chemorezeptoren in den Glomera carotica zum wesentlichen Teil ausschlaggebend für die Reaktion auf einen hypoxischen Reiz sind (58).

1.4 Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Das obstruktive Schlaf–Apnoe–Syndrom, kurz OSA, hat sich in den westlichen Industrienationen zu einer Art Volkskrankheit entwickelt. In der BRD sind mit einer Prävalenz von 2 % bei den Frauen und 4 % bei den Männern (66) in der Altersgruppe zwischen 30 und 60 Jahren ungefähr 1 Million Menschen als manifest krank anzusehen (65), Tendenz weiter steigend.

1.4.1 Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe

Während des Schlafes kommt es beim klassischen obstruktiven Schlaf–Apnoe–Syndrom zu einem Verlust des extrathorakalen Muskeltonus, welcher Zungengrund und Rachenhinterwand aktiv dilatiert und schlafstadien- und lageabhängig abnimmt, wodurch es zu einem partiellen oder kompletten Verschluss des Hypopharynx kommt. Ohne dadurch zunächst aufzuwachen, versucht der Patient diesem Verschluss mit weiterbestehenden und zum Teil auch verstärkten abdominellen und thorakalen Atemexkursionen entgegenzuwirken, wodurch es zu starken intrathorakalen Druckschwankungen kommt.
Durch den Atemstillstand, der auch als Apnoe bezeichnet wird und 10 bis 180 Sekunden anhalten kann, kommt es zu einer Unterbrechung der pulmonalen Ventilation

und somit zu einem Abfall des Sauerstoff – Partialdruckes (PaO_2) und Anstieg des Kohlendioxid–Partialdruckes ($PaCO_2$). Terminiert wird dieser Vorgang durch eine zentralnervöse Weckreaktion, die auch als Arousal bezeichnet wird. Der Patient erlebt das Arousal nicht bewußt, dennoch führt die Weckreaktion dazu, dass sein Schlaf in ein leichteres Stadium angehoben wird, wodurch der Anteil am Tiefschlaf sinkt. Durch diesen geringeren Anteil am Tiefschlaf, bzw. dadurch, dass dieses Schlaf-Stadium gar nicht mehr erreicht wird, führt dazu, dass Patienten mit Schlafapnoe häufig über exzessive Tagesmüdigkeit und Sekunden–Schlaf berichten.

Die intrathorakalen Druckschwankungen führen während einer Apnoe durch das Absenken des intratorakalen Druckes zu einem Rückstrom des Blutes zum Herzen hin und verursachen auf diese Weise eine stärkere Füllung, bzw. Belastung des rechten Ventrikels und des Vorhofs. Zusätzlich ist der pulmonalarterielle Druck durch den Abfall des O_2 – Partialdruckes und dem damit einhergehenden Euler–Liljestrand–Reflex (hypoxische Vasokonstriktion bei einem Unterschreiten des PO_2 von etwa 60 – 70 mmHg) gesteigert, wodurch sich auch die ventrikuläre Nachlast erhöht. In der Anfangsphase einer Apnoe kann es zunächst zu einem kurzfristigen Blutdruckabfall kommen, da durch die Hypoxie bedingt die myokardiale Compliance abnimmt (21), was sich negativ auf die diastolische Funktion des linken Ventrikels auswirkt. Entsprechend steigt der postkapilläre pulmonale Druck und das Schlagvolumen nimmt ab. Im weiteren Verlauf der Hypoxie kommt es zu einer starken Erhöhung der Sympathikusaktivität, die den systemisch–arteriellen Blutdruck und die linksventrikuläre Nachlast erhöht (20), was zu einer ersten Blutdruckerhöhung führt, die durch die Weckreaktion und damit endenden obstruktiven Apnoe, einhergehend mit einem intrathorakalen Druckausgleich und Steigerung der rechtsventrikulären Vorlast, noch weiter gesteigert wird. Durch Wiederholung dieser Ereignisse bis zu mehreren hundert Mal in der Nacht kommt es bei Patienten mit OSA zu einer massiven Blutdruckerhöhung, die auch am Tage vorhält. Wahrscheinlich beruht dieses Phänomen auf einer Abnahme der Sensibilität der peripheren Chemorezeptoren und von der Norm abweichender Funktion der Pressorezeptoren dieser Patienten. Den Einfluss der peripheren Chemorezeptoren auf den Blutdruck untersuchte Eugene C. Fletcher et al (16) mit insgesamt 52 Ratten, die er an 35 Tagen für jeweils 7 Stunden alle 30 Sekunden einem hypoxischen Reiz aussetzte und deren Blutdruck er über die Zeit hinweg protokollierte. Bei einem Teil der Ratten führte er einen chirurgischen Eingriff am Glomus caroticus durch, mit dem er die afferenten Fasern der peripheren

Chemorezeptoren unterband, was aber seinen Ergebnissen zufolge keinen Einfluss auf die Funktion der Pressorezeptoren bei diesen Tieren hatte. Bei den unbehandelten Tieren stellte er einen Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes um 14 mmHg fest, wohingegen die operierten Tiere (Chemorezeptoren ausgeschaltet) keinen Anstieg des Blutdruckes zeigten. Er zog daraus den Schluss, dass die afferenten Fasern der peripheren Chemorezeptoren zum zentralen Nervensystem Einfluss auf den nächtlichen und auch tagsüber herrschenden Blutdruck haben.

Die von der Norm abweichende Funktion der Pressorezeptoren bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe untersuchte Narkiewicz et al (43). Die Versuchsgruppe bestand aus 21 Männern, die sich im Alter, BMI und Blutdruck nicht wesentlich voneinander unterschieden, wobei 11 von ihnen an unbehandelter obstruktiver Schlafapnoe erkrankt waren. Narkiewicz untersuchte die Sympathikus- Antwort der Barorezeptoren, indem er eine Stimulation oder Abschwächung dieser Rezeptoren mit Infusionen von Phenylephrine und Nitroprusside durchführte und dann das Verhältnis des Unterschiedes der MSNA (muscle sympathetic nerve activity) zum Unterschied des MAP (mean arterial pressure) verglich. Dabei stellte er fest, dass es bei Stimulation der Pressorezeptoren zu einer gleichen Abschwächung der Sympathikusaktivität in beiden Gruppen kam, es jedoch bei Deaktivierung der Pressorezeptoren durch Nitroprusside bei beiden Gruppen zu einem gleich starken Anstieg der Herzfrequenz kam. Allerdings zeigte die Gruppe der OSA–Patienten ein schwächeres MSNA/MAP–Verhältnis, weil offenbar die Sympathikus-Aktivität auf den Reiz des abnehmenden Blutdruckes bei diesen Menschen schwächer ausgeprägt war.

Anhand der oben beschriebenen Abläufe am Herzen während einer Apnoe untersuchte B. Sanner et al (54) mögliche strukturelle kardiale Veränderungen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und prägte dabei den Begriff des „Schlafapnoe–Cors“; Dieses sei durch eine Hypertrophie und Dilatation des rechten Ventrikels und einer septal betonten Hypertrophie des linken Ventrikels gekennzeichnet. Noch nicht geklärt ist allerdings, bei wie vielen an obstruktiver Schlafapnoe Erkrankten diese Veränderungen vorkommen und inwieweit die Schwere der Ausprägung am Herzen mit dem Grad der Erkrankung korreliert.

1.4.2 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe

Drei wichtige Säulen bei der Therapie der obstruktiven Schlafapnoe sind neben der Medikamentengabe die Reduzierung des Gewichtes (Verbesserung des BMI) und die Behandlung mit einem CPAP Gerät (continuous positive airway pressure) während der Nacht. Es gibt zahlreiche Arbeiten, in denen der Einfluss einer Behandlung mit einem CPAP–Gerät auf den Blutdruck in der Nacht und auch am Tage bei sehr unterschiedlichen Patientenkollektiven beschrieben ist. Eine gute Zusammenfassung dieser Arbeiten bietet anhand einer Tabelle Dimsdale et al (12), der auch die wesentlichen Gemeinsamkeiten ausarbeitet. Dimsdale zufolge liegt die Vermutung nahe, dass eine Behandlung mit CPAP den nächtlichen Blutdruck bei hypertensiven - jedoch nicht bei normotensiven - Patienten mit OSA senkt und bei längerer Anwendung den Blutdruck auch tagsüber erniedrigen kann. Dimsdale untersuchte weiterhin an 39 Patienten, wie groß der Placebo-Effekt bei der Behandlung durch CPAP ist, der allein durch stärkere Zuwendung an den Patienten und den Anblick der zwar nicht funktionierenden, aber dennoch imposant aussehenden CPAP–Maschine zu Stande kommen könnte. Bei seiner Untersuchung kam heraus, dass nur das „echte“ CPAP signifikant den RDI erniedrigen konnte, dass aber beide positiven Einfluss auf den Blutdruck hatten. Am Tage gab es keinen Unterschied in dem Abfall des Blutdruckes zwischen dem echten und dem Placebo-CPAP, lediglich in der Nacht kam es unter dem echten CPAP zu einer stärkeren Reduzierung des Blutdruckes. Ein erheblicher Nachteil dieser Studie ist allerdings, dass sie nur eine Woche dauerte und somit wenig Aussagen über die Langzeitfolgen machen kann, auch wenn mit ihr offenbar bewiesen scheint, dass noch andere Faktoren bei der Behandlung von Patienten mit OSA wichtig sind, wie z.B. die Intensität der Zuwendung, die ein Patient erfährt.

2.0 Fragestellung

Hedner et al. (19) hat nachgewiesen, dass Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe im Rahmen einer isopkapnischen Hypoxie mit deutlich erhöhten arteriellen Blutdruckwerten im Vergleich zu gesunden Probanden reagieren. In dieser Studie wurden insgesamt 24 Patienten gemessen, wobei 7 von ihnen gesund waren (ohne OSA/ ohne arterielle Hypertonie) und 17 eine obstruktive Schlafapnoe aufwiesen (8 von ihnen ohne Bluthochdruck und 9 mit Bluthochdruck). Während des dabei verwendeten 2 – 3 minütigen Hypoxie-Reizes, in der die Sauerstoffsättigung von 100 % auf 75 % gesenkt wurde, reagierten die Patienten mit OSA mit einem starken Blutdruckanstieg (siehe Abbildung 2), wohingegen die Gesunden einen nahezu unveränderten arteriellen Blutdruck während des Versuches aufwiesen (Tabelle 1) .

Sauerstoff-	Systolisch	Diastolisch
sättigung %	(mm Hg)	(mm Hg)
100	129 ± 5	80 ± 3
95	134 ± 5	83 ± 3
90	135 ± 7	84 ± 3
85	135 ± 6	84 ± 2
80	134 ± 6	84 ± 3
75	131 ± 6	82 ± 3

Tabelle 1: Blutdruck-Messergebnisse in mmHg des von Hedner et al. (19) durchgeführten Versuches bei sieben gesunden Personen unter einer 2-3 minütigen Hypoxie bei einer SaO_2 = 100% - 75%.

Eine bislang unveröffentlichte Untersuchung (White DP, persönliche Mitteilung) hat diese Daten und somit die unterschiedliche Blutdruckreaktion zwischen beiden Gruppen unter akuter isokapnischer Hypoxie nicht bestätigen können. Einziger erkennbarer Unterschied in der Studie von White im Gegensatz zu der von Hedner war die Körperposition der Untersuchten. Während die Untersuchungen von White im Sitzen erfolgten, wurden die Patienten und Probanden von Hedner im Liegen untersucht.

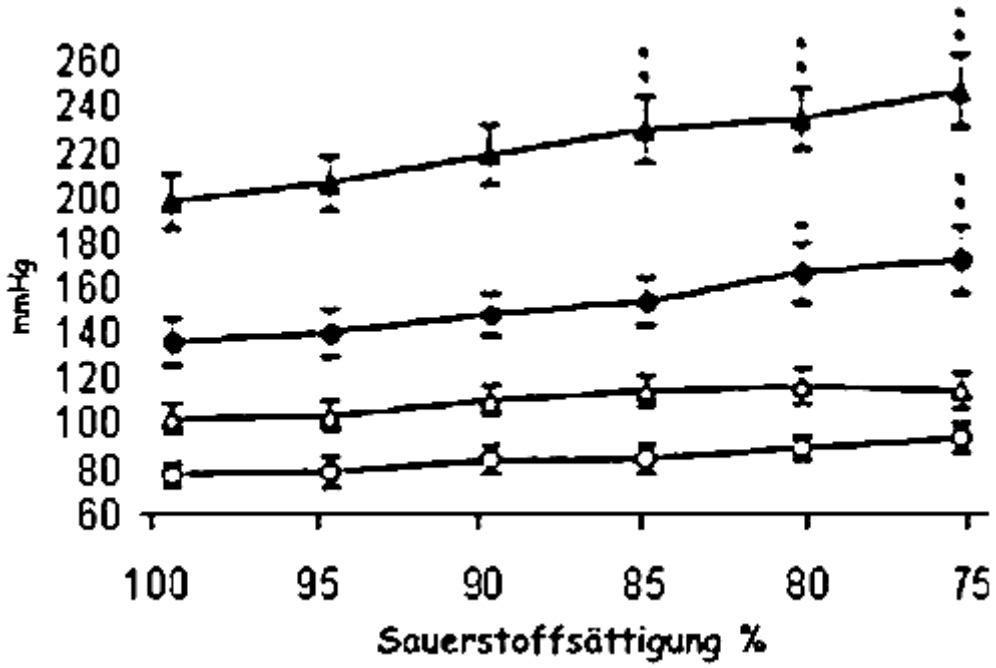

Abbildung 2: Angegeben die von Hedner et al. gefundene Blutdruckreaktion bei 9 Patienten mit „Hypertonie und OSA“ (Dreiecke) und 7 Patienten mit „OSA ohne Hypertonie“ (Kreise) in mmHg bei einer Sauerstoffsättigung zwischen 100% - 75%.

Aus diesem Unterschied der Blutdruckreaktion unter isokapnischer Hypoxie zwischen Gesunden und Patienten mit OSA ergaben sich folgende Fragen:

1. Gibt es einen Unterschied der Blutdruckantwort unter isokapnischer Hypoxie zwischen Gesunden und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) ?

2. Gibt es einen Einfluß der Körperlage (sitzend/liegend) auf die Atmungs- oder Blutdruckreaktion unter isokapnischer Hypoxie?

3. Falls es ein unterschiedliches Blutdruckverhalten unter isokapnischer Hypoxie geben sollte, wäre dieser Effekt dann möglicherweise mit einer unterschiedlichen Reaktion des Atemminutenvolumens der Patienten und Normalpersonen zu begründen?

3.0 Methode

3.1 Aufbau und Funktionsweise der Atem-Antwort-Maschine (ATAM)

Der Versuch wurde mit Hilfe der in Marburg entwickelten Atem-Antwort-Maschine (Abbildung 3), kurz ATAM, durchgeführt. Diese ATAM ist ein computergesteuertes System, das es ermöglicht, den jeweiligen Probanden oder Patienten in ein geschlossenes System ein- und auszuatmen zu lassen, während dabei der Computer mit Hilfe von Sensoren die Gaszusammensetzung im System misst und über Einlass-, Belüftungs- und Umschaltventile sowie eine regulierbare CO_2-Absorption die Gaszusammensetzung im System auf definierte Werte einstellen kann. Zusätzlich zu dieser computerbasierenden Steuerung des Systems ist zu jeder Zeit eine manuelle Betätigung der Ventile und dadurch eine Veränderung innerhalb des Systems durch den jeweiligen Untersucher möglich.
Der Proband atmet mit Hilfe eines integrierten T-Stücks, welches durch bakteriendichte Filter (Pall-„PRO-TEC"-Barrier-Filter) keimarm von dem System getrennt ist, in einen durch Schläuche (Durchmesser 3,5cm) gebildeten geschlossenen Kreislauf, in dem eine Strömungspumpe (CPAP-Gerät/Strömungsgeschwindigkeit ca. 50 l/min) für ein Druckgefälle sorgt. In das System mit eingebaut ist ein Kondensor, der mit Hilfe von Kühllamellen das entstehende Kondenswasser dem System entzieht, ein Pneumotachograph (A. Fleisch, Model 2), verschiedene Ein- und Auslass–Ventile, ein mit Natriumhydrogencarbonat-Granulat gefüllter Plexiglasbehälter, der als CO_2-Absorber fungiert und ein durch ein zweites T-Stück angeschlossener Beutel, der sehr leicht und wenig elastisch ist, um nicht die natürliche Atmung des Probanden zu beeinflussen (Abbildung 3). Unter stationären Bedingungen herrscht an der Oberfläche des sich in einem Zylinder befindlichen Beutels ein Atmosphärendruck von Po=101kPa. Dieser Beutel enthält das für den Versuch vorgesehene Gasgemisch und verhält sich während des Versuches genau umgekehrt zu der Lunge des Probanden. Das heißt, er zieht sich bei der Inspiration des Probanden zusammen, während er sich bei der Exspiration ausdehnt. An den Plexiglasbehälter mit angeschlossen befindet sich der Pneumotachograph, der die Änderungen des Beutelvolumens misst und dazu ein über ein Umschaltventil angeschlossener CO_2-Absorber, der den CO_2-Partialdruck trotz Atmungstätigkeit des Probanden konstant halten kann und dadurch überhaupt erst eine isokapnische Hypoxie ermöglicht.

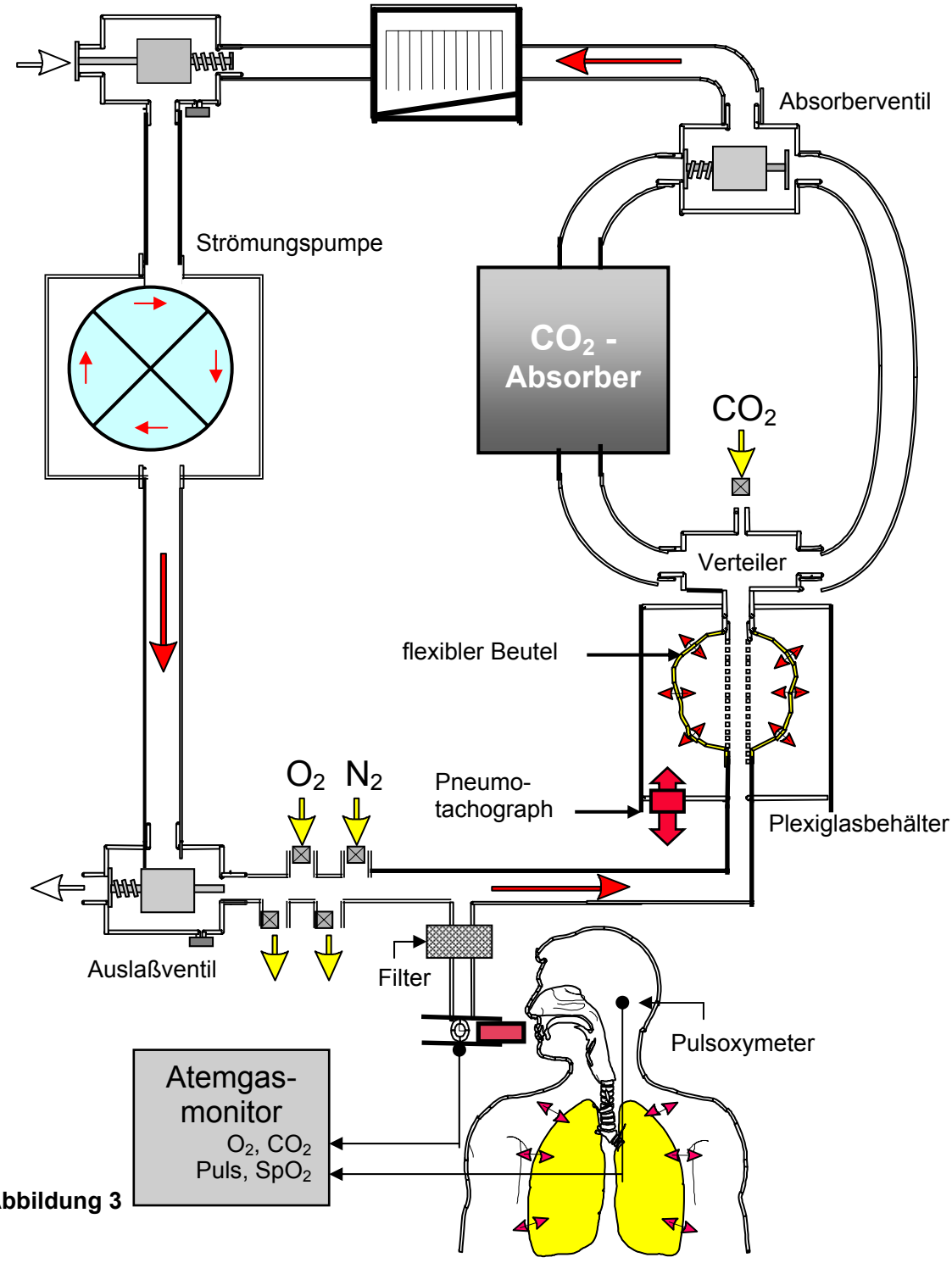

Abbildung 3

Schematischer Aufbau der Atemantwortmaschine. Die Versuchsperson atmet über ein Mundstück in ein geschlossenes System, in dem durch ein als Strömungspumpe fungierendes CPAP-Gerät eine zirkulierende Strömung erzeugt wird. Das Gasgemisch wird durch einen flexiblen Beutel geleitet, der sich in einem geschlossenen Plexiglasbehälter befindet. Senkrecht zur Wandung des Behälters entstehende Luftflüsse werden durch den Pneumotachographen registriert. Die Luftströmung kann mittels eines Verteilers durch einen CO_2-Absorber geleitet werden oder an diesem vorbei. In einem Kondensor wird Kondenswasser aufgefangen. Aus Gasflaschen können O_2, N_2 und CO_2 eingelassen werden. Die Messung von O_2 und CO_2 erfolgt in Echtzeit direkt am Mundstück mittels eines Atemgasmonitors. Das Pulsoximeter misst die Pulsfrequenz und die kapilläre Sauerstoffsättigung der Versuchsperson. Hydrophobe Einwegfilter dienen der Keimarmut im System.

Während des Versuches besteht die Möglichkeit für den Untersucher, jederzeit über die angeschlossenen O_2,-CO_2-und N_2-Druckflaschen die Gaszusammensetzung zu verändern und so bei Bedarf regulierend in den Versuch einzugreifen, was jedoch durch

die sehr exakte Steuer- und Regeltechnik der Atemantwortmaschine in aller Regel nicht erforderlich ist.

Mit Hilfe dieser Apparatur ist es also möglich, gleichzeitig folgende Werte zu messen:

- flow = Atemfluß oder Volumenänderung durch den Pneumotachographen (l/min)
- O_2-Partialdruck (Vol %)
- CO_2-Partialdruck (Vol %)
- Sauerstoffsättigung SaO_2 (in %), ermittelt durch ein Ohr-Pulsoximeter
- $PetCO_2$ = endexspiratorischer PCO_2 (mmHg)
- FIO_2 = O_2–Konzentration während der Inspiration (Vol %)

Das System ist in der Lage aus diesen Daten folgende Werte zu errechnen:

- AMV = Atemminutenvolumen (l/min)
- AF = Atemfrequenz (Frequenz/min)
- Atemzugvolumen

3.2 Messung des Blutdruckes

Zur Erfassung der Blutdruckdaten während des Versuches wurde den Patienten an Zeige oder Mittelfinger ein sogenanntes FIN.A.Pres = finger arterial pressure Gerät (64; 2; 42) angelegt, welches kontinuierlich den Blutdruck systolisch und diastolisch in mmHg misst.

