

Aus der Hals-Nasen-Ohren-Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Nicole Rotter

Der Einfluss der positiven Atemdruck-Therapie auf die
Durchflusswiderstände der Nase

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Christian Götz

aus
Erlangen

Nürnberg, 2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referentin: Frau Prof. (APL) Dr. med. Dr. (Ph.D., USA) Julia Vent

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	2
1.1 Hintergründe.....	2
1.1.1 Allgemeines	2
1.1.2 Historischer Hintergrund der modernen Schlafmedizin.....	4
1.1.3 Schlafstadien	4
1.1.4 Schlafdauer	6
1.1.5 Schlafstörungen.....	6
1.2 Klassifikation und Definition der Schlafstörungen.....	8
1.3 Pathophysiologie schlafbezogener Atmungsstörungen – obstruktive Schlafapnoe	9
1.4 Behandlungsmethoden der obstruktiven Schlafapnoe	11
1.5 Probleme der Behandlungsmethoden	13
1.6 Anatomie und Physiologie der Nase.....	14
1.7 Standarduntersuchungen	15
1.8 Beeinflussung des Luftstroms in der Nase / Nasenatmung	18
1.9 Aktuelle Studienlage.....	19
1.10 Hypothese und Ziel der Untersuchung	20

2 MATERIAL UND METHODEN.....	21
2.1 Auswahl des Patientenkollektivs.....	21
2.2 Angewandte Messmethoden	24
2.3 Deskriptive Statistik / Anthropometrische Daten.....	25
2.3.1 Datenerhebung per Fragebogen	27
2.3.2 Polysomnographie	28
2.3.3 Angewandte Atemtherapiegerätetypen.....	28
2.3.4 4-Phasen-Rhinomanometrie	28
2.4 Datenerhebung und Auswertung	32
2.4.1 Polysomnographie	32
2.4.2 4-Phasen-Rhinomanometrie	33
2.4.3 Visuelle Analogskala.....	35
2.4.4 Statistische Auswertung	36
3 ERGEBNISSE	37
3.1 Rahmendaten der Versuchsanordnung.....	37
3.2 Ergebnisse der 4-Phasen-Rhinomanometrie.....	40
3.2.1 Unterschiede der Nasengesamtwiderstände bezüglich der Therapiegruppen	42
3.2.2 Einfluss der Therapiedauer auf den Nasengesamtwiderstand	43
3.2.3 Einfluss des Befeuchters auf den Nasengesamtwiderstand	44
3.2.4 Einfluss des Maskentyps auf den Nasengesamtwiderstand	46
3.3 Ergebnisse der Visuellen Analogskala	47
3.3.1 Untersuchung auf signifikante Unterschiede der Ergebnisse der Visuellen Analogskala über Nacht nach den Therapieformen	47

3.3.2	Untersuchung des Einflusses der Therapiedauer auf die Ergebnisse der Visuellen Analogskala über Nacht	47
3.3.3	Einfluss des Befeuchters auf die Ergebnisse der Visuellen Analogskala über Nacht	48
3.3.4	Einfluss des Maskentyps auf die Ergebnisse der Visuellen Analogskala über Nacht	48
3.4	Zusammenhang 4-Rhinomanometrie und Visuelle Analogskala	49
3.4.1	Zusammenhang der Visuellen Analogskala gruppiert über Nacht und logarithmierter Effektivwiderstand gruppiert über Nacht	49
3.5	Schlussfolgerungen	50
4	DISKUSSION	51
4.1	Diskussion der Methode	51
4.2	Diskussion der Ergebnisse	53
4.2.1	Einfluss der PAP-Therapie über Nacht	53
4.2.2	Einfluss des Befeuchters auf den Nasengesamtwiderstand	53
4.2.3	Nutzung der Visuellen Analogskala	53

5 ZUSAMMENFASSUNG.....	56
6 LITERATURVERZEICHNIS.....	58
7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	63
8 TABELLENVERZEICHNIS	64
9 ANHANG	65
10 DANKSAGUNG	77

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

4-PR	4-Phasen-Rhinomanometrie
AAR	Aktive Anteriore Rhinomanometrie
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Autotitrating Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
BPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
COPD	Chronisch obstruktive Atemwegserkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure
logNGW	Logarithmierter Nasengesamtwiderstand
NGW	Nasengesamtwiderstand
NREM	Non Rapid Eye Movement Sleep Stage
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive Airway Pressure
PSG	Polysomnographie
R_{eff}	Effective Resistance / Effektivwiderstand
REM	Rapid Eye Movement Sleep Stage
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SpO ₂	Partielle Sauerstoffsättigung
SD	Standard Deviation, Standardabweichung
VAS	Visuelle Analogskala
VR	Vertex Resistance

1 EINLEITUNG

1.1 Hintergründe

1.1.1 Allgemeines

Bereits im 17. Jahrhundert wurde der Schlaf und seine Störungen durch Mediziner beobachtet. So schrieb Georg Grau, ein thüringischer Arzt, der zwischen 1658 und 1688 praktizierte, der Schlaf *„sey eine wirckliche Krafft und natürliche lebhaftte Nothwendigkeit, ... gebe ... denen tiefen Gedanken Feyerabend, versencke sie gleichsam mit aller Lust in völlige Geniesungs-Ruhe.“*¹

Anders ausgedrückt: Schlaf ist ein Zustand reduzierter Reaktionsfähigkeit, motorischer Inaktivität und eines zurückgefahrenen Stoffwechsels. Er kann in verschiedenen Ausprägungen in der gesamten Tierwelt nachgewiesen werden.²

Da Schlaf im Tierreich allgemeingültig ist, muss dieser Zeitraum der Verletzlichkeit im täglichen Überlebenskampf Vorteile bieten.

Es stellt sich die Frage, wozu dieser Zeitraum der angenommenen Inaktivität dient, der immerhin bis zu einem Drittel der Tageszeit eines erwachsenen Menschen in Anspruch nimmt. Hier existieren verschiedene Theorien über den Grund des Zustands, und als in Frage kommende Ursachen bietet die Literatur unterschiedliche Ansätze. Es wird vermutet, dass der Schlaf der Energieeinsparung in Zeiten geringer Aktivität dient, um die Effizienz und damit die Überlebenswahrscheinlichkeit des Organismus zu verbessern. Zum Beispiel, wenn für das Individuum die Futterquellen aufgrund widriger Umstände nicht erschlossen werden können. Unter anderem seien hier tagaktive, auf optische Reize zur Orientierung spezialisierte Tiere angeführt, welche sich in der Nacht zurückziehen. Hierzu passen auch im Tag-Nacht-Rhythmus wechselnde Räuber-Beute-Beziehungen mit jeweiligen Spezialisierungen und der Nachweis der reduzierten Körpertemperatur, sowie des zurückgefahrenen Stoffwechsels.³

Eine weitere Theorie geht davon aus, dass der Schlaf der Erholung dient, während sich der Körper vornehmlich Zeit für die Regeneration zur Behebung erlittener Schäden nimmt. So hilft er beispielsweise der Regeneration von Körper und Geist, es werden unter anderem die zerebralen Glykogenspeicher aufgefüllt⁴, der Wachstumshormonspiegel steigt an⁵ und es kommt zur Konsolidierung von Gedächtnisinhalten und neu Erlerntem in Abhängigkeit der Schlafphasen⁶.

Hierfür spricht das von jedem gesunden Menschen wahrgenommene Gefühl, nach einer ausreichend langen und durchschlafenen Nacht normalerweise ausgeruht, erholt und leistungsbereit zu sein. Im Gegensatz dazu steht das Gefühl, nach einem zu kurzen und/oder wiederholt unterbrochenen Nachtschlaf nicht ausgeruht und mangelhaft leistungsfähig zu sein. Dieses Gefühl kann von einer Vielzahl von Faktoren negativ beeinflusst werden, wie zum Beispiel von der Länge der Schlafzeit, der Unterbrechung des Schlafes (fraktionierter Schlaf) sowie veränderten Tag-Nacht-Rhythmen, wie beim Jetlag oder Schichtarbeitersyndrom, die sich ebenfalls schädigend auf die Gesundheit auswirken. In Zusammenhang damit stehen beispielsweise vaskuläre Erkrankungen, Fettleibigkeit und die Kanzerogenese. So gibt es in der Literatur bezüglich des Letzteren Hinweise unter anderem auf eine Erhöhung des Brustkrebsrisikos.⁷⁻¹¹

Unabhängig vom eigentlichen Grund für das Phänomen Schlaf kann man Schlaf nach qualitativen und quantitativen Kriterien beurteilen. Items aus diesen beiden Kategorien, wie zum Beispiel Dauer, Häufigkeit, Umgebung und Regelmäßigkeit, müssen in einem individuell passenden Verhältnis stehen, um dem Schlafenden das Gefühl einer erholsamen Nacht und einem dauerhaft leistungsbereiten Zustand zu geben. Bereits die dauerhafte Einschränkung eines Items kann ausreichen, sodass der Schlaf nicht mehr als erholsam empfunden wird.

Zwar greift der Ansatz, Non-REM-Schlaf habe einen wesentlichen Einfluss auf die deklarative, also die semantische und episodische Gedächtnisleistung, während der REM-Schlaf wichtige Bedeutung für das prozedurale und emotionale Gedächtnis habe, möglicherweise zu kurz¹²⁻¹⁴, dennoch besteht unbestritten Konsens, dass Schlaf ein wichtiger Teil des Lebens ist und der Erhaltung der Gesundheit dient. Zu wenig Schlaf schränkt die Lebensqualität erheblich ein, und reduziert, nicht nur unter rein volkswirtschaftlichen Umständen betrachtet, unter anderem die Leistungsfähigkeit im Beruf und führt somit letztendlich zu höheren Kosten im Gesundheitssystem^{15, 16}. Neben äußeren Lebensumständen die zu einem Schlafmangel führen, können auch körperliche Gegebenheiten zu einer gestörten Schlafarchitektur führen, woraus sich im Folgenden ein Therapiebedarf ergibt.

1.1.2 Historischer Hintergrund der modernen Schlafmedizin

Schlaf lässt sich beim Menschen mittels der Polysomnographie aufzeichnen und auswerten. Ein wesentlicher Bestandteil der Polysomnographie ist die Erfassung der elektrischen Aktivität des Gehirns mittels der Elektroenzephalographie, deren Grundstein durch Hans Berger 1924 gelegt und deren Durchführung 1929 publiziert wurde¹⁷. 1937 kam erstmals die Einteilung in Schlafstadien durch Alfred Lee Loomis auf¹⁸. 1968 sprachen sich Rechtschaffen et al. für eine einheitliche Nomenklatur und Auswertung des Schlafes aus¹⁹. Im Rahmen der Weiterentwicklung und Verfeinerung der Untersuchungs- und Diagnosemethodik wurden 1975 die American Academy of Sleep Medicine (AASM) und 1992 die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) gegründet, um klinische Standards im Bereich der Schlafmedizin zu etablieren. Die Schlafmedizin ist somit eine der jüngsten Spezialisierungen der modernen Schulmedizin. Im Laufe der Zeit hat sich gezeigt, dass die Obstruktive Schlafapnoe (OSA) die häufigste schlafassoziierte Atmungs-erkrankung ist, welche häufig mit diversen Erkrankungen wie arterieller Hypertonie und Depression assoziiert ist.

In den USA wurde im Rahmen einer Untersuchung zur Ermittlung der Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe ein Anstieg der Prävalenz sowohl in Abhängigkeit des Alters und des Body-Mass-Index (BMI) der erfassten Patienten, als auch insgesamt im Laufe der vergangenen Jahrzehnte gezeigt. So konnte zwischen 2007 und 2010 eine Prävalenz des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) größer oder gleich 15 unter Männern des 30. bis 49. Lebensjahres von 10% (95% Konfidenzintervall: 7,12), unter denen des 50. bis 70. Lebensjahres von 17% (95% Konfidenzintervall: 15,21), sowie von Frauen des 30. bis 49. Lebensjahres von 3% (95% Konfidenzintervall: 2,4) und des 50. bis 70. Lebensjahres von 9% (95% Konfidenzintervall: 7,11) nachgewiesen werden.²⁰

Eine in Deutschland oder in Europa vergleichbare Studie ist zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Arbeit nicht vorhanden.

1.1.3 Schlafstadien

Allgemein anerkannt ist die Klassifikation des Schlafes in zwei Stadien: dem Rapid Eye Movement (REM) Sleep Stage und dem non-REM (NREM) Sleep Stage. Das NREM wird nach aktuellen Leitlinien in 3 Stadien unterteilt, N1 bis N3²¹. Um die Stadien korrekt auswerten zu können, wird der Schlaf in einzelne Epochen zu je 30

Sekunden Dauer aufgeteilt und einzeln klassifiziert. N1 gilt als das Übergangsstadium vom Wach- in den Schlafzustand. Vorherrschend sind hier im Elektroenzephalogramm (EEG) Thetawellen niedriger Amplitude im Bereich von 4 bis 7 Hz für mindestens die Hälfte der Zeit einer Epoche. Typisch sind hierbei langsame Augenbewegungen mit fehlendem Sakkadenanteil. Das Stadium N1 hat am Schlaf den geringsten Anteil. Das Stadium N2 ist geprägt durch Thetawellen mittlerer Amplitude mit einem Frequenzbereich von 4 bis 8 Hz. Auffallend ist das Auftreten von K-Komplexen und Schlafspindeln in diesem Stadium, die der Abgrenzung gegenüber dem Stadium N1 dienen. K-Komplexe fallen gegenüber dem vorherrschenden Theta-Frequenzbereich durch einen plötzlichen, negativen Ausschlag großer Amplitude auf, typischerweise gefolgt durch einen positiven, mit anschließendem Übergang in den zuvor gezeigten Frequenzbereich. K-Komplexe erreichen eine Gesamtdauer von mehr als 0,5 Sekunden und finden sich in ihrer Hauptausprägung für gewöhnlich im Frontalbereich der Ableitung des EEG. Schlafspindeln sind charakterisiert durch eine mindestens 0,5 Sekunden anhaltende Frequenzänderung von 11 bis 16 Hz unterschiedlicher Amplitude. Am ehesten fallen diese Formationen im Bereich der kortikalen Ableitungen auf. Das Stadium N2 gilt als das am Gesamtschlaf eines Erwachsenen am Längsten anteilige Stadium. Das Stadium N3 gilt als Stadium des Tiefschlafs. Der Frequenzbereich liegt bei 0,5 bis 2 Hz und zeigt die im Vergleich zum Gesamtschlaf höchsten EEG-Amplituden. Der Anteil des Stadiums N3 am Gesamtschlaf geht im Laufe des Lebens zurück. Aus dem Stadium des Tiefschlafs ist der Mensch häufig am Schwierigsten zu erwecken ².

Die REM-Phase ist charakteristischerweise geprägt durch Frequenzen im Bereich von 2 bis 8 Hz, welche eine geringe Amplitude aufweisen. Ebenfalls belegt sind Beta-Aktivitäten. Während der REM-Phase kommt es zu plötzlichen, zufälligen und konjugierten Augenbewegungen, deren Nachweis mittels des Elektrookulogramms (EOG) gelingt. Auffallend ist jedoch die zeitgleich mittels des Elektromyogramms (EMG) nachgewiesene Atonie. Ausschließlich die Aktivität der Augen- wie auch der Zwerchfellmuskulatur sind üblich. Klassischerweise gilt der REM-Schlaf als Zeitraum des Träumens. Dies basiert auf früheren Studien, in denen die Patienten in bestimmten Schlafstadien erweckt und zum Erlebten befragt wurden ²². Die ehemalige Einteilung in ein weiteres Stadium N4 gilt nicht mehr ²³.

Ein durchgehender Schlaf wird in Schlafzyklen eingeteilt. Ein Schlafzyklus besteht aus einem Non-REM-Anteil, der in einen REM-Anteil übergeht. Mit der Beendigung des

REM-Anteils gilt der Zyklus als abgeschlossen. Ein solcher Zyklus wird in 90 bis 120 Minuten einmal durchlaufen. Zu Beginn des Schlafs wird der erste Zyklus typischerweise in der Reihenfolge Wach-N1-N2-N3-REM durchlaufen. Im Anschluss folgen die weiteren Zyklen in typischer Abfolge von Non-REM und REM-Phasen. Innerhalb eines Zeitraums von acht Stunden können so vier bis fünf dieser Zyklen durchlaufen werden. Den Übergang von einer tieferen in eine flachere Schlafphase nennt man Arousal. Ein Arousal ist definiert als Frequenz im EEG von größer als 16 Hz und mindestens drei Sekunden Dauer mit einem sich daran anschließenden flacheren Schlafstadium als dem vorausgehenden, aus dem der Patient nicht zwangsläufig erwachen muss.²¹

Im Laufe der Nacht unterscheiden sich die einzelnen Zyklen bezüglich der je Stadium verbrachten Zeit. So ist beispielsweise die REM-Phase des ersten Zyklus der Nacht kürzer als die REM-Phase im letzten Zyklus. Umgekehrt hierzu nimmt die Dauer der im N3-Stadium verbrachten Zeit im Laufe der Nacht ab.

1.1.4 Schlafdauer

Eine allgemein gültige Antwort auf die Frage, wieviel Schlaf man denn nun benötige, gibt es nicht. Sie ist abhängig vom einzelnen Menschen und dessen Alter²⁴. Hinweise liefern allerdings die aus Befragungen vorliegenden Daten bezüglich der Schlafgewohnheiten von Menschen im arbeitsfähigen Alter. Menschen, die weniger als sieben Stunden schlafen, geben häufiger Konzentrationsschwierigkeiten an, als Menschen, die sieben bis neun Stunden Schlaf pro Nacht erhalten. Dies wurde allerdings an Menschen mit gesunder Schlafarchitektur untersucht.²⁵

1.1.5 Schlafstörungen

Nicht selten hat sich der das Schlaflabor aufsuchende Patient bereits länger mit eher unspezifisch anmutenden Symptomen wie Tagesmüdigkeit und Konzentrationsschwierigkeiten auseinandergesetzt, ist bereits mit der ein oder anderen Fachdisziplin konfrontiert worden und hat dabei eher mäßigen Erfolg erlebt. In den meisten Fällen suchen Patienten, die an einer Schlafstörung leiden, jedoch aus zwei charakteristischen Gründen ärztlichen Rat, die zügig zu einer zielführenden Vorstellung im Schlaflabor führen können:

- Der Patient beklagt Tagesschläfrigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten, oder eine gefühlte Unerholbarkeit des Schlafes, welche die Lebensqualität deutlich einschränken.
- Der Partner des Patienten bemerkt Auffälligkeiten während des Schlafes, wie zum Beispiel lautes regelmäßiges oder unregelmäßiges Schnarchen, oder gar Atemaussetzer.

Ist der erste Grund noch durch die Anamneseerhebung des Patienten selbst zu eruieren, so muss im zweiten Fall der Partner dazu befragt werden können. Unter Umständen können Schlafapps weiterhelfen, die die Geräusche nachts aufzeichnen. Dies sind nur zwei der vielen, aber auch zwei der zu den am häufigsten zählenden Hinweisen auf eine manifeste Schlafstörung. Der Verdacht lässt sich mittels weiterführender Fragestellungen, beispielsweise in Form der Epworth Sleepiness Scale (ESS), zunehmend eingrenzen und festigen, sowie schlussendlich im Rahmen verschiedener Untersuchungsmethoden einer Diagnose zuordnen. Die ESS erfasst die subjektiv gefühlte Einschlafneigung im Alltag des Patienten. Mittels des Fragebogens lässt sich so die Schwere der Erkrankung, sowie ihr Verlauf im Rahmen verschiedener Interventionsmöglichkeiten verfolgen. Es werden acht Items bezüglich gewöhnlich vorkommender Alltagssituationen abgefragt. Jede Frage soll mit einem Zahlenwert von „0“ bis „3“ die Wahrscheinlichkeit wiedergeben, in der der Patient in der Alltagssituation eine Einschlafneigung erfährt. „0“ steht für „keine Einschlafneigung“, „3“ steht für „hohe Einschlafneigung“. Abgefragt wird unter anderem die Einschlafneigung während

- des Sitzens, während man liest,
- des Fernsehens,
- dem Sitzen an öffentlichen Orten ohne Tätigkeit,
- dem Fahren als Beifahrer für eine Stunde ohne Pause,
- dem Ausruhen am Nachmittag in liegender Position,
- dem Sitzen und sich Unterhalten mit einem Gegenüber,
- dem Sitzen nach dem Mittagessen ohne Alkoholeinfluss,
- des Autofahrens, während man im Verkehr für einige Zeit anhalten muss.

Die Gesamtpunktzahl liegt bei 24. Eine Punktzahl von mehr als 10 weist auf eine schlafbezogene Erkrankung hin. Im Mittel werden unter gesunden Erwachsenen 6 Punkte erreicht ²⁶.

Im Rahmen erster technisch gestützter, diagnostischer Schritte kann eine ambulante Polygraphie durchgeführt werden. Diese beinhaltet die Messung der Atemexkursionen des Thorax und des Abdomens, des Atemflusses durch die Nase und die Sättigung des Blutes mit Sauerstoff. Weiterhin werden Schnarchgeräusche, die Körperlage und die Herzfrequenz aufgezeichnet.

Um eine exakte Diagnose zu stellen, oder eine Therapie erfolgreich weiterführen zu können, ist darauf hin in den meisten Fällen zunächst eine Nacht im Schlaflabor im Rahmen einer Polysomnographie (PSG) nötig. Optimalerweise kann im Anschluss daran der Befund entsprechend der vorliegenden Störungen einem Krankheitsbild zugeordnet und klassifiziert werden. Nach Auswertung der ambulanten Polygraphie und entsprechend eindeutiger Befundlage kann auch eine Therapie mittels Direktanpassung begonnen werden.

