

Aus der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. R. Larsen

Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms
und Einfluss einer Prämedikation mit Flunitrazepam
auf das nächtliche Atemmuster vor elektiven
abdominalchirurgischen Eingriffen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes
2010

vorgelegt von
Sabrina Isabelle Hörsch
geboren am 23. April 1980
in Böblingen

INHALTSVERZEICHNIS

1	ZUSAMMENFASSUNG.....	5
2	SUMMARY	8
3	EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	11
3.1	Allgemeines zur Atmung im Schlaf	11
3.2	Schlafbezogene Atemstörungen	12
3.2.1	Epidemiologie, Definition und Einteilung schlafbezogener Atemstörungen	12
3.2.2	Diagnostik von schlafbezogenen Atemstörungen.....	14
3.2.2.1	Epworth Sleepiness Scale	15
3.2.2.2	Schlafapnoe-Screening.....	16
3.2.2.3	Polysomnographie.....	16
3.2.3	Therapiestrategien bei schlafbezogenen Atemstörungen	17
3.2.3.1	Allgemeinmaßnahmen/Schlafhygiene	17
3.2.3.2	Pharmakologische Therapien	17
3.2.3.3	Intraorale Geräte	18
3.2.3.4	Nasale Überdruckbeatmung	18
3.2.3.5	Chirurgische Maßnahmen.....	19
3.3	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	19
3.3.1	Charakteristika der Erkrankung.....	19
3.3.2	Zusammenhänge der Erkrankung mit den untersuchten Risikofaktoren	20
3.3.2.1	OSAS und Adipositas	20
3.3.2.2	OSAS und arterielle Hypertonie	21
3.3.3	Einfluss des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms auf die Immunfunktion	22
3.3.3.1	Tumornekrosefaktor alpha	23
3.3.3.2	Interleukin 6	24
3.3.3.3	Interleukin 10	24
3.4	Benzodiazepine	25
3.4.1	Wirkungsweise und Pharmakokinetik	25
3.4.2	Wirkungen und Nebenwirkungen	26
3.4.3	OSAS als Kontraindikation	27
3.4.4	Flunitrazepam	27
3.5	Fragestellung und Studienziel.....	28

4	PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN	30
4.1	Patientenkollektiv.....	30
4.1.1	Studiengruppen	30
4.1.2	Einschlusskriterien.....	31
4.1.3	Ausschlusskriterien.....	32
4.2	Untersuchungsabschnitt 1	33
4.2.1	Studienablauf am präoperativen Tag.....	33
4.2.1.1	Erhebung der Epworth Sleepiness Scale	33
4.2.1.2	Schlafapnoe-Screening.....	34
4.2.2	Studienablauf am OP-Tag.....	38
4.2.3	Studienablauf am 1. postoperativen Tag	39
4.3	Untersuchungsabschnitt 2	40
4.3.1	Messzeitpunkte und Probengewinnung	40
4.3.2	Blutgasanalyse	40
4.3.3	Probenaufarbeitung	41
4.3.4	Messung der Zytokinkonzentration	42
4.3.5	Messparameter dieses Untersuchungsabschnitts	44
4.4	Statistik.....	45
5	ERGEBNISSE	46
5.1	Patientenkollektiv.....	46
5.1.1	Demographische Daten.....	46
5.1.2	Operative Eingriffe	49
5.2	Untersuchungsabschnitt 1	50
5.2.1	Prävalenz der schlafbezogenen Atemstörungen	50
5.2.2	Einfluss der Prämedikation auf die Prävalenz	51
5.2.3	Einfluss der Prämedikation auf das nächtliche Atemmuster	53
5.2.4	Einfluss der Prämedikation auf die präoperative Blutgasanalyse	55
5.2.5	Regressionsanalysen zum Untersuchungsabschnitt 1	57
5.2.5.1	Regressionsanalysen der untersuchten Hauptgruppen	57
5.2.5.2	Regressionsanalysen der Subgruppen.....	58

5.3	Untersuchungsabschnitt 2	59
5.3.1	Zytokinplasmakonzentration.....	59
5.3.2	Stimulierbare Zytokinantwort.....	59
5.3.2.1	Tumornekrosefaktor alpha	59
5.3.2.2	Interleukin 6	63
5.3.2.3	Interleukin 10	66
5.3.2.4	Immunfunktionen in Abhängigkeit des Vorliegens von OSAS.....	69
5.3.3	Regressionsanalysen zum Untersuchungsabschnitt 2.....	71
5.3.3.1	Regressionsanalysen der untersuchten Hauptgruppen	71
5.3.3.2	Regressionsanalysen der Subgruppen.....	71
6	DISKUSSION	72
6.1	Untersuchungsabschnitt 1	73
6.1.1	Prävalenz schlafbezogener Atemstörungen	73
6.1.2	Einfluss der Prämedikation auf die Prävalenz	74
6.2	Untersuchungsabschnitt 2	77
6.2.1	Zytokinplasmakonzentrationen	77
6.2.2	Stimulierbare Zytokinantwort.....	77
6.3	Schlussfolgerung	80
7	LITERATURVERZEICHNIS	81
8	ANHANG	94
9	PUBLIKATIONEN	101
10	DANKSAGUNG	102
11	LEBENS LAUF	103

1 ZUSAMMENFASSUNG

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind eine der häufigsten Ursachen für nicht erholsamen Schlaf. In der Gesamtbevölkerung leiden ca. 8 Millionen Personen in Deutschland an nicht erholsamen Schlaf, 10-20% fühlen sich am Tag müde und 2-10% haben eine diagnostizierte schlafbezogene Atemstörung. Eine große Anzahl von schlafbezogenen Atemstörungen ist jedoch undiagnostiziert.

Bei chirurgischen Elektiveingriffen und fehlenden Kontraindikationen gegen Benzodiazepine ist es gängige anästhesiologische Vorgehensweise, ein Benzodiazepin als abendliche Prämedikation zu verordnen, unter der Vorstellung, dass eine Sedierung für den Patienten von Vorteil ist. Ein diagnostisch gesichertes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) stellt jedoch eine Kontraindikation gegen die Therapie mit Benzodiazepinen dar.

Die Prävalenz des undiagnostizierten OSAS bei Patienten mit Risikofaktoren für diese Erkrankung, wie Adipositas und Hypertonie, ist jedoch bisher unbekannt. Der Einfluss einer anästhesiologischen Prämedikation mit einem starkwirksamen Benzodiazepin auf das nächtliche Atemmuster dieser Patienten wurde bisher noch nicht untersucht. Des Weiteren ist noch wenig bekannt über den Einfluss eines operativen Traumas bei Patienten mit Risikofaktoren für das Vorliegen von obstruktiver Schlafapnoe im Bezug auf die perioperative Immundefunktion.

Das Ziel der vorliegenden Studie war es daher, im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Untersuchung, erstmalig die Prävalenz von OSAS bei einem großen Patientenkollektiv mit Risikofaktoren für schlafbezogene Atemstörungen mittels nächtlicher präoperativer Polygraphie zu bestimmen. Als Kontrollgruppe dienten normgewichtige Patienten ohne arterielle Hypertonie, während adipöse Patienten in Abhängigkeit des Vorliegens einer arteriellen Hypertonie der Studiengruppe I (SGI: Adipositas und arterielle Hypertonie) bzw. Studiengruppe II (SG II: Adipositas ohne arterielle Hypertonie) zugeordnet wurden.

Um den Einfluss einer abendlichen Prämedikation auf das nächtliche Atemmuster und die Prävalenz zu untersuchen, erfolgte nach Aufteilung der Kontroll- und Studiengruppen in jeweils zwei Untergruppen, doppelblind und randomisiert entweder die orale Gabe des Benzodiazepins Flunitrazepam oder eines Placebos.

Um die Bedeutung dieser Faktoren für die unstimulierte und stimulierbare Zytokinantwort dieser Patienten charakterisieren zu können, wurde die Messung der Konzentrationen dreier typischer Vertreter pro- bzw. antiinflammatorisch wirksamer Zytokine, Interleukin 6 (IL-6), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), und Interleukin 10 (IL-10), zu vier Zeitpunkten (präoperativ, nach Narkoseeinleitung, 1 h sowie 24 h postoperativ) mittels ELISA durchgeführt.

Untersucht wurden innerhalb verschiedener Studiengruppen insgesamt 132 erwachsene männliche Patienten, von denen 112 Patienten in die Auswertung einbezogen werden konnten. Bei 47 der 112 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom diagnostiziert. Damit beträgt die Prävalenz für das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom in der gesamten Studienpopulation 42,0%. In der Kontrollgruppe (normgewichtige Patienten ohne arterielle Hypertonie) lag die Prävalenz für OSAS bei 11,3%. In der Studiengruppe I (Adipositas und arterielle Hypertonie) betrug die Prävalenz 84,9%, und in der Studiengruppe II (Adipositas ohne arterielle Hypertonie) 50,0% (jeweils $p < 0,001$ vs. Kontrollgruppe). Das relative Risiko an diesem Krankheitsbild zu leiden ist für adipöse, hypertensive Patienten (Studiengruppe I) um den Faktor 7,49 gegenüber der Kontrollgruppe erhöht, für Patienten der Studiengruppe II um den Faktor 4,4. Die Prämedikation mit Flunitrazepam hatte keinen Einfluss auf die Prävalenz eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in allen untersuchten Gruppen und führte zu keinen signifikanten Veränderungen der wesentlichen Parameter des nächtlichen Atemmusters in der Polygraphie.

Bezüglich der Immunfunktion zeigte die stimulierbare TNF- α Antwort im perioperativen Verlauf in allen Gruppen eine Suppression; im Vergleich zum präoperativen Zeitpunkt lagen alle TNF- α Konzentrationen zu allen Folgezeitpunkten innerhalb einer Gruppe unter dem Ausgangswert (je $p < 0,05$). In den beiden Studiengruppen (SG I und SG II) lag die Zytokinkonzentration für TNF- α höher als in der Kontrollgruppe (je $p < 0,05$). Diese Unterschiede zeigten sich ebenfalls bei IL-10 und IL-6. Die stimulierbare Antwort wurde durch eine Prämedikation mit Flunitrazepam im Vergleich zu Placebo bei keinem Zytokin in keiner der untersuchten Gruppen signifikant verändert; auch in Bezug auf den zeitlichen Verlauf zeigten sich beim Vergleich Placebo versus Flunitrazepam keine Unterschiede. Bei Patienten mit OSAS imponierte eine signifikant höhere Konzentration von TNF- α , IL-6 und IL-10 zum Beginn der Untersuchung im Vergleich zu Patienten ohne OSAS (je $p < 0,05$).

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass im Vergleich zu bisher publizierten Daten über Normalkollektive die Prävalenz für OSAS bei Patienten mit den Risikofaktoren Adipositas und/oder arterielle Hypertonie signifikant erhöht ist. Bei der anästhesiologischen Risikoeinschätzung von Patienten mit Vorliegen von Risikofaktoren für OSAS sollte daher vermehrt auf die mit dieser Erkrankung verbundenen anästhesiologischen Besonderheiten geachtet werden. Die Prämedikation mit einem stark wirksamen Benzodiazepin wie Flunitrazepam scheint bei diesem Patientenkollektiv allerdings auf Basis der vorliegenden Studiendaten ohne erkennbare Veränderung des nächtlichen Atemmusters möglich zu sein.

Mit Bezug auf die pro- und antiinflammatorische Immunantwort darf vermutet werden, dass bei Patienten mit OSAS eine differenzierte Regulation der perioperativen Immunfunktion vorliegt. Die Relevanz dieses Befundes für die perioperative Morbidität und Letalität sollte daher in weiteren Studien konkretisiert werden.

2 SUMMARY

Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and influence of a premedication with flunitrazepam on nocturnal respiratory pattern prior to elective abdominal surgery

Sleep related breathing disorders are one of the most relevant reasons for non restorative sleep. In Germany, approximately 8 million patients suffer from non restorative sleep, about 10-20 percent feel tired during the day, and 2-10 percent suffer from a diagnosed sleep related breathing disorder. However, a great number of sleep related breathing disorders remain undiagnosed.

For elective surgery, and whenever there are no other contraindications, it is common practice to prescribe a benzodiazepine for the preoperative night and at the morning of the operation, as a moderate sedation has been shown beneficial to reduce anxiety prior to surgery. Yet, a diagnosed obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is thought to be a contraindication for the therapy with benzodiazepines.