Abbildung 4: Darstellung der Sitzposition während des Versuches mit korrekter Lage des FIN.A.Pres. Gerätes auf Herzhöhe.

Um korrekte Blutdruckdaten zu bekommen, ist die Hand, bzw. der Arm des Patienten für die Zeit der Messung mit einer Unterlage auf „Herzhöhe“ gebracht worden (Abbildung 4).

3.3 Zeitlicher Ablauf eines isokapnischen Hypoxie Tests

Der hier beschriebene Test unter isokapnischen Hypoxie-Bedingungen läuft, wie in den von unserer Arbeitsgruppe veröffentlichten Arbeiten (25; 26) bereits dargestellt, in drei Phasen ab. Der erste Teil besteht aus einer 5-minütigen Kontrollphase mit Raumluft, in der der Proband sich an die Maschine und die Atmung über das Mundstück gewöhnen kann. Dieser Teil kann bei sehr aufgeregten Probanden beliebig verlängert werden, bis ein stabiles Ruheatemminutenvolumen vorliegt. Am Anfang der zweiten Phase, die auch Hypoxiephase genannt wird, senkt der Computer die Sauerstoffsättigung (SpO_2) durch Einlass von N_2 auf 80 %. Gleichzeitig hält der CO_2-Absorber den $ETCO_2$ Wert in dem in der Ruhephase gemessenen Bereich (isokapnische Bedingungen). Sobald die 80 % Sauerstoffsättigung erreicht sind, hält das ATAM-Programm diese Bedingung für 10 Minuten konstant.

In Abbildung 5 ist der typische Messverlauf eines gesunden Probanden wiedergegeben. Zu Beginn der Hypoxie nimmt das Atemminutenvolumen gewöhnlich rasch zu, wobei diese Zunahme nach zwei bis drei Minuten ihr Maximum erreicht. Wie auch in Abbildung 5 zu sehen ist, passt sich danach die Atmung im Sinne einer Adaption an den O_2-Mangel an, wobei das sich dabei ergebende Plateau vom Niveau her zwischen der Ruhephase und dem AMV des initialen Maximums liegt. Dieser Effekt der Anpassung wird in der Fachliteratur auch als „roll-off“ Effekt (14) bezeichnet. Dem „roll-off“ Effekt liegt wahrscheinlich eine zentrale Atemdepression unter protrahierter Hypoxie zugrunde, da eine Anpassung der Impulsrate aus dem Glomus caroticum ausbleibt, was durch Blanco (3) in einem Tierexperiment mit Katzen bewiesen wurde und durch Lugliani (39) bei Menschen bestätigt werden konnte.

In der dritten Phase wird wieder O_2 eingelassen, bis eine Sauerstoffsättigung von 95% - 100% erreicht wird. Dieser Zustand wird einige Minuten aufrecht erhalten, um genügend Ruhe-Vergleichswerte zu bekommen und um dem Probanden die Möglichkeit zu geben, sich mit Atmung und Blutdruck wieder seinen Normalwerten zu nähern.

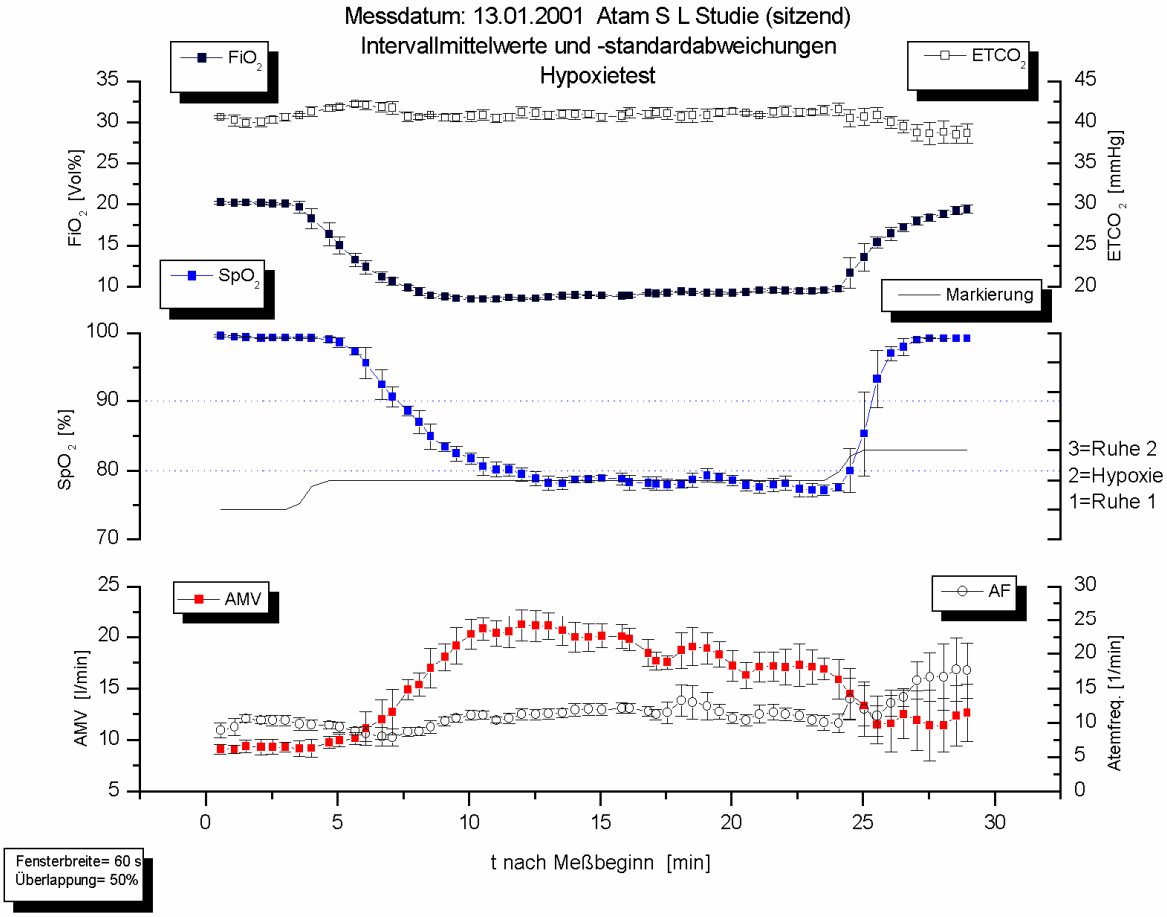

Abbildung 5: Grafische Darstellung des gesamten Versuches. In der obersten Zeile dargestellt die Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffs (FIO_2) in Vol % und die exspiratorische CO_2 ($ETCO_2$) in mmHg. In der mittleren Zeile dargestellt die pulsoxymetrisch gemessene kapilläre Sauerstoffsättigung (SpO_2) in % und die Markierungen Ruhe1, Hypoxie, und Ruhe2 während des Versuches. In der untersten Zeile sind Atemminutenvolumen (AMV) in l/min und die Atemfrequenz (AF) in Atemfrequenz/min dargestellt.

3.4 Probanden und Patienten

In der Zeit vom März 2001 bis zum Juni 2002 wurden insgesamt 48 Patientenmessungen in die hier durchgeführte Studie eingeschlossen. Die beiden Kollektive mit OSA wurden möglichst immer am Morgen um dieselbe Uhrzeit in Zusammenarbeit mit dem Schlaflabor und der Schlafambulanz der Philipps-Universität Marburg rekrutiert. Entscheidend für die Eingangskriterien waren zu diesem Zeitpunkt: männliche Patienten, Alter mindestens 18 Jahre und eine unbehandelte schlafbezogene Atmungsstörung. Diese Patienten wurden mit Hilfe eines Informationsblattes und eines ausführlichen Gespräches über den Versuch, Risiken und Dauer aufgeklärt und konnten

dann entscheiden, ob sie daran teilnehmen wollten. Zu diesem Zeitpunkt lagen noch keine Ergebnisse über das Ausmaß der schlafbezogenen Atmungsstörungen oder den Blutdruck des Patienten aus dem Schlaflabor oder der Schlafambulanz vor, so dass eine möglichst unvoreingenommene Messung garantiert war. Die relevanten Daten wurden erst am folgenden Tag erhoben, nachdem die entsprechenden Ergebnisse der Nacht-Messung vorlagen und somit eine Aussage über die Art und Schwere der schlafbezogenen Atmungsstörungen gemacht werden konnte.

3.4.1 Einschlusskriterien

Bei Vorliegen der Messdaten der nächtlichen Polysomnographie und des Blutdruckes wurden die Patienten in die Studie mit aufgenommen, die, zusätzlich zu den in 3.4 genannten Kriterien, eindeutig an obstruktiver Schlafapnoe erkrankt waren und deren RDI und Blutdruck präzise einer Gruppe zugeordnet werden konnte (siehe Abb. 6).

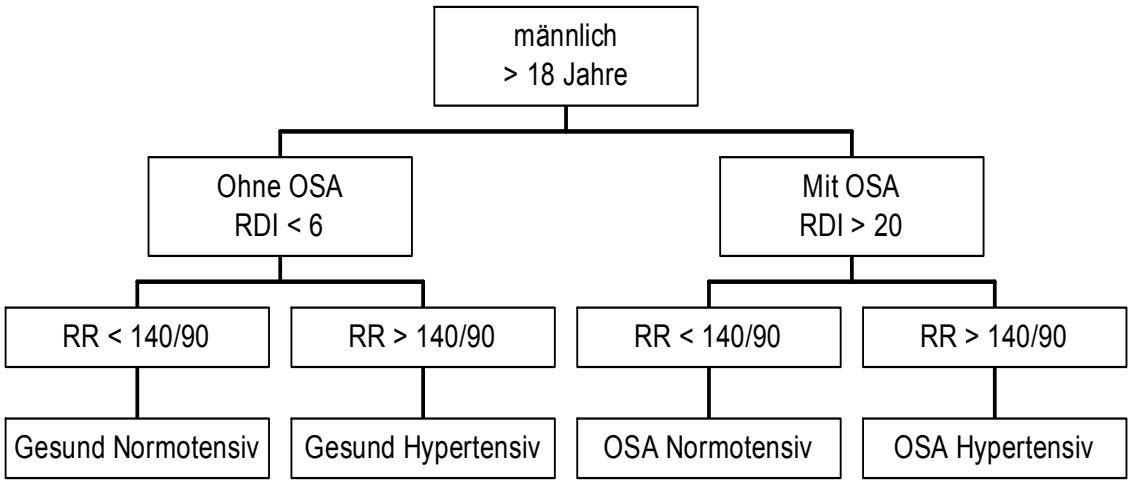

Abbildung 6: Grafische Darstellung der Einschlusskriterien zur Zuteilung zu den vier unterschiedlichen Gruppen „Gesund", „Gesund und Hypertonie", „OSA", „OSA und Hypertonie". Entscheidend waren das Alter, die bekannte oder ausgeschlossene obstruktive Schlaf-Apnoe (OSA) mit einem respiratory disturbence index (RDI) > 20 oder < 6 und der gemessene Blutdruck (RR) > 140/90 mmHg oder < 140/90 mmHg.

Da es bei der Rekrutierung aus dem Schlaflabor und der Schlafambulanz natürlicherweise weniger Patienten ohne OSA, bzw. mit einem RDI von weniger als 6 gab, wurden die noch fehlenden Patienten der Gruppen ohne OSA von orthopädischen Stationen rekrutiert, bei denen in der Vorgeschichte keine Anzeichen schlafbezogener Atmungsstörungen, Schnarchen oder Tagesmüdigkeit, zu finden waren.

3.4.2 Ausschlusskriterien bei Patienten mit OSA und/oder Hypertonie und Hypertonikern

- Schlechte Compliance in Hinsicht auf Mitarbeit während des Versuches (z.B. komplett umschlossenes Mundstück / ungenaue Medikamentenanamnese)
- Behandlung der OSA mit CPAP–Therapie
- Cheyne-Stokes-Atmung
- Bekannte Herzinsuffizienz
- Andere pulmonale Erkrankungen
- Keine deutliche obstruktive Schlafapnoe Erkrankung / Keine genaue Abgrenzung zu den anderen Gruppen möglich
- Ungenaue Zuordbarkeit zu den einzelnen Gruppen durch z.B. zu starken Schwankungen der Ruhe-Blutdruckwerte zwischen den beiden Messtagen. Beispiel: 1.Tag 130/70; 2.Tag 160/95
- Unterschiedliche Medikamenteneinnahme zwischen den beiden Messtagen
- Bekanntes Raynaud-Syndrom der Finger

3.4.3 Ausschlusskriterien bei der Gruppe der Gesunden

Die Ausschlusskriterien entsprachen denen der anderen Gruppen, lediglich in der Anamnese wurde verstärkt der Aspekt der körperlichen Fitness berücksichtigt, so dass Hochleistungs-und starke Ausdauersportler ausgeschlossen wurden.

3.5 Versuchsdurchführung

Vor jeder Messung wurde die Maschine noch einmal mit einem Check-Up Programm auf die richtige Funktion der Ventile, des Atemgasmonitors und auch des Absorbers überprüft, da z.B. die über die Zeit unterschiedliche Füllmenge, der bei dem Versuch verwendeten Gasflaschen einen Einfluss auf die Öffnungsdauer der Ventile hat, so dass durch die jeweils neue Ausrichtung (Kalibrierung für Nullfluss) für jeden Patienten die gleiche Funktionsweise der Maschine gewährleistet werden mußte. Da am Tag der ersten Messung noch nicht geklärt war, welchem Kollektiv der Patient zuzuordnen sein würde, wurde in randomisierter Abfolge die Messung zuerst im Sitzen oder Liegen durchgeführt. Nach 24 Patienten wechselten wir die Reihenfolge und führten die

Messung zuerst im Liegen durch, um einen möglicherweise existierenden Reihenfolgeeffekt auszuschließen, da es z.B. durch Nervösität der Patienten oder durch den sogenannten „Weißkitteleffekt“ (41) bei der ersten Messung durch die unbekannte Maschine zu einer Verfälschung der Daten kommen könnte, der sich durch diese Versuchsanordnung ausgleichen oder zumindest minimieren lassen müsste.

Die erste Messung erfolgte unmittelbar nach Einwilligung des Patienten in die Teilnahme an dem Versuch, da die Patienten nur eine nächtliche Messung im Schlaflabor oder aber die Mitnahme eines Nachtmessgerätes aus der Schlafambulanz vor sich hatten und somit an zwei aufeinanderfolgenden Tagen noch unbehandelt (ohne CPAP–Gerät) gemessen werden konnten. Zu Beginn des ersten Versuches wurden die Patientendaten vollständig aufgenommen, das heißt, Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, Medikation und Vorerkrankungen wurden erfasst, der Blutdruck im Sitzen und auf Herzhöhe gemessen und dem Patienten nochmals ausführlich die Maschine erklärt, so dass er ausreichend Gelegenheit dazu bekam, sich an die Umgebung und die Geräusche der Maschine zu gewöhnen.

Sobald der Proband den Eindruck vermittelte, sich ausreichend an die Umgebung gewöhnt zu haben, wurde an Zeige- oder Mittelfinger ein Finapres Gerät (FIN.A.PRES = finger arterial pressure) zur Blutdruckermittlung (64; 2; 42) angeschlossen, wobei die Hand mit einer Unterlage auf Herzhöhe gebracht wurde (siehe Abbildung 4). Außerdem wurde ein Sensor-Klipp am Ohrläppchen zur Aufnahme der Sauerstoffsättigung im Blut und ein EKG zur Überwachung während des Versuches angeschlossen. Bevor der Patient das Mundstück umschliessen sollte, wurde nochmals der Blutdruck manuell überprüft und mit den Werten des Finapres Gerätes verglichen. Sobald Die ATAM gestartet wurde, wurde auf ein richtig umschlossenes Mundstück im Mund des Patienten geachtet. Abweichungen waren hier gut am Kontrollmonitor erkennbar, auf welchem die jeweiligen Atemmengen beim Ein- und Ausatmen mit einer Ausgleichskurve dargestellt wurden. Wichtig war vor allen Dingen in diesem ersten Messabschnitt, dass der Patient jederzeit den Untersucher sehen konnte und ihm somit ein Gefühl der Sicherheit vermittelt wurde. Nach 5 Minuten wurde dann die Hypoxie–Phase gestartet, die ab Erreichen einer Sauerstoff-Sättigung im Blut von 80% 10 Minuten anhielt und der eine 5 minütige Ruhe-2-Phase folgte, in der die Sauerstoffsättigung wieder auf ein Niveau von 95-100 % erhöht wurde (siehe Abbildung 5). Nach dem Versuch blieb der Proband noch für ca. 5 Minuten am EKG und an dem Finapres-Gerät angeschlossen, um eine vollkommene Erholung des

Probanden zu ermöglichen und mögliche Spätkomplikationen auszuschließen. Während dieser Zeit wurde mit dem Patienten die Messung rekapituliert, eventuelle weitere Fragen beantwortet und ein neuer Termin für den nächsten Tag vereinbart. Wichtig war besonders, am nächsten Tag möglichst unter identischen Bedingungen, betreffend etwa die Tageszeit, Medikamenteneinnahme, Aufregung des Probanden, usw. die Messung durchzuführen, wobei der einzige Unterschied zum Vortag natürlich die Körperposition während der Messung war.

3.6 Auswertung der Versuche

Die Auswertung jedes einzelnen Patienten erfolgte immer erst nach Abschluss der zweiten Messung, da, wie schon in 3.5 erwähnt, der Untersucher einen erheblichen Einfluss auf die Versuchsperson haben kann und möglichst unvoreingenommen die zweite Messung durchführen sollte.

Bei der Auswertung des Testes wurden folgende Daten erfasst: Atemminutenvolumen (AMV), systolischer und diastolischer Blutdruck, SaO_2 , FIO_2 und $PetCO_2$. Diese Werte wurden als dBase-Dateien in Origin importiert und als Grafik jeweils einzeln dargestellt (Abbildung 7).

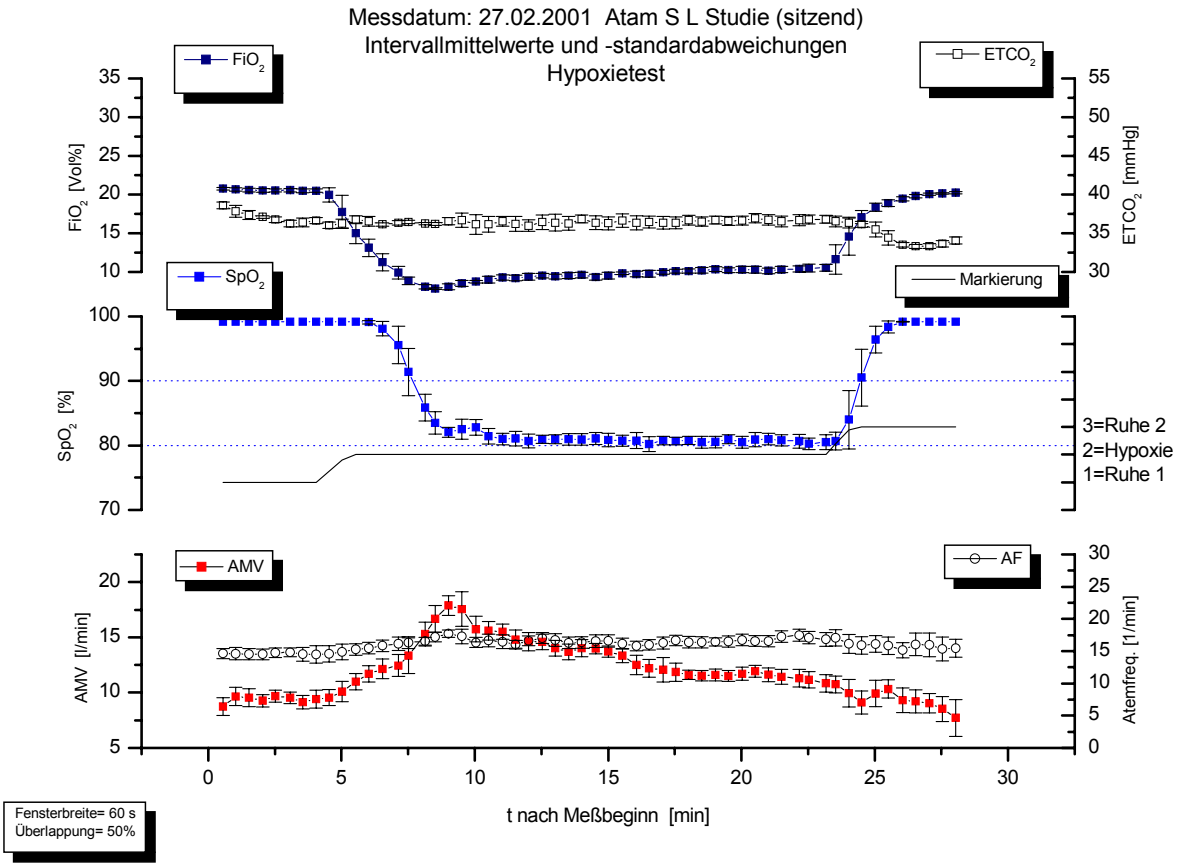

Abbildung 7: Grafische Darstellung des gesamten Versuches. In der obersten Zeile dargestellt die Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffs (FIO_2) in Vol % und die exspiratorische CO_2 ($ETCO_2$) in mmHg. In der mittleren Zeile dargestellt die pulsoxymetrisch gemessene kapilläre Sauerstoffsättigung (SpO_2) in % und die Markierungen Ruhe1 Hypoxie und Ruhe2 während des Versuches. In der untersten Zeile sind Atemminutenvolumen (AMV) in l/min und die Atemfrequenz (AF) in Atemfrequenz/min dargestellt.

Durch die Darstellung der Werte abhängig von der Zeit ist es dem Auswerter möglich, Artefakte zu erkennen, die sich zum Beispiel durch ein nicht richtig umschlossenes Mundstück oder beim Verrutschen der Sensoren durch unachtsame Bewegungen ergeben und diese zu entfernen, so dass eine korrigierte Rohfassung der Daten entsteht. Diese Daten können dann in einer Excel–Tabelle gespeichert werden und stehen somit für alle anderen späteren Auswertungen zur Verfügung. Mittels des Computers können die Daten so errechnet werden, dass sie sich graphisch darstellen lassen, wobei das Programm über die Zeit mittelt, also überlappende Zeitfenster von 1 Minute Dauer errechnet, die sich zu 50 % überlappen. Mit Hilfe von Origin lassen sich alle gewünschten Daten graphisch darstellen.

Lediglich die Auswertung des Blutdruckes weicht von der oben erklärten Auswertung ab, da diese Daten zwar auch in der Excel–Tabelle enthalten sind, aber mit Hilfe des Programms Matlab erst noch errechnet werden mussten, um sie dann auch wieder mit gleicher Fensterbreite und Überlappung in Origin darstellen zu können.

Aus den jeweiligen Excel–Tabellen und mit Hilfe der daraus erstellten Origin-Grafiken errechneten wir für die uns relevanten Daten (Blutdruck und AMV) gemittelte Werte über vier Messabschnitte (siehe Tabelle 2 und Abbildung 8).