1.2 Klassifikation und Definition der Schlafstörungen

Die Klassifikation der Schlafstörungen erfolgt nach der International Classification of Sleep Disorders (ICSD), seit 2014 in der dritten Ausgabe vorliegend. Insgesamt lassen sich nach ICSD-3 sechzig spezifische Diagnosen unterscheiden, welche in sieben Hauptgruppen eingeteilt werden:

1. Insomnien
2. Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)
3. Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs
4. Zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen
5. Parasomnien
6. Schlafbezogene Bewegungsstörungen
7. Andere Schlafstörungen

Die schlafbezogenen Atmungsstörungen werden in vier Untergruppen unterteilt:

1. Zentrale Schlafapnoe
2. Obstruktive Schlafapnoe
3. Schlafbezogene Hypoventilationsstörungen
4. Schlafbezogene Hypoxämien

Im Wesentlichen werden Störungen der Atmung pro Zeiteinheit zur Diagnosestellung herangezogen. Der AHI zeigt hierbei die Anzahl an Atemstörungen pro Stunde an. Zur Diagnose der OSA wird ein AHI von größer oder gleich fünfzehn Aussetzern pro Stunde gefordert, welcher auf eine Obstruktion der Atemwege zurückzuführen ist, und der Patient keine weiteren Symptome oder Komorbiditäten zeigt. Die Diagnose einer OSA kann bei einem AHI größer fünf, bedingt durch obstruktive Ereignisse, gestellt werden, wenn daneben zumindest eine somatogene oder psychogene Komorbidität vorliegt.^{27, 28}

Dazu gehören unter anderem

- Bluthochdruck
- Koronare Herzkrankheit
- Vorhofflattern /-flimmern
- Schlaganfall
- Stoffwechselstörungen (z.B. Diabetes mellitus)
- Depression
- Konzentrationsstörung

1.3 Pathophysiologie schlafbezogener Atmungsstörungen – obstruktive Schlafapnoe

Um kurz auf den anfangs zitierten Georg Grau zurückzukommen, der sich ebenfalls mit der obstruktiven Schlafapnoe auseinandersetzte:

*„Die XVI. Frag“ Woher koemts/ daß etliche unter den Schlafenden schnarchen?“:
„Das Schnarchen ist eine verdrießliche/ beschwerliche und unannehmliche Nacht-
Music / denen Beyliegenden anzuhören / und ist nichts anders/ als die hinterhaltene
Lufft in der Nasen/ weil sie nicht frey und ungehindert durch die Nasen kommen kann/
dahero diejenigen/ welche voller Dünste stecken/ und nicht allmählig ausdaemffen
können/ dergleichen die von Natur ein dickes Blut haben/ oder sich berauscht schlafen*

*legen/ als auch die/ so des ungestalten Rückenliegens gewohnt/ offers schnarchen müssen. (...)*¹

Wie bereits erwähnt, geht ein gesunder Schlaf mit einem gegenüber dem Wachzustand reduzierten Atemminutenvolumen, einem reduzierten Muskeltonus, sowie einem reduzierten Stoffwechsel einher. Die im Rahmen des Schlafzyklus durchlaufenen Stadien haben auf den Körper spezifische Einflüsse. Während des NREM-Schlafes überwiegt eine gleichmäßige Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck und Atemzugvolumen bleiben konstant, beziehungsweise reduzieren sich gleichmäßig in Abhängigkeit der Schlaftiefe. Wohingegen der REM-Schlaf durch eine hohe Varianz der Herz- und Atemfrequenz, des Atemzugvolumens, sowie des Blutdrucks gekennzeichnet ist^{2, 29}.

Der OSA liegt eine immer wiederkehrende Verlegung des pharyngealen Anteils der Atemwege durch das kollabierende Weichteilgewebe zu Grunde, welche Hypoxie und somit schlussendlich eine Unterbrechung des Schlafzyklus mittels Arousal verursacht. Faktoren, welche die Verlegung begünstigen, sind unter anderem morphologische Gesichtsvarianten wie ein schmaler Knochenbau, Retrognathie, oder eine große Zunge^{30, 31}, Weichteilgewebe der oberen Atemwege, wie zum Beispiel Binde-, Fett-, und lymphatisches Gewebe korrelierend mit dem BMI und dem Halsumfang^{32, 33}, sowie neuromuskulär bedingte Veränderungen im Rahmen eines reduzierten Muskeltonus in Abhängigkeit der Schlaftiefe^{34, 35}.

Die Regelgrößen der Atmung sind der Sauerstoffgehalt des Blutes, die im Körper gelöste Menge an Kohlendioxid, sowie der Säure-Basenhaushalt. Mittels peripherer Chemorezeptoren werden die Ist-Werte mittels Respirationsneuronen an das zentrale Nervensystem weitergeleitet, dort mit den Soll-Werten verglichen und über weitere Respirationsneuronen die Steuersignale an die Atemmuskulatur und Atemwegsmuskulatur als Effektororgane weitergeleitet. Diese nehmen über die Ventilationstiefe und -häufigkeit Einfluss auf das Regelsystem Blut und somit letztendlich auf die Regelgrößen. Als Störgrößen im Rahmen der OSA gelten Atemwegsobstruktionen, welche eine effektive Ventilation nicht zulassen.

1.4 Behandlungsmethoden der obstruktiven Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe ist unter Männern zwischen 18 und 60 Jahren am häufigsten verbreitet³⁶. Aufgrund der potentiellen Folgen ist geschlechterunabhängig über die Langzeitkonsequenzen eines unbehandelten Schlafapnoesyndroms aufzuklären³⁷.

Empfohlen werden zunächst Verhaltensmodifikationen. Wichtig ist in der Hauptsache eine Hilfestellung zur Schlafhygiene anzubieten:

- Regelmäßige Schlaf- und Aufstehzeiten festlegen und einhalten, inklusive am Wochenende
- Keine Nickerchen im Tagesverlauf
- Angenehmes Schlafklima schaffen (Störgeräusche und Licht dämpfen, Wohlfühltemperatur einstellen, Hygiene der Bettwäsche)
- Nur solange schlafen, bis man sich erholt fühlt, dann aufstehen
- Keine koffeinhaltigen Getränke am Abend
- Kein Alkohol und kein Nikotin vor dem zu Bett gehen
- Nicht hungrig zu Bett gehen
- Trainingseinheiten mindestens drei oder vier Stunden vor dem zu Bett gehen beenden
- Anstrengende oder beängstigende Aufgaben des Folgetages auf einen Zettel schreiben
- Keine lichtemittierende Informationstechnologie im Schlafraum
- Nicht versuchen, den Schlaf zu erzwingen

Der Patient sollte dazu angehalten werden, sich nicht länger als 20 Minuten mit dem Einschlafen zu belasten. Sinnvoller ist es, den Versuch dann abubrechen und sich Entspannung in einem anderen Raum zu suchen. So kann bei gedämpftem Licht gelesen, leise Musik gehört, oder auch eine monotone Aufgabe durchgeführt werden. Es sollten jedoch Tätigkeiten wie Essen, Lernen, körperliches Training, oder Haushaltsarbeiten vermieden werden. Wenn Müdigkeit aufsteigt, soll ein erneuter Versuch des Einschlafens unternommen werden. Kann dann noch immer kein Schlaf gefunden werden, soll die Prozedur wiederholt werden.

Weitere Hilfestellungen können zum Beispiel aus dem Bereich des autogenen Trainings, oder mittels Biofeedback erfolgen. Die angebotenen Verhaltensmodifikationen müssen auf den Patienten individuell abgestimmt werden. Nicht jeder kann sich auf alles gleichermaßen einlassen. Weiterhin hat zwingend eine Aufklärung über das erhöhte Unfallrisiko im Personen- als auch Lastkraftwagenverkehr, sowie das Arbeiten mit gefährlichen und/oder schweren Gütern zu erfolgen.^{38, 39}

Um allerdings eine wirkungsvolle Therapie einer OSA aufzubauen, werden die bislang genannten Therapieoptionen nicht ausreichen.

Um die Ursachen der OSA wirksam angehen zu können, benötigt es weitere Behandlungskonzepte. Dazu zählt bei Patienten mit hohem BMI die Gewichtsreduktion, welche vor allem bei Patienten mit schwerer OSA zu einer Linderung der Symptome führt⁴⁰, sowie die im Rahmen der Schlafhygiene aufgeführte Einschränkung des Konsums, oder auch der vollständigen Meidung von Alkohol⁴¹. Weiterhin ist eine Anpassung der Medikation im Hinblick auf Antihistaminika (schlaffördernde Wirkung, vor allem Wirkstoffe der ersten Generation), Antidepressiva (Gewichtszunahme, Restless legs), Benzodiazepine (sedierende, zentral muskelrelaxierende Wirkung) und Opioide (Atemdepression) zu erwägen.

Als Goldstandard der nicht-invasiven Therapiemaßnahmen der OSA hat sich eine Bereitstellung eines Überdrucks (Positive Airway Pressure, PAP) auf die Atemwege gegenüber dem Umgebungsdruck durchgesetzt. Dadurch wird das Kollabieren des Weichgewebeanteils des pharyngealen und laryngealen Bereichs verhindert. Zur Verfügung stehen neben der Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) -Therapie die Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP) -Therapie und die Autotitrating Positive Airway Pressure (APAP oder auch autoCPAP) –Therapie³⁷.

Die CPAP-Therapie erhält während des gesamten Atemzyklus einen einstellbaren Überdruck aufrecht. Diese Form der Therapie ist die am häufigsten genutzte, und untersuchte Variante.

Die BPAP-Therapie bietet separate, voreingestellte Drücke zur Einatemphase (Inspiratory Positive Airway Pressure, IPAP), sowie zur Ausatemphase (Expiratory Positive Airway Pressure, EPAP). Eine BPAP-Therapie bietet keinen eindeutigen Vorteil gegenüber einer CPAP-Therapie, sollte jedoch für eine kleine Gruppe für Patienten unter Opioidtherapie, mit neuromuskulärer Erkrankung, oder mit chronisch respiratorischer Insuffizienz bei Hyperkapnie in Erwägung gezogen werden⁴².

Die APAP-Therapie passt den PAP innerhalb der vorgegebenen Druckgrenzen je nach Veränderlichkeit des Luftdurchflusses an. So können Vibrationen oder plötzliche Druckänderungen im Kreisteil Hinweis auf eine Verlegung der Atemwege sein. Auch die APAP-Therapie bietet gegenüber der CPAP-Therapie keinen eindeutigen Vorteil⁴³⁻⁴⁷.

Um die Akzeptanz der Therapie zu erhöhen, können die verschiedenen PAP-Verfahren modifiziert werden. So kann beispielsweise im Rahmen der Einschlafphase ein niedrigerer PAP angeboten werden, oder die Ausatemphase für den Patienten durch eine Absenkung des PAP unter CPAP und APAP-Therapie erleichtert werden. Die PAP Therapie wirkt sich positiv auf die Häufigkeiten respiratorischer Ereignisse aus, senkt den Blutdruck, vermindert die Häufigkeit der Tagesmüdigkeit und verbessert die Lebensqualität⁴⁸⁻⁵¹.

1.5 Probleme der Behandlungsmethoden

Im Rahmen einer PAP-Behandlung ist die Compliance des Patienten von entscheidender Bedeutung. Je nach Studienlage nutzen 46 bis 83 Prozent der Patienten die Atemtherapiegeräteversorgung unzureichend. Hierunter fallen alle Patienten, die die Weiterführung der Atemtherapie verweigern, oder weniger als 4 Stunden pro Nacht unter Nutzung der Geräteversorgung schlafen.^{52, 53}

Eine wirkungsvolle Therapie, also die Normalisierung der Tagesmüdigkeit und Lebensqualität, wird im Rahmen der aktuellen Studienlage mit mehr als 6 Nutzungsstunden pro Nacht erzielt^{54, 55}. Ob sich ein Patient auf die Atemtherapiegeräteversorgung einlässt, entscheidet sich zumeist in der ersten Woche^{52, 56}. Häufige Probleme können nach aktueller Literatur Mundatmung, Gesichtsbehaarung, kosmetische Belange bezüglich Frisur und Haltebändern der Maske, umständliche Handhabung, Klaustrophobie und behinderte Nasenatmung bei beispielsweise Septumdeviation oder chronisch entzündlicher Nasenschleimhautveränderungen sein^{57, 58}.

1.6 Anatomie und Physiologie der Nase

Die Nase (*Nasus*) ist mit den Nasenhöhlen (*Cavum nasi*) der erste Abschnitt des Atmungssystems, der mit der Atemluft in Kontakt tritt. Beginnend mit den Nasenlöchern (*Nares*) tritt der Luftstrom über den Nasenvorhof (*Vestibulum nasi*) in die Nasenhaupthöhlen (*Cavum nasi proprium*). Die beiden Nasenhöhlen werden medial durch das Nasenseptum (*Septum nasi*) voneinander getrennt, welches vorne aus einem knorpeligen und hinten aus einem knöchernen Anteil besteht. Der knöcherne Anteil setzt sich aus dem Pflugscharbein (*Vomer*) und einer senkrecht stehenden Knochenlamelle (*Lamina perpendicularis*) zusammen. Nach unten wird die Nasenhaupthöhle durch den Oberkieferknochen (*Maxilla*) und das Gaumenbein (*Os palatinum*) begrenzt. Die seitliche Begrenzung wird jeweils durch die laterale Nasenwand des Oberkieferknochens und den Nasenmuscheln (*Concha nasalis*) gebildet, die die Oberfläche der Nasenhöhlen vergrößern. Die Nasenmuscheln sind mit Nasenschleimhaut überzogene Knochenlamellen, die in die Nasenhaupthöhle ragen. Es lassen sich je Nasenhaupthöhle drei Nasenmuscheln identifizieren. Die obere (*Concha nasalis superior*) und mittlere Nasenmuschel (*Concha nasalis media*) werden durch das Siebbein (*Os ethmoidale*) gebildet. Die untere Nasenmuschel (*Concha nasalis inferior*) gilt als eigenständiger Knochen. Die Nasenmuscheln sind von unten nach oben etwa einen Zentimeter nach dorsal versetzt. Unter jeder Nasenmuschel verläuft ein Nasengang (*Meatus nasi*). Nach oben wird die Nasenhaupthöhle durch das Nasendach (*Tectum nasi*) aus dem Nasenbein (*Os nasale*), dem Stirnbein (*Os frontale*), einem Teil des Siebbeins (*Os ethmoidalis*), der Siebbeinplatte (*Lamina cribrosa ossis ethmoidalis*) und des Keilbeins (*Os sphenoidale*) giebelförmig umschlossen. Nach hinten münden die Nasenhaupthöhlen über die paarigen Öffnungen (*Choanen*) in den Nasenrachenraum (*Nasopharynx*). Die Nasenschleimhaut wird im Nasenvorhof als *Regio cutanea* bezeichnet, die der Nasenhaupthöhle als *Regio respiratoria*, sowie auf einem Teil der oberen Nasenmuschel als *Regio olfactoria*. Letztere enthält als Riechepithel die Sinneszellen.⁵⁹

Unter normalen Umständen in Ruhe atmet der Mensch über die Nase. Bei einem Erwachsenen werden so täglich etwa 8.000 bis 15.000 Liter Atemluft aufgenommen und wieder abgegeben. Die Aufgaben der Nasenhöhle umfassen hierbei den Schutz der tieferen Atemwege unter anderem mittels Filterfunktion der Nasenhaare (*Vibrissae*) und Adhäsion von Mikropartikeln an der Schleimhautoberfläche, sowie der

lokalen Abwehr überwiegend durch Immunglobulin A, Lysozym und Stickstoffmonoxid. Weiterhin wird bereits hier die Atemluft wesentlich erwärmt und angefeuchtet. Hierzu ist eine starke Perfusion nötig, die, bezogen auf das Gewebenvolumen, die des Gehirns übersteigt und mittels ausgeprägter venöser Kapazitätsgefäße gewährleistet wird. Der daraus resultierende Widerstand der Nase macht etwa zwei Drittel des gesamten Atemwegswiderstands aus. ⁶⁰

1.7 Standarduntersuchungen

Um den nasalen Widerstand objektiv quantifizieren zu können, sind in den vergangenen Jahrzehnten diverse Methoden entwickelt worden, die im Klinikalltag regelmäßig eingesetzt werden. Für unsere Studie haben wir ein System gesucht, welches eine einfache und reproduzierbare Widerstandsmessung der gesamten Nasenhöhle gewährleisten und dabei gut transportabel blieb. So stellten wir sicher, dass der Versuchsaufbau zum Patienten und nicht der Patient zum Versuchsaufbau gelangen und damit die Fehlerquellen reduziert werden konnten. Folgende Systeme kamen in Frage:

- Aktive posteriore Rhinomanometrie
- Akustische Rhinometrie
- Aktive Anteriore Rhinomanometrie
 - Rhinomanometrie und Rhinoresistometrie

Die aktive posteriore Rhinomanometrie bietet die simultane Messung beider Nasenseiten, ist jedoch für den Patienten aufgrund des transnasal, oder auch transoral platzierten Druckabnehmers ausgesprochen unangenehm.

Mittels der Akustischen Rhinometrie kann durch die Reflexionsmuster in Abhängigkeit der Frequenz- und Amplitudenänderungen von Schallimpulsen auf die Querschnittsfläche des Nasenhöhlenvolumens geschlossen werden. Auf diese Weise können neben anatomisch bedingten Stenosen auch Schwellungen der Nasenschleimhäute bezüglich deren Lokalisation und deren Änderungen errechnet werden. Das Messsystem ist kompakt und daher gut mobil. Allerdings können keine Änderungen während der Atemphasen aufgezeichnet werden, da der Patient während der Messung die Luft anhalten muss. Weiterhin wird der hintere Nasenteil nur

ungenau abgebildet. Ebenso sind ein zu starkes Verformen der Nase durch einen zu hohen Anpressdruck der Messsonde, sowie Undichtigkeiten durch unsauberes Aufsetzen zu vermeiden.⁶¹ Aus diesen Gründen entschieden wir uns gegen die Verwendung der Akustischen Rhinometrie

Als Goldstandard hat sich weiterhin die aktive anteriore Rhinomanometrie (AAR) etabliert. Hierzu zählen die Rhinomanometrie, sowie die Rhinoresistometrie. Die Abläufe der Testungen beider Versuchsanordnungen sind für den Patienten identisch. Als weiterführende Variante der Rhinomanometrie wurde die 4-Phasen-Rhinomanometrie entwickelt. Diese ermöglicht durch die Messung von Volumenstrom und Druckgradient zu bestimmten Zeitpunkten die digitale Ermittlung des hierbei vorliegenden Effektivwiderstandes je Nasenseite. Der Nasengesamtwiderstand wird dann mittels der Formel zweier parallel geschalteter Widerstände aus den Effektivwiderständen der rechten und linken Nasenseite errechnet. Abbildung 1: Messanordnung der 4-Phasen-Rhinomanometrie) zeigt den skizzierten Versuchsaufbau.

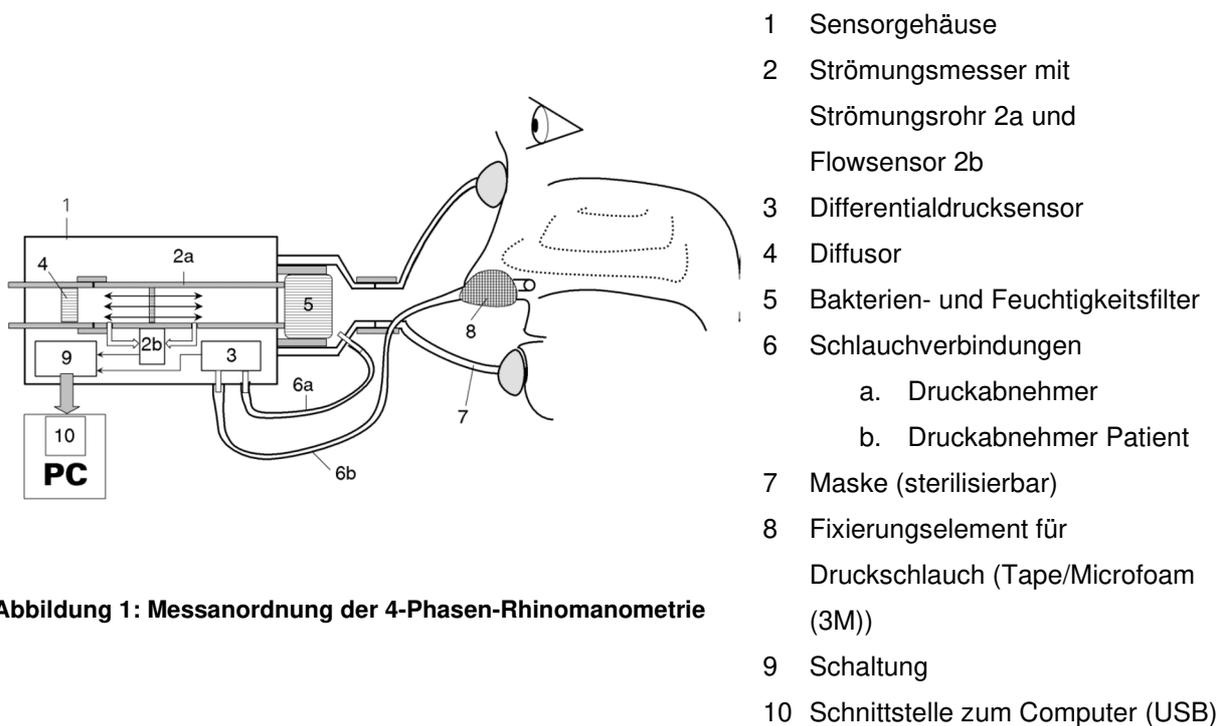


Abbildung 1: Messanordnung der 4-Phasen-Rhinomanometrie

Die Darstellung der so gemessenen Daten erfolgt in einem Koordinatensystem, in dem die x-Achse die Druckwerte in Pascal, und die y-Achse die Durchflusswerte in cm^3/s widerspiegelt. Die Messungen beider Nasenhälften werden an einer vertikalen Linie durch den Nullpunkt spiegelbildlich dargestellt (Abbildung 11).