However, the prevalence of OSAS in patients with risk factors for this disease, like obesity and hypertension, is –so far– unknown. The influence of an administration of a strong benzodiazepine on the nocturnal respiratory pattern of these patients has not been investigated yet. Furthermore, little to nothing is known about the influence of surgical trauma with respect to perioperative immunofunction in patients with risk factors for OSAS.

Therefore, the present study was performed to evaluate, for the first time, the prevalence of OSAS in a large group of patients with risk factors for sleep related breathing disorders, using preoperative nocturnal polygraphy for diagnosis of OSAS. Patients with normal weight and without arterial hypertension served as a control group, whereas obese patients – depending on whether arterial hypertension had preoperatively been diagnosed – were allocated to study group I (obesity and arterial hypertension) or study group II (obesity, no arterial hypertension).

To analyze the influence of an evening dose of a benzodiazepine on the nocturnal breathing pattern and the prevalence of OSAS, patients within the abovementioned study groups were assigned to two subgroups, and either a placebo, or the strong acting benzodiazepine flunitrazepam was administered orally, using a prospective, double blind, randomized study design.

To study the influence of the aforesaid factors on unstimulated and stimulated cytokine release in these patients, the concentration of pro- and anti-inflammatory cytokines, interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 10 (IL-10), was assessed at four defined perioperative time points (preoperatively, after induction of anesthesia, 1 hour and 24 hours postoperatively), by means of ELISA.

In total, 132 adult males were recruited for this study, of which 112 patients could be included in the final analysis. An obstructive sleep apnea syndrome was diagnosed in 47 of these 112 patients, resulting in a prevalence of 42.0% for OSAS in the whole study population. In the control group (normal weight, no arterial hypertension), prevalence for OSAS was 11.3%. In study group I (obesity and arterial hypertension), prevalence for OSAS was 84.9%, and in study group II (obesity, no arterial hypertension), prevalence for OSAS was found to be 50.0% (each $p < 0.001$ vs. control group). For patients with obesity and hypertension, the relative risk to suffer from OSAS was increased by factor 7.49, whereas in patients with obesity but no hypertension, relative risk was increased by factor 4.4. The administration of flunitrazepam did not influence the prevalence of OSAS in any of the groups investigated in this study, and did not alter any of the key parameters of nocturnal respiratory pattern, as evaluated by polygraphy.

Stimulated TNF- α response showed a kinetic of suppression in all groups in the course of the experiment. Compared with preoperative baseline values, all following TNF- α concentrations were attenuated within each study group (each $p < 0.05$). In both study groups (I and II), cytokine levels of TNF- α were significantly higher, compared with the control group (each $p < 0.05$). This difference was also detectable for IL-6 and IL-10. Stimulated cytokine release was not modified by administration of flunitrazepam in any of the investigated groups, compared with placebo. Further, no significant difference was noted between flunitrazepam and placebo when evaluating the kinetics of all analyzed cytokines in the course of the experiment. In patients with OSAS, concentrations of TNF- α , IL-6 and IL-10 were significantly higher with respect to preoperative baseline values, compared with patients without OSAS ($p < 0.05$).

The present study shows that prevalence of OSAS is significantly higher in collectives with risk factors for OSAS, like obesity and arterial hypertension, compared to normal patient populations. Thus, anesthesiological preoperative risk assessment should include possible consequences for patients with risk factors for OSAS. However, preoperative sedation with a strong benzodiazepine like flunitrazepam appears not to modify the nocturnal respiratory pattern of these patients, based on the data of this study.

With respect to pro- and anti-inflammatory immunofunction, it seems that patients with OSAS present with a differential regulation of perioperative immune response. The relevance of this finding for perioperative morbidity and mortality, however, remains to be investigated.

3 EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

3.1 ALLGEMEINES ZUR ATMUNG IM SCHLAF

Hauptaufgaben der Atmung sind die Sauerstoffversorgung des Organismus, die Kohlendioxidelimination und die Stabilisierung des Säure-Basen-Haushaltes. Die Steuerung der Atmung erfolgt durch ein unbewusstes, metabolisch getriggertes System, welches im Wachzustand bis zu einem gewissen Grad von einer bewussten Steuerung überlagert wird. Während der normalen Inspiration kontrahiert sich das Diaphragma und erzeugt einen subatmosphärischen Druck innerhalb der Luftwege, welcher tendenziell zu einer Einengung des Oro- und Hypopharynx führt. Beim wachen, gesunden Menschen werden unmittelbar vor der Zwerchfellkontraktion die oropharyngealen Muskeln tonisiert, so dass es nicht zum Kollaps der Atemwege kommt.

Beim Übergang vom Wach- in den Schlafzustand ergeben sich bedeutsame Veränderungen (RASCHKE 1993).

Ein Erwachsener durchläuft während des Nachtschlafs gewöhnlich 4-6 Schlafzyklen. Jeder dieser Schlafzyklen besteht aus einer Phase des Rapid-Eye-Movements (REM), sowie einem Anteil des Non-Rapid-Eye-Movements (Non-REM). Die REM-Phase ist durch den elektromyographisch nachweisbaren, generalisierten Verlust des Muskeltonus gekennzeichnet. Lediglich die Augenmuskeln sind hiervon nicht betroffen.

Während des Schlafes erfolgt eine Reduktion der Hirnstammaktivität in erster Linie durch eine Verminderung der kortikalen Zuflüsse. Dadurch werden das Atemzug- und das Atemminutenvolumen deutlich vermindert.

Auch die Chemosensibilität für Sauerstoff und Kohlendioxid (CO₂), welche in Form einer Feedback-Steuerung funktioniert, verändert sich während des Einschlafens. Die Steuerung des Atmungsantriebs erfolgt hauptsächlich durch den Kohlendioxidpartialdruck. Zusätzlich zu zirkadianen Schwankungen verändert sich die Empfindlichkeit dieser Chemosensibilität in Abhängigkeit des jeweiligen Schlafstadiums. So nimmt z.B. die Chemosensibilität für CO₂ in Phasen des REM-Schlafes um das Fünffache ab [SCHÄFER 1989]. Kommt es zu einer Überlagerung der zirkadianen sowie schlafstadienabhängigen Minimierung, können daraus extreme Atmungsantriebsminderungen resultieren, wie es zum Beispiel in den frühen Morgenstunden häufig der Fall ist.

Der Atmungsantrieb bewirkt im Regelfall eine koordinierte Aktivierung der Atmungs- und Atemwegsmuskulatur. Diese Ebene ist während des Schlafes ebenfalls sehr stör anfällig. Neben der Verminderung der Atemvolumina können eine Zunahme des Atemwegswiderstandes, eine mangelhafte Koordination der einzelnen an der Atmung

beteiligten Muskeln sowie ein Tonusverlust vornehmlich der Pharynxmuskulatur resultieren.

3.2 SCHLAFBEZOGENE ATEMSTÖRUNGEN

3.2.1 Epidemiologie, Definition und Einteilung schlafbezogener Atemstörungen

Schlafbezogene Atemstörungen werden in zwei große Gruppen, Störungen ohne und mit Obstruktion der oberen Atemwege, eingeteilt [DOROW 1992, PETER 1992]. Einen Überblick über die gängigen Definitionen gewährt Tabelle 1.

Bei Störungen ohne Verlegung der Atemwege werden nächtliche Hypoventilationen durch primär und sekundär ausgelöste Störungen unterschieden. Ätiologisch sind diese durch muskuloskelettale, neuromuskuläre, zerebrale, pulmologische oder kardiovaskuläre Erkrankungen bedingt. Die periodische Cheyne-Stokes-Atmung ist als häufigste zentrale Atmungsstörung zu nennen, die durch eine Verlängerung der Kreislaufzeit meist bei kardialen Erkrankungen mit einer Verzögerung der normalen zentralen Regelantwort bedingt ist.

Deutlich häufiger treten jedoch schlafbezogene Atemstörungen mit einer partiellen oder kompletten Verlegung der oberen Atemwege auf. Die klinisch leichteste Form einer partiellen Einengung der oberen Atemwege wird als habituelles Schnarchen bezeichnet. Treten zusätzliche Symptome wie z.B. erektile Dysfunktion, Mundtrockenheit, Tagesmüdigkeit und Konzentrationsschwäche hinzu, müssen weitere Erkrankungen, wie z.B. das Upper Airway Resistance Syndrome (UARS) und das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), differenzialdiagnostisch in Betracht gezogen werden.

Leitsymptom beim UARS ist, neben starkem Schnarchen, eine imperative Tagesmüdigkeit bei meist normwertigen polysomnographischen Befunden, da es im Gegensatz zum obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom lediglich zu einer partiellen Verlegung der Atemwege kommt.

Die verschiedenen Subtypen der schlafbezogenen Atemstörungen kommen nur selten isoliert vor, so dass Mischformen dominieren.

SBAS	<p>= Schlafbezogene Atemstörung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sammelbezeichnung für verschiedene pathologische Entitäten, denen allen ein nicht-erholsamer Schlaf gemeinsam ist
Apnoe	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung des nasalen/oralen Luftstroms für mehr als 10 Sekunden, verbunden mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung von mindestens 4% gegenüber dem Ausgangswert. Einzelne Apnoephasen lassen sich auch bei Gesunden physiologisch nachweisen
Hypopnoe	<ul style="list-style-type: none"> • Verminderung des nasalen/oralen Luftstroms um 50% oder Verminderung des Atemstromes geringeren Ausmaßes, verbunden mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung $\geq 4\%$ gegenüber dem Ausgangswert
AHI	<p>= Apnoe-Hypopnoe-Index</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Apnoen und Hypopnoe pro Stunde Schlafzeit
Schlafapnoe	<ul style="list-style-type: none"> • Mindestens 30 Apnoephasen während eines 7-stündigen nächtlichen Schlafes, das entspricht einem AHI > 5 Ereignissen pro Stunde
Schlafapnoe-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Schlafapnoe mit kardiozirkulatorischen, psychischen und/oder neurologischen Folgeerscheinungen
OSAS	<p>= Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schlafapnoe, bedingt durch eine Obstruktion der Atemwege, mit kardiozirkulatorischen, psychischen und/oder neurologischen Folgeerscheinungen
UARS	<p>= Upper airway resistance syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verengung der oberen Atemwege im Tiefschlaf ohne Apnoen mit massiver Erhöhung des Atemwegwiderstandes beim Einatmen und Zerstörung der Schlafarchitektur durch Weckreaktionen

Tabelle 1: Definitionen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind eine der häufigsten Ursachen für nicht erholsamen Schlaf. In der Gesamtbevölkerung leiden ca. 8 Millionen Personen in Deutschland an nicht erholsamen Schlaf, 10-20% fühlen sich am Tag müde und 2-10% haben eine schlafbezogene Atemstörung [FISCHER 2001], wobei eine Zunahme mit steigendem Lebensalter beobachtet wird.

Weyerer und Dilling fassten im Jahre 1991 in einer Übersicht die Daten bisheriger epidemiologischer Studien zur Prävalenz der Insomnie zusammen. Hiernach leiden 15-35% der Bevölkerung in den westlichen Industrieländern unter leicht bis schwer ausgeprägten Insomnien.

Auch in den USA sind schlafbezogene Atemstörungen Gegenstand der Forschung. In mehreren groß angelegten Studien, die sich intensiv mit der Häufigkeit schlafbezogener Atemstörungen in der Allgemeinbevölkerung und deren Konsequenzen befassen, konnte gezeigt werden, dass speziell die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) im Bereich von 5-10% liegt [ENRIGHT 1996, FINN 1998, NEWMAN 1997, QUAN 1997]. Hauptsächlich Männer im mittleren Lebensalter und Patienten über 65 Jahre sind betroffen [YOUNG 1997, PUNJABI 2008]. Vor allem bei älteren Patienten erreicht die Prävalenz des OSAS deutlich höhere Werte. Als ursächlich für die zunehmende Häufigkeit des OSAS mit dem Alter werden verschiedene Faktoren diskutiert: strukturelle Veränderungen der oberen Luftwege mit Anstieg des pharyngealen Widerstandes, allgemein gestörte Schlafarchitektur des älteren Menschen oder auch ein verminderter Atemtrieb im Alter.

Des Weiteren finden sich in der Literatur Hinweise auf eine hohe Anzahl undiagnostizierter schlafbezogener Atemstörungen, wobei eine prospektive Untersuchung hierzu fehlt und die Prävalenz lediglich geschätzt wird [WEST 2006, PONTIER 2007, PUNJABI 2008].