Name	Abschnitt	Dauer	Bedingungen
Ruhe 1	Die gesamte erste Ruhephase	5 min	O2 - Sättigung zwischen 95 - 100 %
			Ruhige und gleichmäßige Werte des RR; AMV u. AF
AMVmax	ca. 1-2 min nach Ruhe 1	3 min	Das AMV des Patienten erreicht ein erstes Maximum;
			O2 - Sättigung unter 90 %
			gemittelt wird über 90 sec vor bis 90 sec nach AMVmax
Ende Hypoxie	Die letzten 3 min der Hypoxie	3 min	Alle Parameter entsprechen auch weiterhin denen der Hypoxie
Ruhe 2	Die letzten 3 min der Erholungsphase	3 min	O2 - Sättigung zwischen 95 - 100 %

Tabelle 2: Erläuterung der genauen Messzeitpunkte, ihrer Dauer und Lage und der jeweilig herrschenden Sauerstoffsättigung zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Ruhe 1 mit einer Dauer von 5 Minuten bei einer SaO_2 (Sauerstoffsättigung) zwischen 95 – 100 %, AMVmax beim ersten Erreichen eines ersten maximalen Atemminutenvolumens (AMV) bei einer SaO_2 von unter 90 % und insgesamt 3 Minuten Dauer. Der Messzeitpunkt Ende Hypoxie bei einer SaO_2 von 80%; Dauer 3 Minuten. Ruhe 2 bei einer SaO_2 von 95 – 100%; Dauer, die letzten 3 Minuten der zweiten Ruhephase.

Die sogenannte Ruhe 1-Phase diente uns zur Erfassung des Ruhe–Ausgangsniveaus von Blutdruck und AMV des jeweiligen Probanden, bzw. Patienten. Anhand des sogenannten AMVmax- Zeitpunktes wollten wir die Ergebnisse, bzw. die Theorie von Hedner untersuchen. Dieser hatte seine Patienten einem 2 – 3 Hypoxie Reiz ausgesetzt, wobei der Versuch bei Erreichen von 75 % Sauerstoffsättigung endete.

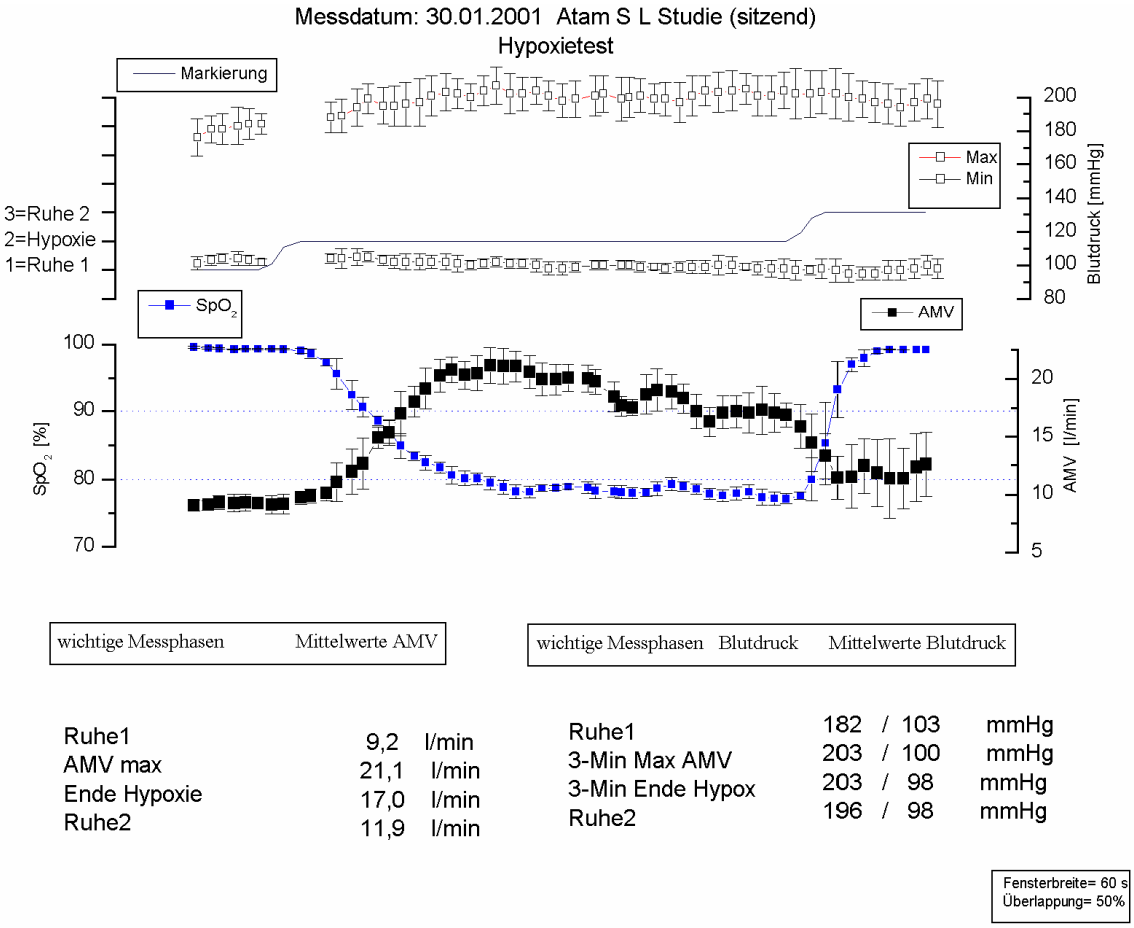

Abbildung 8: Grafische Darstellung des gesamten Versuches. In der obersten Zeile abgebildet der systolische und diastolische Blutdruck in mmHg. In der unteren Zeile dargestellt die pulsoxymetrisch gemessene kapilläre Sauerstoffsättigung (SpO_2) in % und das Atemminutenvolumen (AMV) in l/min.

Der Prozeß der Sättigung dauerte jedoch bei jedem Patienten unterschiedlich lang, da individuelle Werte des Patienten, wie zum Beispiel das Atem–Verhalten, einen Einfluss auf die Steuerbarkeit der Maschine und das Absinken der Sauerstoffsättigung haben. Durch unsere Versuchsanordnung versuchten wir ähnliche Bedingungen zu schaffen, wobei unser Versuch zwei Unterschiede zu Hedners Aufbau aufwies. Während des Zeitpunktes AMVmax hatte bei uns der Patient eine Sauerstoffsättigung zwischen 90 % - 80 %; außerdem setzten wir den Messzeitpunkt auf die erste maximale Atmung des

Patienten, welcher entsprechend von den individuellen Parametern des Patienten abhängig war. Mit Hilfe der „Ende Hypoxie“-Werte wollten wir nachprüfen, ob sich der Patient möglicherweise an den Hypoxie–Reiz gewöhnen kann, oder ob es gar eine stärkere Reaktion des Blutdruckes über die Zeit hinweg gibt. Die Ruhe-2-Phase diente der Überwachung und der Erholung des Patienten, da man diese Werte unmittelbar mit dem Ausgangsniveau vergleichen konnte. Die dabei ermittelten Werte konnten in einer Excel - Tabelle zusammen mit den anderen von uns aufgezeichneten Parametern erfasst und mit Hilfe des Programms SPSS statistisch ausgewertet werden.

3.7 Statistische Auswertung

Zur Beschreibung des Untersuchungskollektives wurden Mittelwert, Standardabweichung und der Standardfehler des Mittelwertes bestimmt. Wenn die standardisierte Schiefe und Kurtosis einer Variablen im Bereich ± 2 lag, wurde von Normalverteilung ausgegangen. Die inferenzstatistisch untersuchten Variablen zeigten keine signifikante Abweichung von der Normalverteilung, deshalb kamen parametrische Verfahren (t-Test und zweifaktorielle Varianzanalyse) zur Anwendung.
Zur Beantwortung unserer ersten und dritten Frage: „Gibt einen Unterschied der Blutdruck- und Atemantwort unter isokapnischer Hypoxie zwischen Gesunden und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA)?“ verglichen wir die Gruppe der Gesunden, d.h. von 12 Personen, mit 24 Patienten der Gruppe mit obstruktiver Schlafapnoe (12 mit und 12 ohne Hypertonie). Da die Gruppen zum Teil sehr unterschiedliche Ruhe-Ausgangswerte haben, sind die Differenzen des gemittelten Blutdruckes zu den jeweiligen Messzeitpunkten miteinander verglichen worden, wobei alle Werte auf den Ruhe-1-Wert bezogen wurden. Das bedeutet, dass von den ursprünglichen Daten von Blutdruck und AMV, die über 60–Sekunden-Fenster mit 50% Überlappung in den jeweils festgelegten Intervallen (siehe 3.6) ermittelt wurden, jeweils die Mittelwerte des Ruhe-1-Mittelwertes abgezogen wurden. Diese Daten wurden in Excel eingegeben und in das Programm SPSS transferiert. Für die erste Fragestellung ist der Unterschied der Blutdruckantwort zwischen den zwei Gruppen mittels t-Test für unabhängige Stichproben auf Signifikanz geprüft worden.
Zur Beantwortung der zweiten Frage, des möglichen Unterschiedes der Blutdruckreaktion zwischen den Positionen sitzen/liegen, wurden die Absolutwerte des Blutdruckes und der Atemantwort aller 48 Personen miteinander verglichen.

Gruppenunterschiede bezüglich Messzeitpunkt und Messbedingung (sitzen/liegen) wurden mittels einer zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung auf den Faktoren Zeitpunkt und Messbedingung auf Signifikanz geprüft.

3.8 Ethikkommission

Die Studie ist als Vorlage zur Begutachtung durch die Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps–Universität Marburg eingereicht und genehmigt worden. Darin festgelegt ist die Anzahl der zu untersuchenden Personen auf 48 aufgeteilt in 4 Gruppen zu je 12 Personen.

- Patienten mit OSA mit Hypertonie
- Patienten mit OSA ohne Hypertonie
- Patienten ohne OSA mit Hypertonie
- Gesunde Probanden

Allen Patienten ist zusätzlich zu der mündlichen Aufklärung über den Versuch, seinen Nutzen und seine Risiken ein Informationsblatt mit den wichtigsten Angaben ausgehändigt worden. Zusätzlich mussten alle Patienten schriftlich ihr Einverständnis zu dem Versuch und zur Benutzung ihrer Daten in anonymisierter Form geben und konnten jederzeit ohne Angaben von Gründen und ohne der Entstehung eines Nachteiles von dem Versuch zurücktreten.

3.9 Gründe für die Entwicklung der Atemantwortmaschine

Unterschiedliche Partialdrücke von O_2 und CO_2 im Blut führen unabhängig voneinander zu individuell unterschiedlichen Atemantworten, die als Veränderungen des Atemzeitvolumens, kurz AMV, gemessen werden können. Um den Einfluss unterschiedlicher Partialdrücke eines eingeatmeten Gasgemisches von O_2 und CO_2, oder auch der Sauerstoffsättigung im Blut auf die Atemantwort messen zu können (9), wurde in der Abteilung Pneumologie in Marburg anhand von Literaturvorgaben eine ″Atemantwortmaschine“, kurz ATAM, entwickelt. Dabei versuchte man sich hauptsächlich an die von Berthon-Jones (4; 5) beschriebene Methode zu halten. Mit diesem Gerät wollte man zur Ergänzung der Atmungsfunktionsdiagnostik in der täglichen klinischen Routine eine Möglichkeit schaffen, eine große Anzahl von Patienten mit möglichst unterschiedlichen Erkrankungen testen zu können. In früheren

Studien ist meist eine Hypoxie oder Hyperkapnie–Atem-Antwort von Gesunden (1; 48), oder von Patienten mit einer obstruktiven Erkrankung gemessen worden. Verschiedene Arbeiten wiesen jedoch darauf hin, dass möglicherweise bestimmte Krankheitsbilder wie Cheyne-stokes-Atmung, Herzinsuffizienz oder Asthma (32; 59), Einfluss auf die Atmungsregulation haben; daher erscheint es wichtig, eine Messung bei Patienten mit einer dieser Krankheiten mit Messungen von Gesunden zu vergleichen, um so Erkenntnisse über die Beeinflussung der Atmungsregulation durch verschiedene Krankheiten zu bekommen. Um also eine einfache und möglichst schnelle Methode zur Messung an der Hand zu haben, die möglichst auch eine gute Reproduzierbarkeit, sprich Reliabilität von Ergebnissen liefert, wurde die Atem-Antwort-Maschine, kurz ATAM, entwickelt. Somit wäre es dann auch durch eine möglichst große Datenbank, bzw. Anzahl von Patienten möglich, in vielen Punkten übereinstimmende Patienten auszuwählen und deren Ergebnisse miteinander zu vergleichen, wobei man durch z.B. enge Alters,- BMI- und RDI Grenzen verschiedene Störfaktoren und Einflußgrößen eliminieren könnte.

4. Ergebnisse

4.1 Auflistung der relevanten Daten von den Gruppen „OSA und Hypertonie“, „OSA ohne Hypertonie“ und „Gesund“.

Zur Beantwortung der ersten Frage, ob einen Unterschied der Blutdruckantwort unter isokapnischer Hypoxie zwischen Gesunden und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) gibt, wurden insgesamt 36 Personen verglichen, deren Daten betreffend BMI (Body Mass Index), AHI (Apnoe-/Hypopnoe-Index), RDI (Respiratory Disturbance Index), Alter und polysomnographischer Kurzbericht in den folgenden Tabellen aufgeführt sind. Die Bezeichnung K.A. bedeutet „Keine Angaben“, da insgesamt drei Patienten mit OSA keine Polysomnographie im Schlaflabor bekommen haben, sondern sie auf Grund einer MESAM-Messung aus der schlafmedizinischen Ambulanz dieser Gruppe zugeteilt wurden.

	Alter	BMI	AHI	RDI
1	37	47,3	K.A,	108
2	67	31	58,4	59
3	54	31,1	42,1	53,7
4	51	38,8	63,9	64,7
5	46	30,7	67,6	67,6
6	57	37,7	K.A.	27
7	64	30,1	K.A.	21
8	53	36,3	82,3	82,5
9	69	36,2	9,8	27,8
10	61	40,1	92,5	92,5
11	55	23,7	37,1	40,2
12	51	30	18	28,8
Mittelwerte	55,4	34,4	52,4	56,1
SD ±	8,6	5,9	26,3	27,1

Tabelle 3: Angaben von Alter, BMI (Body Mass Index), AHI (Apnoe/-Hypopnoe- Index), RDI (Respiratory Disturbance Index) und die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen (SD ±), die Gruppe "OSA mit Hypertonie" betreffend.

	Alter	BMI	AHI	RDI
1	54	27,4	17,1	22
2	64	28,6	41,8	41,8
3	60	25,4	19,2	26,8
4	53	27,2	18,4	40,2
5	48	26,9	42,4	45,5
6	51	25,4	10,2	22
7	52	41,7	71,6	80,4
8	41	28,1	39,4	45,4
9	53	27,4	18,4	20,4
10	38	23,4	24,8	26,4
11	47	40,8	62,3	62,5
12	37	28,6	80,4	80,7
Mittelwerte	49,8	29,2	37,1	42,8
SD ±	7,9	5,5	22,4	20,7

Tabelle 4: Angaben von Alter, BMI (Body Mass Index), AHI (Apnoe/-Hypopnoe- Index), RDI (Respiratory Disturbance Index) und die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen (SD ±), die Gruppe "OSA ohne Hypertonie" betreffend.

Der Bericht der schlafmedizinischen Ambulanz enthielt lediglich die Angabe des RDI, machte aber keine Angaben über den AHI oder die nächtliche mittlere Sauerstoffsättigung (SaO_2). In diesen Berichten wurde eine weitergehende Polysomnographie im Schlaflabor empfohlen, die jedoch von den drei Patienten nicht wahrgenommen wurde.

	Alter	BMI
1	26	24,2
2	42	27,8
3	59	30,2
4	43	29,7
5	43	25,7
6	44	23,5
7	30	26,2
8	26	28,6
9	40	23
10	24	28,4
11	34	23,3
12	55	26,7
Mittelwerte	38,8	26,4
SD ±	10,7	2,4

Tabelle 5: Angaben von Alter BMI (Body Mass Index) und die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen (SD ±), die Gruppe „Gesund“ betreffend.

Bei den Patienten und Probanden wurde für den Versuch kein Medikamenten „wash-out“ durchgeführt, so dass alle Medikamente von ihnen, so wie sie es gewohnt waren, weiterhin eingenommen wurden. Die relevantesten Medikamente, den Blutdruck betreffend, sind in der folgenden Tabelle angegeben. Dabei war für die Gruppe „Gesund“ ein Kriterium, dass sie keine dieser Medikamente einnahmen. Lediglich in der Gruppe „OSA und Hypertonie“ nahmen 9 Patienten Blutdruckmedikamente ein.

Gruppe	Ohne Med.	ß-Blocker	Ca-Ant.	Nitrate	ACE-Hemmer	Diuretika	AT 2-Rezeptorant.
Gesund 12	12	0	0	0	0	0	0
OSA und Hypertonie 12	3	0	2	0	6	1	3
OSA ohne Hypertonie 12	12	0	0	0	0	0	0

Tabelle 6: Medikamenteneinnahme der Patienten und Probanden während der Versuchstage. Dabei war für die Gruppe „Gesund“ ein Kriterium, dass sie keine dieser Medikamente einnahmen. Lediglich in der Gruppe „OSA und Hypertonie“ nahmen 9 Patienten Blutdruckmedikamente ein.

Die Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe begaben sich in der ersten Nacht im Schlaflabor zu einer polysomnographischen Messung, wobei sie zu diesem Zeitpunkt noch nicht mittels CPAP–Gerät (continuous positive airway pressure) behandelt wurden. In der ersten Spalte von Tabelle 7 und 8 angegeben die mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung (SaO_2) in %. In Zeile 2 bzw. 3 angegeben der prozentuale Anteil der „time in bed“ (TIB) unter 80 % SaO_2, bzw. unter 70 % SaO_2. K.A. bedeutet in diesem Zusammenhang „Keine Angaben“, da bei drei Patienten nur eine Messung mittels eines Mesam-Gerätes (ambulante Messung) durchgeführt wurde und in dem darauf folgenden Arztbrief nur der RDI angegeben war. Diese drei Patienten, denen eine polysomnographische Messung im Schlaflabor aufgrund ihres Befundes empfohlen wurde, nahmen diesen Termin jedoch nicht war, so dass darüber keine Daten vorliegen.

	Polysomnographischer Kurzbericht der Gruppe "OSA+Hypertonie"		
1	Mittelwert 81% SaO_2	K.A.	K.A.
2	Mittelwert 93% SaO_2	3%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
3	Mittelwert 92% SaO_2	3%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
4	Mittelwert 85% SaO_2	29%TIB<80%SaO_2	7%TIB<70SaO_2
5	Mittelwert 87% SaO_2	18%TIB<80%SaO_2	5%TIB<70SaO_2
6	K.A	K.A.	K.A.
7	K.A.	K.A.	K.A.
8	Mittelwert 82% SaO_2	43%TIB<80%SaO_2	15%TIB<70SaO_2
9	Mittelwert 92% SaO_2	0%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
10	Mittelwert 91% SaO_2	4%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
11	Mittelwert 92% SaO_2	0%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
12	Mittelwert 93% SaO_2	1%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2

Tabelle 7: Zusammenstellung der polysomnographischen Kurzberichte der Gruppe „OSA und Hypertonie“. K.A. bedeutet, dass von diesen 3 Patienten keine Werte einer polysomnographischen Messung vorlagen, da die Termine dafür nicht wahrgenommen wurden. In der ersten Spalte angegeben die mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung (SaO_2) in %. In der zweiten und dritten Zeile angegeben der prozentuale Anteil der TIB (time in bed) unter 80 % SaO_2, bzw. 70 % SaO_2.

	Polysomnographischer Kurzbericht der Gruppe "OSA ohne Hypertonie"		
1	Mittelwert 96% SaO_2	0%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
2	Mittelwert 93% SaO_2	0%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
3	Mittelwert 95% SaO_2	0%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
4	Mittelwert 96% SaO_2	0%TIB<80%SaO_2	7%TIB<70SaO_2
5	Mittelwert 90% SaO_2	1%TIB<80%SaO_2	5%TIB<70SaO_2
6	Mittelwert 96% SaO_2	2%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
7	Mittelwert 79% SaO_2	47%TIB<80%SaO_2	19%TIB<70SaO_2
8	Mittelwert 94% SaO_2	0%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
9	Mittelwert 94% SaO_2	1%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
10	Mittelwert 96% SaO_2	0%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2
11	Mittelwert 89% SaO_2	13%TIB<80%SaO_2	3%TIB<70SaO_2
12	Mittelwert 89% SaO_2	8%TIB<80%SaO_2	0%TIB<70SaO_2

Tabelle 8: Zusammenstellung der polysomnographischen Kurzberichte der Gruppe „OSA ohne Hypertonie“. In der ersten Spalte angegeben die mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung (SaO_2) in %. In der zweiten und dritten Zeile angegeben der prozentuale Anteil der TIB (time in bed) unter 80 % SaO_2, bzw. 70 % SaO_2.

4.2 Vergleich der Blutdruckantwort zwischen Gesunden und Patienten mit OSA (sitzend)

Mit Hilfe der Atemantwortmaschine wurden insgesamt 36 Personen gemessen, von denen 12 Personen der Gruppe "Gesund" und 24 Personen der Gruppe mit OSA zugehörig waren. Die einzelnen Angaben zu Alter, BMI (Body Mass Index), AHI (Apnoe/-Hypopnoe-Index), RDI (Resiratory Disturbance Index), Medikamenteneinnahme und die Angaben der Mittelwerte der nächtlichen Polysomnographie siehe Kapitel 4.1.

Verglichen wurden bei den beiden Gruppen "Gesund" und "Patienten mit OSA und/oder Hypertonie" die Mittelwerte des systolischen und diastolischen Blutdruckes der verschiedenen Messzeitpunkte.