Grundlage der Messung ist also die Aufzeichnung des Volumendurchflusses des zu messenden Nasenausgangs, bei gleichzeitiger Druckableitung innerhalb des anderen, gegenüber der Umgebung komplett verschlossenen Nasenausgangs. Im Rahmen der 4-PR wird die Druck-Fluss-Beziehung während der ansteigenden (Einatmungs-) und absteigenden (Ausatmungs-) Phase, weiterhin jeweils unterteilt in die sich beschleunigende und sich verlangsamende Phase, getrennt betrachtet. Aus den aufgezeichneten Messwerten werden über die bekannten physikalischen Zusammenhänge die Widerstände in Abhängigkeit von der Zeit berechnet ⁶².

Die Rhinoresistometrie kann als eine Weiterentwicklung der ursprünglichen Rhinomanometrie bezeichnet werden. Neben dem Strömungswiderstand, wie eben beschrieben, kann der Übergang von laminarer zu turbulenter Strömung, der hydraulische Durchmesser als rechnerisches Maß von Durchfluss und Druckverlust in einem nicht-kreisförmigen Kanal, sowie der dimensionslose Reibungskoeffizient zur Beurteilung der Neigung zu turbulenten Strömungen in Abhängigkeit der Oberflächenbeschaffenheit der Nasengänge zum Raumvolumen bestimmt werden.

Da die Untersuchungen direkt vor dem zu Bett gehen, beziehungsweise direkt nach dem Aufwachen bei Ruheatmung durchgeführt werden sollten und sowohl die Rhinomanometrie, als auch die Rhinoresistometrie gleichermaßen die nötigen Widerstandsmessung erlauben, haben wir uns aufgrund der besseren Mobilität für das 4-Rhino-System der Rhinolab GmbH Deutschland entschieden.

Ebenfalls als Standarduntersuchung gilt die Visuelle Analogskala (VAS). In einigen Studien gab es Hinweise auf Korrelationen der logarithmischen Effektivwiderstände mit den Angaben der VAS seitens des Patienten ⁶³. Auch dies wird in dieser Studie untersucht. Dabei bleibt jedoch das Grundproblem bestehen, dass das subjektive Empfinden eines Nasendurchflusswiderstandes von den Ergebnissen der Messungen abweichen und eine Interpretation somit stark einschränken kann ⁶⁴.

1.8 Beeinflussung des Luftstroms in der Nase / Nasenatmung

Die physiologische Atmung setzt einen für den Körper ausreichenden Luftstrom durch die Nase voraus. Reicht die Ventilation durch die Nase zur Deckung des Sauerstoffbedarfs aufgrund eines zu hohen Strömungswiderstandes nicht aus, hat der Patient das Gefühl der verstopften Nase und geht unwillkürlich zur Mundatmung über. Die Ursachen des zu hohen Strömungswiderstandes sind vielfältig. Einerseits können anatomische Variationen des Nasenbereichs den Atemluftstrom ein Leben lang einschränken. Ursachen erhöhten Atemwiderstandes können zum Beispiel die Nasenseptumdeviation oder auch Variationen der natürlichen Enge des Naseneingangs sein, die auch als Nasenklappe bezeichnet wird. Andererseits können Infekte oder auch allergische Reaktionen die Effizienz der Nasenatmung für einen vorübergehenden Zeitraum behindern. Im Allgemeinen kommt es hierbei zu Schwellungen der Schleimhaut mit entsprechender Flüssigkeitssekretion.

Mittels verschiedener Varianten der Nasendurchflussmessung (Rhinomanometrie) wurden diverse Einflussfaktoren auf die nasalen Widerstände identifiziert.

In früheren Studien konnte beispielsweise nachgewiesen werden, dass die Körperlage einen entscheidenden Einfluss auf die Widerstände im Bereich der Nase hat. Auch in einer 2014 erschienenen Studie wurde dies mittels 4-Phasen-Rhinomanometrie (4-PR) nachgewiesen. In ihr konnte gezeigt werden, dass der Nasendurchflusswiderstand in sitzender Position gegenüber der Rückenlage und einer um 30 Grad erhöhten Oberkörperhochlagerung am geringsten war ⁶⁵.

Erschwerend kommt zur adäquaten Beurteilung des Einflusses der PAP-Therapie auf die Atemwegswiderstände der Nase der physiologisch zyklische Wechsel des Schwellungszustandes der Nasenschleimhäute hinzu, der sogenannte Nasenzyklus. Dieser wirkt sich je nach Ausprägung mehr oder weniger hemmend auf den Atemluftstrom aus und kann bei etwa 80% der gesunden Nasen nachgewiesen werden ⁶⁰. Beim Nasenzyklus wird im Wesentlichen der Wechsel zwischen Ruhe- und Arbeitsphase unterschieden. Während der Ruhephase ist der Durchflusswiderstand der Nasenschleimhaut der einen Nasenseite aufgrund der Schwellung hoch, sodass deutlich weniger Atemluft passieren kann. Die andere Nasenseite befindet sich zeitgleich in der Arbeitsphase, in der die Nasenschleimhaut die Atemluft maßgeblich säubert, anwärmt und anfeuchtet. Durch sie gelangt der Großteil der Atemluft in die weiterführenden Atemwege und schlussendlich in die Alveolen. Wenn sie diese erreicht, ist sie weitestgehend gesäubert, hat Körpertemperatur erreicht und die

relative Luftfeuchte beträgt 100 %. Verschiedene Studien untersuchten bereits unter anderem, wie der Nasenzyklus gesteuert wird, und wie lange dieser andauert. Entsprechend der aktuellen Studienlage geht man davon aus, dass der Hypothalamus mittels des sympathischen Nervensystems die Mukosa der Nase ansteuert ⁶⁶, und die Dauer des Nasenzyklus zwischen einer bis über zehn Stunden individuell stark schwankt sowie keiner festen Periodizität unterliegt ⁶⁷. Dabei nimmt man unter anderem an, dass der Einfluss der Körperlage stärker wiegt, als die Steuerung des Zyklus durch den Hypothalamus.

1.9 Aktuelle Studienlage

Die aktuelle Studienlage zur Fragestellung bezüglich des Einflusses eines positiven Atemwegsdruckes auf die Nasenschleimhäute ist ungenügend. Vorhergehende Studien zeigen einen reduzierenden Einfluss auf den Nasendurchfluss unter bestimmten Bedingungen, die sich jedoch nicht auf die für gewöhnlich vorliegenden Alltagssituationen der Patienten eins zu eins übertragen lassen ⁶⁸⁻⁷⁰. In der Veröffentlichung von Strohl et al. (1992) wird Luft mit Temperaturen um 0°C appliziert und der Effekt auf die Nasenschleimhäute mittels posteriorer Rhinomanometrie gemessen. Von Hayes et al. (1995) wurde die Situation einer Leckage unter Nasenmaskentherapie über den Mund simuliert, sowie mittels Laserdoppler die Änderung des Blutflusses und per Akustischer Rhinomanometrie die Druckunterschiede registriert. Richards et al. (1996) untersuchen den Nasendurchflusswiderstand mittels posteriorer Rhinomanometrie unter der Einwirkung höherer Leckage bei unterschiedlicher Temperatur und Luftfeuchte. Alle drei Studien beschäftigen sich mit kurzzeitigen Einflüssen und deren Auswirkungen, erfassen jedoch nicht die mehrstündige oder auch längerfristige Einwirkung einer PAP-Therapie über Monate hinweg. Im Rahmen einer Studie von Sugiura et al. (2007) wurde der Nasendurchfluss bzw. der nasale Widerstand als möglicher Prädiktor für die Akzeptanz der PAP-Therapie zu Beginn mittels aktiver anteriorer Rhinomanometrie identifiziert ⁵⁸. Weiterhin wird von Seiten der AASM die Verwendung von Warmluft-Befeuchtern als Zusatz zur PAP-Therapie empfohlen, um die Compliance seitens der Patienten bezüglich der Therapiemaßnahmen zu erhöhen, indem der Austrocknung der Nasenschleimhäute vorgebeugt wird. Jedoch gibt es bislang keinen zufriedenstellenden Nachweis in aktuell vorhandene Studien, dass die Verwendung

eines Befeuchters im Rahmen einer PAP-Therapie bezüglich der nasalen Atemwegswiderstände für den Patienten von Vorteil ist.

1.10 Hypothese und Ziel der Untersuchung

Patienten des Schlafmedizinischen Zentrums gaben wiederholt an, nach der positiven Atemdruck-Therapie das Gefühl zu haben, schlechter Luft zu bekommen. Es stellte sich für uns also die grundlegende Frage, ob die PAP-Therapie im Rahmen der Alltagssituation der Patienten einen Einfluss im Speziellen auf die nasalen Atemwegswiderstände im Bereich der Schleimhäute hat.

Somit haben wir zur Beantwortung dieser Frage einen Versuchsaufbau konzipiert. Um die nasalen Atemwegswiderstände zu messen, hat es in der Vergangenheit verschiedene Ansätze gegeben. Die anteriore Rhinomanometrie ist die heute allgemein etablierte Methode zur Erfassung jener Widerstände⁷¹. Sie ist einfach in der Durchführung seitens des Untersuchers und gegenüber beispielsweise der posterioren Rhinomanometrie für den zu Untersuchenden mit deutlich weniger Unannehmlichkeiten verbunden. Sofern andere Einflüsse, die die Atemwegswiderstände bedingen, wie zum Beispiel eine Nasenseptumdeviation oder eine allergische Rhinitis im Vorfeld ausgeschlossen wurden, können Rückschlüsse auf die Auswirkungen der Schleimhäute gezogen werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Auswahl des Patientenkollektivs

Nachdem das Ethikvotum 2013-413M-§23b-MA bezüglich der Studienkonzeption am 14.11.2013 keine ethischen und berufsrechtlichen Bedenken im Rahmen der Deklaration von Helsinki feststellen konnte, wurde mit dem Akquirieren des Patientenkollektivs begonnen. Die Daten wurden in einem Zeitraum von November 2013 bis einschließlich März 2014 im Schlafmedizinischen Zentrum der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Medizinischen Fakultät Mannheim erhoben. Hierzu wurden Patienten im Anschluss an die allgemeine Anamnese und klinische Untersuchung, sowie die Festlegung der Maßnahmen für den nächtlichen Untersuchungszeitraum auf die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie durch die Prüffärztin aufmerksam gemacht.

Es wurden von insgesamt 130 Patienten Datensätze angelegt, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und an der Studie teilnehmen wollten. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung durch den Doktoranden und die Prüffärztin, sowie dem Vorliegen der schriftlichen Einverständniserklärung und Vervollständigung des Fragebogens, wurden die Patienten der Polysomnographie unter Standardbedingungen wie geplant unterzogen. Die Dauer der Untersuchung erstreckte sich über den Zeitraum einer Nacht. Direkt vor dem zu Bett gehen und möglichst zeitnah nach dem Erwachen wurde, jeweils im Sitzen, die 4-PR Messung durchgeführt. Weiterhin erfolgte in den entsprechenden Zeiträumen die Beantwortung des Fragebogens. Die Bewertung der visuellen Analogskala seitens des Patienten erfolgte stets direkt nach der jeweiligen Messung.

Im Rahmen dieser Studie wurden Patienten eingeschlossen, die nach AASM unter die zweite Hauptgruppe der Schlafstörungen fallen, die SBAS.

Nach Prüfung der gesammelten Datensätze und der erneuten Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien wurden 110 Patienten und deren Datensätze für die Studie zugelassen (Abbildung 2). Von den 20 nicht zugelassenen Patienten waren 18 Datensätze unvollständig oder fielen in der abschließenden Reevaluation der Ausschlusskriterien heraus. Ein Patient nutzte fälschlicherweise seine Unterkieferprotrusionsschiene und ein Patient verweigerte während des Auswertungsprozesses die weitere Nutzung seiner Datensätze. Diese Daten wurden daher verworfen und nicht eingeschlossen.

Einschlusskriterien:

1. Vollendung des 18. Lebensjahres und
2. PSG Aufzeichnung über eine Nacht, sogenannte Diagnostiknacht oder
3. PSG, sowie durchgehende nächtliche Akzeptanz einer erstmaligen PAP-Anpassung im Rahmen einer vorhergehenden Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe, sogenannte Erstanpassung oder
4. PSG, sowie regelmäßige Nutzung einer längerfristig bestehenden PAP-Behandlung über mehr als drei Monate im Rahmen einer vorhergehenden Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe, sogenannte Therapiekontrolle

Einschränkende Einschlusskriterien

1. Unregelmäßige Medikamenteneinnahme mit Beeinflussung der oberen Atemwege (z.B. Xylometazolin, Budesonid-Nasenspray, Nasenöl)
2. Operative Eingriffe der oberen Atemwege (z.B. Septumplastik, Polypektomie)

Ausschlusskriterien

1. Akute und chronische Atemwegserkrankung und/oder -einschränkungen (z.B. Erkältungen mit Beteiligung der oberen und/oder unteren Atemwege, allergisches Asthma bronchiale, allergische Rhinitis, chronische oder akute Rhinosinusitis mit und ohne Polypsis nasi, Pneumonien, interstitielle Lungenerkrankungen)
2. Chronisch obstruktive Atemwegserkrankungen (COPD), bzw. Asthma bronchiale
3. Chronische Entzündung der Nasennebenhöhlen, Polypsinismus
4. Akute kardiale Erkrankungen (z.B. Angina pectoris, Myokardinfarkt in den letzten zwölf Monaten, dekompensierte Herzinsuffizienz)
5. Arterielle Hypertonie (systolische Werte > 160, diastolische Werte > 100)
6. Operative Eingriffe der oberen Atemwege vor weniger als zehn Jahren
7. Regelmäßige Einnahme von schlafstrukturbeeinflussenden Medikamenten (z.B. Sedativa, Neuroleptika, Stimulanzien)
8. Hinweis auf akute psychiatrische Erkrankungen (z.B. Suizidalität, akuter Schub einer Schizophrenie und/oder Psychose)
9. Patienten mit Langzeit-Sauerstofftherapie

10. Patienten mit neuromuskulären, -degenerativen oder anderen neurologischen Erkrankungen
11. Abbruch der Studie durch den Patienten nach Abschluss der Messung
12. Abweichung der Auswertung der Polysomnographie nach den DGSM-Kriterien
13. Jedwede Erkrankung, die vom behandelnden Arzt zur Studienteilnahme als kontraindiziert angesehen wird

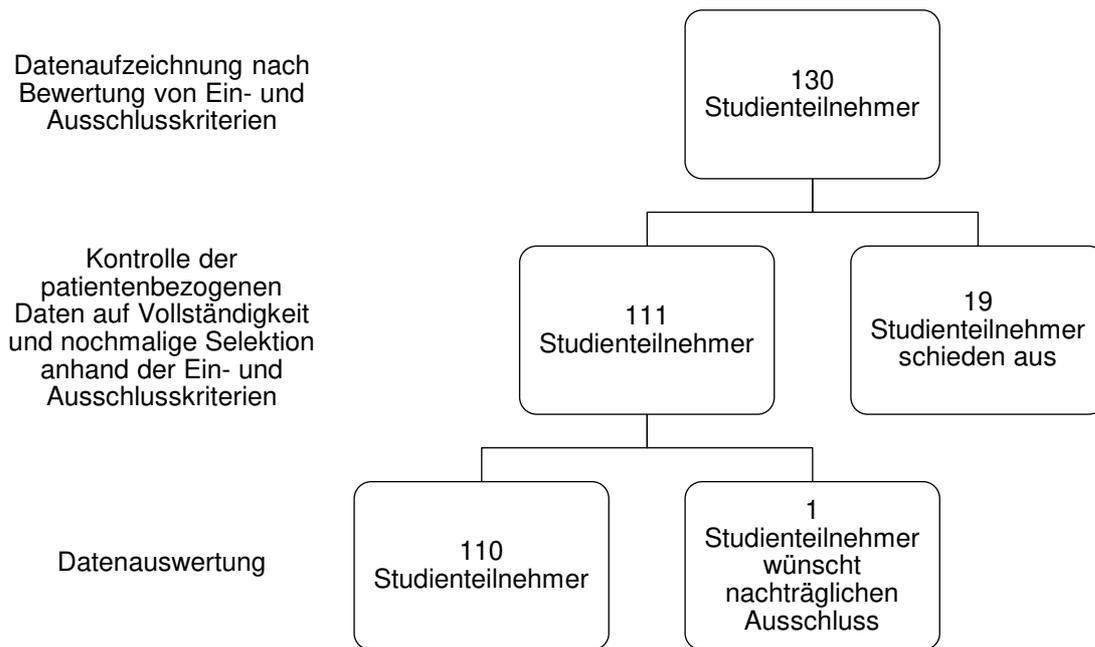


Abbildung 2: Diagramm Studienprotokoll

2.2 Angewandte Messmethoden

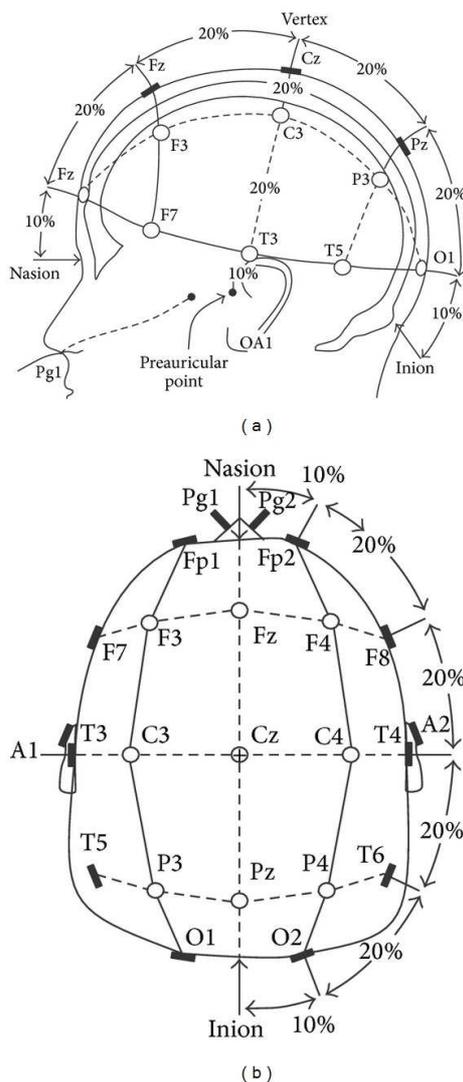


Abbildung 3: 10-20-EEG-Schema zur Platzierung der EEG-Elektroden.

Damit der Schlaf fachgerecht aufgezeichnet werden kann, erfordert es die Kombination mehrerer Messmethoden. Grundlegend hierfür ist das Elektroenzephalogramm (EEG), welches im Rahmen der Schlafmedizin nach einer modifizierten Variante des international gültigen 10-20 Systems durchzuführen ist ⁷². Abbildung 2 (10-20-EEG-Schema zur Platzierung der EEG-Elektroden) zeigt die standardisierte Vorgehensweise. Die Grafik wurde aus „EEG Signal Processing“ (2007) übernommen ⁷³. Um Schlafstadien korrekt klassifizieren zu können sind im Rahmen des EEG die Positionen F3, F4, C3, C4, sowie O1 und O2 nötig, um deren Ableitung nach Amplitude und Frequenz zu differenzieren.

Um die Schlafstadien sicher voneinander abgrenzen zu können, werden zusätzlich Elektromyogramme aufgezeichnet und ausgewertet, darunter der Muskeltonus der Beine beidseits jeweils über den M. tibialis anterior und des Kinns mittels des M. mentalis, sowie die Atemexkursionen über Brust- und Bauchgurt. Die Atemaktivität wird mittels eines Flowmeters über die Nase registriert. Ebenso wird ein EOG angefertigt, um die Augenbewegungen beurteilen zu können und ein Elektrokardiogramm (EKG) zur Erfassung der Pulsfrequenz des Patienten. Für die Messung des Atemwegswiderstandes wird die 4-PR eingesetzt.

2.3 Deskriptive Statistik / Anthropometrische Daten

Die Datensätze der eingeschlossenen Studienteilnehmer wurden auf Vollständigkeit geprüft.

Wie unter 2.1 (Auswahl des Patientenkollektivs) beschrieben, konnten nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien von 130 erfassten Probanden 110 Studienteilnehmer, davon 80 männlich und 30 weiblich, in die Untersuchung aufgenommen werden. Alle Studienteilnehmer waren kaukasischer Herkunft. Davon erhielten 48 Patienten (♂: 35, ♀: 13) eine PSG- Testung. 36 Patienten (♂: 26, ♀: 10) erhielten eine CPAP-Testung, davon waren 19 eine Erstanpassung der Atemtherapieform, und 17 befanden sich seit mindestens 3 Monaten in Therapie. 20 Patienten (♂: 14, ♀: 6) erhielten eine APAP-Testung, davon 10 eine Erstanpassung, und 10 befanden sich seit mindestens 3 Monaten in Therapie. Weiterhin erhielten 6 Patienten (♂: 5, ♀: 1) eine BPAP-Testung, davon einer eine Erstanpassung, und 4 befanden sich seit mindestens 3 Monaten in Therapie (Abbildung 4, Abbildung 5).