3.2.2 Diagnostik von schlafbezogenen Atemstörungen

Um die Diagnostik von Schlafstörungen zu erleichtern, wurde in der S2-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin [DGSM 2001 und 2004] ein klinischer Algorithmus entwickelt, der den Ablauf der Diagnosestellung standardisiert (Abbildung 1). Zu Beginn der Diagnostik steht eine ausführliche Anamnese. Diese kann durch Interviewleitfäden, Fragebögen, Selbstbeurteilungsbögen, Symptomtagebücher und visuelle Analogskalen, mit Hilfe von Fremdbeurteilung durch einen Untersucher bzw. als Selbstbeurteilung durch den Patienten erfasst werden. Häufig klagten betroffene Patienten nicht über Ein- oder Durchschlafstörungen, sondern über ununterbrochenen, aber nicht erholsamen Schlaf,

der zu einer erheblichen Tagesmüdigkeit führt. Es kommt zum kurzzeitigen Einschlafen am Tag, zunächst nur in ruhigen Momenten (nach dem Essen, beim Fernsehen, bei Vorträgen), später dann zu jeder Gelegenheit, so zum Beispiel beim Autofahren. Wegweisend können die Angaben der Bettpartner sein: Sie klagen über lautes und unregelmäßiges Schnarchen bzw. Atempausen des Partners bzw. der Partnerin.

Klinischer Algorithmus: Nicht-erholsamer Schlaf

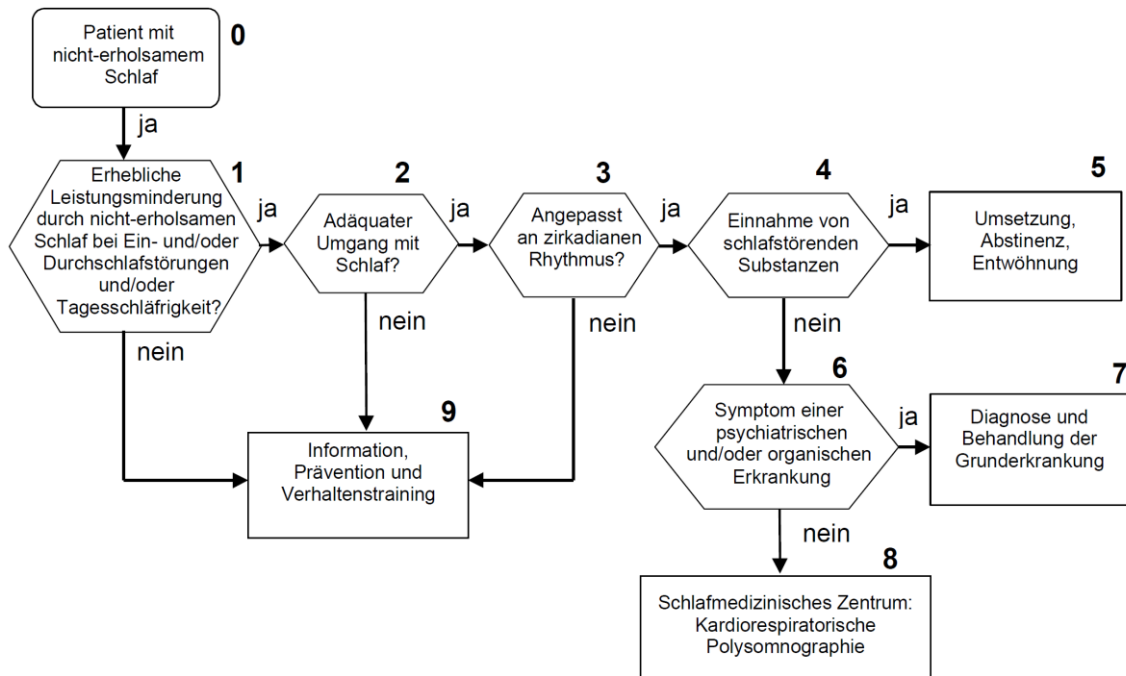


Abbildung 1: S2-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) zur Diagnostik des nicht-erholsamen Schlafs.

3.2.2.1 Epworth Sleepiness Scale

Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) ist ein Kurzfragebogen zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit, in dem retrospektiv die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken bzw. Einschlafen in acht typischen Alltagssituationen erfragt wird. Diese Skala kann allgemein bei Schlafstörungen, speziell bei Hypersomnien als Screeninginstrument zur globalen Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit bzw. als Hinweis für das Vorliegen einer Hypersomnie eingesetzt werden. Dieser Fragebogen erlaubt jedoch nicht eine Diagnosestellung, sondern quantifiziert lediglich das Ausmaß subjektiv erlebter Tagesschläfrigkeit. Darüber hinaus eignet er sich auch zur Verlaufs- bzw. Erfolgsmessung bei einer eingeleiteten Therapie [JOHNS 1991].

3.2.2.2 Schlafapnoe-Screening

Ergeben sich anamnestisch Hinweise auf das Vorliegen eines Schlafapnoe-Syndroms (SAS) so sollte zunächst ein ambulantes Screening in Form einer Polygraphie durchgeführt werden. Dabei werden nachts in häuslicher Umgebung Sauerstoffsättigung, Schnarchgeräusche, Herzfrequenz, thorakale und abdominale Atemexkursionen sowie der nasale und orale Luftstrom von einem digitalen Speichermedium kontinuierlich aufgezeichnet. Aus diesen Daten lässt sich erkennen, ob der Verdacht auf ein Schlafapnoesyndrom mit der Indikation einer gezielten polysomnographischen Untersuchung in einem Schlaflabor gegeben ist. Außerdem können Patienten, die sich bei manifesten schlafbezogenen Atemstörungen bereits einer Therapie mit einem Gerät zum Erzeugen von CPAP (continuous positive airway pressure = kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) unterziehen, mit dieser Methode routinemäßig untersucht werden, um zu überprüfen, ob die Einstellung des Gerätes noch den individuellen Bedürfnissen entspricht. Die Eignung als ambulantes, nicht invasives Screeninggerät wurde in verschiedenen Studien, gerade für das in dieser Arbeit verwendete Gerät, nachgewiesen [BREDENBRÖKER 1998, HEIN 1998, FICKER 2001].

3.2.2.3 Polysomnographie

National und international existiert umfangreiche Literatur zu Untersuchungsstandards in schlafmedizinischen Zentren. Weltweit führend sind die bereits 1968 publizierten Standards aus den USA mit der normierten Schlafstadienbestimmung nach Rechtschaffen und Kales mittels der Parameter Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrokulogramm (EOG), und Elektromyogramm (EMG). Von Martin wurde 1986 die Polysomnographie nach Rechtschaffen und Kales um die Parameter der Atmung erweitert. Hiermit wurde dem Bedürfnis nach qualitätsgesicherter Diagnostik von Patienten mit schlafbezogenen Atemstörungen Rechnung getragen [CARSKADON 2000, KRYGER 2000, ROSS 2000].

Die Diagnose einer nächtlichen obstruktiven Atemstörung erfolgt durch eine polysomnographische Aufzeichnung im Schlaflabor. Diese beinhaltet eine Registrierung von respiratorischen und schlafphysiologischen Parametern. Die übliche Aufzeichnung umfasst folgende Messungen: Atemexkursionen, Drei-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG), EEG, EMG, EOG, Atemgeräusche mittels Mikrofon, Sauerstoffsättigung. Bei gezielten Fragestellungen sind zusätzliche nächtliche Aufzeichnungen wie z.B. eine Ösophagusdruckmessung oder die Messung des pharyngealen Widerstandes nötig.

Durch diese Vielzahl an aufgezeichneten Parametern können Wechselwirkungen zwischen kardiorespiratorischen Störungen und Schlafstadien präzise erfasst werden.

3.2.3 Therapiestrategien bei schlafbezogenen Atemstörungen

Die Therapie der schlafbezogenen Atemstörungen richtet sich nach dem Schweregrad der Erkrankung. Sie kann in konservative und chirurgische Therapieformen unterteilt werden. Konservative Maßnahmen umfassen eine Verbesserung der Schlafhygiene, kurzzeitige pharmakologische Applikationen, intraorale Geräte und die Überdrucktherapie mit z.B. nCPAP-Geräten (nasal applizierter kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck).

3.2.3.1 Allgemeinmaßnahmen/Schlafhygiene

Als Therapieeinstieg werden dem Patienten mit habituellem Schnarchen oder geringgradigen schlafbezogenen Atemstörungen schlafhygienische und allgemeine Maßnahmen empfohlen. Zu den Maßnahmen zur Verbesserung der Schlafhygiene gehören eine entspannte, ausreichend gelüftete Umgebung, das Einhalten von regelmäßigen Schlafrhythmen, oder auch der Verzicht von spätabendlichen Mahlzeiten. Allgemeinmaßnahmen sind z.B. eine erhöhte Schlafposition oder die Vermeidung des apnoefördernden Schlafens in Rückenlage. Der Verzicht auf abendlichen Alkoholgenuss und sedierende Medikamente, z.B. Benzodiazepine oder Barbiturate, ist anzuraten. Des Weiteren wird empfohlen, die Patienten zu einer disziplinierten Gewichtsabnahme zu bewegen [SORICHTER 2000].

3.2.3.2 Pharmakologische Therapien

Aufgrund des REM-Schlaf unterdrückenden Effektes und der tonuserhöhenden Wirkung von Protriptylin, einem trizyklischen nichtsedierenden Antidepressivum, auf die pharyngeale Muskulatur hat sich bei dessen Anwendung eine Verbesserung der nächtlichen Sauerstoffsättigung und eine Reduktion der Tagesschläfrigkeit gezeigt (BROWELL 1982). Der Einsatz dieses Medikamentes hat sich jedoch wegen der erheblichen unerwünschten Nebenwirkungen nicht bewährt. Auch Theophyllin-Präparate bewirken laut mehrerer Studien eine signifikante Reduktion des Apnoeindexes, insbesondere bei Apnoen mit geringer obstruktiver Komponente [PETER 1987, WÜLKER 1984]. Allerdings kommt es zu schlafspezifischen Nebenwirkungen, wie z.B. zur Schlafragmentierung und einer Reduktion der Schlafeffizienz [ESPINOZA 1987]. Im Jahre 1998 wurde eine Übersicht über 43 verschiedene Pharmaka bezüglich ihrer Wirksamkeit bei SBAS publiziert [HEIN 1998]. Bis zum heutigen Zeitpunkt kann allerdings kein Medikament als wirksam in der Behandlung der SBAS bezeichnet werden. Auch ein Cochrane Review zum Thema medikamentöse Therapie des OSAS [SMITH 2002] kommt

zum Ergebnis, dass sich aus den vorliegenden Daten keine Wirksamkeit für eine medikamentöse Therapie ableiten lässt.

3.2.3.3 Intraorale Geräte

Intraorale Geräte sind nach den Empfehlungen der American Sleep Disorders Association (1995) zur Therapie des habituellen Schnarchens, des UARS sowie der leichten bis mittelschweren obstruktiven Schlafapnoe einsetzbar. Haben andere Maßnahmen, wie z.B. eine nasale CPAP-Therapie, keinen Erfolg, oder lehnt der Patient diese Therapieform ab, kann auch ein Behandlungsversuch bei schwerer obstruktiver Schlafapnoe unternommen werden. In der Literatur werden eine Vielzahl von Geräten beschrieben [LOWE 2000, MILLMANN 1998, ECKHART 1998], diese können entsprechend ihres Wirkungsansatzes in drei unterschiedliche Grundtypen aufgeteilt werden: in Unterkieferprotrusionsgeräte, Zungenretainer und Geräte, die den weichen Gaumen anheben (Ventilationsplatten).

3.2.3.4 Nasale Überdruckbeatmung

Reicht die Therapie mit den bisher genannten Maßnahmen nicht aus und besteht weiterhin eine behandlungsbedürftige Schlafapnoe, hat sich der Einsatz der so genannten CPAP-Therapie (continuous positive airways pressure = kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck) bewährt.