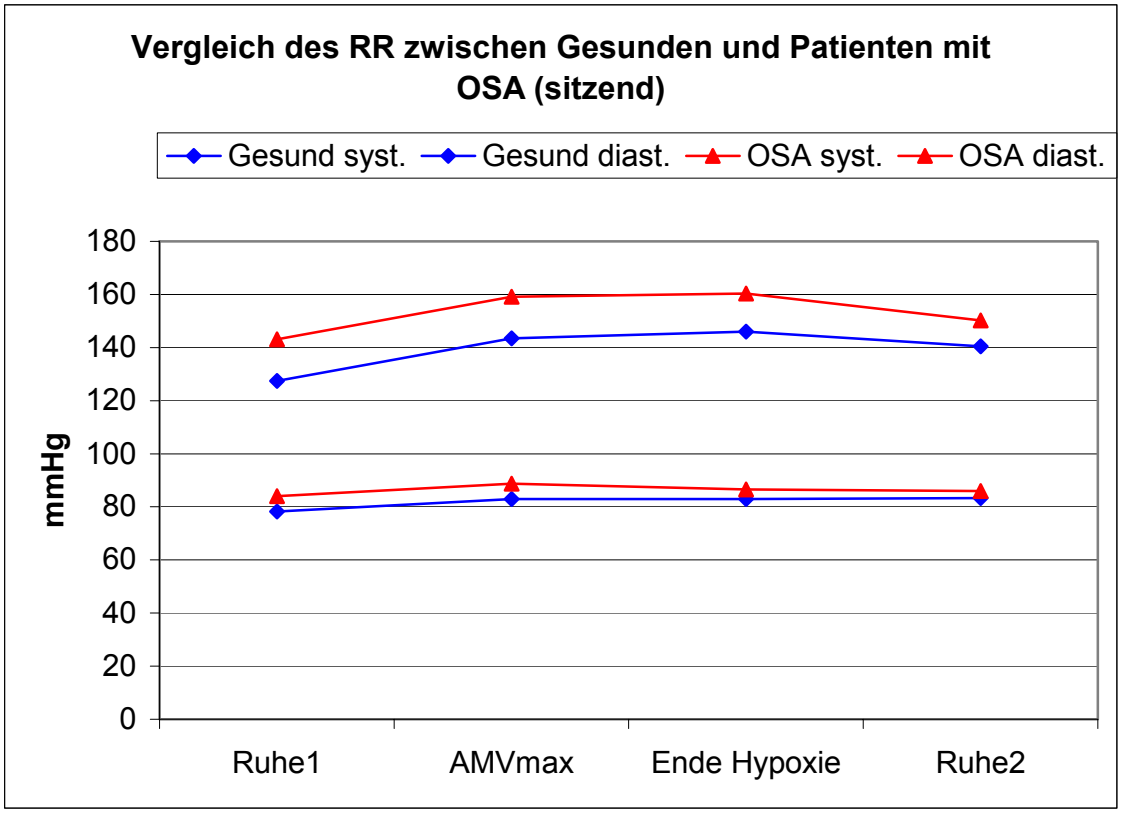

Abbildung 9: Vergleich des Blutdruckes zwischen 12 Patienten der Gruppe „Gesund“ und 24 Patienten der Gruppen mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und/oder Hypertonie. Dargestellt die Absolutwerte in mmHg.

Bei der Gruppe der Patienten mit OSA stieg der Blutdruck im Mittel von 143,1/84 mmHg auf 159,1/88,7 mmHg und erreichte gegen Ende der protrahierten Hypoxie 160,3/86,6 mmHg, um dann während der Ruhephase wieder auf 150,2/86 mmHg zu fallen. Die Gruppe der Gesunden begann den Versuch mit einem mittleren Blutdruck von 127,4/78,3 mmHg, erreichte am Anfang der Hypoxie einen Wert von 143,5/83 mmHg, der sich gegen Ende der protrahierten Hypoxie auf 146,3/83,7 veränderte und während der Ruhephase 2 auf 140,4/83,8 mmHg abfiel. Um den unterschiedlichen Blutdruck-Ausgangsbedingungen der beiden Gruppen Rechnung zu tragen, wurden wie unter 3.6 beschrieben die Differenzen des Blutdruckes bezogen auf den Ruhe-1-Ausgangswert zwischen den Messphasen und nicht die Absolutwerte beider Gruppen miteinander verglichen (Tabelle 9).

	Gesund systolisch	Gesund diastolisch	Differenz zu Ruhe1	OSA systolisch	OSA diastolisch	Differenz zu Ruhe1
Ruhe1	127,4±15,6	78,3±11,1		143,1±20,9	84,0±13,3	
AMVmax	143,5±18,7	83,0±10,9	16,1/4,7	159,1±20,5	88,7±13,1	16,0/4,7
Ende Hypoxie	146,3±15,9	83,7±11,7	18,9/5,4	160,3±34,8	86,6±12,8	17,2/2,6
Ruhe2	140,4±14,6	83,8±11,0	13,0/5,5	150,2±18,8	86,0±11,5	7,1/2,0

Tabelle 9: Angegeben die absoluten Blutdruckwerte der Gruppen „Gesund“ und „OSA (obstruktive Schlafapnoe) und/oder Hypertonie“ zu den festgelegten vier Messzeitpunkten. Mit aufgeführt die Differenz der Blutdruckwerte bezogen auf den Ruhe 1 Blutdruck-Ausgangswert.

Diese absoluten Differenzen beider Gruppen wiesen zueinander einen maximalen Unterschied während den Messphasen AMVmax und Ende Hypoxie von 1,7 mmHg systolisch und 2,8 mmHg diastolisch und zu der Messphase Ruhe 2 von 5,9 mmHg systolisch und 3,4 mmHg diastolisch auf. Zieht man dabei auch noch die Standardabweichungen des Blutdruckes während des Versuches (Abbildung 10+11) in Betracht, so ist klar erkennbar, dass die Unterschiede der Blutdruckreaktion während des Versuches zwischen den Gruppen "OSA" und "Gesund" kleiner als die Standardabweichung des Blutdruckes sind.

Über die gesamte Versuchszeit hinweg konnte bei Signifikanzwerten zwischen 0,388 – 0,95, bzw. 0,145 für die Ruhe 2 – Phase, kein signifikanter Unterschied den Blutdruck betreffend festgestellt werden ($p > 0,05$).

Zusammenfassend gab es keinen signifikanten Unterschied der Blutdruckantwort zwischen Gesunden und Patienten mit OSA in sitzender Position.

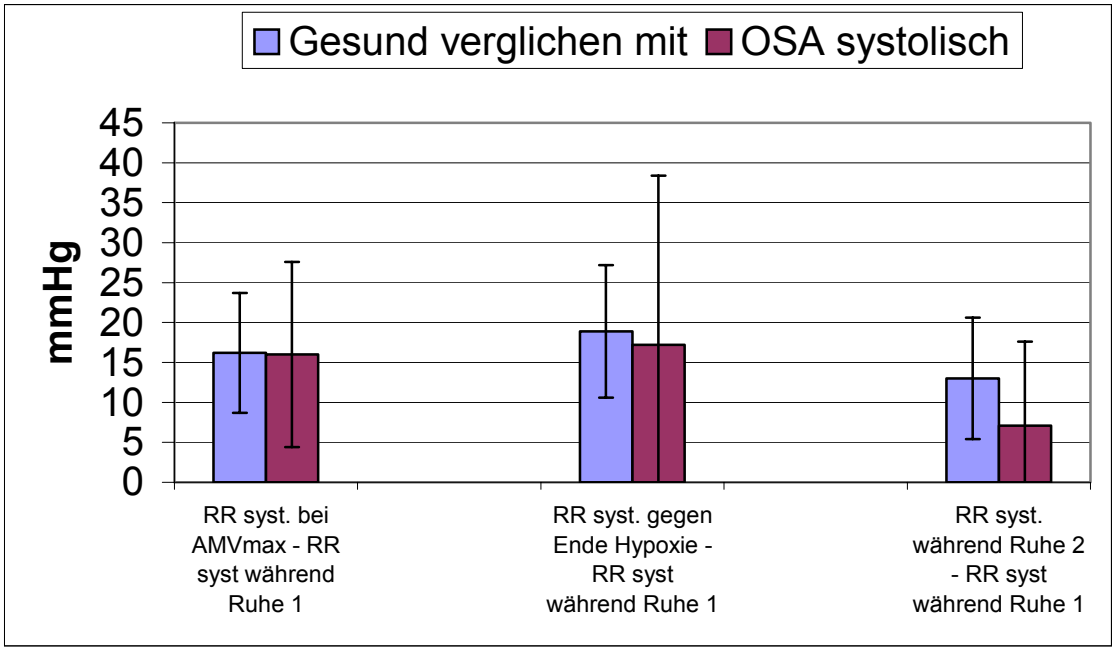

Abbildung 10: Blutdruckdifferenzen systolisch der Gruppe „Gesund“ und der Gruppen „obstruktive Schlafapnoe und/oder Hypertonie“ in mmHg angegeben, immer auf den Ruhe-1-Ausgangswert bezogen. Außerdem dargestellt die gefundene Standardabweichung in mmHg, die immer größer als die dargestellte Differenz ist.

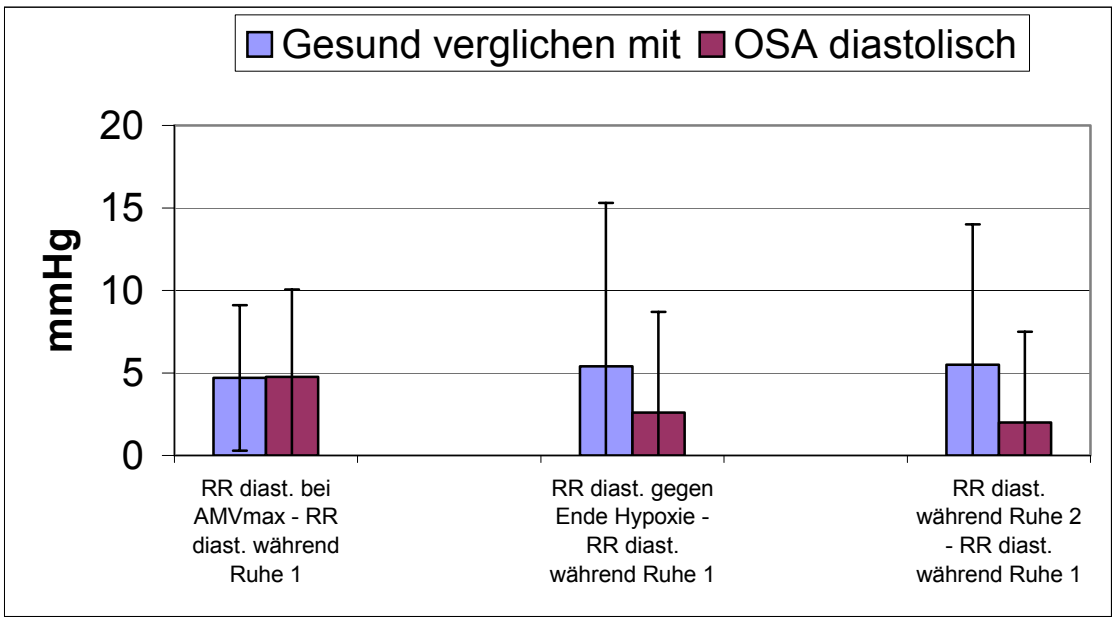

Abbildung 11: Blutdruckdifferenzen diastolisch der Gruppe „Gesund“ und der Gruppen „obstruktive Schlafapnoe und/oder Hypertonie“ in mmHg angegeben, immer auf den Ruhe 1 Ausgangswert bezogen. Außerdem dargestellt die gefundene Standardabweichung in mmHg, die immer größer als die dargestellte Differenz ist.

4.3 Vergleich der Blutdruckantwort unter Hypoxie zwischen den beiden Körperpositionen (liegen/sitzen) bei allen 48 Patienten

Mit Hilfe der Atemantwortmaschine wurden insgesamt 48 Personen an jeweils zwei Tagen in unterschiedlichen Positionen (liegen/sitzen) gemessen. Diese 48 Personen teilten sich in jeweils 4 Gruppen zu 12 Personen auf. Zur Alters, -BMI (Body Mass Index), -AHI (Apnoe/-Hypopnoe-Index)- und RDI (Respiratory Disturbance Index)-Verteilung der Gruppe „OSA ohne Hypertonie“, „Osa mit Hypertonie“ und „Gesund“ und deren Medikamente während der Versuchstage, siehe Kapitel 4.1. Hinzu kam noch die Gruppe Gesund (ohne OSA) aber mit bekannter Hypertonie (Tabelle 10).

	Alter	BMI	RDI	AHI
1	61	24,5	K.A.	K.A.
2	63	24,9	K.A.	K.A.
3	73	25,6	K.A.	K.A.
4	36	38,5	K.A.	K.A.
5	68	29,4	K.A.	K.A.
6	29	26,8	5	K.A.
7	38	28,7	1	K.A.
8	41	41,8	4	K.A.
9	54	30	5	K.A.
10	61	35,1	5	K.A.
11	36	29,4	K.A.	K.A.
12	58	26,1	K.A.	K.A.
Mittelwerte	51,5	30,1		
SD ±	14,1	5,3		

Tabelle 10: Angaben von Alter, BMI (Body Mass Index), AHI (Apnoe/-Hypopnoe-Index), RDI (Respiratory Disturbance Index) und die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD ±), die Gruppe „Gesund und Hypertonie“ betreffend. K.A. bedeutet keine Angaben, da bei diesen Patienten keine Polysomnographie im Schlaflabor durchgeführt worden ist und somit keine Daten über den RDI oder AHI vorlagen. Lediglich bei 5 Patienten lag ein Arztbrief aus der Schlafmedizinischen Ambulanz vor, in dem der RDI angegeben war.

Gruppe	Ohne Med.	ß-Blocker	Ca-Ant.	Nitrate	ACE-Hemmer	Diuretika	AT 2-Rezeptorant.
Gesund und Hypertonie	4	4	1	1	3	2	2

Tabelle 11: Medikamenteneinnahme der 12 Patienten der Gruppe „ Gesund und Hypertonie“ während der beiden Versuchstage.

Hierbei sind die Absolutwerte der Atmung und des Blutdruckes miteinander zu den vier festgelegten Zeitpunkten Ruhe1, AMVmax, Ende-Hypoxie und Ruhe2 miteinander verglichen worden (siehe 3.6/Abbildung 7+8). Aus den folgenden Grafiken und Tabelle

12 geht hervor, dass es zur Phase Ruhe-1 nur eine geringe Differenz des Blutdruckes systolisch von 3,0 mmHg und diastolisch von 1,2 mmHg zwischen beiden Körperpositionen gab.

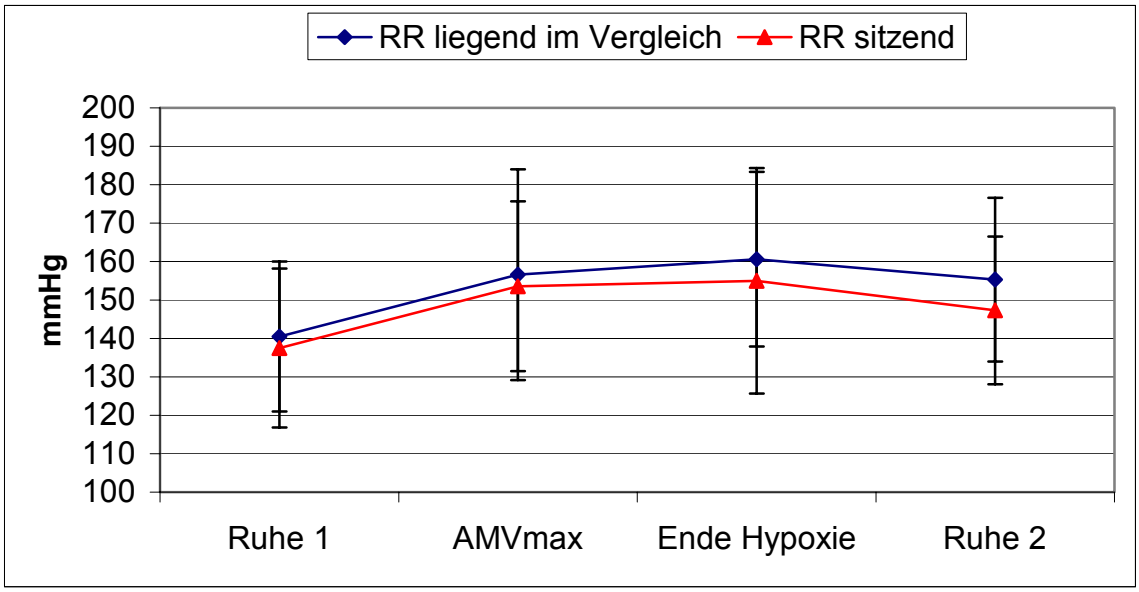

Abbildung12: Grafischer Vergleich des systolischen Blutdruckes, angegeben in mmHg, zwischen den beiden Messpositionen sitzen/liegen bei allen 48 gemessenen Personen. Deutlich sichtbar die fast identischen Blutdruckanstiege zwischen den Phasen Ruhe1 und AMVmax . Gegen Ende der Hypoxie und während der Ruhe 2 Phase weichen die beiden systolischen Werte etwas weiter voneinander ab, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist (p<0,05).

Dieser Abstand blieb mit 3,0 mmHg syst./1,4 mmHg diastolisch unter akuter Hypoxie annähernd gleich, vergrößerte sich jedoch gegen Ende der Hypoxie auf 5,5 mmHg syst. und 1,8 mmHg diastolisch. Unter der Ruhe-2-Phase vergrößerte sich dieser Abstand auf 8,2 mmHg syst. und 1,2 mmHg diastolisch. Die Unterschiede der Blutdruck-Absolutwerte zwischen beiden Körperpositionen sind jedoch unter Berücksichtigung der in Tabelle 13 aufgeführten jeweiligen Standardabweichungen nicht signifikant (p>0,05).

Somit konnte im Blutdruckverhalten der 48 gemessenen Personen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Körperpositionen liegen/sitzen festgestellt werden.

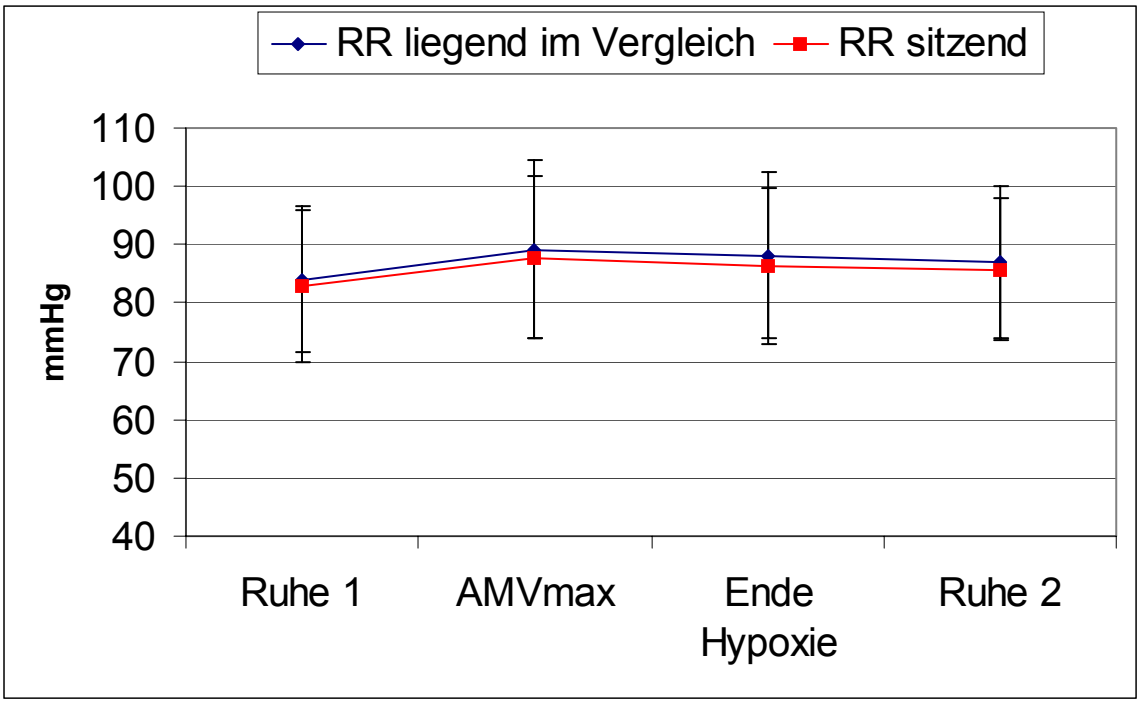

Abbildung13: Grafischer Vergleich des diastolischen Blutdruckes, angegeben in mmHg, zwischen den beiden Messpositionen sitzen/liegen bei allen 48 gemessenen Personen. Deutlich sichtbar der geringe Unterschied der diastolischen Werte beider Messpositionen voneinander.

Messabschnitte	Mittelwert in mmHg	Standardabweichung in mmHg	N
RR Ruhe 1 liegend	140,5/84,0	19,5/12,6	48
RR bei AMV-Maximum liegend	156,6/89,2	27,4/15,2	48
RR Ende Hypoxie liegend	160,6/88,2	22,7/14,4	48
RR Ruhe 2 liegend	155,3/87,0	21,3/13,1	48
RR Ruhe 1 sitzend	137,5/82,8	20,7/13,0	48
RR bei AMV-Maximum sitzend	153,6/87,8	22,1/13,9	48
RR Ende Hypoxie sitzend	155,1/86,4	29,3/13,4	48
RR Ruhe 2 sitzend	147,1/85,8	19,2/12,1	48

Tabelle12: Tabellarischer Vergleich des systolischen und diastolischen Blutdruckes, angegeben in mmHg, zwischen den Messpositionen sitzen/liegen bei allen 48 gemessenen Personen. Mit angegeben die Standardabweichung in mmHg.

4.4 Vergleich des Atemminutenverhaltens zwischen den Körperpositionen liegen/sitzen

Hierzu wurden wie unter 4.3 beschrieben dieselben 48 Patienten und deren Absolutwerte des Atemminutenvolumens in l/min zu den vier unterschiedlichen Messphasen Ruhe 1, AMVmax, Ende Hypoxie und Ruhe 2 miteinander verglichen.
Über die gesamte Messphase hinweg ergab sich dabei ein Unterschied des Atemminutenvolumens zwischen den Körperpositionen (sitzend/liegend) zwischen 0,5 l/min – 0,8 l/min bei einer Standardabweichung von 1,6 l/min – 7,2 l/min. Unter Berücksichtigung der in Tabelle 13 aufgeführten Standardabweichungen zu den einzelnen Messzeitpunkten und einem Signifikanzwert von 1,0 zu allen vier Messzeitpunkten wird deutlich, dass die gefundenen geringen Unterschiede zwischen beiden Messpositionen alle nicht signifikant sind ($p>0,05$).

Messabschnitte	Mittelwert	Standardabweichung	N
AMV Ruhe 1 liegend	9,3	2,3	48
AMV bei AMV-Maximum sitzend	18,5	7,2	48
AMV Ende Hypoxie liegend	15,9	6,6	48
AMV Ruhe 2 liegend	10,1	4,5	48
AMV Ruhe 1 sitzend	9,8	1,6	48
AMV bei AMV-Maximum sitzend	19,3	6,4	48
AMV Ende Hypoxie sitzend	15,3	5,3	48
AMV Ruhe 2 sitzend	10,1	3,5	48

Tabelle13: Tabellarischer Vergleich des Atemminutenvolumens (AMV), angegeben in l/min, mit Standardabweichung zwischen den beiden Messpositionen sitzen/liegen bei allen 48 gemessenen Personen.

Somit konnte kein signifikanter Unterschied des Atemminutenvolumens (AMV) zwischen den beiden Messpositionen liegen/sitzen bei den 48 gemessenen Personen aus den Gruppen „OSA und Hypertonie“, OSA ohne Hypertonie“, „Gesund mit Hypertonie“ und „Gesund“ (ohne Hypertonie) über die gesamte Messphase hinweg gefunden werden.