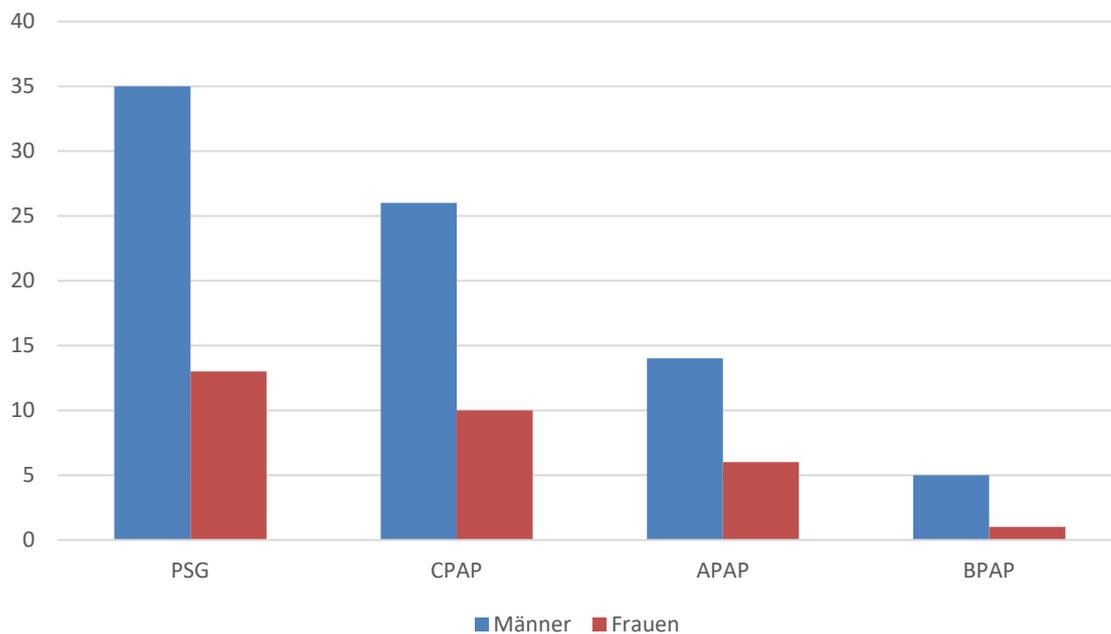


Abbildung 4: Kontrollgruppe und Atemtherapiegruppen nach Geschlecht

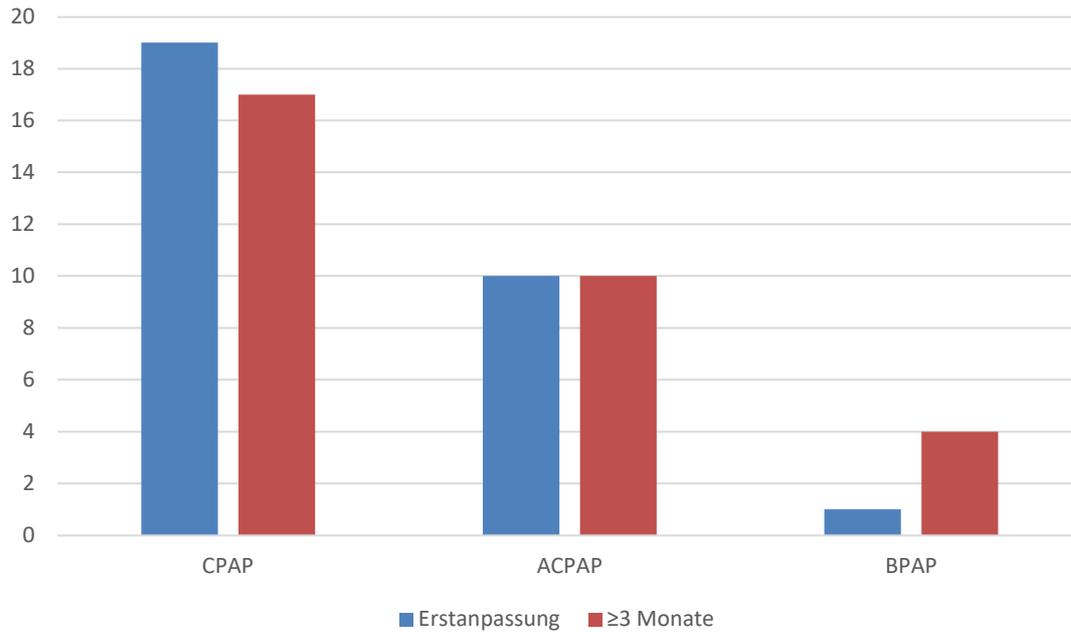


Abbildung 5: Therapiegruppen nach Erstanpassung und Dauerbehandlung

Die Nasenmaske war unter den Therapiepatienten die am häufigsten verwendete Maske (N=48, 77,42%). Die übrigen Therapiepatienten nutzten Mundnasenmasken (N=14, 22,58%). 9 von 61 Therapiepatienten nutzten einen Befeuchter. Davon waren 3 eine Erstanpassung und 6, die sich länger als 3 Monate in Therapie befanden.

Nach der AHI-Klassifikation verteilten sich die Probanden in der PSG-Gruppe wie folgt: 12 Patienten zeigen leichte, 29 Patienten mittlere und 7 Patienten schwere Symptome der OSA. In der CPAP-Gruppe weisen 21 leichte, 13 mittlere und 2 schwere Symptome, in der ACPAP-Gruppe 15 leichte und 5 mittlere Symptome und in der BPAP-Gruppe 1 leichte, 4 mittlere und 1 schwere Symptome auf (Abbildung 6).

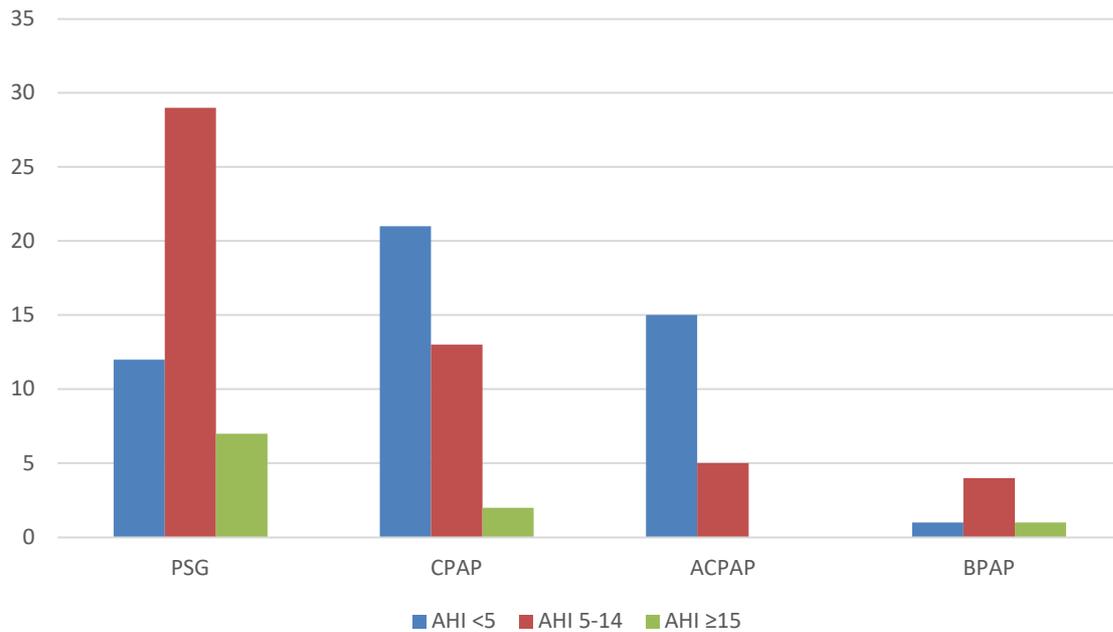


Abbildung 6: Schwere des Apnoe-Hypopnoe-Index nach Kontroll- und Therapiegruppen

2.3.1 Datenerhebung per Fragebogen

Die Datenerhebung erfolgte unter anderem mittels eines von der Medizinischen Ethik-Kommission II der medizinischen Fakultät Mannheim geprüften und freigegebenen Informations- und Fragebogens (siehe Anhang). Der Informationsteil gliederte sich in die allgemeine Patienteninformation, die Erläuterung des Ablaufs der Versuchsanordnung, die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme und die Einwilligungserklärung zum Datenschutz. Der Fragebogen diente der Datenerhebung bezüglich der seitens des Patienten aktuell gefühlten Nasenatmung im Rahmen seines derzeitigen Gesundheitszustandes, sowie gegebenenfalls erfolgter operativer Eingriffe. Weiterhin enthielt er spezifische Fragestellungen zu den gefühlten Nasendurchflusswiderständen während des Versuchszeitraums. Hier wurde unter anderem eine VAS zum gefühlten nasalen Atemwegswiderstand abgefragt, je eine für den Abend und eine für den Morgen. Beide waren als exakt zehn Zentimeter langer Strich mit den beiden Endpunkten „Keine Nasenatmung möglich“, sowie „Bestmögliche Nasenatmung“ versehen. Es wurde keine Orientierungsmöglichkeit mittels einer Unterteilung geboten. Durch das Ankreuzen sollte seitens des Patienten die Stelle markiert werden, die der Einschätzung der Nasenatmung zum aktuellen

Zeitpunkt am ehesten entsprach. Zur Auswertung wurde die Markierung als Teil von hundert quantifiziert.

2.3.2 Polysomnographie

Die nächtliche Messung erfolgte nach den Kriterien der DGSM und AASM. Durchgeführt wurden im Rahmen dessen eine Elektrokardiographie, ein Elektroenzephalogramm, eine Elektroofokulographie, die Aufzeichnung der Gesamtschlafdauer, der Pulsoxymetrie, des Arousal-Hypopnoe-Index, der Körperlage, der thorakalen und abdominalen Atemexkursionen, des nasalen Luftflusses und der applizierten Drücke im Rahmen einer PAP-Therapie.

2.3.3 Angewandte Atemtherapiegerätetypen

Die Patienten verwendeten Geräte unterschiedlichster Hersteller. Die grundlegende Funktion der Bereitstellung eines positiven Atemwegsdruckes erfüllten alle gleichermaßen. In einzelnen Fällen wurde die Funktion der Befeuchtung der Atemluft angewandt. Sonderfunktionen wie Erwärmung der Atemwegsluft wurden nicht genutzt. Im Falle der Patienten unter der BPAP-Therapie wurde der Spontanmodus genutzt. Das Atemmuster und die Atemfrequenz wurde durch die Atmung der Patienten bestimmt und die Geräte stellten den voreingestellten Unterstützungsdruck zur jeweiligen Atemphase parat.

Weiterhin wurde die verwendete Art der Atemmaske aufgezeichnet.

2.3.4 4-Phasen-Rhinomanometrie

Zum Einsatz kam das 4-Rhino-System der Rhinolab GmbH Deutschland in der Softwareversion 5.0.0.1. Es erlaubt die Messung des Widerstands je Nasenhaupthöhle, der beginnend mit dem jeweiligen Ostium nasi externum bis zum Übergang der Choanen des Nasenrachenraums anliegt, wo sich linke und rechte Nasenhaupthöhle vereinen. In Abbildung 1: Messanordnung der 4-Phasen-Rhinomanometrie) kann der grundsätzliche Versuchsaufbau nachvollzogen werden. Mittels eines per Microfoam (3 M) am Ostium nasi externum der nicht zu messenden Seite angebrachten Druckabnehmers kann der in der gegenüberliegenden

Nasenhaupthöhle anliegende Druck bestimmt werden (Abbildung 8). Dabei ist auf einen luftdichten Abschluss mittels des Microfoams zu achten. Ebenso muss sichergestellt sein, dass der Druckabnehmer frei jeglicher Verlegung ist. Weiterhin muss eine Verformung oder ein Teilverschluss der Nase auf der Gegenseite durch den Microfoam (3 M) vermieden werden (Abbildung 9).

Die Volumenstrommessung wird mittels einer dicht aufsitzenden Atemmaske der Firma Ambu[®] ermöglicht, die den Volumenstrom des Patienten an den Durchflussmesser weiterleitet. Hier ist auf die genaue Passform der Atemmaske zu achten, sodass es zu keinen ungewollten Verformungen an der Nase oder Undichtigkeiten entlang der Maskenauflagefläche kommt. Bewährt hat sich das selbstständige Halten der Apparatur durch den Patienten (Abbildung 10).

Während der Messung bietet die Software die Möglichkeit, die laufende Messung als Volumen-Zeit-, sowie als Druck-Zeit-Diagramm unmittelbar am Monitor darzustellen (Abbildung 7). Hier bietet sich die Möglichkeit, dem Patienten den Kurvenverlauf als Biofeedback beobachten zu lassen. So können am ehesten fünf bis sieben gleichförmige Atemzüge ohne Atemanstrengung erreicht, und durch die Software möglichst genaue Werte für die zu ermittelnde Seite errechnet werden. Direkt im Anschluss erfolgt bei jedem Patienten die Messung der anderen Seite auf die gleiche Weise.

Zur Bestimmung der Parameter werden stets im Sitzen, direkt vor dem zu Bett gehen, sowie direkt nach dem Aufwachen, etwa fünf bis sieben gleichmäßige Atemzüge je Nasenöffnung ohne Atemanstrengung im Zeitraum von fünfzehn Sekunden herangezogen. Während jedes einzelnen Messvorgangs werden über 2000 Messwerte in Abhängigkeit der Zeit vorgenommen. Zeitachse der Druckverlaufs- und Volumenflusskurve während eines Atemzugs

Die 4-PR erlaubt auf diese Weise die Ermittlung eines Widerstandes zu einem bestimmten Zeitpunkt. So kann beispielsweise der Widerstand zum Zeitpunkt des Druckes von 150 Pascal, sowie des Scheitelwiderstandes, beziehungsweise der Vertex Resistance (VR), und der Effektivwiderstand (R_{eff}) je Nasenseite errechnet werden. Für diese Versuchsanordnung wird nur der Effektivwiderstand je Nasenseite herangezogen.

Dieser errechnet sich als Integral über sämtliche Widerstände während eines vollständigen Atemzyklus basierend auf den Daten der Druckverlauf- und Volumenflusskurve durch die Formel

$$W_{eff} = \sqrt{\frac{1}{T} \int_0^T w^2 dt}$$

Für w wird der Wert ΔP oder \dot{V} gesetzt und ΔP_{eff} , sowie \dot{V}_{eff} ermittelt. Abbildung 7: Zeitachse der Druckverlaufs- und Volumenflusskurve während eines Atemzugs) zeigt eine graphische Darstellung der Werte vor Verarbeitung in einem $\Delta P_{eff}, \dot{V}_{eff}$ -t-Diagramm.

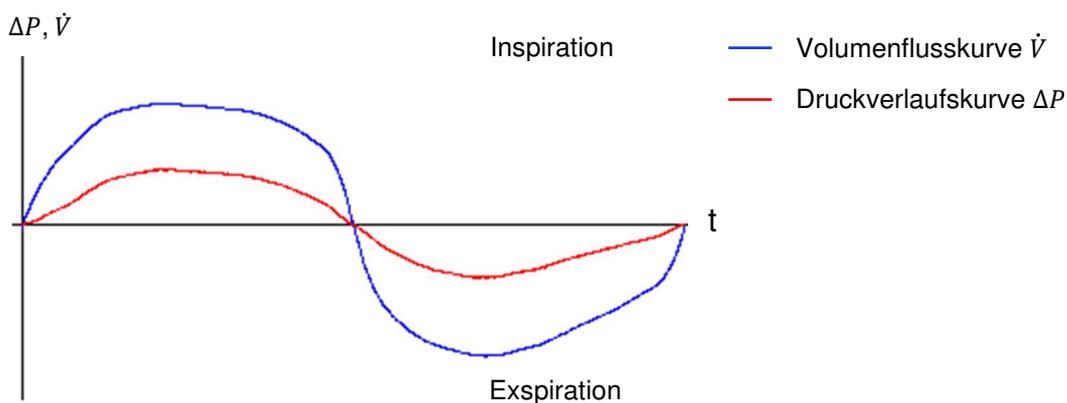


Abbildung 7: Zeitachse der Druckverlaufs- und Volumenflusskurve während eines Atemzugs

Nun ergibt sich der Effektivwiderstand R_{eff} wie folgt

$$R_{eff} = \frac{\Delta P_{eff}}{\dot{V}_{eff}} [Pas/ccm]$$

In vorangegangenen Studien haben sich die Effektivwiderstände, sowie die daraus ermittelten Daten der Nasengesamtwiderstände, als nicht normalverteilt erwiesen. Mittels logarithmischer Transformation wird dies jedoch erreicht.

Der logarithmierte Nasengesamtwiderstand ($\log NGW$) errechnet sich somit über die Formel

$$\log NGW = \text{Log} \left(10 + \frac{R_{eff li} * R_{eff re}}{R_{eff li} + R_{eff re}} \right) [Pas/ccm]$$

Die klinische Klassifikation des unilateralen Nasenwiderstandes (Tabelle 1) und des Nasengesamtwiderstandes (Tabelle 2) wurde 2018 festgelegt, anhand derer die Auswirkungen der Atemtherapiegerätenutzung auf die Durchflusswiderstände untersucht werden sollen ⁶⁴.

Tabelle 1: Klinische Klassifikation des unilateralen Nasenwiderstandes

	$\log R_{eff}$	Durchflusswiderstand	Nasendurchfluss
1	≤ 0.71	Sehr gering	Sehr hoch
2	0.71 – 0.89	Gering	Hoch
3	0.89 – 1.08	Mittel	Mittel
4	1.09 – 1.35	Hoch	Gering
5	> 1.35	Sehr hoch	Sehr gering

Tabelle 2: Klinische Klassifikation des logarithmierten Nasengesamtwiderstandes

	$\log NGW$	Durchflusswiderstand	Nasendurchfluss
1	≤ 0.42	Sehr gering	Sehr hoch
2	0.42 – 0.57	Gering	Hoch
3	0.57 – 0.70	Mittel	Mittel
4	0.70 – 0.90	Hoch	Gering
5	> 0.90	Sehr hoch	Sehr gering

2.4 Datenerhebung und Auswertung

2.4.1 Polysomnographie

Die Patienten waren zur Datenerhebung in Einzelzimmern des Patientenhauses auf dem Gelände des Universitätsklinikum Mannheim untergebracht. Sämtliche Räume boten einen identischen Komfort, sodass die nächtliche Umgebung für alle Patienten gleich war. Gegen 19:00 Uhr wurden die sitzenden Patienten an die Messgeräte angeschlossen und die Aufzeichnungen gestartet. Ab 5:30 Uhr des darauffolgenden Tages wurden die Messungen mittels Fernsteuerung beendet, die Patienten einzeln geweckt und die Geräte entfernt. Die akquirierten Daten wurden während der laufenden Messungen durch die zuständigen Mitarbeiter des Schlaflabors mithilfe der zur Verfügung stehenden Software ausgewertet. Hierbei wurden mittels der Festlegung der Schlafstadien Beginn und Ende der Messungen, sowie die währenddessen erfassten pathologischen Ereignisse markiert. Im Anschluss daran erfolgte eine Überprüfung der gesammelten Daten durch den Doktoranden auf Vollständigkeit und Plausibilität.

2.4.2 4-Phasen-Rhinomanometrie

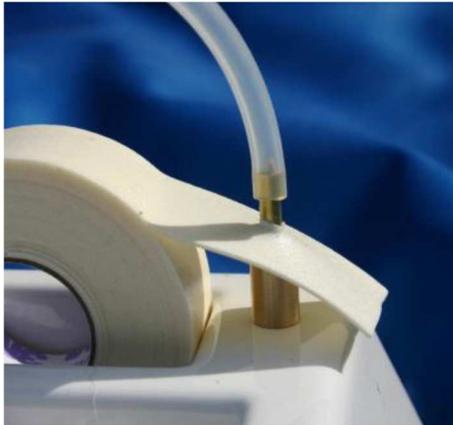


Abbildung 8: Vorbereitung Druckabnehmer Patient

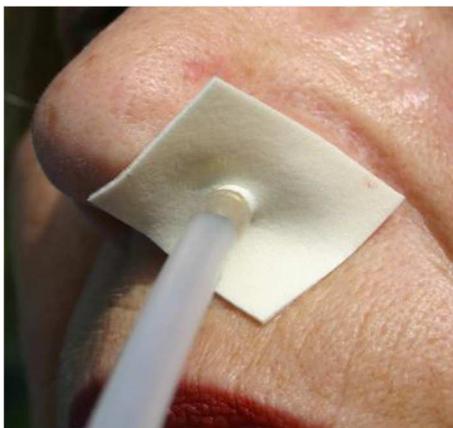


Abbildung 9: Spannungsfreie Platzierung des Druckabnehmers

Wichtig bei der Vorbereitung des Druckabnehmers war ein hygienisches Vorbereiten des abdichtenden Microfoams, ohne diesen dabei zu sehr zu verformen (Abbildung 8). Nur unter diesen Umständen konnte er sauber an der Nasenöffnung angebracht werden, sodass er eine absolute Dichtigkeit gewährleisten konnte (Abbildung 9). Ein geringer Anpressdruck reichte dabei aus. Dabei war darauf zu achten, dass sich keine Zugspannungen auf die Nase übertragen, sodass Verformungen, die die Messergebnisse verfälschen konnten, sicher auszuschließen waren.