Bei der nasalen CPAP-Therapie wird ein durch einen Kompressor erzeugter kontinuierlicher Luftstrom mit Drücken zwischen 5 und 15 cm Wassersäule (H₂O) über eine Nasenmaske in die oberen Atemwege geleitet. Diese pneumatische Schienung wirkt dem Kollaps der oberen Luftwege entgegen [SULLIVAN 1981]. Beim weiterentwickelten BIPAP Gerät (Bi-Level Positive Airway Pressure = positiver Atemwegsdruck auf zwei Niveaus) können der inspiratorische und expiratorische Druck getrennt voneinander geregelt werden. Die individuelle Druckanpassung erfolgt unter polysomnographischer Kontrolle im Schlaflabor. Diese Therapieform gilt gegenwärtig als Standardtherapie obstruktiver Atemstörungen.

Vor dem Hintergrund der Beobachtung, dass ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten einen schwankenden Druckbedarf aufweist, wurden in den 90er Jahren so genannte Auto-CPAP-Geräte entwickelt. Ein wechselnder Druckbedarf tritt lage- und/oder REM-Schlaf-abhängig bzw. auch aufgrund von Schichtarbeit, Alkoholkonsum, Sedativa und Gewichtsveränderungen auf [PENTZEL 2001, OKSENBERG 1999].

3.2.3.5 Chirurgische Maßnahmen

Operative Maßnahmen sind vorwiegend bei Kindern angezeigt, bei denen vergrößerte Tonsillen bzw. adenoide Vegetationen Ursache einer Schlafapnoe sein können. Behandlungsmöglichkeiten in Form von modellierenden plastischen Operationen, wie z.B. die Uvulopalatopharyngoplastik und Weichteilexzisionen [FUJITA 1981, PIRSIG 2000] stehen zur Verfügung. Von kieferchirurgischer Seite werden bei enger Indikationsstellung uni- oder bimaxilläre Umstellungsosteotomien durchgeführt. Ferner existieren mehrere verschiedene Fallberichte, in denen weitere chirurgische Vorgehensweisen in Einzelfällen beschrieben werden [LOUBE 1999, HERFORD 2000]. Die Tracheotomie bleibt als ultima ratio besonders schwerwiegenden und akuten Fällen vorbehalten, da sie mit vielen Nachteilen für den Patienten verbunden ist, so z.B. die Störung der Sprachfunktion, die ästhetische Beeinträchtigung oder die Gefahr an rezidivierenden Atemwegsinfektionen zu erkranken.

3.3 OBSTRUKTIVES SCHLAFAPNOESYNDROM

3.3.1 Charakteristika der Erkrankung

Bei der obstruktiven Schlafapnoe kommt es durch eine Obstruktion zu einem partiellen oder totalen Kollaps der oberen Atemwege, der mit einer Hypoxämie und Hyperkapnie einhergeht.

Die pharyngealen Obstruktionen führen während des Schlafes zu repetitiven Weckreaktionen (Arousals). Diese entstehen aufgrund einer, durch den Abfall des Sauerstoffpartialdrucks bzw. den Anstieg der Kohlendioxidkonzentration im Blut bedingten, Aktivierung des zentralen Nervensystems. Dabei kommt es meist nicht zu einem vollständigen Erwachen, sondern zu einem Übergang in ein leichteres Schlafstadium mit entsprechender Rückkehr des Muskeltonus. Durch diese Schlaffragmentierung lassen sich die klinischen Symptome wie erhöhte Tagesmüdigkeit mit entsprechender Einschlafneigung, morgendliche Abgeschlagenheit und Kopfschmerzen erklären. Auch eine nachlassende geistige Leistungsfähigkeit, Persönlichkeitsveränderungen mit depressiver Verstimmung und eine erektile Dysfunktion können Folgen der gestörten Schlafarchitektur sein. Das Leitsymptom eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms ist allerdings das starke und unregelmäßige Schnarchen.

Bereits bei einer geringen Verengung der oberen Luftwege kann es zu einer Störung der Ventilation mit einer Abnahme der Atemamplitude kommen. Die komplexe Regulation des Tonus der oberen Atemwege wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst (Halsumfang, neuromuskulärer Tonus, die Synchronizität der Muskelfunktionen, Schlafstadien).

Daneben spielen genetische Faktoren (Down-Syndrom, Marfan-Syndrom), endokrine Erkrankungen (Hypothyreose/Myxödem, Akromegalie), Körpergewicht und Körperposition eine Rolle. Die apnoeischen Episoden sind besonders ausgeprägt im REM-Schlaf, da in dieser Phase der Muskeltonus am geringsten ist. Durch Alkoholkonsum oder bestimmte Medikamente (Benzodiazepine, Barbiturate, Neuroleptika, Muskelrelaxantien) wird der Muskeltonus ebenfalls negativ beeinflusst.

3.3.2 Zusammenhänge der Erkrankung mit den untersuchten Risikofaktoren

Die Prädisposition von Übergewichtigen für eine obstruktive Schlafapnoe und die Assoziation mit der arteriellen Hypertonie sind durch repräsentative epidemiologische Studien statistisch gut gesichert [GROTE 1999, JENKINSON 1999, PEPPARD 2000, NIETO 2000]. Allerdings fehlen prospektive Studien, die den Zusammenhang beim gleichzeitigen Auftreten mehrerer Risikofaktoren der obstruktiven Schlafapnoe, z.B. in Hinblick auf die Prävalenz einer schlafbezogenen Atemstörung, untersuchen.

Immer wieder wird in der wissenschaftlichen Literatur darauf hingewiesen, dass Patienten mit einem unbehandelten OSAS ein erhöhtes Risiko aufweisen, an einer kardiovaskulären Folge- und Begleiterkrankung, wie zum Beispiel einer kardialen Ischämie oder einem apoplektischen Insult, zu versterben [SCHÄFER 1998, KONERMANN 1995, KÖHLER 1998, PETERS 1997, SHAHAR 2001]. Einige Studien belegen weiterhin auch eine Reduktion von Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, koronarer Herzerkrankung oder (pulmonal-)arterieller Hypertonie unter adäquater Therapie der obstruktiven Schlafapnoe.

3.3.2.1 OSAS und Adipositas

Übergewicht gilt gemäß vieler wissenschaftlichen Publikationen als Hauptrisikofaktor für SBAS [BROWMAN 1984; YOUNG 1997; WOLK 2003]. Den meisten betroffenen Patienten gelingt es jedoch nicht, ihr Gewicht in ausreichendem Maße auch dauerhaft zu reduzieren. Aber selbst in den Fällen, in denen zunächst durch alleinige Gewichtsreduktion eine Heilung erreicht wird, kann im weiteren Verlauf wieder eine symptomatische SBAS auftreten, obwohl das Gewicht auf niedrigem Niveau gehalten wird. Dieser Umstand kann so interpretiert werden, dass schlafbezogene Atemstörungen multifaktorielle Geschehen sind, bei deren Pathogenese Übergewicht eine große Rolle spielt. Aber auch bei Übergewichtigen liegen meist noch weitere Faktoren vor, die dann zusammen mit der Adipositas zur Ausprägung eines OSAS führen [BARVAUX 2000]. Eine systematische Übersichtsarbeit zu diesem Thema kommt entsprechend zu dem

Ergebnis, dass eine Gewichtsreduktion grundsätzlich wichtig ist und die Therapie der obstruktiven Schlafapnoe vereinfacht, allerdings nur selten in der Lage ist, diese ohne weitere Therapiemaßnahmen zu heilen [SAMPOL 1998].

3.3.2.2 OSAS und arterielle Hypertonie

Dass eine Verknüpfung zwischen Schlafapnoe und arterieller Hypertonie besteht, gilt ebenfalls als gesichert [HLA 1994]. Nach epidemiologischen Studien vorwiegend aus den 80er Jahren leiden mindestens 30% der Hypertoniker an einer Schlafapnoe und mehr als 50% der Schlafapnoepatienten weisen eine arterielle Hypertonie auf [MAYER 1993]. Eine im Jahr 2000 publizierte Untersuchung von mehr als 600 OSAS-Patienten zeigte sogar bei 69% eine arterielle Hypertonie [MAJIDIAN-TALEGHANI 2000]. Peppard und Mitarbeiter fanden eine lineare Abhängigkeit zwischen der Anzahl der Atemstörungen und der Ausprägung einer arteriellen Hypertonie. Inzwischen wird von mehreren Autoren das SAS als unabhängiger Risikofaktor für eine Hypertonie angesehen [PEPPARD 2000, GROTE 1999, KRAICZI 2001]. Insbesondere bei jüngeren Patienten mit Hypertonie (<50 Lebensjahre) und medikamentös schlecht einstellbarem Blutdruck sollte eine SBAS als Risikofaktor in Betracht gezogen werden [GROTE 2000].

Ein weiterer wichtiger Anhaltspunkt für diesen Zusammenhang ist die durch Therapiestudien gezeigte Reversibilität der (noch nicht fixierten) arteriellen Hypertonie bei effektiver Behandlung der Schlafapnoe [MAYER 1989, SULLIVAN 1987]. Insbesondere in Kombination mit Adipositas und erhöhtem Alter wirkt eine zusätzliche Schlafapnoe für das Auftreten einer Hypertonie prädisponierend. Bei 60-80% der Patienten fällt das Blutdruckprofil vor allem wegen eines fehlenden Absinkens der Blutdruckwerte während der Nacht auf [MAYER 1989, LOHMANN 1997], zum größten Teil bedingt durch die fortlaufende intermittierende Apnoe-assoziierte Sympathikusaktivierung [SCHAEFER 1997]. Blutdruckspitzen sind vornehmlich am Ende einer Apnoe, während der anschließenden Hyperventilationsphase, zu beobachten [COCCAGNA 1972]. In der Pathogenese der manifesten Hypertonie am Tage, welche bei 40% der Apnoepatienten nachgewiesen wurde [JEJONG 1989], scheint ebenfalls die fortwährende Sympathikusaktivierung mit konsekutiver Katecholaminfreisetzung eine entscheidende Rolle zu spielen [FLETCHER 1993]. Die Blutgasalterationen nehmen dabei über die Aktivierung von arteriellen Chemorezeptoren eine Schlüsselstellung ein, was letztendlich zu einem erhöhten Ruheantrieb dieser Rezeptoren mit nachfolgend gesteigerter Sympathikusaktivität führt [TAFIL-KLAWE 1993].

Aber auch Änderungen in der Volumenhomöostase und des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, welche bei diesen Patienten weitaus langsamer reagieren und daher

bis in den Tag hinein wirken, sind pathogenetisch bedeutsam [PODZUS 1994, EHLENZ 1993]. Nicht zuletzt erweisen sich auch strukturelle Veränderungen an Herz und Gefäßen für die Fixierung eines Hypertonus als relevant.

Viele Punkte in der Pathogenese der manifesten Hypertonie am Tage sind noch unklar, der Zusammenhang zwischen OSAS und arterieller Hypertonie ist jedoch unstrittig [EHLENZ 1993]. Die Hypertonie als prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz und einer ischämischen Herzerkrankung mit allen ihren Folgen (Rhythmusstörungen, Myokardinfarkt) kann in Form eines Circulus vitiosus zur kardiovaskulären Multimorbidität des OSAS-Patienten beitragen.

3.3.3 Einfluss des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms auf die Immunfunktion

Die individuelle Immunantwort besteht aus einer Vielzahl komplexer Interaktionen verschiedener Komponenten. Neben den zellulären Abwehrmechanismen besitzen Zytokine einen hohen Stellenwert. Dabei handelt es sich um pluripotente Polypeptide bzw. niedermolekulare Proteine, die von verschiedenen Zellen des Immunsystems produziert werden und denen bei der interzellulären Kommunikation eine bedeutende Rolle zukommt. Sie können Dauer und Intensität einer Immunantwort beeinflussen. Insbesondere Monozyten sind in der Lage, Zytokine zu produzieren, aber auch Lymphozyten, Granulozyten, Endothelzellen und Hepatozyten sind an der Produktion beteiligt.