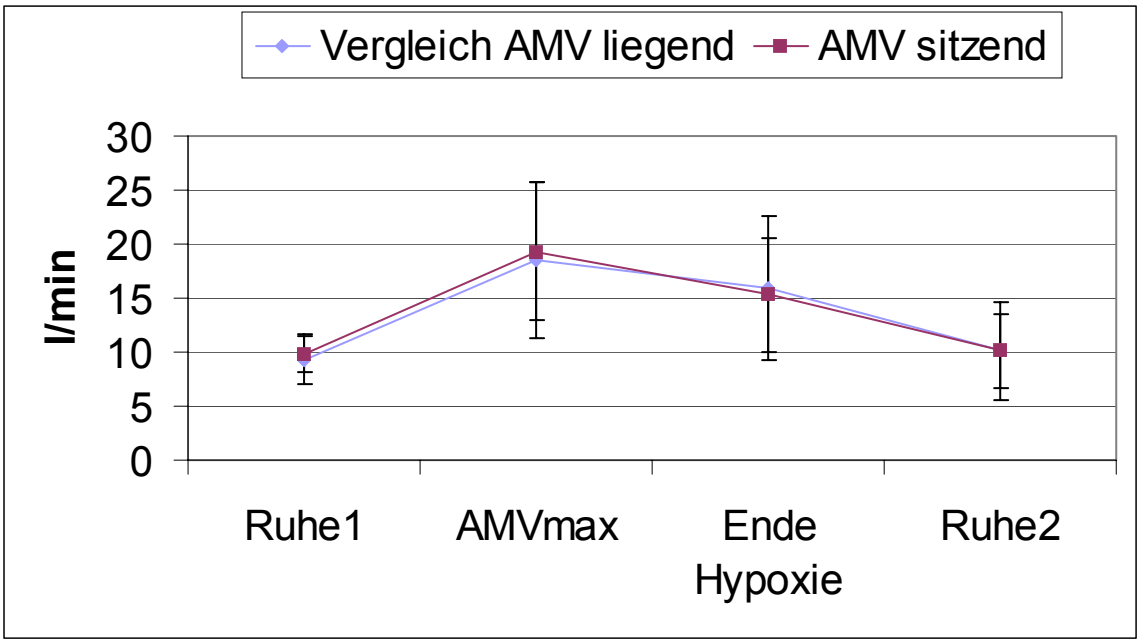

Abbildung 14: Vergleich des Atemminutenvolumens (AMV) bei allen 48 gemessenen Personen zwischen den Messpositionen sitzen/liegen über die gesamte Versuchszeit hinweg, dargestellt in l/min. Mit dargestellt die Standardabweichung zu den einzelnen Messzeitpunkten, angegeben in l/min.

4.5 Vergleich der Atem–Antwort zwischen Gesunden und Patienten mit OSA

Unter 4.2 ist schon gezeigt worden, dass es keinen signifikanten Unterschied im Blutdruckverhalten unter protrahierter Hypoxie zwischen Gesunden und Patienten mit OSA gibt. Es zeigte sich weiter, dass jeder noch so große Unterschied des Blutdruckes immer kleiner als die Standardabweichung war und es bei Signifikanzwerten zwischen 0,388 – 0,95, bzw. 0,145 für den diastolischen Ruhe-2-Wert (vergleiche auch 4.2), es keinen signifikanten Unterschied der Blutdruckreaktion gab. Bei einem Vergleich der Atemantwort derselben 36 Personen fanden sich die in Tabelle 14 aufgeführten Differenzen des Atemminutenvolumens beider Gruppen Gesund und Patienten mit OSA immer bezogen auf ihren Ruhe-1-Ausgangswert.

Gesund		Differenz zu Ruhe1	OSA	Differenz zu Ruhe1
9,4 l/min	Ruhe1		9,8 l/min	
19,5 l/min	AMVmax	10,1 l/min	18,8 l/min	9,0 l/min
14,6 //min	Ende Hypoxie	5,2 l/min	15,6 l/min	5,8 l/min
9,5 l/min	Ruhe2	0,1 l/min	10,5 l/min	0,7 l/min

Tabelle 14: Tabellarischer Vergleich des Atemminutenvolumens (AMV) angegeben in l/min zwischen den Gruppen „Gesund“ und „OSA und/oder Hypertonie“ in sitzender Position. Mit angegeben die Differenzen des AMV, jedesmal bezogen auf die Ruhe-1-Ausgangswerte.

Unter Zuhilfenahme dieser Tabelle und der folgenden Abbildung 14 läßt sich erkennen, dass es keinen signifikanten Unterschied der Atemantwortantwort zwischen Gesunden und Patienten mit OSA unter protrahierter Hypoxie in sitzender Körperposition gibt. Die einzelnen Signifikanzwerte liegen zwischen 0,603 und 0,792 ($p>0,05$) über die gesamte Versuchszeit hinweg. Dieses Ergebnis tritt noch einmal klar hervor, wenn man die Standardabweichungen des AMV, die zwischen 1,1 l/min und 7,1 l/min liegen betrachtet, die deutlich größer sind als der gefundene Unterschied der AMV-Reaktion beider Gruppen zueinander.

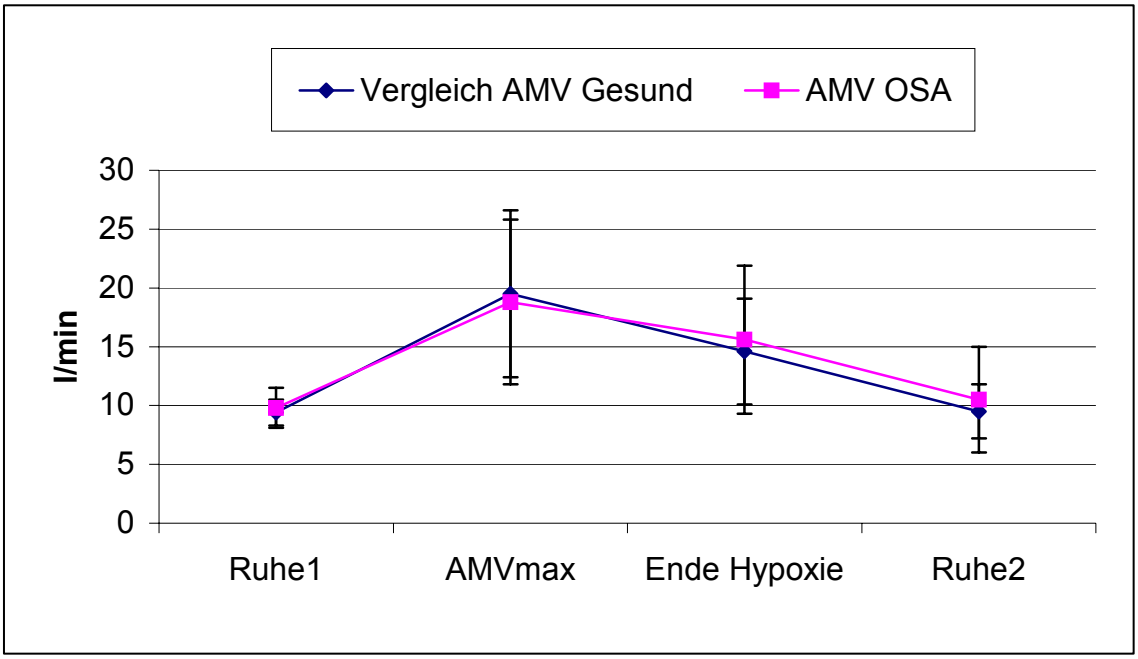

Abbildung 15: Vergleich des Atemminutenvolumens (AMV), angegeben in l/min, zwischen den Gruppen „Gesund“ und „OSA und/oder Hypertonie“ in sitzender Position. Mit dargestellt die Standardabweichung in l/min.

Somit konnte kein signifikanter Unterschied des Atemminutenvolumens (AMV) zwischen Gesunden und Patienten mit OSA unter protrahierter Hypoxie gefunden werden.

4.6 Zusammenfassung aller Versuchsergebnisse

Der Einfluß von akuter und protrahierter isokapnischer Hypoxie ist bei insgesamt 48 gemessenen Patienten bzw. Probanden in den Körperpositionen liegend/sitzend während des Versuches, das Blutdruck- und Atemverhalten betreffend, gemessen und miteinander verglichen worden.
Über die gesamte Messphase mit ihren Messabschnitten Ruhe1, AMVmax, Ende Hypoxie und Ruhe 2 ergab sich im Vergleich zwischen 12 Gesunden Personen und 24 gemessenen Patienten mit OSA und/oder Hypertonie kein signifikanter Unterschied, sowohl im Blutdruck, wie auch im Atemminutenvolumen.
Dabei sind nicht die Absolutwerte miteinander verglichen worden, da diese in Bezug auf ihre absoluten Ruhe Ausgangsbedingungen sich zwischen Gesunden und Hypertonikern stark voneinander abheben, sondern deren Differenz-Werte zueinander (Erläuterung siehe 3.7). Dabei ergab sich bei allen Gruppen eine Zunahme der Blutdruck-und AMV-Werte unter akuter Hypoxie, die auch unter protrahierter Hypoxie noch anhielt, jedoch mit einem maximalen Unterschied während den Messphasen AMVmax und Ende Hypoxie von 1,7 mmHg systolisch und 2,8 mmHg diastolisch und zu der Messphase Ruhe 2 von 5,9 mmHg systolisch und 3,4 mmHg diastolisch und 0,6 l/min, keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen aufwies.
Um die Vergleichbarkeit von Studien zu beurteilen, in denen der Versuchsaufbau vorsieht, dass der Patient entweder in liegender oder sitzender Position den Blutdruck und AMV betreffend unter Hypoxie-Bedingungen untersucht wird, sind 48 Patienten, die sich zu jeweils 12 Personen in die Untergruppen "Gesund", "Gesund aber mit Hypertonie", "OSA" und "OSA und Hypertonie" einteilen ließen, miteinander verglichen worden. Hierbei wurden die Absolutwerte zwischen beiden Messpositionen miteinander verglichen. Dabei stellte sich heraus, dass bei Differenzwerten von 3,0 mmHg systolisch/1,4 mmHg diastolisch unter akuter Hypoxie, bzw. 5,5 mmHg systolisch/1,8 mmHg diastolisch unter protrahierter isokapnischer Hypoxie, bei gleichzeitig bestehendem maximalem Unterschied im Atemminutenvolumen von 0,5 l/min - 0,8 l/min, es keinen signifikanten Unterschied der Blutdruck- und AMV - Werte

zwischen beiden Körper- Positionen gibt.

Zusammengefasst zeigen unsere Ergebnisse, dass es unter isokapnischer Hypoxie weder einen signifikanten Unterschied der Blutdruckantwort, sowohl systolisch als auch diastolisch, als auch des AMV zwischen Gesunden und Patienten mit OSA gibt. Außerdem hat bei dieser Versuchsanordnung die unterschiedliche Körperposition (sitzend/liegend) des Patienten während des Versuches keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Positionen erbracht.

5.0 Diskussion

5.1 Methode

Über obstruktive Schlafapnoe, das Blutdruckverhalten unter Hypoxie bei Gesunden oder erkrankten Personen und auch über die jeweiligen Veränderungen der Kreislaufparameter unter Hypoxie gibt es eine Reihe von Arbeiten, die zum Teil zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Eins der größten Probleme stellt die Vergleichbarkeit der einzelnen Arbeiten dar, da die Versuche betreffend der Dauer und Intensität der Hypoxie sehr unterschiedlich aufgebaut sind und sich auch das Studiendesign teilweise erheblich voneinander unterscheidet. Ein wichtiges Anliegen unserer Arbeitsgruppe ist daher die Schaffung einer möglichst umfangreichen Datenbank, in der alle Personen mit immer einem identischem Versuchsaufbau und-ablauf enthalten sind und somit versucht werden kann, eine Homogenität herzustellen und den Einfluß von Extremwerten zu minimieren. Dabei treten folgende Probleme auf: Viele Studiendesigns enthalten für jeweils einen Patienten genau eine Messung. Das heißt, der Patient wird zwar ausführlich über den Versuch und seinen Ablauf aufgeklärt, bekommt jedoch keine vorherige Möglichkeit, sich an die fremde Umgebung oder unbekannte Personen und Geräusche zu gewöhnen. Dieser Problematik hat unsere Arbeitsgruppe unter anderem dadurch versucht entgegenzuwirken, indem wir 24 Patienten zuerst im Liegen und 24 Patienten das erste mal im Sitzen gemessen haben, so dass sich ein möglicher Reihenfolgeeffekt ausgleichen sollte (siehe Tabelle 15).

Körperposition während des ersten Versuchstages	Gesunde Probanden	Patienten ohne OSA mit Hypertonie	Patienten mit OSA mit Hypertonie	Patienten mit OSA ohne Hypertonie
Liegende Position	9	6	4	5
Sitzende Position	3	6	8	7

Tabelle 15: Auflistung der Körperpositionen innerhalb der einzelnen Gruppen während des ersten Versuchstages.

Allerdings konnte dies auf Grund der erst viel späteren Auswertung und Zuteilung des jeweiligen Patienten zu den einzelnen Gruppen in denselben nicht aufrecht erhalten werden. So können wir zwar einen Reihenfolgeeffekt innerhalb der 48 gemessenen

Probanden/Patienten nahezu ausschließen, jedoch nicht in den einzelnen Untergruppen.
Ein weiteres Problem ergab sich bei unserem Versuch - und gleichfalls bei den anderen mir bekannten Arbeiten - hinsichtlich der Reproduzierbarkeit gleicher Bedingungen zwischen den einzelnen Probanden/Patienten bei akuter Hypoxie. Die in Marburg entwickelte Atem-Antwort-Maschine ist in der Lage, bei einem Probanden innerhalb von 1-3 min auf eine Sauerstoffsättigung im Blut von 80 % herunterzuregulieren. Wenn man jedoch eine Aussage über die Blutdruckreaktion unter akuter Hypoxie machen will, so muß man berücksichtigen, dass die Maschine je nach Atemminutenvolumen und Atemfrequenz des Probanden unterschiedlich lange benötigt, bis die 80 % Sauerstoffsättigung erreicht sind. Das heißt, daß man sehr gut vergleichbare Werte bei einer Hypoxiedauer von 5 – 10 Minuten bekommt, jedoch ein Proband eine SaO_2 von 80 % nach 1,5 min, ein anderer erst nach 3 min erreicht. So ist es z.B. nicht genau möglich bei Hedners Studie zu sagen, wann seine 7 Personen der Kontrollgruppe die SaO_2 von 75 % erreicht hatten und annähernd keine Reaktion des Blutdruckes aufwiesen.
Hinsichtlich der Einhaltung isokapnischer Hypoxie-Bedingungen und der Reproduzierbarkeit von Messergebnissen bei ein und demselben Patienten mit Hilfe der Atem-Antwort-Maschine sei auf die Arbeit von V. Schmidt "Normwerte der hypoxischen und hyperkapnischen Atemantwort" verwiesen, in der er genau dies untersucht hat und z.B. bei 84 gemessenen Probanden eine mittlere Streubreite des $PetCO_2$, der ja als Zielwert der Atem-Antwort-Maschine zur Herstellung isokapnischer Bedingungen dient, von 0,75 mmHg (Std. Abw. = 0,26) ermittelte, was ein hervorragendes Ergebnis darstellt. Weiterhin belegte er mit einem wiederholten Hypoxie-Test (Re-Test) bei 11 Personen unter ein und denselben Bedingungen mit einer signifikanten Korrelation von 0,931 ($p<0,01$) eine sehr gute Wiederholungs-zuverlässigkeit. Zusammen mit dem oben genannten heißt dies, dass es für den jeweils einzelnen Patienten eine sehr gut reproduzierbare Messung gibt, vorausgesetzt man minimert alle von außen kommenden Fehlerquellen. Unterschiedliche Methodik kann jedoch z.B. durch die Dauer bis zum Erreichen einer 80 % Sauerstoffsättigung, durchaus unterschiedliche Resultate liefern..
Den Blutdruck betreffend entschieden wir uns für eine kontinuierliche Messung während des Versuches, wobei danach bei der Berechnung und Auswertung der Daten Zeitfenster mit einer Dauer von 3 Minuten gewählt wurden (siehe Tabelle 2) über deren Zeit die einzelnen Werte zu einem Gesamt-Wert gemittelt wurden. Die Überlegung

dahinter war die Absicht einen möglichst minimalen Einfluß einzelner potentiell verfälschender zu hoch oder zu niedrig gemessener Werte des Patienten z.B. durch eine Armbewegung oder Ähnliches während des Versuches zu erreichen mit dem gleichzeitig einhergehenden Nachteil, das dadurch absolute Spitzen- oder Minimal-Werte während der Messung durch die weiteren Daten innerhalb des Zeitfensters angeglichen werden. Insgesamt überwogen aber für uns die Vorteile einer sehr genauen Messung über eine lange Zeit hinweg, was uns unabhängiger und weniger anfällig für Einzelwerte und deren mögliche Fehlerquellen machte.

Ein weiterer Punkt, der berücksichtigt werden mußte, war die Beeinflussung der Daten durch den sogenannten menschlichen Faktor. Bei unserem Versuch interessierte uns, wie genau der Blutdruck bei den einzelnen Probanden/Patienten ist, wenn die SaO_2 unter 90 % liegt und das Atemminutenvolumen (AMV) das erste Mal sein Maximum erreicht, also das erste Mal eine maximale Anstrengung für den Untersuchten vorliegt. Bei der Auswertung der Versuche ergab sich dann die Problematik genau zu bestimmen, wann das AMV zum ersten Mal wirklich sein Maximum erreicht und was möglicherweise nur ein Messfehler des Gerätes war. Auch dabei erwies sich die Einteilung in Messzeitpunkte von 3 Minuten Dauer von Vorteil, weil man sich so ziemlich sicher sein konnte den richtigen Zeitpunkt mit einbezogen und nicht verpasst zu haben. Hinzu kam noch die Schwierigkeit, dass man bei einem bekannten Patienten gewisse Werte vorher erwartet und somit unbewusst möglicherweise bei der Auswertung darauf hinarbeitet diese zu erhalten. Dieses Problem versuchten wir zu umgehen, indem immer dieselbe Person die Versuche auswertete und dieser keine Ergebnisse über die nächtliche Polysomnographie vorlagen. Eine mögliche Erwartungshaltung sollte zusätzlich dadurch ausgeschlossen werden, dass die Zuordnung zu einer der Gruppen erst im Anschluß an die Messung erfolgte.

Auch ist fraglich, ab welcher Größe des Patientenkollektives eine aussagekräftige Antwort gegeben werden kann. Unser Versuchsaufbau läßt mit seinen 48 Patienten erste Rückschlüsse auf das Blutdruckverhalten von verschiedenen Patientenkollektiven zu. Allerdings wurde auch schnell klar, dass die Aussagekraft unserer Messungen stark von der Anzahl der Patienten abhängt, da es starke individuelle Unterschiede im Blutdruckverhalten auch innerhalb der einzelnen Gruppen gab und sich somit diese Unterschiede nur durch eine möglichst große Patientenanzahl, bzw. möglichst viele Daten ausgleichen lassen um ein möglicherweise signifikantes Ergebnis zu liefern. Dieses Ziel einer möglichst großen und umfassenden Datenbank verfolgt unsere

Arbeitsgruppe, da sich darin auch Probleme der Inhomogenität der Patientendaten wie Alter, BMI, RDI und andere Daten aufgrund der Anzahl ausgleichen würden und eine Analyse speziell für z.B verschiedene Altersgruppen möglich wäre, da es z.B. Hinweise darauf gibt, dass ältere Patienten mit einem etwas schwächeren Anstieg des MSNA (muscle sympathetic nerve activity) und auch einer etwas schwächeren Tachykardie auf verschiedene Hypoxie-Intensitäten reagieren (11). Fraglich bleibt auch, wie sinnvoll es ist ein Medikamenten wash-out ca. 2-3 Wochen vor dem eigentlichen Versuch bei den Patienten durchzuführen. Zum einen würde damit der Patient einem potentiellen Risiko ausgesetzt und zum anderen wurde dies in der Vergangenheit in den mir bekannten Arbeiten kontrovers gesehen, vor allem wenn es darum ging, welche Medikamente genau und vor allem wie lange vorher sie abgesetzt sein müssen. In unserem Versuchsaufbau haben wir diese Frage dahingehend beantwortet, dass wir vor allem auf die Einnahme kreislaufbeeinflussender Medikamente geachtet haben, deren Einnahme bei uns auch nur in den beiden Patientengruppen "mit Hypertonie" vorkam. Diese Medikamente wurden nicht abgesetzt, da bei unseren Messungen erstens der Patient an zwei aufeinanderfolgenden Tagen unter den möglichst identischen Bedingungen wie z.B. Tageszeit gemessen wurde und sich dies als relativ schwierig herausstellen würde, wenn der potentielle Patient immer von zu Hause kommen würde und sich nicht gerade im Krankenhaus zur Untersuchung aufhalten würde, was bei unseren Patienten ja bei allen der Fall war. Zweitens hielten wir es für ethisch nicht tragbar bei Patienten mit einem mittleren Lebensalter von 55,4 bzw. 51,5 Jahren mit bekannter Hypertonie die Medikamente für eine gewisse Zeit abzusetzen. Letztendlich versucht unsere Arbeitsgruppe mit einer möglichst großen Datenbank mit immer gleich gemessenen Patienten solchen Fragestellungen nachzugehen und ist vielleicht in Zukunft bei genügender Datenmenge in der Lage den potentiellen Einfluß von verschiedenen Medikamentengruppen auf z.B. den Blutdruck unter akuter Hypoxie und protrahierter Hypoxie zu erkennen und zu erklären.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Vergleich der Blutdruckantwort zwischen Gesunden und Patienten mit OSA

Als Ergebnis unseres Vergleiches der Blutdruckantwort zwischen Gesunden und Patienten mit OSA ergab sich im Gegensatz zu den von Hedner gefundenen Werten kein signifikanter Unterschied der Blutdruckantwort zwischen diesen beiden Gruppen unter akuter isokapnischer Hypoxie. Weiterhin konnten wir auch keinen signifikanten Unterschied in der Blutdruckantwort zwischen beiden Gruppen unter protrahierter Hypoxie finden.

Hedner et al erklärt das annähernd unveränderte Blutdruckverhalten seiner Gruppe der Gesunden unter akuter Hypoxie mit einer verstärkten lokalen Gefäßreaktion, bzw. einer Dilatation, also einer Veränderung des Gleichgewichtes zwischen dem Einfluß von peripheren Chemorezeptoren im Glomus caroticus und lokalen Gefäßmediatoren, wobei, wie er selbst auch angibt, dieser lokale Gefäß-Effekt erst bei starker Hypoxie sichtbar wird.