Für den Zeitraum der eigentlichen Messung hatte es sich bewährt, den Patienten in den korrekten Vorhalt der Maske einzuweisen (Abbildung 10). Vor allem kam dies den Probanden entgegen, die bereits in der Vorbereitungsphase Beklemmungsgefühle geäußert hatten. Auf diese Weise gab es zu keinem Zeitpunkt ernst zu nehmende Probleme während der Messphasen, die die Ergebnisse verfälschen könnten.



Abbildung 10: Maskenvorhalt durch den Patienten

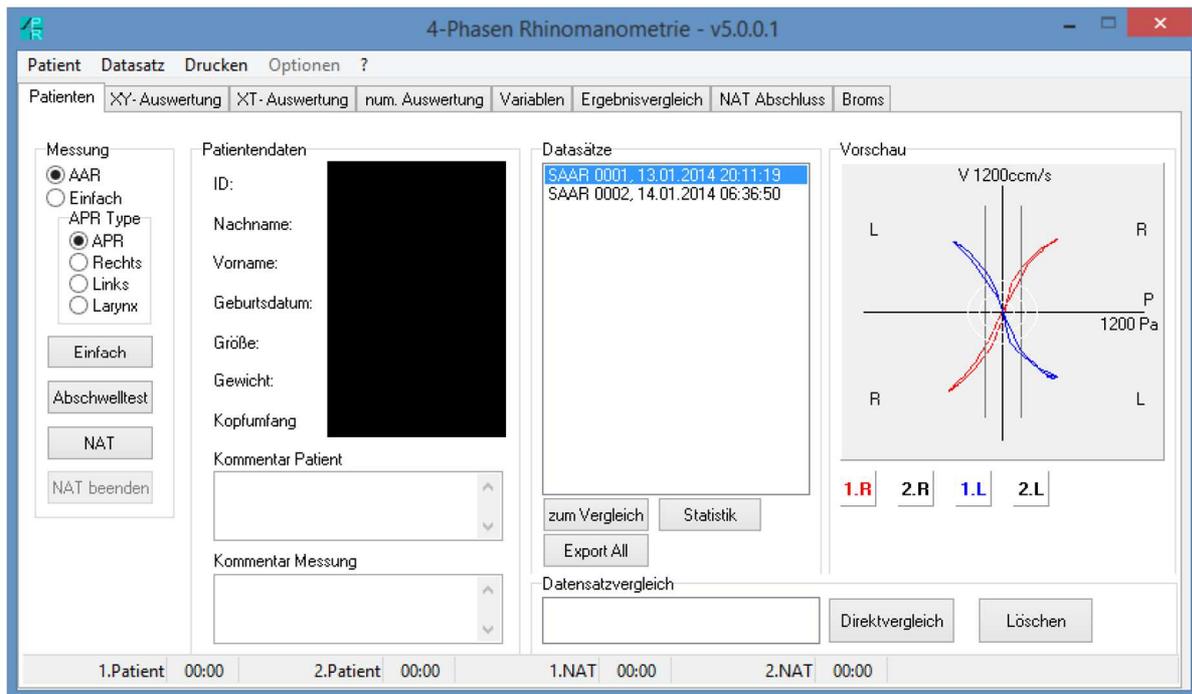


Abbildung 11: Softwaredarstellung der Messergebnisse der 4-Phasen-Rhinomanometrie

Mittels der Software konnten die Messergebnisse nach wenigen Sekunden auf Plausibilität geprüft werden. Dies wurde auf Basis der visuellen Darstellung der Diagramme von Druck und Volumenstrom nach der Zeit möglich. Ziel war es, möglichst regelmäßige und gleichförmige Atemzyklen zu erhalten. Abweichend hiervon wurde beispielsweise auf die typische Ausprägung einer Nasenklappe geachtet. Diese ist unter anderem das Resultat einer übertrieben forcierten Inspirationsphase und würde die Berechnung der korrekten Widerstände maßgeblich verfälschen.

Nach der Plausibilitätsprüfung konnten die Ergebnisse zusammen mit den Daten der Probanden problemlos in eine Exceltabelle exportiert werden.

Die Messung erfolgte stets am sitzenden Patienten. Hierfür hatte es sich bewährt, am Abend die Patienten zunächst mit den Geräten der Polysomnographie zu versorgen und anschließend, im adaptierten Ruhezustand, die Messung mittels Rhinomanometrie durchzuführen. Am Morgen des darauffolgenden Tages wurden die Patienten durch das Klopfen an der Zimmertüre geweckt und gebeten, sich an den Bettrand zu setzen. Dort wurden sie im Sitzen von den Kabeln der Polysomnographiegeräte befreit, die die Messung behindern, um direkt daran anschließend die Rhinomanometrie durchführen zu können.

Sollte eine Messung nicht sofort valide gewesen sein, wurde umgehend eine Wiederholung durchgeführt. Dies war jedoch nur in weniger als zehn Prozent der Fälle

nötig. Bei einem Patienten musste dies aufgrund eines Softwarefehlers jedoch drei Mal wiederholt werden.

Um einen Einfluss über Nacht auf den NGW unter bestimmten Bedingungen zu ermitteln, wird der morgendliche logNGW vom Wert des abendlichen logNGW subtrahiert. Ist das ermittelte Ergebnis kleiner 0, deutet dies auf einen höheren NGW am Morgen hin. Der Proband bekommt am Morgen schlechter Luft als am Abend.

Ist das Ergebnis der Differenz größer 0, ist der NGW am Morgen geringer als am Abend. Der Proband bekommt am Morgen besser Luft als am Abend.

2.4.3 Visuelle Analogskala

Die Selbsteinschätzung des Nasenwiderstandes erfolgte direkt nach der 4-PR Messung und sollte, soweit möglich, seitengesondert angegeben werden. Eine Beeinflussung durch die während der 4-PR Messung angezeigten Parameter im Rahmen des Biofeedbacks war sehr unwahrscheinlich. Dabei stand 0 für „keine Nasenatmung möglich“, und 100 für „bestmögliche Nasenatmung“. Im Rahmen der Datenauswertung wurden die Werte wie folgt gruppiert:

Es wurden zwei Varianten der Auswertung der VAS in Erwägung gezogen:

- Es soll der Wert der morgendlichen VAS von dem des abendlichen Wertes der VAS abgezogen werden. Bei negativen Werten wird ein „schlechter“, bei positiven ein „besser“ und im Falle von 0 ein „unverändert“ des Nasenwiderstandes angenommen.
- Es sollen die Angaben der VAS entsprechend Tabelle 3: Klassifikation der VAS) gruppiert werden. Im Folgenden wird der Wert der morgendlichen Gruppenzuweisung von dem der abendlichen Gruppenzuweisung abgezogen. Bei negativen Werten wird ein „besser“, bei positiven ein „schlechter“ und im Falle von 0 ein „unverändert“ angenommen.

Die erste Variante macht gegenüber der zweiten eine feinere Unterscheidung möglich. Das ungenauere, zweite Verfahren der Berechnung von „besser“ und „schlechter“ ergibt sich aus der Gruppenzuweisung der klinischen Klassifikation entsprechend Tabelle 2 (Klinische Klassifikation des logarithmierten Nasengesamtwiderstandes), um in den Auswertungen eine identische Vorgehensweise zu ermöglichen. So lässt sich ein Fehler während der Interpretation ausschließen. Weiterhin kann die

patienteneigene Fehleinschätzung, wie unter 4.2.3 (Nutzung der Visuellen Analogskala) diskutiert, verringert werden. So erklärt sich auch die unterschiedliche Interpretation bezüglich „besser“ und „schlechter“ in Abhängigkeit der errechneten negativen oder positiven Werte in beiden Varianten.

Tabelle 3: Klassifikation der VAS

Wert der VAS	Gruppe	Durchflusswiderstand	Nasendurchfluss
100 – 81	1	Sehr gering	Sehr hoch
80 – 61	2	Gering	Hoch
60 – 41	3	Mittel	Mittel
40 – 21	4	Hoch	Gering
20 – 0	5	Sehr hoch	Sehr gering

Für die Auswertung in dieser Arbeit wurde die zweite Variante gewählt.

2.4.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der so ermittelten Daten erfolgte mittels der Software Statistical Analysis System Version 9.4, sowie JMP 13 des SAS Institute, Cary, North Carolina, mit der Unterstützung der Abteilung für Medizinische Statistik der Medizinischen Fakultät Mannheim.

Es wurden Minimal- und Maximalwert, Mittelwert und Standardabweichung für alle relevanten Faktoren berechnet. Die Daten wurden anschließend auf Normalverteilung getestet. Zur Anwendung kam hier der Shapiro-Wilk-Test. Bei vergleichenden Analysen für normalverteilte, stetige Ergebnisse kam der t-Test bei Vergleichen zwischen zwei Gruppen, und die einfaktorielle Varianzanalyse bei mehr als zwei Gruppen zur Anwendung.

Für nominalskalierte Daten wurde bei abhängigen Stichproben der McNemar-Test und bei unabhängigen Stichproben der chi-Quadrat-Test angewandt.

Für das Signifikanzniveau wurde $p \leq 0,05$ gewählt.

3 ERGEBNISSE

3.1 Rahmendaten der Versuchsanordnung

Die folgenden Tabellen geben Aufschluss über das Patientenkollektiv. Das Verhältnis von männlich zu weiblich entsprach in unserer Studie in etwa der Verteilung der Patienten im Schlaflabor. Die Alters-, BMI-, und AHI-Gruppierungen wurden nach den AASM-Kriterien, sowie der Veröffentlichung von Peppard, P.E. et al. (2013) vorgenommen.

Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Versuchsanordnung) zeigt die Anzahl, den jeweiligen prozentualen Anteil, sowie Mittelwert, Standardabweichung (\pm SD), Minimum und Maximum der Probanden nach Geschlecht, Alter, BMI und AHI. Der Schwerpunkt der Altersstruktur ($54,87 \pm 11,62$, 27-77)^a lag bei den 50- bis 69-jährigen. Der Großteil der Probanden hatte einen BMI ($30,69 \pm 4,84$, 17,57-48,43)^a zwischen 30 und 39.9. Der AHI ($10,98 \pm 13,47$, 0-58,3)^a lag bei den meisten Patienten unter 5.

Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Versuchsanordnung

	Anzahl N=110	Prozentualer Anteil %	Mittelwert	\pm SD	Min	Max
Geschlecht						
männlich	80	72.73				
weiblich	30	27.27				
Alter						
	110		54,87	11,62	27	77
<30	2	1.82	27,50	0,71	27	28
30 – 49	34	30.91	42,32	5,74	31	49
50 – 69	62	56.36	57,50	5,64	50	69
\geq 70	12	10.91	74,08	2,31	70	77
BMI						
	110		30,69	4,84	17,57	48,43
<25	13	11.82	23,37	2,14	17,57	24,93
25 – 29.9	38	34.55	27,76	1,24	25,26	29,83
30 – 39.9	55	50.00	33,57	2,43	30,02	38,86
\geq 40	4	3.64	42,94	3,71	40,27	48,43
AHI						
	110		10,98	13,47	0	58,30
< 5	47	42.73	1,52	1,24	0	4,70
5 – 14	37	33.64	8,87	2,98	5,00	14,90
\geq 15	26	23.64	31,08	13,43	15,40	58,30

^a Mittelwert \pm SD, Min-Max

Tabelle 5: Anthropometrische Daten der Versuchsanordnung nach Therapieform) gibt Auskunft über die Aufteilung der Probanden entsprechend dem Geschlecht, deren Alter, dem BMI, dem AHI (gesamt), sowie des logNGW abends und morgens nach der Therapieform. Weiterhin werden der Mittelwert, die Standardabweichung, sowie das jeweilige Minimum und Maximum angegeben, um eine erste Einschätzung bezüglich der Verteilung untereinander zu ermöglichen. Die statistischen Kennzahlen der jeweiligen Therapieformen und der Kontrollgruppe lagen nahe beieinander. Die größten Abweichungen betrafen im Wesentlichen die Patienten der BPAP-Geräteeinstellung, was jedoch hauptsächlich auf die geringe Anzahl von Patienten (N=6) zurückzuführen war. Das Zahlenverhältnis der Patientinnen gegenüber den Patienten blieb im Wesentlichen stabil (~1:3), mit Ausnahme der BPAP-Therapieform (1:6). Die Altersverteilungen der CPAP- ($57,00 \pm 11,17$, 35-75), ACPAP-Geräteeinstellung ($54,50 \pm 12,11$, 33-76) und PSG-Kontrollgruppe ($50,04 \pm 10,51$, 27-76) waren gleichermaßen ähnlich, die der BPAP-Gruppe ($67,33 \pm 6,89$, 61-77) verschob sich in Richtung höheres Lebensalter. Der BMI lag erwartungsgemäß im übergewichtigen Bereich und war über die betrachteten CPAP- ($31,19 \pm 5,99$, 17,57-48,42), ACPAP- ($31,20 \pm 4,61$, 24,44-38,05), BPAP- ($33,37 \pm 5,43$, 23,67-40,27) und PSG-Gruppen ($29,78 \pm 3,71$, 22,11-38,20) vergleichbar. Die Schlafdauer der Gruppen CPAP (5:18±0:43, 3:37-6:34), ACPAP (5:19±0:44, 4:13-7:05), BPAP (4:29±0:51, 3:03-5:08) und PSG (4:58±0:42, 3:08-6:04) glichen sich ebenfalls. Der AHI war in der Gruppe der ACPAP-Therapie ($3,53 \pm 4,81$, 0-19,0) am niedrigsten. Die CPAP- ($7,19 \pm 10,24$, 0-44,9) und BPAP-Therapiegruppen ($14,75 \pm 14,04$, 1,1-37,4) waren diesbezüglich schlechter, die PSG-Gruppe ($16,45 \pm 15,67$, 1-58,3) am auffälligsten. Der logNGW abends der CPAP- ($0,48 \pm 0,28$, (-0,11-1,18)), ACPAP- ($0,46 \pm 0,25$, (-0,17-0,86)), BPAP- ($0,15 \pm 0,26$, (-0,07-0,65)) und PSG- Gruppen ($0,52 \pm 0,37$, (-0,33-1,23)) war nach der klinischen Klassifikation der logarithmierten Nasengesamtwiderstände im überwiegend guten Bereich, ebenso der logNGW morgens (CPAP $0,52 \pm 0,38$, (-0,31-1,28), ACPAP $0,44 \pm 0,36$, (-0,20-1,28), BPAP $0,37 \pm 0,29$, (-0,04-0,84), PSG $0,45 \pm 0,37$, (-0,23-1,51)).

Tabelle 5: Anthropometrische Daten der Versuchsanordnung nach Therapieform

	CPAP	ACPAP	BPAP	PSG
Anzahl (N)	36	20	6	48
Geschlecht (m/w)	26/10	14/6	5/1	35/13
Frauenanteil (%)	27,78%	30,00%	16,67%	27,08%
Alter (Jahre) ^a	57,00±11,17 (35-75)	54,50±12,11 (33-76)	67,33±6,89 (61-77)	50,04±10,51 (27-76)
BMI (kg/m ²) ^a	31,19±5,99 (17,57-48,42)	31,20±4,61 (24,44-38,05)	33,37±5,43 (23,67-40,27)	29,78±3,71 (22,11-38,20)
Schlafdauer (h:mm) ^a	5:18±0:43 (3:37-6:34)	5:19±0:44 (4:13-7:05)	4:29±0:51 (3:03-5:08)	4:58±0:42 (3:08-6:04)
AHI (gesamt) ^a	7,19±10,24 (0-44,9)	3,53±4,81 (0-19,0)	14,75±14,04 (1,1-37,4)	16,45±15,67 (1-58,3)
logNGW abends ^a	0,48±0,28 (-0,11-1,18)	0,46±0,25 (-0,17-0,86)	0,15±0,26 (-0,07-0,65)	0,52±0,37 (-0,33-1,23)
logNGW morgens ^a	0,52±0,38 (-0,31-1,28)	0,44±0,36 (-0,20-1,28)	0,37±0,29 (-0,04-0,84)	0,45±0,37 (-0,23-1,51)

^a Mittelwert ± SD, (Min-Max)

3.2 Ergebnisse der 4-Phasen-Rhinomanometrie

Die Verteilungen der logNGW waren gemäß dem Shapiro-Wilk-Test sowohl abends als auch morgens normalverteilt (abends $p = 0,768$, morgens $p = 0,478$). Die Differenz aus den logNGW der verbundenen Stichproben ebenfalls ($p = 0,179$).

Bei den Auswertungen der Box-Plots fiel ein Ausreißer in der logNGW-Gruppe am Morgen auf, dessen Wert zwischen 1,5 und 3 Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt war. Jener konnte jedoch bei näherer Betrachtung als plausibel und, nach Vergleich des Wertes mit der Grundgesamtheit einer Studie von Vogt et al. (2018) mit über 36.500 Probanden, als im Bereich der Erwartungen liegend eingeschätzt werden.

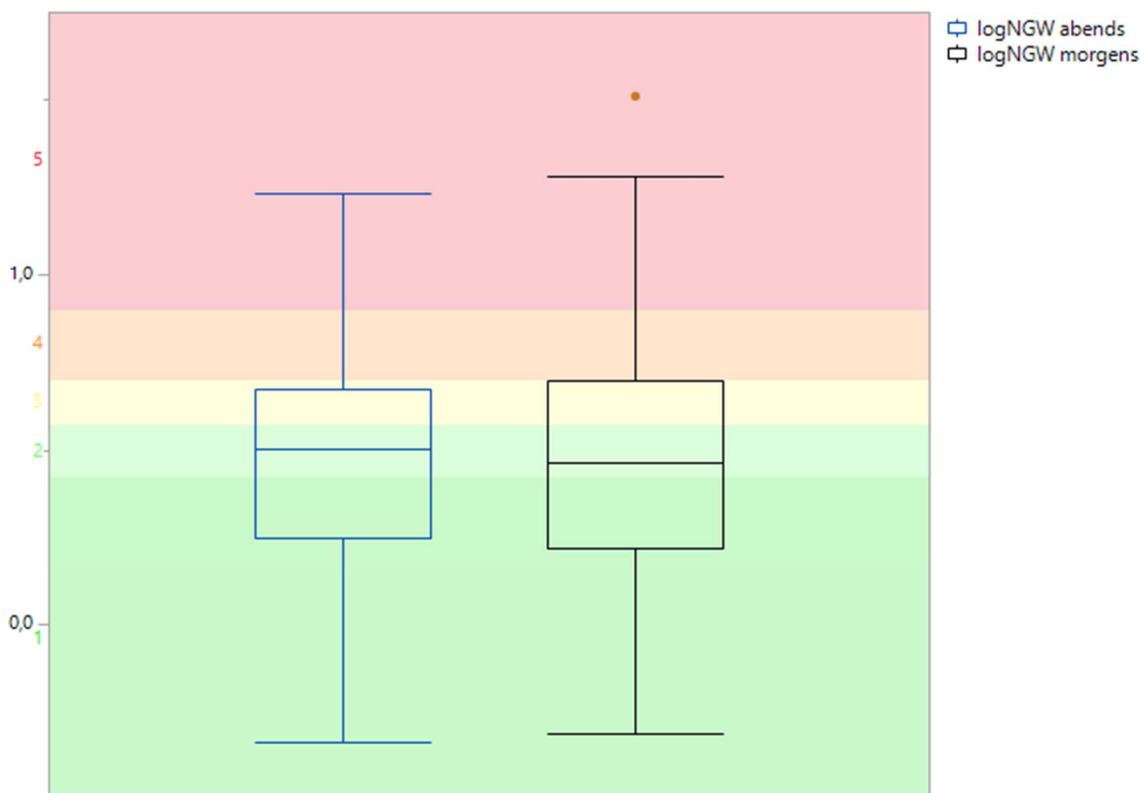


Abbildung 12: Verteilung der Stichprobe der logNGW abends und morgens nach der klinischen Klassifikation

Es konnte bei Betrachtung aller Patienten der Stichprobe mittels paarweiser t-Testung kein signifikanter Unterschied zwischen den Widerstandsmessungen am Abend und am Morgen nachgewiesen werden ($t(109) = -0,148$, $p = 0,882$).

In den folgenden Subgruppenvergleichen gingen auftretende Ausreißer in die Berechnungen mit ein. Extreme Ausreißer, die mehr als 3 Standardabweichungen vom Mittelwert, sowie außerhalb des Erwartungsbereichs lagen und das Ergebnis wesentlich beeinflussten, konnten nicht nachgewiesen werden.

Als nächstes wurden die Patienten in die jeweiligen Subgruppen eingeteilt und auf Unterschiede der logNGW jeweils am Abend und am Morgen untersucht. Anschließend wurden die Ergebnisse der Differenzbildung nach den Subgruppen entsprechend getestet. Als Kontrollgruppe dienten die Patienten der PSG-Gruppe.

3.2.1 Unterschiede der Nasengesamtwiderstände bezüglich der Therapiegruppen

Es wurden die Therapiegruppen gegeneinander getestet. Für diese Testungen wurde auf die einfaktorielle Varianzanalyse zurückgegriffen.

Zuerst wurden die abendlichen und morgendlichen Widerstände separat geprüft. Varianzhomogenität war gemäß Levene-Test für beide gegeben ($p_{\text{abends}} = 0,171$, $p_{\text{morgens}} = 0,721$)

Die Mittelwerte der logNGW am Abend unterschieden sich nach den verschiedenen Therapieformen gruppiert statistisch nicht signifikant ($F(3, 87) = 2,401$, $p = 0,072$).

Ebenso wenig unterschieden sich die Mittelwerte der logNGW am Morgen in Abhängigkeit der verschiedenen Therapieformen ($F(3, 106) = 0,445$, $p = 0,722$).