Bezüglich ihrer Wirkung auf die Immunantwort, die sie über Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren entwickeln, können Zytokine funktionell in so genannte pro- und antiinflammatorische Zytokine eingeteilt werden: Ein Teil der Zytokine, wie z.B. Interleukin 1 (IL-1), Tumornekrosefaktor alpha (TNF- α) und Interleukin 8 (IL-8), übernehmen vorwiegend entzündungsunterhaltende Aufgaben und werden daher als „proinflammatorische“ Zytokine bezeichnet. Sie haben, lokal und kontrolliert ausgeschüttet, eine bedeutende Rolle für die Wundheilung. Bei einer Aktivierung des Immunsystems, z.B. durch eine Infektion, folgt meist einer anfänglichen proinflammatorischen Zytokinantwort die Ausschüttung von „antiinflammatorischen“ Zytokinen, wie z. B. IL-10 und IL-1ra. Diese wirken eher hemmend auf die Immunantwort und terminieren die proinflammatorische Zytokinantwort auf bakterielle Toxine wie Lipopolysaccharid (LPS). So ist bekannt, dass das antiinflammatorische Zytokin IL-10 die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF- α hemmen kann [GERARD

1993]. Eine strenge Zuordnung zu pro- und antiinflammatorischen Zytokinen ist allerdings nicht möglich [SHEERAN 1997]. Während der Immunantwort stehen die beiden Systeme idealerweise miteinander im Gleichgewicht, wobei je nach Phase entweder das proinflammatorische oder das antiinflammatorische System überwiegen kann. Wenn die regulierenden Mechanismen wegfallen, kann sich sowohl das Überwiegen der pro- als auch der antiinflammatorischen Zytokine negativ auf den Krankheitsprozess und die Prognose der Patienten auswirken.

3.3.3.1 Tumornekrosefaktor alpha

Das TNF- α -Molekül ist ein Trimer aus drei 17 Kilodalton (kDa) Polypeptiden. Die Synthese findet vor allem in Monozyten und Makrophagen statt. TNF- α entfaltet seine biologischen Wirkungen über die Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren, die von nahezu allen Zelltypen exprimiert werden können. Bisher konnten zwei Rezeptortypen identifiziert werden, mit Molekulargewichten von 55 und 75 kDa. Neben den zellständigen Rezeptoren existieren entsprechende lösliche Rezeptoren, die freies TNF- α binden und so zu einer Abnahme an biologisch aktivem Zytokin führen können. Die Bindung von TNF- α an seine zellständigen Rezeptoren setzt eine intrazelluläre Signaltransduktionskaskade in Gang, in deren Folge verschiedene Gene aktiviert werden. Für TNF- α sind sowohl günstige als auch deletäre Effekte in der Pathogenese von entzündlichen, infektiösen und malignen Geschehen im menschlichen Organismus nachgewiesen. Während TNF- α wichtig für die Eindämmung einer lokalen Entzündung ist, können die systemischen Auswirkungen einer exzessiven TNF- α -Freisetzung zu einem generalisierten Organversagen mit letalem Ausgang führen [TRACEY 1993]. Es zerstört Endothelzellen, führt zur Zellapoptose und besitzt eine prokoagulatorische Wirkung. TNF- α wirkt nicht nur als Initiator des Entzündungsgeschehens, sondern hält auch die Produktion anderer proinflammatorischer Zytokine über einen längeren Zeitraum aufrecht [CAVAILLON 2003]. Die zentrale Bedeutung von TNF- α für die Pathogenese des OSAS konnte in zahlreichen Untersuchungen gezeigt werden. So wurde schon in mehreren Studien nachgewiesen, dass Patienten mit diesem Krankheitsbild einen gegenüber Kontrollpatienten erhöhten Plasmaspiegel an TNF- α haben [HATIPOLGU 2003, MINOGUCHI 2004, VGONTAS 1997 und 2003, SHAMSUZZAMAN 2002]. Diese Erhöhung der Plasmakonzentration ist auf der einen Seite unabhängig vom Körpergewicht der betroffenen Patienten, steht aber andererseits in positiver Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung, gemessen am Apnoe-Hypopnoe-Index, und der Höhe des systolischen Blutdruckes [LIU 2000, VGONTAS 2002, CIFTCI 2004]. Warum eine Verknüpfung zwischen TNF- α und der obstruktiven Schlafapnoe besteht ist unklar und Gegenstand der Forschung. Einige

Publikationen nennen eine durch die nächtliche Hypoxie gesteigerte Transkription als Grund, andere sehen in einer erhöhten Sekretion des Zytokins, wie es zum Beispiel bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis der Fall ist, den Grund für die Entstehung der Schlafapnoe [RYAN 2005 und 2006, VGONTAS 2004]. Des Weiteren konnte in einer Untersuchung von Vgontas gezeigt werden, dass es zu einer Reduktion der Anzahl nächtlicher Apnoen und einer Verbesserung des subjektiven Wohlbefindes kommt, wenn man OSAS- Patienten mit einem TNF- Antagonisten behandelt.

3.3.3.2 Interleukin 6

Der Zusammenhang zwischen Interleukin 6 und dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom ist Gegenstand intensiver Forschung. In vielen verschiedenen Publikationen konnte gezeigt werden, dass der Serumplasmaspiegel gegenüber gesunden Probanden deutlich erhöht ist und mit dem Schweregrad der Erkrankung positiv korreliert [ROYTBLAT 2000, HATIPOGLU 2003, VGONTAS 2003]. Auch dass eine erhöhte Blutkonzentration mit einer negativen Beeinflussung der Qualität und Quantität des Nachtschlafes einhergeht, ist bekannt [VGONTAS 2003]. Wie wichtig eine konsequente Therapie ist, z.B. mit nasaler CPAP-Applikation, konnte eine Untersuchung von Tam und Kollegen zeigen, denn schon nach kurzem Absetzen der Therapie, verbunden mit kurzen Zeiten von hyperkapnischer Hypoxämie, kommt es zu einer deutlichen Erhöhung des unter Therapie wieder normalisierten IL-6-Spiegels. Im Jahre 2008 wurde erstmals eine Studie veröffentlicht, die eine Messung von IL-6 als Marker des Therapieerfolges bei obstruktiven Schlafapnoesyndrom befürwortet [LY 2008].

3.3.3.3 Interleukin 10

IL-10 zählt zu den antiinflammatorisch wirkenden Zytokinen. Es ist ein Polypeptid mit 18 kDa, das hauptsächlich von Monozyten/Makrophagen, aber auch von B- und T-Lymphozyten synthetisiert wird. Die Wirkungen von IL-10 werden über spezifische zellständige Rezeptoren vermittelt. Als antiinflammatorisches Zytokin bewirkt es eine verminderte Synthese der proinflammatorischen Mediatoren TNF- α , IL-1 und IL-8. Außerdem wird die Produktion weiterer antiinflammatorisch wirkender Substanzen, wie z.B. IL-1-Rezeptorantagonist [CASSATELLA 1994] und löslichen TNF- α -Rezeptoren [HART 1996], stimuliert. Es gibt Hinweise dafür, dass die antiinflammatorische IL-10-Antwort zeitlich nach der TNF- α -Antwort abläuft und dadurch einer überschießenden proinflammatorischen Entzündungsreaktion vorgebeugt werden soll [LIN 1999]. Genaue Erkenntnisse über die Rolle des IL-10 bei Patienten mit OSAS liegen nach dem aktuellen

Stand der Forschung nicht vor. Als gesichert gilt nur, dass diese Patienten einen weitaus niedrigeren Plasmaspiegel als Kontrollpatienten haben [ALBERTI 2003, DYUGOVSKAYA 2005].

3.4 BENZODIAZEPINE

3.4.1 Wirkungsweise und Pharmakokinetik

Mit fast 20 verschiedenen Substanzen sind Benzodiazepine als bedeutendste Vertreter der Gruppe der vorwiegend dämpfenden Medikamente, den Tranquilizern, zuzuordnen. Zu dieser heterogenen Substanzgruppe gehören neben Benzodiazepinen auch andere Pharmaka mit anxiolytischer und sedierender Wirkkomponente, wie z.B. Antidepressiva oder Neuroleptika.

Benzodiazepine werden mit hoher Affinität an einen Teil des Rezeptorproteins für γ -Aminobuttersäure (GABA) gebunden [RICHARDS 1984] und verstärken die hemmende Funktion der GABAergen Neurone im ZNS, indem sie das Bindungsvermögen von GABA an die entsprechenden Rezeptoren steigern. Die Wirkung der Benzodiazepine ist von der GABA-Konzentration am Rezeptor abhängig und daher nicht stärker als die maximale GABA-Konzentration (Ceiling-Effekt). Bezüglich ihrer Wirkung am Rezeptor werden Agonisten, Partialagonisten, inverse Partialagonisten und reine inverse Agonisten unterschieden [APELT 1999]. Alle Pharmaka dieser Gruppe besitzen denselben Wirkungsmechanismus, eine Unterscheidung ist nur durch ihren Metabolismus und die sich daraus ergebenden kinetischen Eigenschaften möglich.

Alle Benzodiazepine werden in der Leber metabolisiert und über die Nieren ausgeschieden, so dass es im Alter, bei Leber- oder Nierenerkrankungen sowie bei der gleichzeitigen Einnahme von anderen Medikamenten zu einer verzögerten Ausscheidung und somit zu einer Wirkungsverlängerung kommen kann. Durch den Abbau der zugeführten Substanz zu aktiven Metaboliten mit einer längeren Halbwertszeit (HWZ) als die der Muttersubstanz besteht die Gefahr der Kumulation. Man unterscheidet generell zwischen kurzwirkenden (HWZ <5 Stunden, z.B. Midazolam), mittellangwirkend (HWZ 5-24 Stunden, z.B. Oxazepam) und langwirkenden (HWZ >24 Stunden, z.B. Flunitrazepam, Diazepam) Benzodiazepinen [LAUX 1989]. Benzodiazepine werden im Allgemeinen rasch resorbiert, so dass bereits nach wenigen Minuten die maximalen Serumkonzentrationen erreicht werden.

3.4.2 Wirkungen und Nebenwirkungen

Zu den Wirkungen der Benzodiazepine gehören:

- Anxiolyse
- Sedierung bzw. Hypnose
- Amnesie
- Antiaggressive Effekte
- Antikonvulsion
- Zentrale Muskelrelaxation

Neben den erwünschten Wirkungen haben Benzodiazepine jedoch auch eine beträchtliche Anzahl unerwünschter Wirkungen, die es erfordern, ihren Einsatz im Einzelfall sorgfältig abzuwägen und die Indikation regelmäßig kritisch zu überprüfen.

Zu den häufigsten unerwünschten Wirkungen gehören anfängliche Müdigkeit, Schläfrigkeit, Affektabflachung, Konzentrationsschwäche und Einschränkung des Reaktionsvermögens. Allerdings kann es zu paradoxen Erregungszuständen mit Rededrang, Unruhe und Schlaflosigkeit, insbesondere bei älteren Patienten, kommen.

Auch vegetative Nebenwirkungen wie Libidoverlust, Zyklusstörungen und Appetitsteigerung sind bekannt. Ein besonderes Problem bei der Behandlung mit Benzodiazepinen stellt das vergleichsweise hohe Abhängigkeitspotenzial dieser Medikamentengruppe dar. Besonders gefährdet sind Drogen- und Alkoholabhängige, chronisch körperlich Kranke, Patienten mit Psychosen bzw. Neurosen oder chronischen Schlafstörungen. Auch bei Dosierungen im therapeutischen Bereich kann diese sogenannte low-dose-dependency (=Niedrigdosis-Abhängigkeit) auftreten, so dass nach längerer Therapie eine stufenweise Reduktion der Medikamentendosierung vorgenommen werden sollte.

Nach abruptem Absetzen der Benzodiazepine können einerseits die Symptome der behandelten Erkrankung und andererseits Entzugssymptome auftreten. Zu den leichten Entzugssymptomen zählen vermehrte Angst und innere Unruhe, Schlaflosigkeit, erhöhte Irritabilität, Übelkeit und Erbrechen, Schwitzen, Kopfschmerzen und Muskelverspannungen. Als schwere Entzugssymptome können u.a. Verwirrtheitszustände, Depersonalisation, ängstlich-depressive Syndrome und Krampfanfälle auftreten.

3.4.3 OSAS als Kontraindikation

Aufgrund des oben genannten Wirkungsspektrums gilt eine Reihe von Erkrankungen als Kontraindikation für die Anwendung von Benzodiazepinen. Dazu gehören zum einen Krankheitsbilder, die mit einer Nieren- oder Leberfunktionseinschränkung einhergehen, aber auch Erkrankungen der Muskulatur, wie die Myasthenia gravis.