Der Effekt von akuter Hypoxie auf verschiedene Blutdruck-Regulationsmechanismen ist vielfach untersucht worden. Er setzt sich unter anderem aus einer Aktivierung des autonomen sympathischen Systems (56; 52), einer erhöhten Herzfrequenz (57) und einer Vasokonstriktion (22) zusammen. Diese Mechanismen führen unter akuter Hypoxie zu einem Anstieg des Blutdruckes, wie es z. B. von Lugliani et al (40) nachgewiesen wurde. Luglianis Kontrollgruppe von fünf Gesunden und drei Asthmatikern zeigte unter akuter Hypoxie einen Anstieg des Blutdruckes von im Durchschnitt 12 mmHg. Hedner begründet die nahezu unveränderten Blutdruckwerte seiner Gruppe der Gesunden auf die akute Hypoxie mit einer möglicherweise stärkeren Vasodilatation, die das oben erwähnte Gleichgewicht verschiebt. Dieser These jedoch widerspricht Heistad et al (21) mit seinem Ergebnis, daß es unter Hypoxie erst ab Werten von $PO_2 \leq 40$ mmHg, also einer Sauerstoffsättigung von ca. 80-75 %, zu einer Vasodilatation kommt. Weiter führt er aus, dass der Vasodilatationsbeginn und das Ausmaß in den unterschiedlichen Gefäßsystemen stark differiert. Während es eine starke Gefäßdilatation in den Gehirn- und Koronargefäßen gibt, ist diese Reaktion in Arterien der Gliedmaßen schwach ausgeprägt und im Gefäßsystem der Niere z.B. erst ab Werten von PO_2 von 20 mmHg zu sehen. Hedner et al haben hingegen erst am Ende, sozusagen als Abschluß ihres Versuches, einen Wert von 80-75 % Sauerstoffsättigung

erreicht, so dass die Erklärung der stärkeren Vasodilatation bei der Gruppe der Gesunden zu diesem Messzeitpunkt als alleinige Erklärung wenig wahrscheinlich ist.
Allerdings widersprechen unsere Daten den Blutdruck betreffend auch der Arbeit Richardson et al. (50), in der neun gesunde Männer einem 7-8 minütigen isokapnischen Hypoxie-Reiz (PO_2 von 40mmHg) ausgesetzt und anschließend Herzfrequenz, Blutfluß im Unterarm und der Blutdruck gemessen wurden. Dabei kam heraus, dass die Herzfrequenz um 34 %, der Blutfluß im Unterarm um 14-18 % zugenommen hatten, der mittlere Blutdruck jedoch unverändert war oder sogar leicht abgenommen hatte. Es muß also dabei zu einer Vasodilatation gekommen sein, wobei nicht klar ist, ob die Ursache in einer lokalen Gefäß-Reaktion, gesteuert von lokalen Mediatoren oder von z.B. Chemorezeptoren in Glomus caroticus liegt. Der entscheidende Unterschied zu unserem Experiment dürfte allerdings der Messzeitpunkt gewesen sein, da wir nach Erreichen einer 80 % Sauerstoffsättigung diese 10 Minuten aufrecht gehalten haben und von dieser Zeitdauer zur Berechnung des Blutdruckes die letzten 3 Minuten gemittelt haben, um Ausreißerfehler in den Werten zu minimieren, so dass es ein könnte, dass wir einen möglichen Relaxationseffekt der Gefäße und damit einen Abfall im Blutdruck nicht mehr registriert haben würden.
Virend K. et al. (61) hat mit seinen Versuchen Daten ermittelt, die bei akuter Hypoxie im Ergebnis etwas zwischen den von Hedner et al. gefundenen und unseren Ergebnissen stehen. Er untersuchte 8 Gesunde mit einem Blutdruck unter 135/85 mmHg und 8 grenzwertig Hypertensive mit einem Blutdruck über 150/90 mmHg und setzte sie einem 5-minutigen isokapnischen Hypoxie-Reiz aus. Am Ende dieses Reizes wurden der Blutdruck, die Herzfrequenz, das Atemminutenvolumen und die Sympathikusaktivität im Muskel gemessen. Dabei kam heraus, dass die Gruppe der Gesunden im mittleren Blutdruck von 84.5 ± 2.2 mmHg auf 87.5 ± 2.8 mmHg und die Hypertoniker von 94.9 ± 2.1 mmHg auf 96.3 ± 2.6 mmHg anstiegen. Also stieg der Blutdruck unter 5 minütiger Hypoxie etwas stärker als bei Hedner, jedoch deutlich schwächer als bei unserer Versuchsanordnung an, wobei hier zu erwähnen ist, dass der mittlere arterielle Blutdruck gemessen worden ist und somit keine einzelnen Aussagen über einen möglichen Unterschied im Verhalten zwischen systolischen und diastolischen Blutdruck gemacht werden können. Weiterhin kam bei dem Versuch heraus, dass beide Gruppen einen leichten Anstieg der Herzfrequenz und einen signifikanten Anstieg des Atemminutenvolumens aufwiesen. Lediglich in der Chemorezeptor-gesteuerten Sympathikus-Aktivität zeigten sich deutliche Unterschiede in der Art, dass die Gruppe

der Hypertoniker einen signifikanten Anstieg der Sympathikusaktivität im Vergleich zu den Gesunden aufwies. Diese verstärkte Reaktion der Chemorezeptoren bei den Hypertonikern schien auch unabhängig von afferenten Signalen aus der Lunge, wie z.B. Dehnungsrezeptoren, aufzutreten, da sich dieser Effekt auch unter einem Apnoe-Versuch reproduzieren ließ.

Weitere Arbeiten geben Hinweise darauf, dass besonders die Dauer des hypoxischen Reizes und die Intensität desselben entscheidende Faktoren der jeweiligen Blutreaktion, bzw. seiner einzelnen Stellglieder darstellen. So fanden Sagara et al. (53) bei einem Vergleich der Blutdruckreaktion von insgesamt sieben gesunden Männern bei einer 60-minütigen Hypoxie mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung von 76,2% bzw. 65,4 % heraus, dass bei der schwächeren Hypoxie von 76% SaO_2 der mittlere arterielle Blutdruck von 83,6 mmHg ± 3,3 auf 86,7 mmHg± 2,7 anstieg, jedoch bei der stärkeren Hypoxie (SaO_2 = 65,4 %) nahezu unverändert blieb (83,9 mmHg ± 3,5). Gleichzeitig stellten sie fest, dass es bei der stärkeren Hypoxie zu einer vermehrten Abschwächung des „carotid sinus baroreflexes“ kam, was sich in einer Erhöhung der Herzfrequenz, also einer Tachykardie, zeigte. Dieser Effekt der vermehrten Abnahme der Sensibilität des Baroreflexes trat jedoch nicht bei der schwächeren Hypoxie (SaO_2 = 76,2 %) auf, sondern zeigte sich linear. Sagara et al. schlossen aus ihren Ergebnissen, dass die verstärkte Abnahme der Pressorezeptoren-Sensibilität im sinus caroticus möglicherweise auch mit einer Art „Resetting“, gesteuert durch Chemorezeptoren und/oder Mechanorezeptoren der Lunge durch die Hyperventilation zusammenhängt. Diese Ergebnisse des annähernd unbeeinträchtigten Verhaltens des „Carotid Baroreflex cardiac response“ bei milder Hypoxie und der stumpfen Reaktion bei starker Hypoxie entsprechen den meisten anderen in ähnlicher Weise erzielten Ergebnissen (6; 10; 15). Eine Arbeit jedoch widerspricht diesen Thesen (34), in der es bei einer simulierten Höhe von 4,572 m nicht zu dieser „stumpfen“ Reaktion des Baroreflexes kam. Allerdings wurden dabei die Probanden nur einem 10-minütigem Hypoxie–Reiz ausgesetzt, wobei wieder der Faktor Zeit und seine Beeinflussung der verschiedenen Blutdruck-Stellglieder eine wichtige Rolle spielt.

Einen unserem Versuch ähnelnden Aufbau führte Frederic Roche et al (51) durch, indem er 11 Personen nach einer 20-minütigen Ruhephase einer 15-minütigen Hypoxie (Mean SaO_2 = 79,1 %) aussetzte und auf diese wiederum eine 20-minütige Ruhephase bei normaler Raumluft folgen ließ. Ein wesentlicher Unterschied jedoch war die Vorgabe einer festen Atemfrequenz von 12 Atemzügen pro Minute während des

Versuches. Seine 11 Versuchspersonen zeigten einen Anstieg des Blutdruckes von 122,8/71,4 mmHg auf 126,5/70,5 mmHg während akuter Hypoxie und einen Rückgang auf 121,4/68,9 mmHg während der zweiten 20 minütigen Ruhephase. In Tabelle 16 sind noch einmal unterschiedliche Versuchsaufbauten und Spezifikationen aufgelistet. Wenn man diese mit den von Hedner (Tabelle 17) und von uns (Tabelle 18) gefundenen Daten vergleicht, so fallen zwei Dinge auf. Erstens gibt es starke Differenzen in den Ergebnissen, wenn man sich das Ausmaß der Blutdruckänderung unter Hypoxie anschaut, die jedoch wie oben schon erläutert wahrscheinlich abhängig von der Dauer und der Intensität der Hypoxie sind. Zweitens sieht man bei unseren Ergebnissen und z.B. auch bei denen von Lugliani einen stärkeren Anstieg des Blutdruckes unter Hypoxie, als Hedner ihn gefunden hat.

Autor	Roche	Remsburg	Lugliani
Hypoxie-Dauer	15 min	3-4 min	6 min
Hypoxie-Intensität	SaO_2 80%	SaO_2 80%	PaO_2=40mmHg
Blutdruck in Ruhe	122,8/71,4 mmHg	MAP 92±12 mmHg	Nicht genau angegeben
Blutdruck unter Hypoxie	126,5/70,5 mmHg	MAP 104±7mmHg	Im Durchschnitt 12 mmHg Anstieg
Besonderheiten	Vorgegebene AF		

Tabelle 16: Auflistung dreier Arbeiten über protrahierte Hypoxie und ihre Auswirkung auf den Blutdruck. Mit angegeben der Autor der jeweiligen Arbeit, die Hypoxie-Dauer und die herrschende Intensität (SaO_2 = Sauerstoffsättigung/ PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck) und die dabei jeweils ermittelten Blutdruckwerte, angegeben in mmHg. Dabei bedeuted MAP bei der Blutdruckangabe „mean arterial pressure“.

Sauerstoffsättigung %	Systolisch	Diastolisch
	(mm Hg)	(mm Hg)
100	129 ± 5	80 ± 3
95	134 ± 5	83 ± 3
90	135 ± 7	84 ± 3
85	135 ± 6	84 ± 2
80	134 ± 6	84 ± 3
75	131 ± 6	82 ± 3
Dauer des Versuches 2 - 3 Minuten		

Tabelle 17: Blutdruck-Messergebnisse in mmHg des von Hedner et al. (19) durchgeführten Versuches bei sieben gesunden Personen unter einer 2-3 minütigen Hypoxie bei einer SaO_2 = 100% - 75%.

Sauerstoff-	Systolisch	Diastolisch	Dauer
sättigung %	(mm Hg)	(mm Hg)	
100	127,4 ± 15,6	78,3 ± 11,1	5 min
< 90	143,5 ± 18,7	83,0 ± 10,9	1 - 3 min
80	146,3±15,9	83,7±11,7	10 min

Tabelle 18: Blutdruck-Messergebnisse in mmHg des hier vorliegenden Versuches bei 12 gesunden Personen zu den drei Messzeitpunkten Ruhe1, AMVmax (SaO_2<90%) und Ende Hypoxie, angegeben in mmHg.

Unser Ergebnis des nicht signifikanten Unterschiedes der Blutdruckreaktion zwischen Gesunden und Patienten mit OSA werden auch von Remsburg et al. (49) bestätigt und noch etwas erweitert. In Remsburgs Aufbau wurden Blutdruck, Atemfrequenz, Herzfrequenz und FVR (forearm vascular resistance) bei dreizehn Patienten mit OSA und sechs gesunden Kontrollpersonen während einer 3 – 4-minütigen Hypoxie-Phase von 90, 85 und 80 % Sauerstoffsättigung gemessen. Dabei zeigte sich, dass bei 80 % SaO_2 beide Gruppen annähernd einen gleichen Anstieg im mittleren arteriellen Druck aufwiesen (OSA 9 ± 11 mmHg, Gesund 12 ± 7 mmHg), es jedoch im Bezug auf den FVR zu einer Abnahme und damit zu einer Vasodilatation bei der Gruppe der Gesunden kam. Die 13 Patienten mit OSA zeigten unter der Hypoxie als gesamte Gruppe fast keine Veränderung der FVR, wiesen jedoch ein unterschiedliches Verhalten in der Art auf, dass die eine Hälfte von ihnen mit einer Vasokonstriktion, die andere jedoch mit einer Abnahme der FVR annähernd gleich der Gruppe der Gesunden reagierte. Dieser gefundene Unterschied des FVR zwischen den Gruppen zeigte sich jedoch nicht bei einem Ischämie–Versuch des Unterarmes. Daraus zog Remsburg et al. den Schluß, dass Patienten mit OSA wahrscheinlich eine veränderte vaskuläre Reaktion auf isokapnische Hypoxie aufweisen, die jedoch zwischen den einzelnen Personen sehr unterschiedlich ausfallen kann. Offenbar gibt es also eine veränderte peripher-vaskuläre Reaktion auf isokapnische Hypoxie bei Patienten mit OSA, die möglicherweise auf eine unterschiedliche periphere Chemorezeptoren – Aktivität, bzw. Sensibilität und deren Einfluß auf die Sympathikusaktivität zurückzuführen ist.

Diese unterschiedliche Sympathikus–Aktivität wird von Narkiewicz et al. (44) beschrieben. Er fand heraus, dass die MSNA (muscle sympathetic nerve activity) unter Hypoxie bei Gesunden und Patienten mit OSA annähernd einen gleichen Anstieg aufweist, die Grundaktivität der MSNA jedoch bei den Patienten mit OSA deutlich

erhöht ist. Diese Daten werden auch von Carlson et al. (8) unterstützt mit seinem Ergebnis, dass OSA Patienten auch am Tage eine höhere Sympathikusaktivität aufweisen als Gesunde, wobei die höhere Sympathikusaktivität wahrscheinlich zum größten Teil durch die nächtliche Hypoxie zu Stande kommt, da sie unter CPAP–Therapie teilweise reversibel ist (62). Dass es eine unterschiedliche Gefäßreaktion zwischen Gesunden und Patienten mit OSA gibt, legen auch die von Carlson (7) gefundenen Ergebnisse nahe, in denen er eine verminderte Endothel-abhängige Vasodilatation bei Patienten mit OSA, unabhängig ob mit oder ohne Hypertonie, beschreibt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass viele Arbeiten Hinweise auf Unterschiede die einzelnen Blutdruck-Stellfaktoren, wie Presso- und Chemorezeptoren, Atmung, Herzfrequenz und Gefäßverhalten (Konstriktion/Dilatation) zwischen Gesunden, Hypertonikern und Patienten mit OSA geben und diese Unterschiede sich stark zwischen einzelnen Arbeiten je nach Versuchsaufbau, vor allem die Dauer und die Intensität der Hypoxie betreffend, sich unterscheiden. Trotz dieser Unterschiede gibt es jedoch keine mir bekannten Ergebnisse, die die annähernde „Nicht-Reaktion“ des Blutdruckes der gesunden Kontrollgruppe bei Hedner unter akuter Hypoxie erklären oder unterstützen würden. Folgende Punkte könnten die Ursache für dieses doch sehr abweichende von Hedner gefundene Ergebnis sein.

- Hedner hat bei seiner Versuchsdurchführung ein unterschiedliches Blutdruckmessverfahren für seine beiden Gruppen verwendet. Während bei seiner Kontrollgruppe zur Blutdruckerfassung ein Finapres-Gerät (Finapres; Ohmeda, Boulder, CO) verwendet wurde, benutzte er bei der Gruppe der OSA–Patienten eine intraarterielle Meßmethode (Venflon; Viggo-Spectramed, Helsingborg, Sweden), so dass dies möglicherweise die Ursache seiner unterschiedlichen Ergebnisse ist. Zwar wissen wir aus den Arbeiten von Meyer (42) und anderen (2), dass die nichtinvasive Technik mittels Finapres -Gerät vergleichbare Werte denen einer intraarteriellen Messung liefert, dennoch können sich Differenzen von im Durchschnitt 3-4 mmHg ergeben.
- Hedner beschreibt zwar, dass bei der Auswertung des Blutdruckes eine lineare Regressionsanalyse (Blutdruck gegen SaO_2) für jeden Patienten durchgeführt worden ist, jedoch bleibt unerwähnt, welche Zeitfenster dabei verwendet wurden oder wie mit Ausreißern umgegangen worden ist. Um Ausreißer in unserer Auswertung zu minimieren, haben wir 60 sec Fenster mit 50% Überlappung

gewählt, die allerdings den Nachteil haben, dass möglicherweise ein Akutgeschehen im Blutdruck mit einer Dauer von ca. 30 Sekunden nicht klar erfasst wird

- Die Kontrollgruppe von insgesamt sieben Personen, deren BMI zwischen 20,1 – 26,9 und deren Alter zwischen 17 – 37 Jahren liegt, legt den Verdacht nahe, dass zwar anamnestisch eine bestehende Schlafapnoe oder andere kardiale Erkrankungen ausgeschlossen wurden, jedoch möglicherweise nicht Rücksicht auf den jeweiligen körperlichen Trainingszustand der Einzelpersonen genommen wurde.

Wir konnten zeigen, dass auch gesunde Personen auf akute Hypoxie mit einer deutlichen Blutdruckveränderung reagieren. Jedoch darf man nicht aus unseren gefundenen Daten des nicht signifikanten Unterschiedes im Blutdruckverhalten zwischen Gesunden und Patienten mit OSA schließen, dass deren Reaktion gleich ist. Vielmehr muß man die Frage stellen, welche Art der Blutdruckmessung überhaupt sinnvoll ist, falls es wirklich ein unterschiedliches peripher-vaskuläres Verhalten bei Patienten mit OSA gibt, was sich aber z.B. bei Remsburg et al. (49) nicht in einem Unterschied des mittleren arteriellen Blutdruckes niedergeschlagen hat.

5.2.2 Vergleich der Blutdruckantwort zwischen den Körperpositionen sitzend/liegend

Die Blutdruckmessung ist eine der meistgenutzten Techniken, die sowohl im alltäglichen Gebrauch als auch im medizinischen Alltag ihren Einzug gefunden hat und sowohl von Ärzten, Krankenschwestern, Apothekern als auch von Laien durchgeführt wird.

Über die Aussagekraft und Genauigkeit der manuellen Blutdruckmessung, insbesondere wenn es darum geht, in welcher Körperposition (sitzend/liegend) diese Messung durchgeführt werden sollte und wie vergleichbar die möglicherweise unterschiedlichen Werte dann sind, gibt es sehr unterschiedliche Theorien und Versuchsergebnisse.

Eine unbestreitbare Tatsache ist, dass sowohl die Körperposition als auch die Lage des Armes bei der Blutdruckmessung (Herzhöhe) bei der Beantwortung dieser Frage berücksichtigt werden müssen und nicht voneinander trennbar sind. So hat z.B. Netea et

al. (45) bei einer Messung von fündundzwanzig Personen herausgefunden, dass bei einer Blutdruckmessung im Sitzen mit dem Arm liegend auf dem Untersuchungsbett, unterhalb des rechten Atriums, sich ein um 4,6±6,1 mmHg/3,9±2,8 mmHg höherer Blutdruck ergab, als bei der gleichen Messung, nur diesmal mit dem Arm in Herzhöhe, bzw. in Höhe des rechten Atriums durchgeführt. Diesen Einfluß hat unsere Arbeitsgruppe versucht auszuschließen, indem der Arm bei der Versuchsdurchführung im Sitzen mit verschiedenen Unterlagen auf Herzhöhe gebracht wurde (siehe Abb. 4).
Berücksichtigt man diesen Umstand, so ergeben sich dennoch in vielen Studien sehr unterschiedliche Ergebnisse. In der oben genannten Studie (45) wurden auch 57 Personen mit einer hypertensiven Krankheitsgeschichte in den beiden Körperpositionen sitzend/liegend gemessen, jeweils mit dem Arm auf Höhe des rechten Atriums. Dabei ergab sich in der liegenden Position ein um 9,5±9,0 mmHg/4,8±6,0 mmHg höherer Blutdruck als in sitzender Position. Diesen gefundenen Daten widerspricht jedoch Netea (46) selbst in einer früher von ihm veröffentlichten Studie, in der 245 Personen (171 Hypertoniker) gemessen wurden und dabei kein signifikanter Unterschied des systolischen Blutdruckes zwischen den Körperpositionen gefunden werden konnte, sich jedoch in sitzender Position ein um 5,2±0,4 mmHg höherer diastolischer Blutdruck und ein Anstieg der Herzfrequenz um 1,5±0,3 beats/min ergab. Weitere Ergebnisse erbrachte Jamieson et al (29) bei seiner Messung von 166 Patienten in der Art, dass der mittlere arterielle Blutdruck systolisch um 2-3 mmHg höher und der diastolische Blutdruck um 2-3 mmHg niedriger als in der liegenden Position bei der Messung waren. Tabelle 19 gibt noch einmal einen Überblick über die bisher erwähnten und einige weitere Ergebnisse unterschiedlicher Arbeitssgruppen und ihre voneinander differierenden Ergebnissen zusammen mit den von uns gefundenen Daten: Anhand dieser Tabelle wird ersichtlich, dass es keine einheitliche Aussage über einen möglicherweise unterschiedlichen Blutdruck zwischen den Körperpositionen sitzen/liegen gibt.
Ein weiteres Problem der Vergleichbarkeit mit unseren Daten ergibt sich daraus, dass es keine mir bekannten Ergebnisse bzw. Versuche über den Blutdruck zwischen den beiden Körperpositionen sitzen/liegen erstens unter einem akuten Hypoxiereiz und zweitens bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe gibt. Unsere gefundenen Ergebnisse des um 1,4-3,0 mmHg höheren, jedoch aufgrund der Standardabweichung nicht signifikanten Blutdruckes in liegender Körperposition in den Phasen Ruhe1 und AMVmax gehen mit einigen anderen Messungen konform.

Autor	Personen	Prozedere	Ergebnisse
Netea et al.	57 Personen mit Hypertonie	Vergleich liegend/sitzend	SBP liegend>sitzend um 9,5 mmHg
(45)			DBP liegend>sitzend um 4,8 mmHg
Netea et al.	245 Personen (171davon mit Hypertonie)	Vergleich liegend/sitzend	SBP liegend/sitzend kein sign. Unterschied
(46)			DBP liegend<sitzend um 5,2 mmHg
			HR liegend<sitzend um 1,5 beats/min
Jamieson et al.	166 Personen	Vergleich liegend/sitzend	SBP liegend>sitzend um 2-3 mmHg
(30)			DBP liegend<sitzend um 2-3 mmHg
Zacchariah et al.	168 Personen	Vergleich liegend/sitzend	SBP liegend/sitzend kein sign. Unterschied
(67)			DBP liegend<sitzend um 6,0 mmHg
Terent et al.	401 Personen	Vergleich liegend/sitzend	SBP liegend>sitzend um 8,0 mmHg
(60)			DBP liegend/sitzend kein sign. Unterschied
Hölting	48 Personen (12 Gesund/ 12 Hypertoniker/24 mit OSA)	Vergleich liegend/sitzend	SBP liegend>sitzend um 3,0 mmHg
			DBP liegend>sitzend um 1,4 mmHg

Tabelle 19: Auflistung von 6 Arbeiten über Blutdruck-Veränderungen, unter Wechsel der Position (sitzen/liegen) zwischen den einzelnen Messungen. Mit angegeben die jeweils ermittelten Blutdruck-Unterschiede in mmHg und der Umfang des gemessenen Kollektivs. SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure, HR = heart rate

Ein wesentlicher Unterschied dabei ist jedoch die Zusammenstellung des Patientenkollektives: Da wir bei diesem Vergleich alle vier Gruppen (Gesund, Hypertoniker, OSA und/oder Hypertonie) zusammengefaßt haben, sind möglicherweise durch zu starke individuelle Unterschiede des Blutdruckes zwischen diesen Gruppen unsere Standardabweichungen des Blutdruckes immer größer als der gefundene Unterschied und damit nicht signifikant. Falls es also einen Unterschied des Blutdruckes zwischen z.B. Gesunden und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, abhängig von der Körperposition oder dem Messzeitpunkt (Hypoxie) geben sollte, wäre dieser Effekt in unserer Auswertung nicht ersichtlich. Eine weitere Fragestellung ergibt

sich aus der Tatsache, dass der gefundene Unterschied gegen Ende der Hypoxie auf 5,5 mmHg/1,8 mmHg und während Ruhe 2 sogar auf 8,2 mmHg/1,2 mmHg zugenommen hat, wobei sich der höhere Wert in liegender Position ergab und vielleicht durch die unterschiedliche Blutverteilung im Körper zwischen beiden Versuchsanordnungen erklärbar ist. Eine zweite, bei unserem Versuch wahrscheinlichere Erklärung für diese Diskrepanz ist die relativ kurze Ruhe-2-Phase von fünf Minuten, die ab Ende der Hypoxiephase begann, in der noch keine 100% SaO_2 erreicht und damit keine „Normalbedingungen" bei dem Probanden gegeben waren. Da die ATAM-Maschine bei jedem Probanden unterschiedlich lange brauchte, bis die Gaszusammensetzung im System vollständig wieder dem der „Normalluft" glich und wir für unsere Daten die letzten drei Minuten der Hypoxie ausgewertet haben, könnte möglicherweise durch diesen Unterschied die gefundene Diskrepanz erklärbar sein. Diesem Problem wurde von unserem Versuchsteam für zukünftige Messungen Rechnung getragen (siehe 4.7 Erstellen eines neuen Versuchsaufbaues).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass anhand unserer Ergebnisse es keinen Hinweis darauf gibt, im ambulanten oder stationären Bereich einen Unterschied in der Blutdruckmessung zwischen liegender und sitzender Position zu machen, egal ob bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und/oder Hypertonie oder Normalpersonen. Lediglich wenn es um die exakte Erforschung des Blutdruckverhaltens unterschiedlicher Patientenkollektive und ihrer Reaktion auf unterschiedliche Reize geht, sollte die Körperposition berücksichtigt werden. Anhand unserer Daten ist zwar erwiesen, dass es keinen signifikanten Unterschied des Blutdruckverhaltens zwischen den Körperpositionen gibt, jedoch dadurch nicht der Umkehrschluss gezogen werden darf, dass die Blutdruckreaktion in beiden Positionen gleich ist. Zur genaueren Klärung dieser Problematik versucht unsere Arbeitsgruppe, eine möglichst große Datenbank mit einer großen Anzahl von Patienten und Messungen anzulegen, um somit genauere Analysen und den besseren Ausschluss zu starker Streubreiten zwischen einzelnen Patienten und deren Daten zu ermöglichen.