Auch im Rahmen der Differenzbildung war kein statistisch signifikanter Unterschied nachzuweisen ($F(3, 106) = 1,453$, $p = 0,232$).

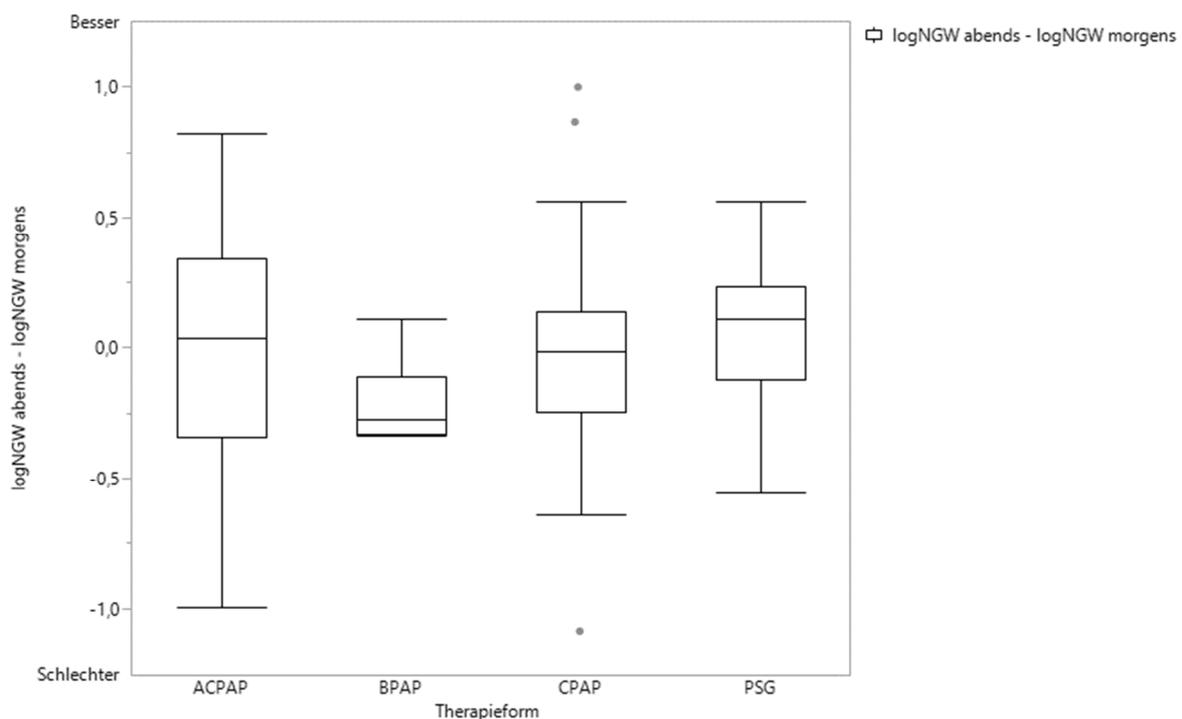


Abbildung 13: Auswirkung auf den NGW nach Therapieform

3.2.2 Einfluss der Therapiedauer auf den Nasengesamtwiderstand

Es wurden zunächst die abendlichen und morgendlichen Widerstände mittels einfaktorieller Varianzanalyse auf Unterschiede geprüft, danach die paarweise Betrachtung durch Differenzbildung von logNGW morgens und logNGW abends.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Nasengesamtwiderstände zwischen den unterschiedlichen Therapiedauern am Abend ($F(2, 107) = 1,056, p = 0,351$) oder am Morgen ($F(2, 107) = 1,316, p = 0,273$) nachgewiesen werden. Ebenso war die gebildete Differenz ohne Nachweis signifikanter Mittelwertunterschiede ($F(2, 107) = 1,910, p = 0,1532$).

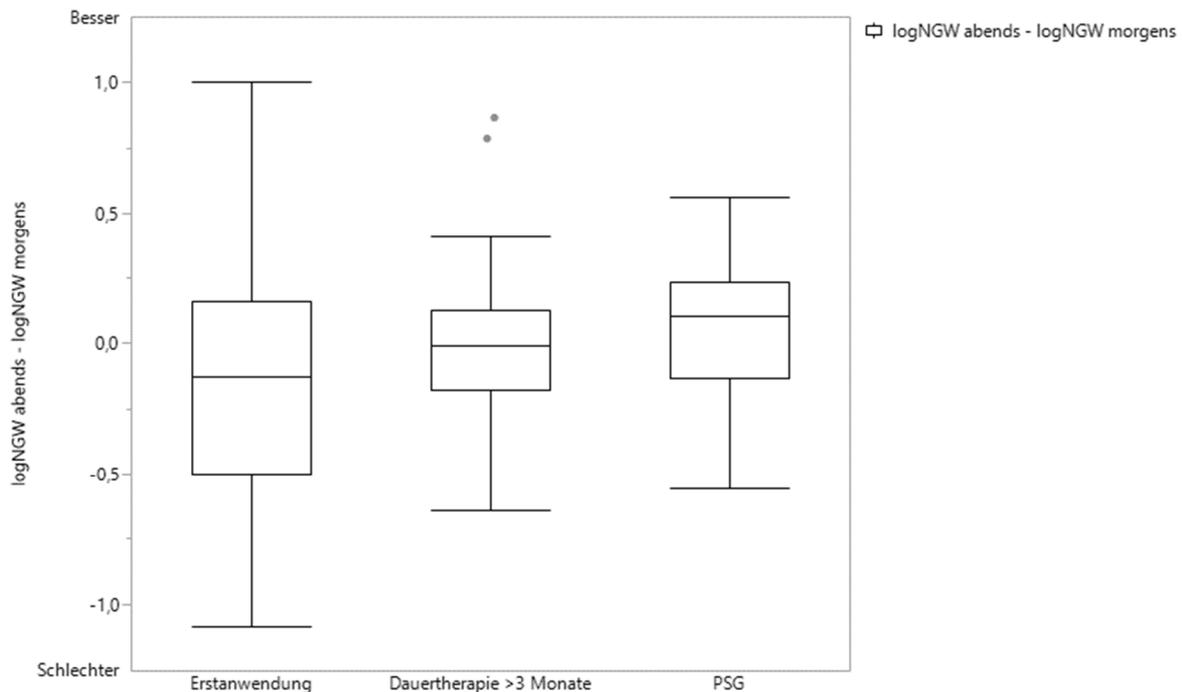


Abbildung 14: Auswirkung auf den NGW nach Therapiedauer

3.2.3 Einfluss des Befeuchters auf den Nasengesamtwiderstand

Nun wurden die Daten der logNGW auf nachweisbare Unterschiede zwischen Befeuchter- und Nicht-Befeuchter-Gruppe hin untersucht.

Hierfür wurde der ungepaarte t-Test zur Überprüfung herangezogen. Die Daten waren nach Überprüfung mittels Shapiro-Wilk-Test in allen Gruppen normalverteilt.

Die Prüfung auf Varianzhomogenität mittels Levene-Test ergab für den logNGW am Abend ($p = 0,169$) und die paarweise Differenz ($p = 0,494$) Varianzhomogenität, nicht jedoch für den logNGW am Morgen ($p = 0,026$).

Entsprechend der Testung konnte weder am Abend ($t(108) = 1,208$, $p = 0,230$) noch am Morgen ($t(17,191) = -1,167$, $p = 0,259$) ein statistisch signifikanter Unterschied aufgezeigt werden. Auch im Rahmen der Differenzbildung konnte kein eindeutiger Unterschied belegt werden ($t(108) = -1,723$, $p = 0,088$). Da in diesem Fall eine Tendenz zum Signifikanzniveau angenommen werden konnte, wurden in einem zweiten Schritt die PSG-Patienten von der statistischen Prüfung ausgenommen. Unter diesen Bedingungen konnte ein signifikanter Unterschied ausgeschlossen werden (Levene-Test $p = 0,313$, $t(60) = -1,185$, $p = 0,241$).

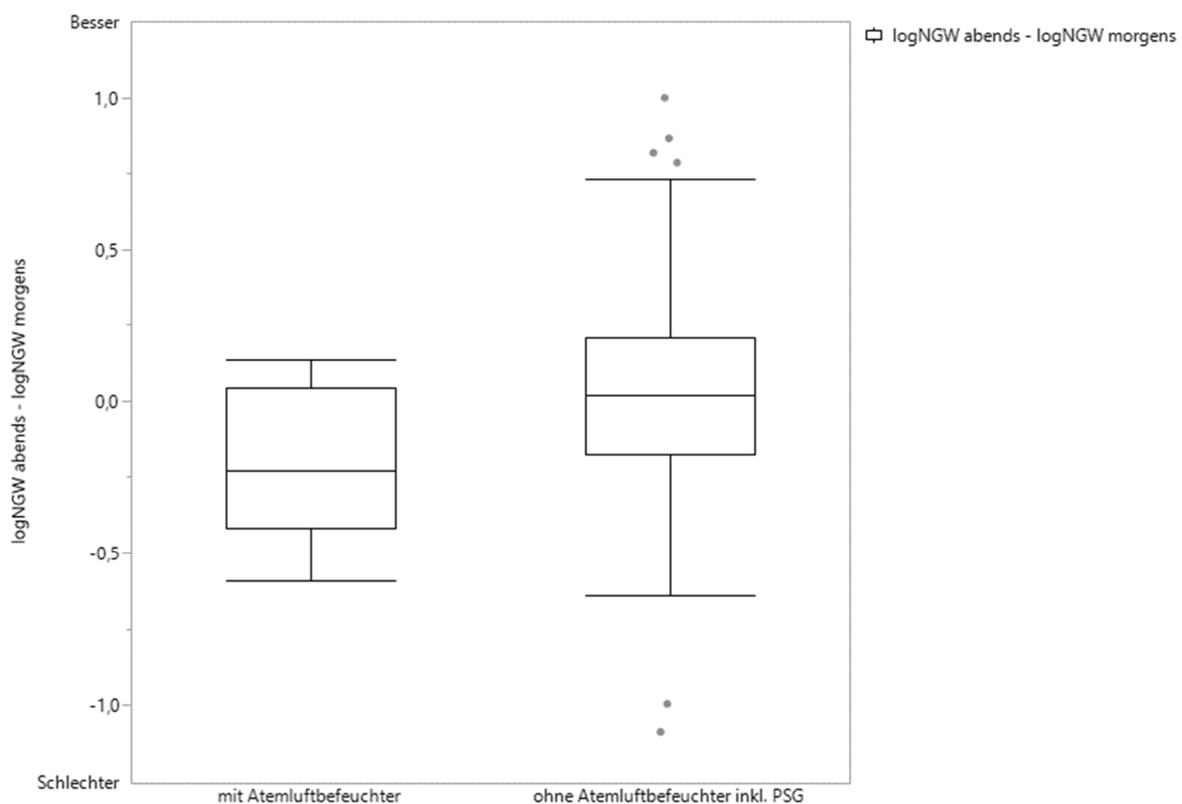


Abbildung 15: Auswirkung auf den NGW nach Nutzung von Atemluftbefeuchtung inklusive PSG-Probanden

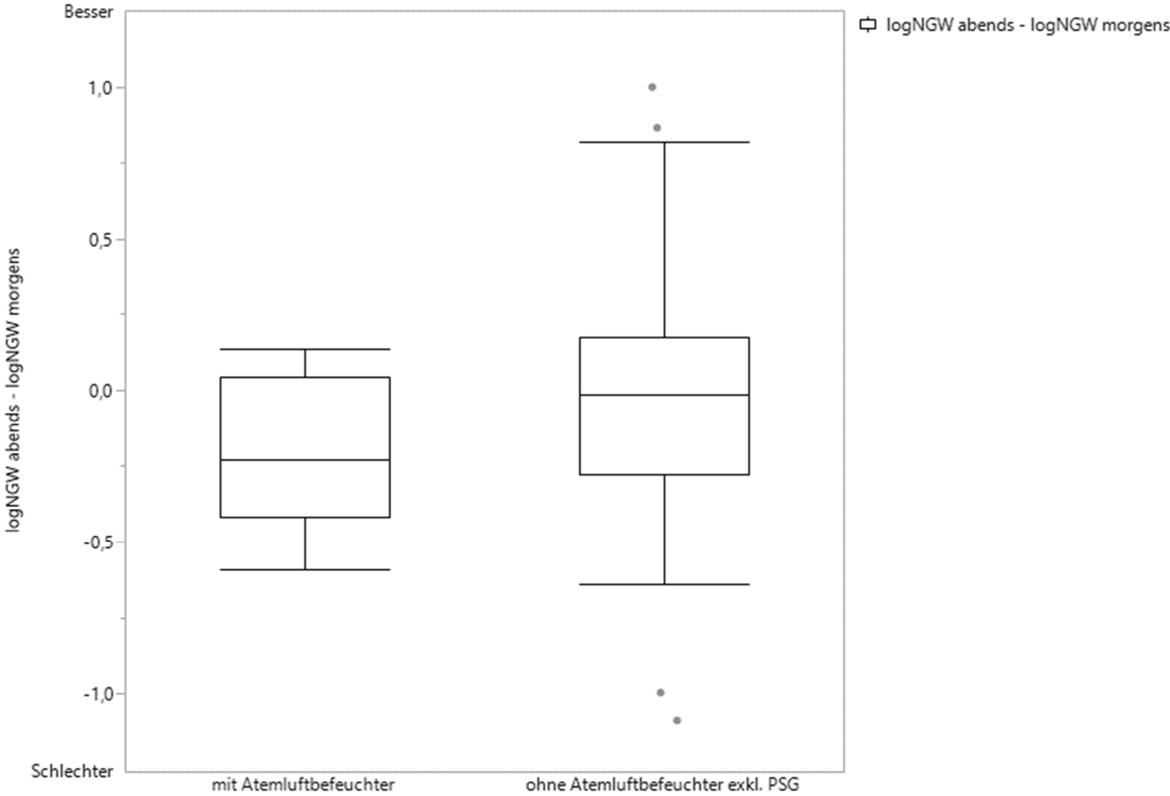


Abbildung 16: Auswirkung auf den NGW nach Nutzung von Atemluftbefeuchtung ohne PSG-Probanden

3.2.4 Einfluss des Maskentyps auf den Nasengesamtwiderstand

Im Folgenden wurde auf die Möglichkeit des Einflusses des Maskentyps hin geprüft. Zur Anwendung kamen bei den Patienten entweder Nasenmasken, oder Mundnasenmasken. Die PSG-Gruppe diente als Referenzgruppe.

Es wurden wieder zuerst die abendlichen und morgendlichen Widerstände mittels einfaktorieller Varianzanalyse untersucht, danach die paarweise Betrachtung durch Differenzbildung von logNGW morgens und logNGW abends.

Weder gab es abends ($F(2, 107) = 1,858, p = 0,161$) noch morgens ($F(2, 107) = 0,633, p = 0,533$), noch nach paarweiser Betrachtung ($F(2, 107) = 1,217, p = 0,300$) einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich der Maskentypen.

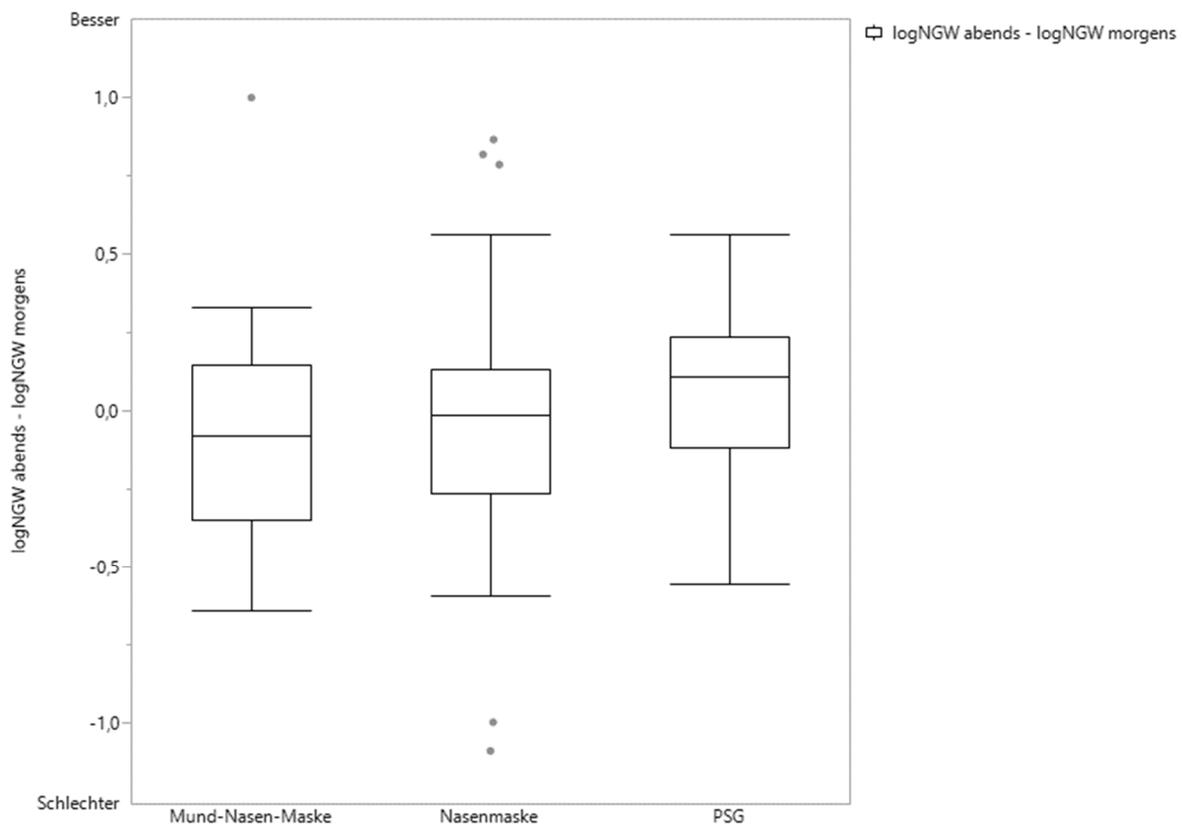


Abbildung 17: Auswirkung auf den NGW nach Maskentypus

3.3 Ergebnisse der Visuellen Analogskala

Die Ergebnisse der gruppierten VAS am Morgen wurden von den Ergebnissen der gruppierten VAS am Abend abgezogen. Ein positiver Wert stand für „schlechter“ ein negativer Wert stand für „besser“, „0“ stand für „unverändert“.

VAS links über Nacht	Häufigkeiten	VAS rechts über Nacht	Häufigkeiten
besser	17	besser	20
schlechter	31	schlechter	27
unverändert	62	unverändert	63
Summe	110	Summe	110

3.3.1 Untersuchung auf signifikante Unterschiede der Ergebnisse der Visuellen Analogskala über Nacht nach den Therapieformen

Es wurde mittels Chi-Quadrat-Test je Nasenseite und Therapieformen nach statistisch signifikanten Zusammenhängen gesucht.

Es wurden die Veränderung der gruppierten Ergebnisse der VAS je Nasenseite nach den Therapiegruppen untersucht. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Therapieformen bei Betrachtung der linken ($\chi^2(6) = 7,779$, $p = 0,2548$), sowie der rechten Seite ($\chi^2(6) = 10,238$, $p = 0,1150$).

3.3.2 Untersuchung des Einflusses der Therapiedauer auf die Ergebnisse der Visuellen Analogskala über Nacht

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test je Nasenseite und Therapiedauer durchgeführt. 20% der Zellen hatten bei Betrachtung der Werte der VAS links eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die Werte der VAS rechts waren diesbezüglich unauffällig. Es gab keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Therapiedauer und gruppierter VAS links ($\chi^2(4) = 4,316$, $p = 0,3649$), sowie rechts ($\chi^2(4) = 7,390$, $p = 0,1166$)

3.3.3 Einfluss des Befeuchters auf die Ergebnisse der Visuellen Analogskala über Nacht

Mittels Chi-Quadrat-Test wurde ein Zusammenhang je Nasenseite zu den eingesetzten Befeuchtern gesucht. Es wiesen in beiden Fällen 20 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit von weniger als 5 auf. Es ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Befeuchters und gruppiertes VAS links ($\chi^2(2) = 1,287$, $p = 0,5256$), sowie rechts ($\chi^2(2) = 3,368$, $p = 0,1856$) nachweisen.

3.3.4 Einfluss des Maskentyps auf die Ergebnisse der Visuellen Analogskala über Nacht

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test je Nasenseite und den Maskentypen durchgeführt. In beiden Fällen wiesen 20 % der Zellen eine erwartete Häufigkeit von weniger als 5 auf. Es ließ sich auch hier kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem angewandten Maskentypen und der gruppierten VAS der linken ($\chi^2(4) = 3,191$, $p = 0,5264$), sowie der rechten ($\chi^2(4) = 6,398$, $p = 0,1713$) Seite nachweisen.

3.4 Zusammenhang 4-Rhinomanometrie und Visuelle Analogskala

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Ergebnisse der LogR_{eff} je Nasenseite entsprechend der klinischen Klassifikation gruppiert (Tabelle 1). Danach wurden die Ergebnisse der morgendlichen Gruppe je Nasenseite von denen der abendlichen Gruppe je Nasenseite abgezogen. Ein positiver Wert stand hierbei für „schlechter“, ein negativer Wert für „besser“, „0“ stand für „unverändert“.

LogR _{eff} links gruppiert über Nacht		LogR _{eff} rechts gruppiert über Nacht	
	Häufigkeiten		Häufigkeiten
besser	31	besser	35
schlechter	38	schlechter	35
unverändert	41	unverändert	40
Summe	110	Summe	110

Für die Gruppierung der VAS galt die Vorgehensweise unter *3.3 Ergebnisse der visuellen Analogskala*.