Da es durch die Gabe von Benzodiazepinen aufgrund einer Detonisierung der Pharynxmuskulatur zu einem Kollabieren der oberen Atemwege kommen kann, kann eine Schlafapnoe durch die Einnahme dieser Pharmaka verstärkt werden. Dies gilt nicht nur für Präparate aus der Gruppe der Benzodiazepine, sondern für alle zentral sedierenden Medikamente wie Propofol, Barbiturate oder Opiate [MATHRU 1996, NANDI 1991, ROBINSON 1987]. Außerdem gibt es Hinweise darauf, dass Benzodiazepine die EEG-Arousal-Antwort, die eine Apnoe-Phase normalerweise beendet, unterdrücken kann. In der präoperativen Phase sollte aufgrund möglicher Atemwegsverlegungen auf eine orale Prämedikation des unbeaufsichtigten Patienten verzichtet werden, wobei man festhalten muss, dass auch ein nicht prämedizierter OSAS-Patient respiratorisch gefährdet ist [CONNOLLY 1991, OSTERMEIER 1997]. Wenn eine stärkere Prämedikation notwendig ist, sollte diese unter geeigneter Überwachung (Pulsoxymetrie, venöser Zugang) erfolgen, um eventuell die Wirkung des Sedativums rasch erkennen und gegebenenfalls antagonisieren zu können.

Erkenntnisse über mögliche Komplikationen bzw. ungewünschte Nebenwirkungen von Benzodiazepinen bei Patienten, die zwar Risikofaktoren für das Vorliegen einer schlafbezogenen Atemstörung haben, aber (noch) nicht diagnostiziert sind, liegen in der aktuellen Literatur nicht vor.

3.4.4 Flunitrazepam

Flunitrazepam wurde 1975 eingeführt und zählt seitdem zu den weltweit am häufigsten verordneten Hypnotika [WOODS 1997]. Nach oraler Einnahme wird Flunitrazepam rasch und fast vollständig resorbiert und zeigt eine hohe Rezeptoraffinität zum Benzodiazepinrezeptor [BUSTO 1989, WOODS 1997]. Es wird zu den teilweise aktiven Metaboliten 7-Aminoflunitrazepam und N-Desmethylflunitrazepam verstoffwechselt [JOCHEMSEN 1984]. Die Angaben über die Eliminationshalbwertszeit inklusive der aktiven Metabolite schwanken zwischen 15 und 66 Stunden, wodurch Flunitrazepam zu den langwirksamen Benzodiazepinderivaten gerechnet wird [OWEN 1983]. Flunitrazepam wird, im Vergleich zu anderen Benzodiazepinen, ein höheres Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial zugeschrieben, wobei die Ursache nicht geklärt ist [FARRE 1996,

FARRE 1998, KEUP 1992]. Auch der Missbrauch von Flunitrazepam als Partydroge in den USA wurde beschrieben [CALHOUN 1996].

3.5 FRAGESTELLUNG UND STUDIENZIEL

1. Untersuchung der Prävalenz von obstruktiver Schlafapnoe innerhalb eines Kollektivs mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen der Erkrankung sowie der Einfluss der Prämedikation mit Flunitrazepam auf das nächtliche Atemmuster

Eine große Anzahl von schlafbezogenen Atemstörungen ist undiagnostiziert [WEST 2006, PONTIER 2007, PUNJABI 2008]. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, im Rahmen einer prospektiven, randomisierten Untersuchung, erstmalig die Prävalenz bei einem großen Patientenkollektiv mit Risikofaktoren für das Vorliegen einer schlafbezogenen Atemstörung zu bestimmen. Dafür wurden die rekrutierten Patienten einer Polygraphie unterzogen.

Bei chirurgischen Elektiveingriffen und fehlenden Kontraindikationen gegen Benzodiazepine ist es gängige anästhesiologische Vorgehensweise, ein Benzodiazepin als abendliche Prämedikation zu verordnen, unter der Vorstellung, dass eine Sedierung für den Patienten von Vorteil ist. Ein diagnostisch gesichertes OSAS stellt jedoch aus oben genannten Gründen eine Kontraindikation gegen die Therapie mit Benzodiazepinen dar.

Um den Einfluss einer abendlichen Prämedikation auf das nächtliche Atemmuster und die Prävalenz zu untersuchen, erfolgte die Aufteilung der Patienten in Untergruppen, in denen doppelblind und randomisiert entweder die Gabe des Benzodiazepins Flunitrazepam oder eines oralen Placebo erfolgte.

2. Untersuchung der stimulierbaren und unstimulierten perioperativen Zytokinantwort bei Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Eine Vielzahl von Untersuchungen beschreibt eine Deaktivierung der Monozyten im Rahmen verschiedener Stressereignisse. Aus klinischen Studien geht hervor, dass bei Patienten, die sich großen chirurgischen Operationen unterzogen, wie z.B. einer Myokardrevaskularisation durch Koronarbypasschirurgie [GRUNDMANN 2000] oder einer Bauchortenaneurysma-Operation [ZIEGENFUSS 1999], die Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine im Rahmen der stimulierbaren Zytokinantwort stark supprimiert ist. In zahlreichen experimentellen Untersuchungen fiel eine Suppression der

toxinstimulierbaren Zytokinantwort bei Sepsispatienten auf [KREMER 1996, MAJETSCHAK 1999, HEIDECKE 2000]. Aber noch ist wenig bekannt über den Einfluss eines operativen Traumas bei Patienten mit Risikofaktoren für das Vorliegen von obstruktiver Schlafapnoe. Um den Einfluss dieser Faktoren auf die unstimulierte und stimulierbare Zytokinantwort bei diesen Patienten besser charakterisieren zu können, wurde die Messung der Konzentrationen dreier typischer Vertreter pro- bzw. antiinflammatorisch wirksamer Zytokine (TNF- α , Interleukin 6 und Interleukin 10) durchgeführt.

4 PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt und in der Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie in Kooperation mit der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Kinderchirurgie des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar, durchgeführt. Es handelte sich um eine randomisierte, prospektive und doppelblinde Studie. Die Patienten wurden über Art und Durchführung der Studie sowie deren Risiken in einem persönlichen Gespräch durch einen erfahrenen Anästhesisten im Rahmen der Prämedikationsvisite informiert. Zusätzlich erfolgte eine schriftliche Patientenaufklärung, eine Kopie der Patienteninformation bekam der Patient ausgehändigt (siehe Anhang). Alle Patienten wurden über die jederzeitige Widerruflichkeit der Einwilligung in die Studie aufgeklärt.

4.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Die Patienten der vorliegenden Studie wurden in der Zeit von Oktober 2003 bis August 2005 im Rahmen der Patientenversorgung von den beiden oben genannten Kliniken behandelt. Untersucht wurden innerhalb verschiedener Studiengruppen insgesamt 132 erwachsene männliche Patienten.

4.1.1 Studiengruppen

Die für die Studie rekrutierten Patienten wurden in folgende Studien- bzw. Kontrollgruppen eingeteilt (siehe Abbildung 2):

Studiengruppe I (SG I)

- Männliches Geschlecht und
- Body-Mass-Index $\geq 28\text{kg/m}^2$ sowie
- Arterielle Hypertonie mit einem systolischen Blutdruck von $\geq 160\text{mmHg}$ oder
- Arterielle Normotonie unter der Einnahme einer antihypertensiven Zweifachmedikation

Studiengruppe II (SG II)

- Männliches Geschlecht und
- Body-Mass-Index $\geq 28\text{kg/m}^2$ sowie
- Arterielle Normotonie ohne die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten

Kontrollgruppe (KG)

- Männliches Geschlecht und
- Body- Mass- Index <28 kg/m sowie
- Arterielle Normotonie ohne Einnahme antihypertensiver Medikamente

Innerhalb dieser Gruppen wurden die Patienten in jeweils zwei Untergruppen eingeteilt, wobei eine Untergruppe eine Prämedikation mit 1mg Flunitrazepam (Rohypnol[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen) und die andere ein orales Placebo erhielt. So ergaben sich insgesamt sechs Studien- bzw. Kontrollgruppen.

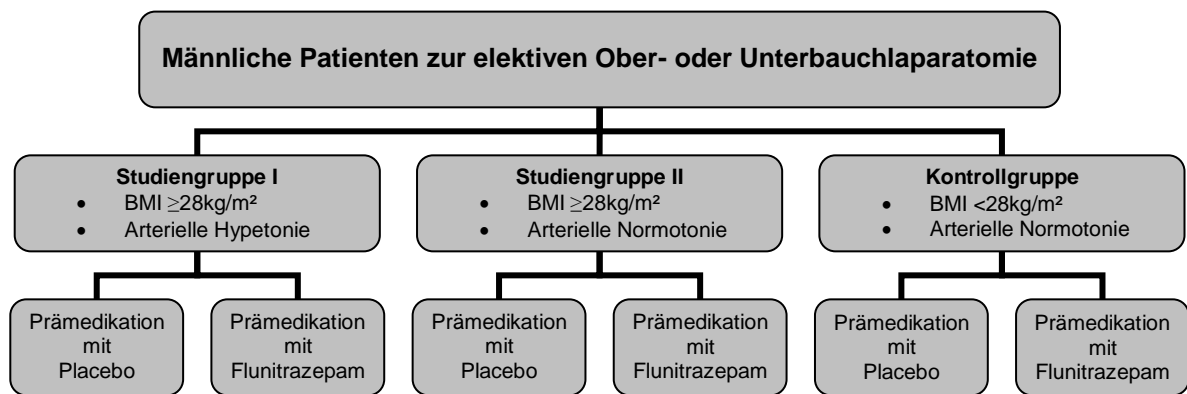


Abbildung 2: Übersicht über die einzelnen Studiengruppen

4.1.2 Einschlusskriterien

Da in der vorliegenden Studie die Prävalenz von schlafbezogenen Atemstörungen in Abhängigkeit vom Vorliegen entsprechender Risikofaktoren, sowie der Einfluss einer Prämedikation mit Benzodiazepinen auf das nächtliche Atemmuster untersucht werden sollte, ergaben sich folgende Einschlusskriterien, die für alle sechs Studiengruppen Gültigkeit hatten:

- ASA-Klassifikation I, II oder III nach der American Society of Anesthesiologists
- Alter ≥18 Jahre
- Elektive Indikation zur Durchführung eines Ober- oder Unterbaucheingriffes in Allgemeinanästhesie

Außerdem galten für die entsprechenden Studien- bzw. Kontrollgruppen folgende weitere Einschlusskriterien:

- Body-Mass-Index $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ für die Studiengruppen I und II
- Body-Mass-Index $< 28 \text{ kg/m}^2$ für die Kontrollgruppe sowie

- Arterielle Hypertonie mit bei Aufnahme gemessenen systolischen Blutdruckwerten $\geq 160 \text{ mmHg}$ oder arterieller Normotonie unter der Einnahme einer antihypertensiven Zweifachmedikation für die Studiengruppe I
- Arterielle Normotonie ohne die Einnahme von antihypertensiven Medikamenten für die Studiengruppe II und die Kontrollgruppe

4.1.3 Ausschlusskriterien

- Bereits diagnostizierte schlafbezogene Atemstörung
- Chronische respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz
- ASA-Klassifikation IV/ V
- Alter < 18 Jahre
- Benzodiazepin-Unverträglichkeit
- Erkrankungen, die eine Kontraindikation für die Gabe der verwendeten Medikamente darstellen
- In ihrer Geschäftsfähigkeit beeinträchtigte Patienten
- Ablehnung der Studie durch den Patienten

4.2 UNTERSUCHUNGSABSCHNITT 1

Untersuchung der Prävalenz von obstruktiver Schlafapnoe sowie der Einfluss der Prämedikation mit Flunitrazepam auf das nächtliche Atemmuster.

4.2.1 Studienablauf am präoperativen Tag

Am Vorabend des Operationstages wurde bei den Studienteilnehmern eine Schlafanamnese einschließlich der Epworth Sleepiness Scale (ESS) erhoben sowie eine körperliche Untersuchung durchgeführt. Relevante Vorerkrankungen des Patienten wurden dokumentiert. Anschließend wurde Blut zur Zytokinbestimmung gewonnen (siehe Untersuchungsabschnitt 2). Unter Zuhilfenahme von computergenerierten Randomisierungslisten wurden die Patienten doppelblind in zwei Untergruppen geteilt. Eine Gruppe erhielt zur abendlichen Prämedikation 1mg Flunitrazepam per os, die andere Gruppe ein orales Placebo. Außerdem erhielten alle Patienten sowohl am Vortag als auch am Operationstag ihre vorbestehende Dauermedikation, sofern dies den gängigen anästhesiologischen Empfehlungen entsprach.