5.2.3 Vergleich des AMV zwischen Gesunden und Patienten mit OSA

Wie schon unter 4.5 erläutert, konnte unsere Arbeitsgruppe keinen signifikanten Unterschied des Atemminutenvolumens zwischen Gesunden und Patienten mit OSA und/oder Hypertonie finden, allenfalls ein leicht erhöhtes AMV–Ausgangsniveau von

0,4 l/min bei den Patienten mit OSA. Auch unsere weiteren Daten über den Versuchsablauf hinweg erbrachten maximale Differenzen des AMV zwischen 0,1 l/min – 0,6 l/min.

Diese Ergebnisse gehen konform mit den Beobachtungen von L. Radwan et al. (47), der das AMV von 37 Patienten mit OSA unter Hypoxie mit 14 Gesunden verglich. Er stellte dabei fest, dass zwar seine Gruppe der Patienten mit OSA eine leicht höheres Atemminutenvolumen als die Gruppe der Gesunden aufwies, dieser Unterschied aber zu gering ausfiel und deshalb nicht signifikant sein konnte. Allerdings kam bei seinem Versuch auch heraus, dass es starke individuelle Unterschiede des AMV bei den Patienten mit OSA gab und zwar derart, dass 13 von ihnen einen sehr starken Anstieg des AMV unter Hypoxie aufwiesen. Diese sehr starken individuellen Unterschiede des Atemverhaltens beschreibt er mit dem Vergleich von Arbeiten der Gruppen Garay et al. (17), Kunitomo et al. (35) und Gold et al. (18), die unter Hypoxie bei Patienten mit OSA nur einen schwachen Anstieg des AMV zwischen 0,53 l/min – 0,76 l/min fanden, im Gegensatz zu der Arbeit von Lin et al. (38), in der ein sehr starker Anstieg des AMV unter Hypoxie von 2.97 l/min beschrieben wird. Somit könnte das Fehlen eines Unterschiedes der Atemantwort unter Hypoxie zwischen Gesunden und Patienten mit OSA in unserem Versuch auch durchaus durch solche individuellen Unterschiede zu Stande gekommen sein. Andere Arbeiten hingegen weisen sehr wohl auf ein unterschiedliches Atemverhalten unter Hypoxie hin. Z.B. fand Narkiewicz et al. (44) bei einem Vergleich von 16 Patienten mit OSA und 12 Gesunden heraus, dass seine Gruppe der OSA mit einem stärkeren Anstieg des AMV von 5,8±0,8 l/min gegenüber der Gruppe der Gesunden mit einem Anstieg des AMV von 3,2±0,7 l/min reagierte.

Gleichzeitig zeigten seine Ergebnisse auch einen stärkeren Anstieg des mittleren arteriellen Blutdruckes bei der Gruppe der OSA, wobei man dabei erwähnen muß, dass bei dieser Versuchsanordnung nur eine SaO_2 von knapp 87% und nicht wie bei unserem Versuch von 80% SaO_2 erreicht worden ist. Dass besonders aber die Hypoxie-Intensität und auch die Zeitdauer bis zum Erreichen der jeweiligen Konzentration entscheidend ist, beschreibt Igarashi et al. in seiner Arbeit (28). Gerade der Einfluss der Zeitdauer der Hypoxie und auch die unterschiedliche Dauer bis zum Erreichen des jeweiligen SaO_2-Wertes macht es so schwierig, die einzelnen Arbeiten miteinander zu vergleichen. Es ist immer die Frage gegeben, welcher Einfluß zu welchem Zeitpunkt gerade überwiegt: Entweder der sehr starke initiale Anstieg des AMV, der vermutlich hauptsächlich auf eine Aktivierung von peripheren Chemorezeptoren (13; 63) zurückzuführen ist, oder

aber der Abfall des AMV, der durch eine Anpassung peripherer Chemorezeptoren (14), oder durch einen zentral wirkenden, die Intensität des AMV-Anstieges abschwächenden Effekt der Hypoxie zu Stande kommt (31). Neuere Arbeiten weisen z.B. auch auf eine Veränderung von Neuratransmittern unter Hypoxie und ihren Einfluß auf das AMV hin. Aus diesen genannten Gründen kann man anhand der von uns gefundenen Daten den Schluss ziehen, dass es keinen signifikanten Unterschied des AMV-Verhaltens zwischen Gesunden und Patienten mit OSA und/oder Hypertonie gibt, dass aber zur Beantwortung der Frage, ob dieses Verhalten dann als gleich einzuschätzen ist, mehr Daten herangezogen werden müssten, um starke individuelle AMV-Reaktions-Unterschiede auszugleichen und außerdem die Personengruppen in Bezug auf Alter, sportliche Aktivität, Gewicht, usw. vereinheitlichen zu können. Zusätzlich wäre eine längere Hypoxie-Phase sinnvoll, um vielleicht einen Unterschied in der Anpassung des AMV an die protrahierte Hypoxie erkennen zu können. Das es offenbar einen Unterschied des Atemverhaltens unter Hypoxie zwischen Gesunden und Patienten mit Hypoxie geben muß, legen die Daten von Katsuya et al. (30) nahe, in denen das AMV unter Hypoxie vor und nach Schlaf bei 19 Patienten mit OSA und 12 Gesunden untersucht worden ist. Dabei stellte sich heraus, dass die Patienten mit OSA eine tageszeitliche Schwankung aufwiesen und zwar derart, dass sie nach dem nächtlichen Schlaf eine deutlich geringeren Anstieg des AMV im Gegensatz zu den Gesunden aufwiesen, deren AMV vor und nach den Schlaf unverändert blieb. Somit wäre auch in weiteren Untersuchungen immer die Frage des Messzeitpunktes über den Tag hinweg relevant und es sollte großen Wert auf eine immer gleichbleibende Tages-, bzw. Nachtzeit während der Versuche gelegt werden (siehe 4.7 Erstellen eines neuen Versuchsaufbaues basierend auf den Erfahrungen).

6.0 Zusammenfassung

Bisherige Studien über das Blutdruckverhalten zwischen Gesunden und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und/oder Hypertonie erbrachten unterschiedliche Ergebnisse, die sehr häufig auf eine geringe Patientenzahl, starken Schwankungen z.B. die sportliche Verfassung der Patienten betreffend oder ein stark differierendes Studiendesign, wie z.B. die Körperposition der Patienten (liegend/sitzend) während eines Versuches zurückzuführen sind. Diese Problematik hat unsere Arbeitsgruppe versucht zu lösen.

In der hier vorgelegten Arbeit sollten drei Fragen beantwortet werden:

1. Gibt es einen Unterschied der Blutdruckantwort unter isokapnischer Hypoxie zwischen Gesunden und Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) ?
2. Gibt es einen Einfluß der Körperlage (sitzend/liegend) auf die Atmungs- oder Blutdruckreaktion unter isokapnischer Hypoxie?
3. Falls es ein unterschiedliches Blutdruckverhalten unter isokapnischer Hypoxie geben sollte, wäre dieser Effekt dann möglicherweise mit einer unterschiedlichen Reaktion des Atemminutenvolumens der Patienten und Normalpersonen zu begründen?

Zur Beantwortung dieser Fragen wurden insgesamt 48 Patienten/Probanden während einer 10-minütigen isokapnischen Hypoxie bei einer SaO_2 von 80% in liegender und sitzender Körperposition an zwei aufeinanderfolgenden Tagen gemessen. Anschließend wurden diese 48 Patienten/Probanden zur Beantwortung der einzelnen Fragen in Untergruppen mit je 12 Personen mit fest definierten Vorgaben („Gesund“/ „Hypertoniker“/„OSA“/„OSA mit Hypertonie“) unterteilt und deren Meßwerte während des Versuches miteinander verglichen. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Bei der Beantwortung unserer ersten zur Grundlage dieser Arbeit gemachten Frage haben die vorliegenden Ergebnisse gezeigt, dass es unter akuter und protrahierter isokapnischer Hypoxie keinen signifikanten Unterschied des Blutdruck-Verhaltens zwischen Gesunden und Patienten mit OSA und/oder Hypertonie gibt. Sie zeigen, dass beide Personengruppen unter akuter und 10-minütiger protrahierter isokapnischer Hypoxie bei einer SaO_2 von 80% nahezu gleich reagieren.

Weiterhin zeigten uns die Ergebnisse bei der Beantwortung der zweiten Frage, dass die jeweilige Körperlage sitzend/liegend keinen signifikanten Einfluß auf die Blutdruck- und Atmungsreaktion bei unseren 48 gemessenen Probanden/Patienten, weder unter

akuter noch protrahierter isokapnischer Hypoxie hatte, bzw. dass hier keine signifikanten Unterschiede gemessen worden sind.

Die dritte und letzte Frage ist dahingehend zweifach beantwortet worden, dass es erstens keinen signifikanten Unterschied des Blutdruckverhalten unter isokapnischer Hypoxie zwischen „Gesunden“ und „Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe" (OSA) gibt und zweitens ist zusätzlich bewiesen worden, dass sich auch die Reaktion des Atemminutenvolumens zwischen beiden Gruppen, sowohl unter akuter wie auch protrahierter isokapnischer Hpoxie, nicht signifikant voneinander unterscheidet.

Zusammengefasst lassen die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit unter akuter und protrahierter isokapnischer Hypoxie keinen signifikanten Unterschied des Blutdruck- oder Atem-Verhaltens zwischen Gesunden und Patienten mit OSA und/oder Hypertonie erkennen. Sie zeigen dass beide Personengruppen unter akuter und 10-minütiger protrahierter Hypoxie bei einer SaO_2 von 80% nahezu gleich reagieren und auch ein unterschiedliches Studiendesign bezüglich der Körperlage (sitzend/liegend) der Patienten während des Versuches keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Versuchsergebnisse betreffend Blutdruck und Atemminutenvolumen erbracht hat.

7.0 Abkürzungsverzeichnis

ATAM = Atem-Antwort-Maschine

AF = Atemfrequenz

AHI = Apnoe-/Hypopnoe-Index

AMV = Atemminutenvolumen

AMVmax = 3 minütige Phase um das erste maximale Atemminutenvolumen bei einer SaO_2<90%

BMI = Body Mass Index

CO_2 = Kohlendioxid

CPAP = continuous positive airway pressure

DBP = diastolic blood pressure

Ende Hypoxie = Die letzten 3 Minuten der Hypoxiephase bei einer SaO_2=80%

$ETCO_2$ = Exspiratorische CO_2 Konzentration

Fin.A.Pres = finger arterial pressure

FiO_2 = Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffs

FVR =forearm vascular resistance

HR = heart rate

K.A. = Keine Angaben

MAP = mean arterial pressure

mmHg = Millimeter Quecksilber

O_2 = Sauerstoff

OSA = Obstruktive Schlaf-Apnoe

PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck

$PetCO_2$ = end-exspiratorischer CO_2-Partialdruck

p = Signifikanzniveau

RR = Blutdruck

Ruhe 1 = 5-minütige Ruhephase mit SaO_2 = 95-100%

Ruhe 2 = 5-minütige Erholungsphase bei einer SaO_2= 95-100%

RDI = respiratory disturbence index

SaO_2 =arterielle Sauerstoffsättigung

SBP = systolic blood pressure

SpO_2 = pulsoxymetrisch gemessene kapilläre Sauerstoffsättigung

8.0 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:
Schematische Darstellung einzelner Komponenten der Blutdruck-Regulation und ihre gegenseitige Beeinflussung. **S.7**

Abbildung 2: Angegeben die von Hedner et al. gefundene Blutdruckreaktion bei 9 Patienten mit „Hypertonie und OSA“ (Dreiecke) und 7 Patienten mit „OSA ohne Hypertonie“ (Kreise) in mmHg bei einer Sauerstoffsättigung zwischen 100% - 75%. **S.15**

Abbildung 3: Schematischer Aufbau der Atemantwortmaschine. Die Versuchsperson atmet über ein Mundstück in ein geschlossenes System, in dem durch ein als Strömungspumpe fungierendes CPAP-Gerät eine zirkulierende Strömung erzeugt wird. Das Gasgemisch wird durch einen flexiblen Beutel geleitet, der sich in einem geschlossenen Plexiglasbehälter befindet. Senkrecht zur Wandung des Behälters entstehende Luftflüsse werden durch den Pneumotachographen registriert. Die Luftströmung kann mittels eines Verteilers durch einen CO_2-Absorber geleitet werden oder an diesem vorbei. In einem Kondensor wird Kondenswasser aufgefangen. Aus Gasflaschen können O_2, N_2 und CO_2 eingelassen werden. Die Messung von O_2 und CO_2 erfolgt in Echtzeit direkt am Mundstück mittels eines Atemgasmonitors. Das Pulsoximeter misst die Pulsfrequenz und die kapilläre Sauerstoffsättigung der Versuchsperson. Hydrophobe Einwegfilter dienen der Keimarmut im System. **S.17**

Abbildung 4: Darstellung der Sitzposition während des Versuches mit korrekter Lage des FIN.A.Pres. Gerätes auf Herzhöhe. **S.18**

Abbildung 5: Grafische Darstellung des gesamten Versuches. In der obersten Zeile dargestellt die Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffs (FIO_2) in Vol % und die exspiratorische CO_2 ($ETCO_2$) in mmHg. In der mittleren Zeile dargestellt die pulsoxymetrisch gemessene kapilläre Sauerstoffsättigung (SpO_2) in % und die Markierungen Ruhe1, Hypoxie und Ruhe2 während des Versuches. In der untersten Zeile sind Atemminutenvolumen (AMV) in l/min und die Atemfrequenz (AF) in Atemfrequenz/min dargestellt. **S.20**

Abbildung 6: Grafische Darstellung der Einschlusskriterien zur Zuteilung zu den vier unterschiedlichen Gruppen „Gesund“, „Gesund und Hypertonie“, „OSA“, „OSA und Hypertonie“. Entscheidend waren das Alter, die bekannte oder ausgeschlossene obstruktive Schlaf-Apnoe (OSA) mit einem respiratory disturbence index (RDI) > 20 oder < 6 und der gemessene Blutdruck (RR) > 140/90 mmHg oder < 140/90 mmHg. **S.21**

Abbildung 7: Grafische Darstellung des gesamten Versuches. In der obersten Zeile dargestellt die Fraktion des inspiratorischen Sauerstoffs (FIO_2) in Vol % und die exspiratorische CO_2 ($ETCO_2$) in mmHg. In der mittleren Zeile dargestellt die pulsoxymetrisch gemessene kapilläre Sauerstoffsättigung (SpO_2) in % und die Markierungen Ruhe1 Hypoxie und Ruhe2 während des Versuches. In der untersten Zeile sind Atemminutenvolumen (AMV) in l/min und die Atemfrequenz (AF) in Atemfrequenz/min dargestellt. **S.25**

Abbildung 8: Grafische Darstellung des gesamten Versuches. In der obersten Zeile abgebildet der systolische und diastolische Blutdruck in mmHg. In der unteren Zeile dargestellt die pulsoxymetrisch gemessene kapilläre Sauerstoffsättigung (SpO_2) in % und das Atemminutenvolumen (AMV) in l/min. **S.27**

Abbildung 9: Vergleich des Blutdruckes zwischen 12 Patienten der Gruppe „Gesund“ und 24 Patienten der Gruppen mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und/oder Hypertonie. Dargestellt die Absolutwerte in mmHg. **S.35**

Abbildung10: Blutdruckdifferenzen systolisch der Gruppe „Gesund“ und der Gruppen „obstruktive Schlafapnoe und/oder Hypertonie“ in mmHg angegeben, immer auf den Ruhe 1-Ausgangswert bezogen. Außerdem dargestellt die gefundene Standardabweichung in mmHg, die immer größer als die dargestellte Differenz ist. **S.37**

Abbildung11: Blutdruckdifferenzen diastolisch der Gruppe „Gesund“ und der Gruppen „obstruktive Schlafapnoe und/oder Hypertonie“ in mmHg angegeben, immer auf den Ruhe 1 Ausgangswert bezogen. Außerdem dargestellt die gefundene Standardabweichung in mmHg, die immer größer als die dargestellte Differenz ist. **S.37**

Abbildung12: Grafischer Vergleich des systolischen Blutdruckes, angegeben in mmHg, zwischen den beiden Messpositionen sitzen/liegen bei allen 48 gemessenen Personen. Deutlich zu sehen die fast identischen **S.39**

Blutdruckanstiege zwischen den Phasen Ruhe1 und AMVmax. Gegen Ende der Hypoxie und während der Ruhe 2-Phase weichen die beiden systolischen Werte etwas weiter voneinander ab, wobei dieser Unterschied nicht signifikant ist ($p<0,05$).

Abbildung13: Grafischer Vergleich des diastolischen Blutdruckes, angegeben in mmHg, zwischen den beiden Messpositionen sitzen/liegen bei allen 48 gemessenen Personen. Deutlich sichtbar der geringe Unterschied der diastolischen Werte beider Messpositionen voneinander. **S.40**

Abbildung14: Vergleich des Atemminutenvolumens (AMV) bei allen 48 gemessenen Personen zwischen den Messpositionen sitzen/liegen über die gesamte Versuchszeit hinweg, dargestellt in l/min. Mit dargestellt die Standardabweichung zu den einzelnen Messzeitpunkten, angegeben in l/min. **S.42**

Abbildung15: Vergleich des Atemminutenvolumens (AMV), angegeben in l/min, zwischen den Gruppen „Gesund“ und „OSA und/oder Hypertonie“ in sitzender Position. Mit dargestellt die Standardabweichung in l/min. **S.43**

9.0 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Blutdruck**-**Messergebnisse in mmHg des von Hedner et al. (19) durchgeführten Versuches bei sieben gesunden Personen unter einer 2-3-minütigen Hypoxie bei einer SaO_2 = 100% - 75%. **S.14**

Tabelle 2: Erläuterung der genauen Messzeitpunkte, ihrer Dauer und Lage und der jeweilig herrschenden Sauerstoffsättigung zu den jeweiligen Messzeitpunkten. Ruhe 1 mit einer Dauer von 5 Minuten bei einer SaO_2 (Sauerstoffsättigung) zwischen 95 – 100 %, AMVmax beim ersten Erreichen eines ersten maximalen Atemminutenvolumens (AMV) bei einer SaO_2 von unter 90 % und insgesamt 3 Minuten Dauer. Der Messzeitpunkt Ende Hypoxie bei einer SaO_2 von 80%; Dauer 3 Minuten. Ruhe 2 bei einer SaO_2 von 95 – 100%; Dauer, die letzten 3 Minuten der zweiten Ruhephase. **S.26**

Tabelle 3: Angaben von Alter, BMI (Body Mass Index), AHI (Apnoe/-Hypopnoe-Index), RDI (Respiratory Disturbance Index) und die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen (SD ±) die Gruppe „OSA **S.31**

und Hypertonie“ betreffend.

Tabelle 4: Angaben von Alter, BMI (Body Mass Index), AHI (Apnoe/-Hypopnoe-Index), RDI (Respiratory Disturbance Index) und die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen (SD ±) die Gruppe „OSA ohne Hypertonie“ betreffend. **S.31**

Tabelle 5: Angaben von Alter und BMI (Body Mass Index), und die jeweiligen Mittelwerte mit den Standardabweichungen (SD ±), die Gruppe „Gesund“ betreffend. **S.32**

Tabelle 6: Medikamenteneinnahme der Patienten und Probanden während der Versuchstage. Dabei war für die Gruppe „Gesund“ ein Kriterium, dass sie keine dieser Medikamente einnahmen. Lediglich in der Gruppe „OSA und Hypertonie“ nahmen 9 Patienten Blutdruckmedikamente ein. **S.32**

Tabelle 7: Zusammenstellung der polysomnographischen Kurzberichte der Gruppe „OSA und Hypertonie“. K.A. bedeutet, dass von diesen 3 Patienten keine Werte einer polysomnographischen Messung vorlagen, da die Termine dafür nicht wahrgenommen wurden. In der ersten Spalte angegeben die mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung (SaO_2) in %. In der zweiten und dritten Zeile angegeben der prozentuale Anteil der TIB (time in bed) unter 80 % SaO_2, bzw. 70 % SaO_2. **S.33**

Tabelle 8: Zusammenstellung der polysomnographischen Kurzberichte der Gruppe „OSA ohne Hypertonie“. In der ersten Spalte angegeben die mittlere nächtliche Sauerstoffsättigung (SaO_2) in %. In der zweiten und dritten Zeile angegeben der prozentuale Anteil der TIB (time in bed) unter 80 % SaO_2, bzw. 70 % SaO_2. **S.34**

Tabelle 9: Angegeben die absoluten Blutdruckwerte der Gruppen „Gesund“ und „OSA (obstruktive Schlafapnoe) und/oder Hypertonie“ zu den festgelegten 4 Messzeitpunkten. Mit aufgeführt die Differenz der Blutdruckwerte bezogen auf den Ruhe 1 Blutdruck-Ausgangswert. **S.36**

Tabelle 10: Angaben von Alter, BMI (Body Mass Index), AHI (Apnoe/-Hypopnoe-Index) und RDI (Respiratory Disturbance Index) und die jeweiligen Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD ±), die Gruppe „Gesund und Hypertonie“ betreffend. K.A. bedeutet keine Angaben, da bei diesen Patienten keine Polysomnographie im Schlaflabor durchgeführt worden ist und somit keine Daten über den RDI oder **S.38**

AHI vorlagen. Lediglich bei 5 Patienten lag ein Arztbrief aus der Schlafmedizinischen Ambulanz vor, in dem der RDI angegeben war.