3.4.1 Zusammenhang der Visuellen Analogskala gruppiert über Nacht und logarithmierter Effektivwiderstand gruppiert über Nacht

Es wurde ein Chi-Quadrat-Test zur Suche eines signifikanten Zusammenhangs der jeweils gruppierten VAS und des LogR_{eff} über Nacht eingesetzt. Keine erwarteten Zellohäufigkeiten waren kleiner als 5. Es ließ sich sowohl für die linke ($\chi^2(4) = 7,442$, $p = 0,1143$), als auch für die rechte ($\chi^2(4) = 5,324$, $p = 0,2556$) Seite kein statistisch signifikanter Zusammenhang nachweisen.

3.5 Schlussfolgerungen

- Es ließen sich keine Unterschiede bezüglich der Verteilung der Nasenwiderstände zwischen Patienten, die PAP-Geräte verwenden, und Patienten ohne Therapiegeräteanwendung nachweisen
- Die Dauer der Anwendung von PAP-Geräten hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Nasenwiderstände. Weder die Anwendung über Nacht, noch die Anwendung über mehr als drei Monate zeigte gegenüber Patienten ohne Therapiegeräteanwendung bezüglich des Nasenwiderstandes einen Unterschied
- Die unterschiedlichen Maskentypen hatten keinen Einfluss auf die Nasenwiderstände
- Befeuchter zeigten in dieser Untersuchung keinen reduzierenden Einfluss auf die Nasenwiderstände, jedoch konnte mittels 4-Phasen-Rhinomanometrie die Tendenz einer Verschlechterung der Nasengesamtwiderstände bei Nutzung eines Befeuchters vermutet werden. Nach Ausschluss der Kontrollgruppe reduzierte sich diese Tendenz.
- Die VAS zeigte keine subjektiven Unterschiede der verschiedenen Patientengruppen innerhalb der Therapieform, der Therapiedauer, der Anwendung eines Befeuchters, sowie des verwendeten Maskentyps.
- Es konnte keine signifikante Übereinstimmung der klinischen Klassifikation des LogR_{eff} mit der in dieser Studie angewandten Variante der VAS nachgewiesen werden.

4 DISKUSSION

Für diese Studie wurden die Datensätze von 110 Patienten aufgezeichnet und ausgewertet. Das ist, speziell bei der Betrachtung der Subgruppen, eine geringe Anzahl an Probanden für die angewandten statistischen Verfahren. In Anbetracht dessen sollten die Ergebnisse kritisch interpretiert werden. Dies betrifft insbesondere die Betrachtung der BPAP-Gruppe unter 3.2.1, sowie der Befeuchter-Gruppe unter 3.2.3.

4.1 Diskussion der Methode

Zur Erfassung der Atemwegwiderstände im vorderen Nasenbereich wurde das 4Rhino der Firma Rhinolab GmbH verwendet. Hierin liegt auch die Stärke unserer Studie. Wir konnten anhand der vorliegenden Daten Patienten mit auffälligen Atemstrommustern ausschließen, die im Falle der Nutzung von konventioneller Rhinomanometrie in die Untersuchung eingegangen wären. Übliche, im Einsatz befindliche Geräte zur Rhinomanometrie geben den Volumenstrom im Laufe der Zeit, sowie den Widerstand bei 150 Pascal während der Einatemphase aus. Von daher ist ein direkter Vergleich von statistischen Auswertungen nur eingeschränkt möglich. Die Software der 4-PR lässt jedoch die Ausgabe der Messwerte zum Zeitpunkt der Einatemphase bei 150 Pascal zu, sodass eine direkte Vergleichbarkeit zu Studien, die die konventionelle Rhinomanometrie verwenden, ermöglicht wird. Dass beide Vorgehensweisen unter diesen Bedingungen äquivalente Ergebnisse liefern, wurde 2014 untersucht und nachgewiesen⁷⁴. Diese Vorgehensweise ist zwar umständlich, kann aber auch in Zukunft herangezogen werden, um Ergebnisse der beiden Varianten vergleichbar und damit überprüfbar zu machen.

Allerdings muss hierbei auf die eingeschränkte Aussagekraft der konventionellen Rhinomanometrie hingewiesen werden. Dies wird deutlich sichtbar, wenn man die Messwerte beider Methoden in ein gemeinsames $\Delta P-\dot{V}$ -Diagramm überträgt (Abbildung 18). Das Ausrufezeichen markiert den mittels konventioneller Rhinomanometrie ermittelbaren Wert. Die unter 2.3.4 (4-Phasen-Rhinomanometrie) bereits angeführten Phasen der Nasenatmung werden hier durch eine Schleife erkennbar, die sich in Abhängigkeit von verschiedenen Einflussfaktoren zur inspiratorischen Einatemphase weiter öffnet. Dies wird durch eine Beeinflussung des

Naseneingangs während der Nasenatmung erklärt, welche als Klappenphänomene bezeichnet werden. ⁶²

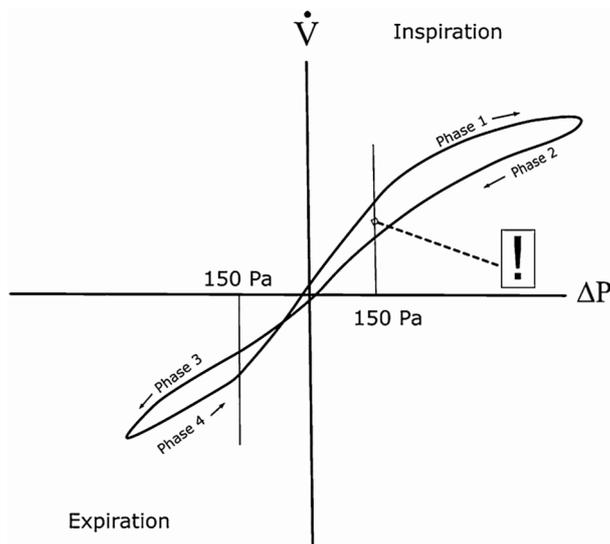


Abbildung 18: XY-Diagramm der 4-Phasen-Rhinomanometrie ⁶²

Ein weiterer Schwachpunkt unserer Studie ist das Nichtvorhandensein einer Untersuchung von Langzeitverläufen einzelner Patienten über mehrere Monate hinweg. Um eine sichere Vergleichbarkeit gewährleisten zu können, müsste aber die Kontrollgruppe ebenfalls über denselben Zeitraum beobachtet werden. So wäre es möglich, die Veränderlichkeit des Nasendurchflusses im Laufe der Zeit aufzeichnen, und somit auf einen Einfluss durch die Atemtherapie im Rahmen einer Längsschnittstudie rückschließen zu können. Da dies allerdings das Belegen von Diagnostikplätzen mit bereits als nicht behandlungsbedürftig diagnostizierten Patienten erfordert, ist dies im Klinikalltag, vor allem im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit, in einem ausreichend großen Rahmen nicht zu realisieren.

Weiterhin können nicht aufgezeichnete Vorerkrankungen, z.B. eine chronisch allergische Rhinitis, an die sich der Patient bereits adaptiert hat, die Ergebnisse verfälschen. Unter anderem kann dieser Fehler am ehesten durch die Beobachtung desselben Patientenkollektivs über einen längeren Zeitraum minimiert werden.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Einfluss der PAP-Therapie über Nacht

Das Bilden der Differenz aus dem morgendlichen und dem abendlichen logarithmierten Nasengesamtwiderstand ermöglichte mittels Vorzeichenauswertung die Unterteilung in besser oder schlechter über Nacht. Da keiner der betrachteten Gruppenvergleiche eine eindeutige, statistische Signifikanz bezüglich der Widerstände gezeigt hat, ist nicht weiterführend feiner unterteilt worden. Diese Vorgehensweise hätte es jedoch ermöglicht, daraus Schweregrade und gegebenenfalls zu Grunde liegende Pathologien abzuleiten.

4.2.2 Einfluss des Befeuchters auf den Nasengesamtwiderstand

Es konnte kein positiver Einfluss des Befeuchters auf den Nasenwiderstand nachgewiesen werden. Schwachpunkt hier ist eindeutig die geringe Anzahl an Patienten, die einen Befeuchter benutzt haben. Interessant ist die Tendenz des logNGW nach Differenzbildung, welcher für die Befeuchtergruppe eher eine Erhöhung des Nasengesamtwiderstandes über Nacht, also einen Nachteil anzeigt. Da die Nase zwei Drittel des gesamten Atemwegswiderstandes ausmacht (siehe 1.6 Anatomie und Physiologie der Nase), könnten dies zukünftige Studien mit einer höheren Anzahl an Probanden näher untersuchen.

4.2.3 Nutzung der Visuellen Analogskala

In einigen Studien wurde eine Korrelation zwischen den von den Patienten angegebenen Werten der VAS und deren logarithmierten Messergebnissen des Effektivwiderstands R_{eff} nachgewiesen ⁶³.

Die VAS wird dem Patienten seitens des Arztes als Instrument der Selbsteinschätzung zur Quantifizierung bestimmter Sachverhalte angeboten. In dieser Studie sollte der Nasenwiderstand eingeschätzt werden. Ist der Nullpunkt „keine Nasenatmung möglich“ noch problemlos als solches zu erkennen, wird die Interpretation des Maximalpunktes „bestmögliche Nasenatmung“ bereits bedeutend schwieriger. Hier kann es zu diversen Fehlern kommen, die zum Beispiel individuellen und emotionalen, sowie zeitlichen Einflüssen unterliegen. Auch spielt die differentielle

Wahrnehmbarkeitsschwelle eine wesentliche Rolle, weshalb die unter *3.3 Ergebnisse der visuellen Analogskala* angewandte Vorgehensweise als unproblematischer gelten kann, als die von den Patienten angegebenen Werte direkt voneinander zu subtrahieren und anschließend in besser/schlechter/gleich zu unterteilen. Denn die zweite Variante setzt voraus, dass die Angabe seitens des Patienten, beispielhaft als „94“ von einem als „93“ mittels Maßstab ermittelten Wertes, von jenem als solche auch tatsächlich erkannt wurde. Diese Voraussetzung ist jedoch schwer zu halten, wenn man zum Beispiel die folgenden Aspekte im Rahmen der Verwertung der Daten betrachtet.

Das Atemtherapiegerät stellt patientenabhängig eine mehr oder weniger unangenehme Komponente in der Alltagssituation des Patienten dar. Dies kann unter anderem zu einer Über- oder auch Untertreibung der Bewertung des gefühlten Nasendurchflusswiderstandes im Rahmen der patienteneigenen Einschätzung nach der visuellen Analogskala führen, indem beispielsweise das Gefühl eines trockenen, oder schmerzenden Halses in die Bewertung mit einbezogen wird. Während der Datensammlung ist es bei einigen Patienten vorgekommen, dass sie eine zusätzliche Komponente in die persönliche Einschätzung der in dieser Studie vorgegebenen VAS einbringen wollten, die für die Bewertung der vorgegebenen Prüfparameter nicht vorgesehen war. Aufgefallen war dies jeweils nur deshalb, weil der Patient diesbezüglich nachgefragt hatte. Solche Fehler können die korrekte Einordnung der Ergebnisse entsprechend verfälschen. Sie gänzlich ausschließen zu können ist nicht möglich. Jedoch kann der motivierte Patient eher zum Auseinanderhalten der für die Fragestellung zunächst unabhängigen Faktoren bewegt werden, wenn er eine Ausweichmöglichkeit angeboten bekommt. In diesem Fall ist es z.B. die Möglichkeit, Verbesserungsvorschläge für den Fragebogen niederzuschreiben, oder zu beschreiben, welche Probleme er bei der Bearbeitung der Fragestellungen hatte.

Um eine möglichst gute Korrelation zwischen einem subjektiven und einem objektiven Messverfahren zu erhalten, muss bekannt sein, ab welchem Intensitätsgrad ein Sinnesorgan eine Veränderung registrieren kann. Weiterhin muss bekannt sein, ob die Rezeption und deren Weiterverarbeitung Änderungen im Laufe des Lebens unterliegt, oder auch, ob körperliche Dispositionen einen Einfluss darauf haben. Eine Bestimmung der differentiellen Wahrnehmbarkeitsschwelle, der Just Noticeable Difference (JND), im Bereich der Nasenwiderstände gab es zum Zeitpunkt dieser Untersuchung nicht. Anwendung findet die Bestimmung der JND unter anderem im

Rahmen der Untersuchungen der Tastschärfe, Optik und in der Akustik. Bei letzterem zum Beispiel im Rahmen von Untersuchungen zu Verkehrslärm ⁷⁵. Es bleibt zu diskutieren, inwieweit eine Ermittlung des JND bezüglich des Nasendurchflusswiderstandes tatsächlich weiterführend hilfreich sein kann, um aus den Ergebnissen eine VAS ableiten zu können, die eine bessere Einschätzung des Zustandes des Patienten erlaubt.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Überdrucktherapien sind ein wesentlicher Bestandteil der medizinischen Atemtherapie und kommen in verschiedenen Varianten in der Intensiv-, Notfall- und Schlafmedizin zur Anwendung. Neben der Invasiven Beatmungsmethode kommt im ambulanten Bereich vor allem die unterstützende, die nicht-invasive Beatmung zum Einsatz. Diese dient der Wiederherstellung eines für den Patienten passenden Atmungsmusters, welches wiederum eine erholsame Nachtruhe ermöglicht. Allerdings beklagten mittels Atemtherapiegerät versorgte Patienten wiederholt nach der Anwendung der Atemtherapiegeräte schlechter Luft zu bekommen.

In unserer Studie sollte untersucht werden, ob eine Überdrucktherapie der obstruktiven Schlafapnoe einen Einfluss auf die Nasendurchflusswiderstände hat.

Dazu wurden 130 Patienten des Schlafmedizinischen Zentrums der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Mannheim zufällig ausgewählt und durch einen mobilen Versuchsaufbau einer 4-Phasen-Rhinomanometrie jeweils abends, direkt vor dem zu Bett gehen, und morgens direkt nach dem Wecken die seitenabhängigen Durchflusswiderstände ermittelt. Aus diesen Werten wurde der Nasengesamtwiderstand errechnet. Weiterhin wurde jeweils nach der technischen Messung nach einer Selbsteinschätzung seitens des Patienten mittels Visueller Analogskala gefragt. Anschließend wurden die Daten entsprechend ihrer angewendeten Therapieform untereinander, sowie gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Überdrucktherapie auf wesentliche Unterschiede hin geprüft. Zu den untersuchten Faktoren gehörten neben verschiedenen Atemtherapieformen die Therapiedauer, in diesem Fall entweder die Erstnutzung, oder die Anwendung über mehr als drei Monate, die Nutzung von Warmluftbefeuchtern, sowie die Verwendung von unterschiedlichen Maskentypen.

Wir konnten zeigen, dass es weder bei der Auswertung der technisch ermittelten Widerstände, noch bei der Untersuchung der subjektiven Bewertung der Nasenatmung mittels Analogskala signifikante Unterschiede zwischen den Therapievarianten untereinander, sowie gegenüber einer Kontrollgruppe gab. Hierbei war es nicht signifikant, ob die Patienten erstmalig in Kontakt mit einem Atemtherapiegerät kamen oder diese Therapie bereits seit mindestens drei Monaten regelmäßig angewendet hatten.

Ebenso wenig konnte ein signifikanter Unterschied der Nasendurchflusswiderstände mittels 4-Phasen-Rhinomanometrie, noch mittels der Visuellen Analogskala unter den Nutzern von Nasenmasken, Mund-Nasenmasken und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.

Die Anwender eines Befeuchters zeigten im Rahmen der Auswertung der Nasengesamtwiderstände mittels 4-Phasen-Rhinomanometrie eine Tendenz zur Verschlechterung, die sich bei näherer Betrachtung und Ausschluss der Kontrollgruppe nicht bestätigte. Da in dieser Studie jedoch nur neun Patienten einen Warmluftbefeuchter nutzten, sollten dies zukünftige Studien mit mehr Probanden erneut untersuchen. Bei Prüfung auf Unterschiede mittels der Daten der Visuellen Analogskala konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

Weiterhin ließ sich kein statistischer Zusammenhang zwischen der klinischen Klassifikation des logarithmierten Effektivwiderstandes mit der in dieser Studie angewendeten Variante der Visuellen Analogskala belegen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Grau, G, SLUB Dresden CC BY-SA 4.0: *Hypnologia, Das ist / Etliche Fragen und darauf gethane Antworten von dem Schlaf darinnen Unterricht gegeben wird/ nicht allein was der Schlaff sey/ woher er entstehe / was vor Nutzen er bringe / sondern auch was noch mehr bey dem selben zu betrachten sey? Alles dem gemeinen Mann zum Besten aufgesetzt/ und an Tag gegeben Durch GEORGIUM Graven /D. der Zeit bestellten Römhildischen Stadt- und Land-Medicum. JENA / Verlegts Joh. Bielcke Buchh. 1688, 1688.*
2. Siegel, JM: Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nat Rev Neurosci*, 10: 747-753, 2009.
3. Savage, VM, West, GB: A quantitative, theoretical framework for understanding mammalian sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104: 1051-1056, 2007.
4. Benington, JH, Heller, HC: Restoration of brain energy metabolism as the function of sleep. *Prog Neurobiol*, 45: 347-360, 1995.
5. Takahashi, Y, Kipnis, DM, Daughaday, WH: Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest*, 47: 2079-2090, 1968.
6. Fogel, SM, Smith, CT, Cote, KA: Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behav Brain Res*, 180: 48-61, 2007.
7. Pilcher, JJ, Lambert, BJ, Huffcutt, AI: Differential effects of permanent and rotating shifts on self-report sleep length: a meta-analytic review. *Sleep*, 23: 155-163, 2000.
8. Drake, CL, Roehrs, T, Richardson, G, Walsh, JK, Roth, T: Shift work sleep disorder: prevalence and consequences beyond that of symptomatic day workers. *Sleep*, 27: 1453-1462, 2004.
9. Vyas, MV, Garg, AX, Iansavichus, AV, Costella, J, Donner, A, Laugsand, LE, Janszky, I, Mrkobrada, M, Parraga, G, Hackam, DG: Shift work and vascular events: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 345: e4800, 2012.
10. Peplonska, B, Bukowska, A, Sobala, W: Association of Rotating Night Shift Work with BMI and Abdominal Obesity among Nurses and Midwives. *PLoS One*, 10: e0133761, 2015.
11. Lin, X, Chen, W, Wei, F, Ying, M, Wei, W, Xie, X: Night-shift work increases morbidity of breast cancer and all-cause mortality: a meta-analysis of 16 prospective cohort studies. *Sleep Med*, 16: 1381-1387, 2015.
12. Ackermann, S, Rasch, B: Differential effects of non-REM and REM sleep on memory consolidation? *Curr Neurol Neurosci Rep*, 14: 430, 2014.
13. Yang, G, Lai, CS, Cichon, J, Ma, L, Li, W, Gan, WB: Sleep promotes branch-specific formation of dendritic spines after learning. *Science*, 344: 1173-1178, 2014.
14. Tononi, G, Cirelli, C: Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81: 12-34, 2014.
15. Akerstedt, T, Fredlund, P, Gillberg, M, Jansson, B: Work load and work hours in relation to disturbed sleep and fatigue in a large representative sample. *J Psychosom Res*, 53: 585-588, 2002.
16. Ribet, C, Derriennic, F: Age, working conditions, and sleep disorders: a longitudinal analysis in the French cohort E.S.T.E.V. *Sleep*, 22: 491-504, 1999.
17. Berger, H: Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 97: 6-26, 1932.

18. Loomis, AL, Harvey, EN, Hobart, GA: Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *Journal of Experimental Psychology*, 21: 127-144, 1937.
19. Rechtschaffen, A: A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 26: 644, 1968.
20. Peppard, PE, Young, T, Barnet, JH, Palta, M, Hagen, EW, Hla, KM: Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*, 177: 1006-1014, 2013.
21. Berry RB, BR, Gamaldo CE et al: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 2014.
22. Aserinsky, E, Kleitman, N: Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science*, 118: 273-274, 1953.
23. Conrad Iber, SA-I, Andrew L. Chesson, Stuart F. Quan: The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 2007.
24. Ohayon, MM, Carskadon, MA, Guilleminault, C, Vitiello, MV: Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*, 27: 1255-1273, 2004.
25. Centers for Disease, C, Prevention: Effect of short sleep duration on daily activities-United States, 2005-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 60: 239-242, 2011.
26. Johns, MW: A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14: 540-545, 1991.
27. Ito, E, Inoue, Y: [The International Classification of Sleep Disorders, third edition. American Academy of Sleep Medicine. Includes bibliographies and index]. *Nihon Rinsho*, 73: 916-923, 2015.
28. Sateia, MJ: International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*, 146: 1387-1394, 2014.
29. Nofzinger, EA, Buysse, DJ, Miewald, JM, Meltzer, CC, Price, JC, Sembrat, RC, Ombao, H, Reynolds, CF, Monk, TH, Hall, M, Kupfer, DJ, Moore, RY: Human regional cerebral glucose metabolism during non-rapid eye movement sleep in relation to waking. *Brain*, 125: 1105-1115, 2002.
30. Dempsey, JA, Skatrud, JB, Jacques, AJ, Ewanowski, SJ, Woodson, BT, Hanson, PR, Goodman, B: Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest*, 122: 840-851, 2002.
31. Sforza, E, Bacon, W, Weiss, T, Thibault, A, Petiau, C, Krieger, J: Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 161: 347-352, 2000.
32. Schwab, RJ, Pasirstein, M, Pierson, R, Mackley, A, Hachadoorian, R, Arens, R, Maislin, G, Pack, AI: Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*, 168: 522-530, 2003.
33. Redline, S, Tishler, PV, Tosteson, TD, Williamson, J, Kump, K, Browner, I, Ferrette, V, Krejci, P: The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: 682-687, 1995.
34. Worsnop, C, Kay, A, Pierce, R, Kim, Y, Trinder, J: Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. *J Appl Physiol (1985)*, 85: 908-920, 1998.