In der folgenden Nacht wurde bei allen Patienten in der Zeit von 23.00 Uhr und 06.00 Uhr ein Schlafapnoe- Screening durchgeführt. Die Erfassung der Daten erfolgte mit SOMNOcheck[®] effort (Weinmann GmbH & Co. KG, Hamburg). Das Gerät wurde den Patienten um 20.30 Uhr angelegt. Gleichzeitig erhielten sie die entsprechende Prämedikation.

4.2.1.1 Erhebung der Epworth Sleepiness Scale

Die Epworth-Schläfrigkeits-Skala (ESS, vergleiche Tabelle 2) stellt ein einfaches Verfahren zur Quantifizierung der Einschlafneigung in Alltagssituationen dar [STEINBERG 2000]. Die Skala enthält Fragen, die es möglich machen, unabhängig von der Aktivität eines Individuums und seines aktuellen Schlaf-Wach-Rhythmus, eine Selbstbeurteilung der Schläfrigkeitsneigung durchzuführen [MAYER 1997].

Die Patienten werden gebeten das Ausmaß ihrer Schläfrigkeit während normaler Tagessituationen anzugeben. Das Ausmaß soll dabei auf einer Skala von 0-3 für die Wahrscheinlichkeit in einer bestimmten normalen Tagessituation zu dösen oder einzuschlafen angegeben werden. Die Einzelergebnisse werden zu einem Gesamtergebnis zwischen null und 24 summiert. Ab einem Gesamtpunktwert von mehr als neun Punkten wird die Schläfrigkeitsneigung als erhöht angesehen. Es sollte dann eine mögliche Pathologie des Schlafes somnographisch abgeklärt werden.

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

Tabelle 2: Epworth Sleepness Scale

4.2.1.2 Schlafapnoe- Screening

Das präoperative Schlafapnoe-Screening wurde mit SOMNOcheck[®] effort (Weinmann GmbH & Co. KG, Hamburg) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein Mess- und Kontrollsystem für die Diagnose und Therapieüberwachung bei Schlafapnoe. Die Eignung als ambulantes, nicht invasives Screeninggerät wurde in verschiedenen Studien erwiesen [BREDENBRÖKER 1998, HEIN 1998, FICKER 2001]. Das SOMNOcheck[®] effort-System umfasst einen oronasalen Thermistor mit integriertem Mikrofon, eine Finger-Pulsoxymetrie, einen Thorax- und einen Abdomengurt sowie eine Aufnahmeeinheit mit integriertem Lagesensor, der auf der Brust des Patienten befestigt wird (siehe Abbildung 3). Das Gerät schaltete sich nach Erreichen des eingestellten Messbeginns automatisch ein und zum programmierten Zeitpunkt wieder selbsttätig aus. Während der ordnungsgemäßen Messaufzeichnung blinkt eine Leuchtdiode am Grundgerät im Rhythmus der Pulsfrequenz. Somit war es möglich folgende Parameter während der Messung kontinuierlich aufzuzeichnen:

- Sauerstoffsättigung (SpO₂)
- Herzfrequenz
- Thorax- und Abdomenbewegungen als Ausdruck von Atemexkursionen
- Oraler und nasaler Atemfluss mit eventuellen Schnarchgeräuschen
- Lage des Patienten



Abbildung 3: Lage der Sensoren beim SOMNOcheck® effort- System
(Quelle: www.weinmann.de)

Pulsoxymetriesensor

Über den Pulsoxymetriesensor werden pulsoxymetrisch die Sauerstoffsättigung des Blutes (SpO_2) und die Pulsfrequenz des Patienten gemessen. Die Hauptbestandteile des Sensors sind zwei Leuchtdioden und eine Empfängerdiode. Der Sensor wurde durch Referenzmessungen mittels fraktionierter Sättigungsmessungen auf pulsoxymetrische Hämoglobin-Sauerstoffsättigung bei dyshämoglobinfreiem Blut kalibriert (siehe auch Tabelle 3). Für jede Pulswelle werden mehrere SpO_2 -Werte ermittelt. SOMNOcheck® effort errechnet zu jedem erfassten Sauerstoffsättigungswert einen Qualitätswert, welcher die Güte bzw. die Genauigkeit des gemessenen SpO_2 -Wertes kennzeichnet. Wird das Signal durch Bewegungen gestört, ist die Anzahl der Werte gering. So erzeugt ein gestörtes Messsignal einen niedrigen Qualitätswert, ein ungestörtes Messsignal hat einen hohen Qualitätswert zur Folge. Das Qualitätssignal nimmt Werte von 0 bis 10 an und lässt somit auf Artefakte schließen, die während der Messung auftraten. Eine Entsättigung ist dann gegeben, wenn die Sauerstoffsättigung um mindestens vier Prozentpunkte vom Ausgangswert absinkt.

SpO₂ Genauigkeit	
bei SpO ₂ zwischen 85% und 99%	± 1,5 %- Punkte
bei SpO ₂ zwischen 75% und 85%	± 2,0 %- Punkte
bei SpO ₂ zwischen 50% und 75%	± 3,0 %- Punkte
Pulsfrequenz Messbereich	30 - 250 Schläge/min
Pulsgenauigkeit	± 1%

Tabelle 3: Informationen zum verwendeten Pulsoxymeter
[Quelle: www.weinmann.de]

Thorax- und Abdomensensor

Die Thorax- und Abdomensensoren dienen der Erfassung der thorakalen und abdominalen Atembewegungen. Atembewegungen übertragen dabei über die Befestigungsurte wechselnde Druck- und Zugspannungen auf die Messaufnehmer, welche infolge des piezoelektrischen Effektes die Bewegungsänderungen in elektrische Signale umwandeln.

Die Sensorinformationen sind wichtig für die Unterscheidung einer obstruktiven von einer zentralen Apnoe. Ist eine Reduktion des oronasalen Luftflusses verbunden mit einer Atemanstrengung, so handelt es sich um eine obstruktive Apnoe. Bei einer zentralen Apnoe sistieren sowohl der Luftfluss aus Mund und Nase als auch die Brustwand- und Bauchbewegungen.

Atemfluss- und Schnarchsensoren

Der Atemfluss- und Schnarchsensoren ermöglicht die Erfassung des nasalen bzw. oralen Atemflusses sowie der Schnarchgeräusche des Patienten. Die Sensorperlen bestehen aus Thermistoren. Sie registrieren den Atemfluss über die Temperatur der aus- und eingeatmeten Luft. Ein in die Nasenbrille integriertes Mikrofon erfasst die Schnarchgeräusche des Patienten.

SOMNOcheck[®] effort- Grundgerät

Das SOMNOcheck[®] effort- Grundgerät verarbeitet und speichert alle gemessenen Signale. Es besitzt einen eingebauten Lagesensoren, der registriert, ob und wann der Patient auf dem Bauch, dem Rücken oder der Seite lag.

Auswertung der Ergebnisse des Schlafapnoe-Screenings

Die von SOMNOcheck[®] effort gemessenen und im Grundgerät gespeicherten Daten wurden am Folgetag auf einen Computer übertragen und dort mit der zugehörigen Software ausgewertet. Das implementierte Auswerteprogramm in der Version 2.04 erlaubt eine graphische Darstellung der aufgezeichneten Biosignale in hoher zeitlicher Auflösung und nimmt eine auf Zeit- und Wertekriterien basierende automatische Auswertung mit Unterscheidung von Apnoen und Hypopnoen vor, wobei eine visuelle Nachbearbeitung und Reanalyse möglich ist. Durch das Tragen der Thorax- und Abdomengurte war es möglich eine Differenzierung von zentralen, obstruktiven und gemischten Atemstörungen vorzunehmen. Die Editierungen sowie die nachfolgende Befundstellung erfolgten in allen Fällen durch einen im Bereich der Schlafmedizin erfahrenen Facharzt.

Aus den bereits erwähnten gemessenen Daten ließen sich weitere schlafmedizinisch relevante Parameter berechnen. Dazu gehörten unter anderem:

- Apnoe-Hypopnoe-Index bzw. der Hypopnoe-Index
- Gesamtanzahl der Apnoen/Hypopnoen
- Gesamtdauer der Apnoen/Hypopnoen
- Gesamtanzahl der Enttächtigungen
- Enttächtigungsindex
- Durchschnittliche und minimale Sättigung im Zeitraum der Aufnahme
- Durchschnittlicher Sättigungsabfall
- Durchschnittliche Dauer der Enttächtigungen sowie die Dauer der längsten Enttäftung

Als Hypopnoe wurde eine inkomplette Unterbrechung des nasalen und oralen Luftstroms für mehr als zehn Sekunden, verbunden mit einer Reduktion des Tidalvolumens um mehr als 50%, gewertet. Eine Apnoe ist eine Unterbrechung oder eine Reduktion des Tidalvolumens um mehr als 80% des nasalen und oralen Luftstroms für mehr als zehn Sekunden, verbunden mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung von mindestens 4%.

Ein Schlafapnoe-Syndrom wurde diagnostiziert bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index über fünf ($AHI > 5/h$). Dabei wurde unterschieden zwischen einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), einem zentralen Schlafapnoe-Syndrom (ZSAS) und Mischformen. Waren nicht alle Signale während mindestens 50% der Messzeit qualitativ zufriedenstellend wurde die Messung verworfen und der Patient von der Studie ausgeschlossen.

4.2.2 Studienablauf am OP-Tag

Am Tag der Operation bekamen alle Patienten, unabhängig von der nächtlichen Prämedikation etwa eine Stunde vor Narkoseeinleitung 7,5mg Midazolam per os (Dormicum[®], Hoffmann-La Roche, Grenzach-Wyhlen) verabreicht, um eine ausreichende psychomentale Abschirmung vor der bevorstehenden Operation zu gewährleisten.

Narkoseeinleitung

Neben dem üblichen anästhesiologischen Monitoring wurde bei allen Studienteilnehmern noch vor Narkoseeinleitung eine Punktion der Arteria radialis durchgeführt, um Blut für eine arterielle Blutgasanalyse unter Raumlufbedingungen gewinnen zu können. Wenn der bevorstehende Eingriff eine arterielle Kanülierung zur kontinuierlichen Blutdruckmessung nicht erforderte, wurden die Patienten lediglich mit einer 27 Gauge Kanüle einmal punktiert.

Die intravenöse Narkoseeinleitung erfolgte standardisiert mit folgenden Medikamenten:

- Präcurarisierung mit 2,5-5mg Atracurium (Tracrium[®], GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München)
- 4,0µg/kg KG Fentanyl (Fentanyl-Janssen[®], Janssen-Cilag GmbH, Neuss)
- 2,0mg/kg KG Propofol (Propofol[®]- Lipuro, B. Braun Melsungen AG, Melsungen)
- 2,0mg/kg KG Suxamethoniumchlorid (Lysthenon[®], Nycomed Pharma GmbH, Unterschleißheim)

Eventuell auftretende kardiopulmonale Komplikationen sowie Probleme des Atemwegsmanagements wurden während der Narkoseinduktion, -aufrechterhaltung und Narkoseausleitung systematisch protokolliert. Nach erfolgter Intubation des Patienten wurde Blut zur Bestimmung der Zytokinkonzentration entnommen (siehe Untersuchungsabschnitt 2).

Narkoseaufrechterhaltung

Die Narkoseaufrechterhaltung erfolgte ebenfalls standardisiert als balancierte Anästhesie. Zur Ausschaltung des Bewusstseins wurde den Patienten Desfluran (Suprane[®], Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim) mit einer Zielkonzentration von der Hälfte der sogenannten minimalen alveolären Konzentration (0,5 MAC) zugeführt. Zur Analgesie wurde über eine Spritzenpumpe kontinuierlich 0,1-0,5µg/kg/min Remifentanil (Ultiva[®],

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München) verabreicht. Dem jeweiligen Anästhesisten wurde freigestellt, in Abhängigkeit des Eingriffs, die Relaxierung mit Atracurium aufrechtzuerhalten. Die Flüssigkeits- und Elektrolyttherapie erfolgte beim Fehlen von entsprechenden Kontraindikationen mit Vollelektrolytlösung (Sterofundin[®], B. Braun Melsungen AG, Melsungen). Konnte durch eine patientenadaptierte adäquate Volumentherapie kein ausreichender arterieller Mitteldruck erreicht werden, wurden Vasopressoren verabreicht. Als Mittel der ersten Wahl wurde Noradrenalin (Arterenol[®], Hoechst AG, Frankfurt/ Main) verabreicht [MARTIN 1993, MEIER-HELLMANN 2000, VINCENT 2001]. Bei physiologischen und laborchemischen Transfusionstriggern erfolgte unter Berücksichtigung von Vorerkrankungen die Substitution von Erythrozytenkonzentraten und/oder gerinnungsaktivem Frischplasma.