Tabelle 11: Medikamenteneinnahme der 12 Patienten der Gruppe „ Gesund und Hypertonie“ während der beiden Versuchstage. Messpositionen sitzen/liegen bei allen 48 gemessenen Personen. **S.38**

Tabelle 12: Tabellarischer Vergleich des systolischen und diastolischen Blutdruckes, angegeben in mmHg, zwischen den Messpositionen sitzen/liegen bei allen 48 gemessenen Personen. Mit angegeben die Standardabweichung angegeben in mmHg. **S.40**

Tabelle 13: Tabellarischer Vergleich des Atemminutenvolumens (AMV), angegeben in l/min, mit Standardabweichung zwischen den beiden Messpositionen sitzen/liegen bei allen 48 gemessenen Personen. **S.41**

Tabelle 14: Tabellarischer Vergleich des Atemminutenvolumens (AMV) angegeben in l/min zwischen den Gruppen „Gesund“ und „OSA und/oder Hypertonie“ in sitzender Position. Mit angegeben die Differenzen des AMV, jedesmal bezogen auf die Ruhe-1-Ausgangswerte. **S.43**

Tabelle 15: Auflistung der Körperpositionen innerhalb der einzelnen Gruppen während des ersten Versuchstages. **S.46**

Tabelle 16: Auflistung dreier Arbeiten über protrahierte Hypoxie und ihre Auswirkung auf den Blutdruck. Mit angegeben der Autor der jeweiligen Arbeit, die Hypoxie-Dauer und die herrschende Intensität (SaO_2 = Sauerstoffsättigung / PaO_2 = arterieller Sauerstoffpartialdruck) und die dabei jeweils ermittelten Blutdruckwerte, angegeben in mmHg. Dabei bedeuted MAP bei der Blutdruckangabe „mean arterial pressure“. **S.53**

Tabelle 17: Blutdruck-Messergebnisse in mmHg des von Hedner et al. (19) durchgeführten Versuches bei sieben gesunden Personen unter einer 2-3-minütigen Hypoxie bei einer SaO_2 = 100% - 75%. **S.53**

Tabelle 18: Blutdruck-Messergebnisse in mmHg des hier vorliegenden Versuches bei 12 gesunden Personen zu den drei Messzeitpunkten Ruhe1, AMVmax (SaO_2<90%) und Ende Hypoxie, angegeben in mmHg. **S.54**

Tabelle 19: Auflistung von 6 Arbeiten über Blutdruck-Veränderungen, unter Wechsel der Position (sitzen/liegen) zwischen den einzelnen Messungen. Mit angegeben die jeweils ermittelten Blutdruck-Unterschiede in mmHg und der Umfang des gemessenen Kollektivs. **S.58**

10.0 Literatur

[1] Becker, H.F.; Mc Namara, S.G.; Donnelley P.; Piper, A.J.; Young, I.; Sullivan, C.E. Mechanism of the hypoxic ventilatory depression (HVD) in healthy subjects. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159: A 460, 1999.

[2] Ben, P.M.; Settels, J. J.; van der Meiracker, A. H.; Wesseling, K. H.; Wieling, W. Non–invasive continuous finger blood pressure measurement during orthostatic stress compared to intra–arterial pressure. Cardiovascular Research Volume 25, No. 3, pages 214 – 221, March 1990.

[3] Blanco, C. E.; Hanson, M. A.; Johnson, P.; Rigatto, H. (1984). Breathing pattern of kittens during hyperoxia. J. Appl. Physiol., 56:12-17.

[4] Berthon-Jones, M.; Sullivan, C. E. (1982). Ventilatory and arousal responses to hypoxia in sleeping humans. Am. Rev. Respir. Dis. 125: 632-639.

[5] Berthon-Jones, M.; Sullivan, C. E. (1984). Ventilatory and arousal responses to hypercapnia in normal sleeping humans. J. Appl. Physiol. 57: 59-67.

[6] Bristow, J. D.; Brown Jr., E. B.; Cunningham, D. J. C.; Goode, R. C.; Howson, M. G.; Sleight, P. The effects of hypercapnia, hypoxia and ventilation on the baroreflex regulation of the pulse interval. J. Physiol. 216: 281-302, 1971.

[7] Carlson J. T., Rangemark, C.; Hedner, J. A. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. Journal of Hypertension. 1998, 12: 577-584.

[8] Carlson, J. T.; Hedner, J.; Elam, M.; Ejnell, H.; Sellgren, J.; Wallin, B. G. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. Chest 103, 1763 – 1768; 1993.

[9] Chambille, B.; Guenard, H.; Loncle, M.; Bargeton, D. Alveostat. An alveolar $PACO_2$ and PAO_2 control system. J. Appl. Physiol. 39: 837-842, 1975.

[10] Cunningham, D. J. C.; Petersen, E. S.; Pickering, T. G.; Sleight, P. The effects of hypoxia, hypercapnia and asphyxia on the baroreceptor-cardiac reflex at rest and during exercise in man. Acta Physiol. Scand, 86: 456-465, 1972.

[11] Davy, K. P.; Jones, P. P.; Seals, D. R. Influence of age on the sympathetic neural adjustments to alterations in systemic oxygen levels in humans. Am. J. Physiol. 273 (Regulatory Integrative Comp. Physiol. 42): R690-R695, 1997.

[12] Dimsdale, J. E.; Loredo, J. S.; Profant, J. Effect of Continuous positive airway pressure on blood pressure. Hypertension 2000; 35: 144 – 147.

[13] Easton, P. A.; Slykerman, L. J.; Anthonisen, N. R. Ventilatory response to

sustained hypoxia in normal adults. J. Appl. Physiol. 61: 906-911, 1986.

[14] Easton, P. A.; Slykerman, L. J.; Anthonisen, N. R. Recovery of the ventilatory response to hypoxia in normal adults. J. Appl. Physiol. 64: 521-528, 1988.

[15] Eckberg, D. L.; Bastow, A; Scruby, E. Modulation of human sinus node function by systemic hypoxia. J. Appl. Physiol. 52: 570-577, 1982.

[16] Fletcher, E. C.; Lesske, J.; Behm, R.; Miller, C. C.; Stauss, H.; Unger, T. Carotid chemoreceptors, systemic blood pressure, and chronic episodic hypoxia mimicking sleep apnea. J. Appl. Physiol. 1992: 72 (5).

[17] Garay S. M.; Rapoport, D.; Sorkin, B.; Epstein, H.; Feinberg, I.; Goldring, R.M. Regulation of ventilation in the obstructive sleep aonoea syndrome. Am. Rev. Respir. Dis. 1981; 124: 451-457.

[18] Gold, A. R.; Schwartz, A. R.; Wise, R. A.; Smith, P. L. Pulmonary function and respiratory chemosensitivity in moderately obese patients with sleep apnea. Chest 1993; 103: 1325-1329.

[19] Hedner, J. A.; Wilcox, I.; Laks, L.; Grunstein, R. R.; Sullivan, C. E. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. Am. Rev. Respir. Dis. 1992 Nov; 146 (5Pt 1): 1240-5.

[20] Hedner, J.; Ejnell, H.; Sellgren, J.; Hedner, T.; Wallin, G. (1988); Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? Hypertens 6: S.529 – 531.

[21] Heistad, D. D.; Abboud, F. M. (1980). Circulatory adjustment to hypoxia. Circulation 61: 463 – 469.

[22] Heistad, D. D.; Wheeler, R. C. Effect of acute hypoxia on vascular responsiveness in man. J Clin Invest 1970; 49: 1252-65.

[23] Hick, C. A. Hick Physiologie; 1997: S. 251 – 255

[24] Hick, C. A. Hick Physiologie; 1997: S. 92

[25] Hölting, T.; Gross, V.; Anger, T.; Penzel, T.; Schüttler, F.; Becker, H.F. Messung der hypoxischen und hyperkapnischen Atemantwort bei Patienten mit OSA. Biomedizische Technik, Band 47, S. 860-2, 2002.

[26] Hölting, T.; Gross, V.; Anger, T.; Vogelmeier, C.; Becker, H. F. Einfluss der Körperposition auf das Blutdruckverhalten während isokapnischer Hypoxie. Sleep Research and Sleep Medicine 2002, S.29.

[27] Hopp, F. A.; Seagard, J. L.; Bajic, J.; Zuperku, E. J. Respiratory responses to

aortic and carotic chemoreceptor activation in the dog. J Appl. Physiol. 1991; 70: 2359 – 2550.

[28] Igarashi, T.; Nishimura, M.; Kobayashi, S.; Miyamoto, K.; Kawakami, Y. Dependency on the rate of change in PaO_2 of the ventilatory response to progressive hypoxia. Am J. Respir. Crit. Care Med. Vol. 151. pp. 1815-1820, 1995.

[29] Jamieson, M. J., Webster, J.; Philips, S.; Jeffers, T. A.; Scott, A. K.; Robb, O. J.; Lovell, H. G.; Petrie, J. C. The measurement of blood pressure: sitting or supine, once or twice? Journal of Hypertension 1990, 8: 635-640.

[30] Katsuya, F.; Satoh, M.; Yokota, T.; Ohdaira, T.; Muramatsu, Y.; Suzuki, E.; Arakawa, M. Regulation of ventilation before and after sleep in patients with obstructive sleep apnoea. Respirology (1999) 4, 125-130.

[31] Khamner, S.; Robbins, P. A. Hypoxic depression of ventilation in humans: Alternative models for the chemoreflexes; 1990, Respir. Physiol. 81: 117-134.

[32] Kikuchi, Y.; Okabe, S.; Tamura, G.; Hida, W.; Homma, M.; Shirato, K.; Takishima, T. Chemosensitivity and perception of dyspnea in patients with a history of near- Fatal asthma. N. Eng. J. Med. 330; 19; 1329-34, 1994.

[33] Klinke, R.; Silbernagl, S. Das Kreislaufsystem: Lehrbuch der Physiologie 1994; S. 144 – 159.

[34] Knudtzon, J.; Owe, J. O.; Aars, H. Baroreflex responsiveness during hypobaric hypoxia. Aviat. Space Enviiron. Med. 62 :397-402, 1991.

[35] Kunitomo, F.; Kimura, H.; Tatsumi, K. Abnormal breathing during sleep and chemical control of breathing during wakefulness in patients with sleep apnoea syndrome. Am. Rev. Respir. Dis. 1989; 164-169.

[36] Lahiri, S. Role of arterial O2 flow in peripheral chemoreceptor excitation. Fed. Proc. 1980; 39: 2648 – 2652.

[37] Lahiri, S.; Nishino, A.; Mulligan, E.; Nishino, T. Comparison of aortic and carotic Chemoreceptor response to hypercapnia and hypoxia. J. Appl. Physiol. 1981; 51: 55-61.

[38] Lin, C.-C. Effect of nasal CPAP on ventilatory drive in normocapnic and hypercapnic patients with obstructive sleep apnoea syndrome. Eur. Respir. J. 1994; 7: 2005-2010.

[39] Lugliani, R.; Whipp, B. J.; Seard, C.; Wassermann, K. (1971). Effect of Bilateral Carotic-Body Resection on Ventilatory response at rest and during exercise in

man. N. Engl. J. Med. 285: 1105-1111.

[40] Lugliani, R.; Whipp, B. J.; Wasserman, K. A Role for the carotid body in cardiovascular control in man. Chest, Vol. 63., No. 5, May, 1973.

[41] Mancia, G.; Bertinieri, G.; Grassi, G.; Parati, G.; Pomidossi, G.; Ferrari, A.; Gregorini, L.; Zanchetti, A. Effects of blood-pressure measurement by the doctor on patients blood pressure and heart rate. Lancet 1983; ii: 695-8.

[42] Meyer, W. - Sabellek, Gotzen, R. Indirekte 24 - Stunden - Blutdruckmessung; S.45 – 59, Steinkopf Verlag Darmstadt 1988.

[43] Narkiewicz, K.; Pesek, C. A.; Kato, M.; Phillips, B. G.; Davison, D. E.; Somers, V. K. Baroreflex Control of Sympathetic Nerve Activity and Heart Rate in Obstructive Sleep Apnea. Hypertension, 1998, 32: 1039 – 1043.

[44] Narkiewicz, K; van de Borne, P. J.H.; Pesek, C. A.; Dyken, M. E.; Montano, N.; Somers, V. K. Selective Potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity on obstructive sleep apnea. Circulation. 1999: 1183 – 1189.

[45] Netea, R. T.; Lenders, J. W. M.; Smits, P.; Thien, Th. Both body and arm position significantly influence blood pressure measurement. Journal of Human Hypertension; 2003, 17, 459-462.

[46] Netea, R. T.; Smits, P.; Lenders, J. W. M.; Thien, Th. Does it matter whether blood pressure measurements are taken with subjects sitting or supine? Journal of Hypertension, 1998, 16: 263-268.

[47] Radwan, L.; Maszczyk, Z.; Koziej, M.; Franczuk, M.; Koziorowski, A.; Kowalski, J.; Zielinski, J. Respiratory responses to chemical stimulation in patients with obstructive sleep apnoea. Monaldi Arch. Chest. Dis. 2000; 55: 96-100.

[48] Rebuck, A. S.; Slutsky, A. S. Measurement of ventilatory responses to hypercapnia and hypoxia. In: Regulation of breathing. Part 2, edited by T. F. Hornbein. New York: Marcel Dekker, 1981, p. 745-772.

[49] Remsburg, S.; Launois, S. H.; Weiss, J. W. Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia. J. Appl. Physiol. 1999 Sep; 87 (3): 1148-53.

[50] Richardson, D. W.; Kontos, H. A.; Shapiro, W.; Patterson Jr., J.L. Role of hypocapnia in the circulatory responses to acute hypoxia in man. J. Appl. Physiol. 1966; 21: 22-6.

[51] Roche, F.; Reynaud, C.; Garet, M.; Pichot, V.; Costes, F.; Berthelemy, J.-C.

Cardiac baroreflex control in humans during and immediately after brief exposure to simulated high altitude. Clin. Physiol. & Func. Im. (2002) 22, pp 301 – 306.

[52] Rowell, L. B.; Johnson, D. G.; Chase, P. B.; Comess, K. A.; Seals, D. R. Hypoxemia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans. J. Appl. Physiol. 1989; 66: 1736-43.

[53] Sagara, S.; Torii, R.; Nagaya, K.; Wada, F.; Endo, Y.; Shikari, K. Carotid baroreflex control of heart rate during acute exposure to simulated altitudes of 3,800 m and 4,300 m. American J. Physiol. 273; R1219-R1223, 1997.

[54] Sanner, B.; Konermann, M.; Sturm, A. Strukturelle kardiale Veränderungen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Z Kardiol 84: 360 – 364 (1995).

[55] Schmidt, V.; Normwerte der hypoxischen und hyperkapnischen Atemantwort. Erschienen 2002

[56] Somers, V. K.; Mark, A. L.; Abboud, F. M. Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia-implications for sleep apnea. Clin. Exp. Hypertens. 1988; 10: 413-22.

[57] Somers, V. K.; Mark, A. L.; Francois, M. Abboud Potentiation of sympathetic nerve response to hypoxia in borderline hypertensive subjects. Hypertension 11: 608-612, 1988.

[58] Swanson, G. D.; Whipp, B. J.; Kaufmann, R. D.; Aqleh, K. A.; Winter, B.; Belville, J.W. Effect of hypercapnia on hypoxic ventilatory drive in normal and carotid body resected man. J. Appl. Physiol. 1978; 45: 971 – 977.

[59] Tafil-Klawe, M.; Thiele, A. E.; Raschke, F.; Meyer, J.; Peter, J. H.; von Wichert, P. Peripheral chemorezeptor reflex in obstructive sleep apnea patients; a relationship between ventilatory response to hypoxia and nocturnal bradycardia during apnea events. Pneumologie; 45 Suppl. 1; 309-11; 1991.

[60] Terent, A.; Breig-Asberg, E. Epidemiological perspective of body position and arm level in blood pressure measurement. Blood Press 1994; 3: 156-163.

[61] Virend K. Somers, Allyn L. Mark, Francois M.; Abboud Potentiation of sympathetic nerve response to hypoxia in borderline hypertensive subjects. Hypertension 11: 608-612, 1988

[62] Waravdekar, N.; Sinoway, L.; Zwillich, C.; Leuenberger, U. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 153: 1333-1338, 1996.

[63] Weil, J. V.; Zwillich, C. W. Assessment of ventilatory response to hypoxia; 1976, Chest 70: 124-128.

[64] Wesseling, K. H.; Settels, J. J.; Wit, B. D. E. The measurement of continuous finger arterial pressure noninvasively in stationary subjects. Biological and Psychological Factors in Cardiovascular Disease; Ed. By T. H. Schmidt, T. M. Dembroski, and G. Blümchen; Springer Verlag Berlin Heidelberg 1986.

[65] Wiemann, J.; Sanner, B.; Sturm, A. (1992). Schlafapnoesyndrom. Dtsch. med. Wschr. 117: 1928 – 1934.

[66] Young, T.; Palta, M.; Dempsey, J.; Skatrud, J.; Weber, S.; Badr, S. (1993). The occurrence sleep–disordered breathing among middleaged adults. New Engl. J. Med. 328: 1230-1235.

[67] Zachariah, P. K.; Sheps, G. S.; Moore, A.G. Office blood pressures in supine, sitting and standing positions: correlation with ambulatory blood pressures. Int. J. Cardiol. 1990; 28:353-360.

11.0 Lebenslauf

Persönliche Daten	Name:	Thomas Hölting
	Geburt:	7. Mai 1976 in Marburg
	Familienstand::	ledig
	Konfession:	katholisch
	Vater:	Dr. med. Hans – Jürgen Hölting *16.12.1945; Facharzt der Dermatologie und Venerologie
	Mutter:	Dr. med. Heide-Maria Hölting (geb. Jäger) *16.10.1945; Fachärztin für Allgemeinmedizin
	Geschwister:	Martin Hölting *21.12.1973; Ver- und Entsorger
Schulausbildung:	1983-1987	Grundschule Cappel
	1987-1996	Gymnasium Elisabeth-Schule Marburg
Zivildienst:	01.08.1996-06.04.1997	Sozialstation der Ev. Kirchengemeinde Cappel
	07.04.1997-31.08.1997	Diakonie-Krankenhaus Wehrda
Studium:	SS 1998–2004	Humanmedizin an der Philipps-Universität Marburg
	03/2000	Ärztliche Vorprüfung
	17.11.2004	Approbation

12.0 Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren:

Arnold
Aumüller
Bach
Barth
Basler
Baum
Becker
Bien
Blech
Cetin
Christiansen
Daut
Eilers
Friebe
Gemsa
Geus
Gotzen
Griss
Grzeschik
Gudermann
Happle
Hasilik
Heeg
Hellinger
Hesse
Hörster
Hofmann
Hoffmann
Junclas
Kern
Klenk
Klose
König
Koolman
Krause
Krieg
Kroll
Kuhn
Lang
Lammel
Lennartz
Lill
Liss
Löffler
Maisch
Mennel
Moll
Moosdorf
Mueller
Mutters
Neubauer
Neumüller
Oertel
Paul
Poyanmehr
Remschmidt
Renz
Richter
Rink
Röhm
Rothmund
Schäfer
Schmidt
Schnabel
Schulz
Schwarzinger
Seitz
Skrzypek
Stehl
Steiniger
Suske
Vogelmeier
Vohland
Voigt
Wagner
Werner
Weihe
Westermann
Wichert
Wulf

Meine akademischen Lehrer in Graz waren:

Dornauer
Hartung
Ott

13.0 Publizierte Ergebnisse der Dissertation

13.1 Zitierfähige Publikationen

- Hölting T., Gross V., Anger T., Penzel T., Schüttler F., Becker H. F.; Messung der hypoxischen und hyperkapnischen Atemantwort bei Patienten mit OSA; Biomedizische Technik, Band 47, S.860-2, 2002.
- Hölting T., Gross V., Anger T., Vogelmeier C., Becker H. F.; Einfluss der Körperposition auf das Blutdruckverhalten während isokapnischer Hypoxie; Sleep Research and Sleep Medicine 2002, S.29.

14.0 Danksagung

Die Daten zu dieser Arbeit wurden im Zeitraum März 2001 bis Juni 2002 an der Philipps-Universität Marburg im Zusammenhang mit der Arbeitsgruppe "Lung-Sounds" erhoben. Dabei danke ich vor allem dem in dieser Arbeitsgruppe wirkenden Physiker Volker Gross, der es sich nicht nur zu Anfang, sondern auch die gesamte Zeit hindurch zur Aufgabe gemacht hat, mir in allen technischen Fragen, die Atem-Antwort-Maschine betreffend, zur Seite zu stehen und so manches Mal rettend zu Hilfe kam, falls die Computer und die verschiedenen Regel-Mechanismen der Maschine streikten oder versuchten die Oberhand zu gewinnen.

Besonderer Dank gilt auch meinem Doktorvater Prof. Dr. H.F. Becker, der mich zu dieser Arbeit inspirierte, mir mit Rat und Tat jederzeit zur Seite stand, vor allem wenn es darum ging das Große Ganze nicht aus den Augen zu verlieren und auch bei Rückschlägen während dieser Zeit nicht aufzugeben und unermüdlich weiterzumachen. Auch für die wertvolle Versorgung mit Literatur und der mir eröffneten Möglichkeit über dieses Gebiet Vorträge zu halten und Publikationen zu schreiben, möchte ich mich bei ihm ganz herzlich bedanken, da mir dadurch erst die Vielfältigkeit dieses Gebietes bewußt wurde und er mich nachhaltig, auch für meinen späteren Berufsweg, für diesen Teilbereich der Inneren Medizin gewonnen hat.

Mein weiterer Dank gilt dem Team des schlafmedizinischen Labors des Medizinischen Zentrums für Innere Medizin und den unermüdlichen guten Geistern der Schlafambulanz, die mit ihrer unheimlichen Kooperationsbereitschaft, wenn es darum ging potentielle Patienten zu erfassen, überhaupt erst diese Arbeit ermöglicht haben.

Herrn Dipl. Psych. Thomas Ploch und Prof. Dr. Thomas Penzel möchte ich für ihre wertvolle Unterstützung vor allem im Bereich der Statistik und Entwicklung logischer Konzepte zur Bearbeitung der Fülle von Daten, die sich in dieser Zeit ergeben haben, danken.

Meinen Kommilitonen Nils Ludwig und Mirko Klaric danke ich für ihre Freundschaft und ihren Beistand und für die sehr erholsamen Mittagspausen in der Mensa des Klinikum Marburgs.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Lebensgefährtin Dr. Ines Heiser für Ihre Unermüdlichkeit bei der Suche nach Satzzeichen oder Formulierungsfehlern und die Entbehrung vieler Wochenenden bedanken.

Zu großem Dank verpflichtet bin ich auch meinen Eltern Dr. med. Heide-Maria Hölting

und Dr. med. Hans-Jürgen Hölting für das große und unerschütterliche Vertrauen, das Sie in mich gesetzt haben.
Schlußendlich sei allen Patienten und Probanden mein großer Dank ausgesprochen, die sich freiwillig und unentgeldlich für diese Messungen bereitgestellt und ihre Zeit geopfert haben, da ohne Sie diese Arbeit gar nicht erst möglich gewesen wäre.