35. van Lunteren, E, Strohl, KP: The muscles of the upper airways. *Clin Chest Med*, 7: 171-188, 1986.
36. Young, T, Palta, M, Dempsey, J, Skatrud, J, Weber, S, Badr, S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328: 1230-1235, 1993.
37. Epstein, LJ, Kristo, D, Strollo, PJ, Jr., Friedman, N, Malhotra, A, Patil, SP, Ramar, K, Rogers, R, Schwab, RJ, Weaver, EM, Weinstein, MD, Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep, M: Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, 5: 263-276, 2009.
38. Strohl, KP, Brown, DB, Collop, N, George, C, Grunstein, R, Han, F, Kline, L, Malhotra, A, Pack, A, Phillips, B, Rodenstein, D, Schwab, R, Weaver, T, Wilson, K, Ats Ad Hoc Committee on Sleep Apnea, S, Driving Risk in Noncommercial, D: An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med*, 187: 1259-1266, 2013.
39. Tregear, S, Reston, J, Schoelles, K, Phillips, B: Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*, 5: 573-581, 2009.
40. Browman, CP, Sampson, MG, Yolles, SF, Gujavarty, KS, Weiler, SJ, Walsleben, JA, Hahn, PM, Mitler, MM: Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest*, 85: 435-438, 1984.
41. Issa, FG, Sullivan, CE: Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45: 353-359, 1982.
42. Reeves-Hoche, MK, Hudgel, DW, Meck, R, Witteman, R, Ross, A, Zwillich, CW: Continuous versus bilevel positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 151: 443-449, 1995.
43. Vennelle, M, White, S, Riha, RL, Mackay, TW, Engleman, HM, Douglas, NJ: Randomized controlled trial of variable-pressure versus fixed-pressure continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep*, 33: 267-271, 2010.
44. Ayas, NT, Patel, SR, Malhotra, A, Schulzer, M, Malhotra, M, Jung, D, Fleetham, J, White, DP: Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep*, 27: 249-253, 2004.
45. Smith, I, Lasserson, TJ: Pressure modification for improving usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*: CD003531, 2009.
46. Xu, T, Li, T, Wei, D, Feng, Y, Xian, L, Wu, H, Xu, J: Effect of automatic versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: an up-to-date meta-analysis. *Sleep Breath*, 16: 1017-1026, 2012.
47. Ip, S, D'Ambrosio, C, Patel, K, Obadan, N, Kitsios, GD, Chung, M, Balk, EM: Auto-titrating versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review with meta-analyses. *Syst Rev*, 1: 20, 2012.
48. Giles, TL, Lasserson, TJ, Smith, BH, White, J, Wright, J, Cates, CJ: Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001106, 2006.
49. Patel, SR, White, DP, Malhotra, A, Stanchina, ML, Ayas, NT: Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with

- obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 163: 565-571, 2003.
50. McDaid, C, Duree, KH, Griffin, SC, Weatherly, HL, Stradling, JR, Davies, RJ, Sculpher, MJ, Westwood, ME: A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev*, 13: 427-436, 2009.
 51. Martinez-Garcia, MA, Chiner, E, Hernandez, L, Cortes, JP, Catalan, P, Ponce, S, Diaz, JR, Pastor, E, Vigil, L, Carmona, C, Montserrat, JM, Aizpuru, F, Lloberes, P, Mayos, M, Selma, MJ, Cifuentes, JF, Munoz, A, Spanish Sleep, N: Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*, 46: 142-151, 2015.
 52. Weaver, TE, Kribbs, NB, Pack, AI, Kline, LR, Chugh, DK, Maislin, G, Smith, PL, Schwartz, AR, Schubert, NM, Gillen, KA, Dinges, DF: Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep*, 20: 278-283, 1997.
 53. Weaver, TE, Grunstein, RR: Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*, 5: 173-178, 2008.
 54. Zimmerman, ME, Arnedt, JT, Stanchina, M, Millman, RP, Aloia, MS: Normalization of memory performance and positive airway pressure adherence in memory-impaired patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 130: 1772-1778, 2006.
 55. Weaver, TE, Maislin, G, Dinges, DF, Bloxham, T, George, CFP, Greenberg, H, Kader, G, Mahowald, M, Younger, J, Pack, AI: Relationship Between Hours of CPAP Use and Achieving Normal Levels of Sleepiness and Daily Functioning. *Sleep*, 30: 711-719, 2007.
 56. Aloia, MS, Arnedt, JT, Stanchina, M, Millman, RP: How Early in Treatment is PAP Adherence Established? Revisiting Night-to-Night Variability. *Behavioral Sleep Medicine*, 5: 229-240, 2007.
 57. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March 1944. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 150: 1738-1745, 1994.
 58. Sugiura, T, Noda, A, Nakata, S, Yasuda, Y, Soga, T, Miyata, S, Nakai, S, Koike, Y: Influence of nasal resistance on initial acceptance of continuous positive airway pressure in treatment for obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration*, 74: 56-60, 2007.
 59. Aumüller, G: Duale Reihe - Anatomie. 2007.
 60. M., R: Facharztwissen HNO-Heilkunde: Differenzierte Diagnostik und Therapie. 2009.
 61. Numminen, J, Dastidar, P, Heinonen, T, Karhuketo, T, Rautiainen, M: Reliability of acoustic rhinometry. *Respiratory medicine*, 97: 421-427, 2003.
 62. Vogt, K, Wernecke, KD, Behrbohm, H, Gubisch, W, Argale, M: Four-phase rhinomanometry: a multicentric retrospective analysis of 36,563 clinical measurements. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273: 1185-1198, 2016.
 63. Enßen, C: Funktionsdiagnostische Untersuchung gesunder Probanden zur Ermittlung rhinoresistometrischer, rhinomanometrischer und akustisch-rhinometrischer Referenzwerte. 2005.
 64. Vogt, K, Bachmann-Harildstad, G, Lintermann, A, Nechyporenko, A, Peters, F, Wernecke, K-D: *The new agreement of the international RIGA consensus conference on nasal airway function tests*, 2018.

65. Kaspars Peksis, AG, Liva Sperla, Klaus Vogt: The influence of body position on the nasal ventilation in healthy subjects. A study by 4-phase-rhinomanometry. *Romanian Journal of Rhinology*, Vol. 4, 2014.
66. Malcomson, KG: The vasomotor activities of the nasal mucous membrane. *J Laryngol Otol*, 73: 73-98, 1959.
67. Lang, C, Grutzenmacher, S, Mlynski, B, Plontke, S, Mlynski, G: Investigating the nasal cycle using endoscopy, rhinoresistometry, and acoustic rhinometry. *Laryngoscope*, 113: 284-289, 2003.
68. Strohl, KP, Arnold, JL, Decker, MJ, Hoekje, PL, McFadden, ER: Nasal flow-resistive responses to challenge with cold dry air. *J Appl Physiol (1985)*, 72: 1243-1246, 1992.
69. Hayes, MJ, McGregor, FB, Roberts, DN, Schroter, RC, Pride, NB: Continuous nasal positive airway pressure with a mouth leak: effect on nasal mucosal blood flux and nasal geometry. *Thorax*, 50: 1179-1182, 1995.
70. Richards, GN, Cistulli, PA, Ungar, RG, Berthon-Jones, M, Sullivan, CE: Mouth leak with nasal continuous positive airway pressure increases nasal airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*, 154: 182-186, 1996.
71. Hagemann, H, Bauer, PC, Costabel, U: [Comparability of various measurement methods in nasal provocation with allergens]. *Pneumologie*, 56: 363-368, 2002.
72. The Ten Twenty Electrode System: International Federation of Societies for Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. *American Journal of EEG Technology*, 1: 13-19, 1961.
73. Saeid Sanei, JAC: EEG Signal Processing. 2007.
74. Wong, EHC: Comparison of different rhinomanometry methods in the measurement of nasal airway resistance. 2014.
75. Kerber, S: Wahrnehmbarkeit von Fahrzeugaußengeräuschen in Hintergrundgeräuschen: Psychoakustische Beurteilungen und modellbasierte Prognosen. 2008.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Messanordnung der 4-Phasen-Rhinomanometrie.....	16
Abbildung 2: Diagramm Studienprotokoll	23
Abbildung 3: 10-20-EEG-Schema zur Platzierung der EEG-Elektroden.	24
Abbildung 4: Kontrollgruppe und Atemtherapiegruppen nach Geschlecht	25
Abbildung 5: Therapiegruppen nach Erstanpassung und Dauerbehandlung	26
Abbildung 6: Schwere des Apnoe-Hypopnoe-Index nach Kontroll- und Therapiegruppen	27
Abbildung 7: Zeitachse der Druckverlaufs- und Volumenflusskurve während eines Atemzugs	30
Abbildung 8: Vorbereitung Druckabnehmer Patient	33
Abbildung 9: Spannungsfreie Platzierung des Druckabnehmers	33
Abbildung 10: Maskenvorhalt durch den Patienten	33
Abbildung 11: Softwaredarstellung der Messergebnisse der 4-Phasen-Rhinomanometrie.....	34
Abbildung 12: Verteilung der Stichprobe der logNGW abends und morgens nach der klinischen Klassifikation.....	40
Abbildung 13: Auswirkung auf den NGW nach Therapieform	42
Abbildung 14: Auswirkung auf den NGW nach Therapiedauer	43
Abbildung 15: Auswirkung auf den NGW nach Nutzung von Atemluftbefeuchtung inklusive PSG-Probanden.....	44
Abbildung 16: Auswirkung auf den NGW nach Nutzung von Atemluftbefeuchtung ohne PSG-Probanden	45
Abbildung 17: Auswirkung auf den NGW nach Maskentypus	46
Abbildung 18: XY-Diagramm der 4-Phasen-Rhinomanometrie ⁶²	52

8 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Klinische Klassifikation des unilateralen Nasenwiderstandes.....	31
Tabelle 2: Klinische Klassifikation des logarithmierten Nasengesamtwiderstandes .	31
Tabelle 3: Klassifikation der VAS	36
Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Versuchsanordnung	37
Tabelle 5: Anthropometrische Daten der Versuchsanordnung nach Therapieform..	39

9 ANHANG

Patienteninformation

Sehr geehrter Patient, sehr geehrte Patientin

Sie haben heute einen Termin im Schlaflabor. Nun soll genauer hingesehen werden, ob und was Ihren Schlaf genau beeinträchtigt. **Damit können Sie an einer Studie in unserem Hause teilnehmen!**

Da ein gesunder Schlaf von vielen Faktoren abhängt, werden entsprechend viele unterschiedliche Messungen routinemäßig im Laufe der Nacht durchgeführt. Wenn Sie an der Studie teilnehmen, wird nur eine zusätzliche Untersuchung durchgeführt, die Nasendurchflußmessung, eine sogenannte Rhinomanometrie. Durch sie erfassen wir die Durchflussgeschwindigkeit, das Durchflussvolumen und die Druckverhältnisse im vorderen Nasenbereich. Diese Messung ist schmerzfrei, für Sie unkompliziert und schnell durchgeführt. Ausserdem bitten wir Sie, den zusätzlichen Fragebogen auszufüllen, und dass wir Ihre anderen erfassten Daten in pseudonymisierter Weise verwenden dürfen. Zuständig für diese Studie ist die Prüffärztin PD Dr. Dr. Julia Vent, sowie cand. med. Christian Götz, Medizinstudent im praktischen Jahr und jahrelanger Mitarbeiter unseres Schlaflabores des Universitätsklinikums Mannheim.

Eine bekannte Problematik ist der Datenschutz. Sämtliche Angaben des Fragebogens und die Ergebnisse der Rhinomanometrie werden pseudonymisiert verarbeitet. Bis zu einem gewissen Punkt ist somit eine Zuordnung zu Ihnen persönlich möglich und nötig. Es wird sichergestellt, dass diese Zuordnung ausschließlich der Prüffärztin, sowie dem Doktoranden bekannt ist. **Ihre persönlichen Daten und die von Ihnen auf dem Fragebogen gemachten Angaben werden nicht an Dritte weitergereicht und dienen keinen kommerziellen Zwecken.**

Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einverständnis zur Teilnahme zurücknehmen, ohne dass Ihnen hieraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Hals-Nasen-Ohren-Klinik

Klinikum Mannheim GmbH, Universitätsklinikum
Medizinische Fakultät Mannheim
Direktor: Prof. Dr. med. Karl Hörmann
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
D-68135 Mannheim

Tel.: +49 (0) 621 / 383 - 3965
Fax: +49 (0) 621 / 383 - 3827
E-Mail: julia.vent@umm.de

zuständiger Prüfarzt:
PD Dr. med. Dr. (Ph.D., USA) Julia Vent

Untersuchung zur Veränderung der Nasenatmung unter Atemtherapie

Einverständniserklärung zur Studienteilnahme

Name der Patientin/des Patienten:

(Name des gesetzlichen Vertreters)

Prüfarzt:

(Name des aufklärenden Arztes)

hat mit mir heute ein ausführliches Aufklärungsgespräch über Art, Umfang und Bedeutung dieser klinischen Studie geführt. Dabei wurden u.a. Studienziel und Studienlänge, studienbedingte Erfordernisse und mögliche Nebenwirkungen der Studienbehandlung besprochen. Die Patienteninformation und Einverständniserklärung habe ich auch in Kopie erhalten, gelesen und verstanden. In diesem Zusammenhang bestehende Fragen wurden besprochen und beantwortet. Ich hatte ausreichend Zeit, mich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden.

Über die vorliegende Patientenversicherung wurde ich informiert, ein Auszug aus den Allgemeinen Versicherungsbedingungen wurde mir ausgehändigt.

Ich bin einverstanden, als Patient an dieser klinischen Studie teilzunehmen.

Mir ist bekannt, dass diese Studie in erster Linie der medizinischen Wissenserweiterung dient und gegebenenfalls auch keinen persönlichen Vorteil – aber auch keinen Nachteil- für mich bringen kann.

Ich bin darüber unterrichtet worden, dass meine Teilnahme vollkommen freiwillig erfolgt und ich meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser klinischen Prüfung jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne persönlichen Nachteil widerrufen kann. Auch der Arzt kann aufgrund seiner ärztlichen Erfahrung die Prüfung jederzeit beenden.

Das zugehörige Kapitel "Datenverarbeitung und Datenschutz" (Seite 3 der Patienteninformation zu dieser Studie) habe ich gelesen und stimme dem beschriebenen Vorgehen zu.

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

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

1) Ich habe den Abschnitt der Einverständniserklärung zur Studienteilnahme (*Seite II der Patienteninformation zu dieser Studie*) gelesen und verstanden.

2) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser Studie erhobene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit, erhoben, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Mannheim aufgezeichnet und gespeichert werden.

3) Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine studienrelevanten Daten unverzüglich gelöscht.

4) Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Studie 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht.

*Name der Patientin /des Patienten
Patienten
und/oder der gesetzlichen Vertreter*

Ort

Datum

*Unterschrift der Patientin /des
und/oder der gesetzlichen
Vertreter*

*Name der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes*

Ort

Datum

*Unterschrift der/des aufklärenden
Ärztin/Arztes*

Name Studienteilnehmer/gesetzlicher Vertreter bitte in Druckbuchstaben

Eingangsfragen

(vom Patienten auszufüllen)

|_|_|_|-|_|_|

Erkrankungen

Haben Sie aktuell Einschränkungen der Nasen-
atmung aufgrund einer bestehenden Erkältung? nein nicht bekannt
 ja, Dauer: _____ Tage

Ist bei Ihnen eine Erkrankung der oberen
Atemwege bekannt nein nicht bekannt
(z.B. Nasennebenhöhlenentzündung, Allergie,
Asthma) ja, Welche: _____

Operative Eingriffe

Hatten Sie operative Eingriffe im Nasen-,
Rachen-, und/oder Halsbereich? nein nicht bekannt
 ja, welche: _____

Allgemeine Angaben

Haben Sie jemals das Gefühl, dass Ihre Nase nein ja nicht bekannt
verstopft sei, obwohl Sie nicht erkältet sind?

Wenn ja, wann (häufigste Tageszeit)? morgens mittags abends
 nachts

Visuelle Analogskala (morgens, am Tag der Messung)

Bitte schätzen Sie Ihre aktuelle Nasenatmung ein. Verwenden Sie dazu die unten angegebene Linie. Das linke Ende bedeutet "keine Nasenatmung möglich" und das rechte Ende bedeutet "bestmögliche Nasenatmung". Machen Sie an der Stelle ein Kreuz, die Ihrer Einschätzung entspricht. Wenn Sie links gegenüber rechts unterscheiden können, kennzeichnen Sie die Kreuze bitte mit rechts (R), bzw. links (L)



Nachfolgend haben Sie die Möglichkeit, Fragen oder Anregungen zu diesem Fragebogen niederzuschreiben:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Vielen Dank für das Ausfüllen des Fragebogens! Sie haben uns damit sehr geholfen.

Mit Ihrer Teilnahme an dieser Studie / Untersuchung tragen Sie zum Fortschritt der Medizin und unseres Wissenstandes bei, Danke!

Herzlichen Dank für Ihre Unterstützung!

Angaben zu den Messungen *(vom Arzt auszufüllen)*

Patientendaten

Untersuchungsdatum (DD-MM-YYYY) |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Geburtsdatum (DD-MM-YYYY) |_|_| |_|_| |_|_|_|_|

Geschlecht männlich weiblich

Körperlänge |_|_|_|_|, |_| cm

Körpergewicht |_|_|_|_|, |_| kg

Kopfumfang |_|_|_|_|, |_| cm

Halsumfang |_|_|_|_|, |_| cm

Tailenumfang |_|_|_|_|, |_| cm

Hüftumfang |_|_|_|_|, |_| cm

Durchflussmessung

Abends links (L) / rechts (R) |__|__|__| ccm/s (L) |__|__|__| ccm/s (R)

Morgens links (L) / rechts (R) |__|__|__| ccm/s (L) |__|__|__| ccm/s (R)

Umgebungsparameter

Temperatur abends (A) / morgens (M) |__|__|,|__| °C (A) |__|__|,|__| °C (M)

Luftdruck abends (A) / morgens (M) |__|__|__|__| hPa (A) |__|__|__|__| hPa (M)

Luftfeuchtigkeit abends (A) / morgens (M) |__|__|__| Vol-% (A) |__|__|__| Vol-% (M)

Messplatz Station 01 - 09 26 – 30
 Mesam

Therapieform und Polysomnographie (=PSG) (Typ_____)

Keine Therapie (nur PSG nativ)

CPAP

Befeuchter: ja nein

A-CPAP

Nasenspray: ja nein

Bi-PAP

Name/ Präparat: _____

VPAP

Verwendete Maske (Typ_____)

Olivenmaske

Mund-und-Nasenmaske

Nasenmaske

Gesichtsmaske

handgefertigte Maske

andere: _____

Angaben zur nächtlichen Messung

AHI der Gesamtnacht	_ _ _ , _
AHI in REM	_ _ _ , _
AHI in Rückenlage	_ _ _ , _
RDI	_ _ _ , _
Σ Apnoen	_ _ _
Σ Hypopnoen	_ _ _
Σ obstruktive Hypopnoen	_ _ _
Σ zentrale Hypopnoen	_ _ _
Arousalindex	_ _ _ , _
O ₂ median	_ _ _
O ₂ minimum	_ _ _
SpO ₂ < t ₉₀ %	_ _ _ , _ %

10 DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank gilt meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Dr. Julia Vent für die Überlassung des Themas und die fachliche Unterstützung während der Arbeit. Vielen Dank selbstverständlich auch an Herrn Prof. Dr. Dr. Klaus Vogt, der mir das nötige Messinstrument mitsamt Einweisung, sowie die grundlegenden Informationen zur 4-PR zur Verfügung gestellt hat und jederzeit als Ansprechpartner an meiner Seite war.

Vielen Dank auch an Frau Büttner von der Abteilung für Medizinische Statistik für die Unterstützung bei der Programmierung von SAS 9.4.

Bedanken möchte ich mich bei Frau Waldkirch, Frau Boeckh und Herrn Bosbach, die mir schnell und effizient nach meinem kleinen Computerbrand mit der nötigen Software weitergeholfen haben - und das über eine Entfernung von mehr als 200 Kilometern hinweg.

Ebenfalls nicht minder wichtig war Herr Karehroudi, welcher mir bei der bedauerlicherweise nicht ganz so banalen Installation und der Fehlersuche bis zur vollständigen Funktionstüchtigkeit von SAS 9.4 unter Windows 8.1, 64-bit etc. mit Rat und Tat zur Seite stand.

Für die Informationen der historischen Hintergründe der obstruktiven Schlafapnoe, die über Charles Dickens deutlich hinausgehen, muss ich mich auf jeden Fall bei Herrn Prof. Dr. med. habil. Ekkehart Paditz bedanken. Selbstverständlich nicht unerwähnt bleiben dürfen seine zusätzlichen Informationen, die auch meinen eigentlichen Fachbereich, die Anästhesiologie, betreffen - und den alten Orient, sowie die Antike einschließen.

Weiterhin möchte ich mich bei meiner Familie für den Rückhalt und die Unterstützung während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit bedanken, welche nicht nur das Korrekturlesen umfassen.