Narkoseausleitung

Nach Ende der Operation wurden die Patienten nach Möglichkeit extubiert oder gegebenenfalls intubiert und beatmet zur weiteren Überwachung auf die Intensivstation verlegt. Eine halbe Stunde nach OP-Ende erfolgte eine weitere Blutentnahme zur Zytokinbestimmung (siehe Untersuchungsabschnitt 2).

4.2.3 Studienablauf am 1. postoperativen Tag

Am ersten postoperativen Tag wurden die Patienten 24h nach OP-Ende visitiert, und ihnen wurde erneut Blut zur Zytokinbestimmung entnommen (siehe Untersuchungsabschnitt 2).

4.3 UNTERSUCHUNGSABSCHNITT 2

Untersuchung der stimulierbaren und unstimulierten perioperativen Zytokinantwort bei Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe- Syndroms.

4.3.1 Messzeitpunkte und Probengewinnung

Den Studienpatienten wurde, wie oben dargestellt, Blut zur Bestimmung der perioperativen Zytokinantwort entnommen. Als Versuchsmaterial diente hierbei venöses bzw. arterielles Blut des Patienten. Die Blutentnahmen fanden zu folgenden Zeitpunkten statt:

- T₁: Präoperative Blutentnahme
- T₂: Am OP- Tag nach Narkoseeinleitung bzw. Intubation
- T₃: 1 Stunde postoperativ
- T₄: 24 Stunden nach OP- Ende

Zur Blutentnahme wurden kommerziell erhältliche, pyrogenfreie Kunststoffmonovetten (Serum-Monovette[®], Lithium-Heparin-Monovette[®], EDTA-Monovette[®]) der Firma Sarstedt, Nümbrecht, verwendet. Die Blutproben wurden unmittelbar nach der Entnahme auf Eis gelagert und im Forschungslabor der Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie sofort unter sterilen Bedingungen weiterverarbeitet.

4.3.2 Blutgasanalyse

Die vor Narkoseeinleitung entnommenen Proben wurden sofort nach Entnahme der Analytik zugeführt. Um eine Verfälschung von Ergebnissen, insbesondere des Sauerstoffpartialdrucks (pO₂) und des Kohlendioxidpartialdrucks (pCO₂), zu vermeiden, wurden Luftblasen sofort entfernt [BOEMKE 1996]. Die Analyse der Blutgase, des Hämoglobingehaltes, des Hämatokrits und der Elektrolyte erfolgte mittels eines kombinierten automatischen Blutgas-Analysators (pHOx plus L, Nova biomedical, Waltham, MA, USA). Für die vom Gerät ermittelten Messwerte werden folgende Messfehler vom Hersteller angegeben: pH <0,1, pCO₂ 3,31-3,80%, pO₂ 2,2-2,6%, Hämatokrit 0,42- 0,72%, Glucose 2,27- 4,20%.

4.3.3 Probenaufarbeitung

Die weitere Behandlung des Blutes für die Bestimmung der unstimulierten bzw. stimulierbaren Zytokinfreisetzung unterschied sich wie folgt:

Unstimulierte Zytokinantwort

Zur Erfassung der unstimulierten Zytokinantwort, entsprechend der aktuellen Konzentration der Zytokine zum jeweiligen Zeitpunkt der Blutentnahme, ohne Stimulation und Inkubation, wurden jeweils 5 ml Blut einer Serum-Monovette[®] verwendet. Die Monovette mit dem Blut wurde sofort bei 2755 x g und 4°C für 10 min zentrifugiert. Anschließend wurde der Serumüberstand in Reaktionsgefäßen bis zur Messung der Zytokinkonzentrationen bei -80°C gelagert.

Stimulierbare Zytokinantwort

Die Aufarbeitung des Blutes für die Messung der Zytokinkonzentrationen nach Stimulation und Inkubation erfolgte in Anlehnung an das von Wilson beschriebene Vollblutprotokoll mit kleinen Modifikationen [WILSON 1991; ergänzt durch ZIEGENFUSS 1999; KLEINSCHMIDT 1998; GRUNDMANN 2000]. Hierzu wurde den Patienten zu jedem Abnahmezeitpunkt 10 ml Vollblut in Lithium-Heparinmonovetten (Sarstedt Monovette[®], Nuembrecht, Deutschland) entnommen. Das Blut wurde im Verhältnis 1:5 mit Zellkulturmedium RPMI 1640 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim) verdünnt, direkt in vier Proben à 2,5 ml aufgeteilt und für eine Stunde bei 37°C in einer Raumluft-Atmosphäre mit 5% CO₂ Zusatz und 95% Luftfeuchtigkeit inkubiert. Anschließend wurden die Proben kurzzeitig zur Toxinbeimpfung entnommen und wie folgt weiterbehandelt:

- Probe 1 und 2: Zugabe von 1µg/ml LPS (Lipopolysaccharid aus dem Bakterium Escherichia coli, O111:B4) als gramnegativer Stimulus
- Probe 3 und 4: Diese Proben wurden nicht stimuliert und dienten als Kontrollwert

Die gewählten Toxindosen richteten sich nach Voruntersuchungen, in denen unter gleichen Bedingungen eine maximale TNF- α -Freisetzung zu erreichen war, und welche in einer Vielzahl weiterer Publikationen bestätigt werden konnten [ERTEL 1995, KREUZ 1997, MITOV 1997]. Nach einer weiteren 24-stündigen Inkubationszeit wurden die Überstände pipettiert und in Reaktionsgefäßen bis zur Messung der Zytokinkonzentrationen bei -80°C gelagert.

4.3.4 Messung der Zytokinkonzentration

Die verwendeten Chemikalien wurden, wenn nicht anders erwähnt, von Sigma Chemicals (St. Louis, MO) oder Roth (Karlsruhe, Deutschland) bezogen und waren von der höchsten erhältlichen Reinheit.

Die endotoxinstimulierten Zytokinkonzentrationen von TNF- α , IL-6 und IL-10 wurden mittels „Enzyme linked immunabsorbent assay“ (ELISA) zeitnah nach Blutabnahme gemessen.

Bei den Zytokinassays handelte es sich um kommerziell erhältliche ELISA-Kits (BD OptiEIA™; BD Biosciences, Pharmingen, Heidelberg), die alle nach dem „Sandwichprinzip“ (siehe Abbildung 4) arbeiten. Das zu bestimmende Zytokin wird hierbei zwischen zwei Antikörpern eingebettet. Diese beiden Antikörper binden an zwei verschiedenen Epitopen des zu messenden Zytokins. Nur bei spezifischer Bindung des Zytokins an den Antikörper 1 kann auch der mit dem Enzym für die Farbreaktion gekoppelte Antikörper 2 binden. Unspezifische Bindungen werden durch mehrfache Waschschriffe gelöst. Somit ist die Intensität der Farbreaktion proportional zur Menge des gebundenen Zytokins.

Die Messung wurde gemäß der vom Hersteller der ELISA-Kits angegebenen Analysetechnik in folgenden Arbeitsschritten durchgeführt:

- Beschichtung der 96-Well-Mikrotiterplatten (Nunc immunoplate; Fa. Nunc; Wiesbaden) mit 50 μ l/well Beschichtungspuffer, einem 0,1 molaren Carbonat/Bicarbonat-Puffer, der 4,0 μ l/ml capture antibody (monoklonaler Antikörper) enthielt
- Inkubation der beschichteten Platten bei 4°C für mindestens 12 Stunden
- Nach Ablauf der Inkubationszeit sechsmaliges Waschen. Die Waschlösung wurde aus phosphatgepufferter Kochsalzlösung (phosphate buffered saline = PBS) unter Zugabe von 0,05% Tween hergestellt
- Durch Zugabe von in PBS gelöstem fetalen Kälberserum (10%FCS/PBS-Blockierungspuffer) Absättigung noch unbesetzter freier Bindungsstellen des Kunststoffes für 1h bei Raumtemperatur.
- Nach erneutem dreimaligem Waschen Auftragen der Standardverdünnungsreihen und der zu analysierenden Proben, anschließende Inkubation bei 27°C über zwei Stunden
- Sechsmaliges Waschen zur Entfernung aller ungebundenen Proteine
- Auftragen von 100 μ l/well eines Sekundärantikörpers, der an ein weiteres Epitop des Zytokins bindet und mit Peroxidase gekoppelt ist; erneute Inkubation bei 27°C für eine Stunde

- Zugabe von 100µl/well Substratlösung (Tetramethylbenzidin (TMB) in Dimethylformamid (DMF)) und Inkubation der Platte im Dunkeln
- Stoppen des Reaktionsschrittes bei ausreichender Farbreaktion nach etwa 20min mit 50µl einmolarer Schwefelsäure (H₂SO₄)
- Anschließend photometrische Messung der Extinktion bei 450nm gegen Verdünnungspuffer (Referenzwellenlänge 620nm), die der umgesetzten Menge Substrat und damit der Zytokinkonzentration der Probe proportional ist

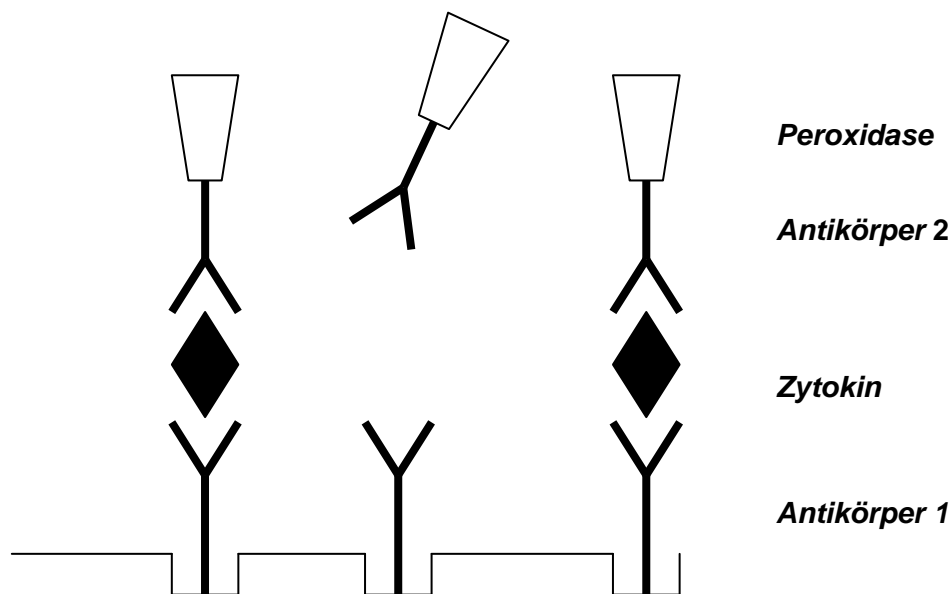


Abbildung 4: Schematische Darstellung des „Sandwich-Prinzips“ der ELISA-Messsysteme

Nur wenn das Zytokin an Antikörper 1 gebunden hat, kann auch Antikörper 2, mit dem das Enzym für die Farbreaktion gekoppelt ist, binden. Die beiden Antikörper binden an zwei verschiedene Epitope des Zytokins. Die Intensität der Farbreaktion ist proportional zur Menge der gebundenen Zytokine, da unspezifische Bindungen in mehrfachen Waschschrinen gelöst werden.

Für jede Testserie wurden Standards mit bekannten Konzentrationen mitgeführt und eine Bezugskurve durch Auftragen von Extinktion gegen Konzentration berechnet, anhand derer dann die exakten Zytokinkonzentrationen der Proben bestimmt werden konnten.

Die Absorption wurde für alle Assays mittels eines ELISA-Readers (Mikrotek-Laborsysteme GmbH, Overath) gemessen, die Daten mit dem dazu passenden

„MikroWin“-Softwarepaketes (Mikrotek-Laborsysteme GmbH, Overath) ausgewertet und die Standardkurven und Zytokinkonzentrationen ermittelt.

Probenverdünnung

Die endotoxinstimulierten Proben wurden für die Bestimmung von TNF- α im Verhältnis 1:10 bzw. für IL-6 im Verhältnis 1:1000 verdünnt, um eine Messung im linearen Bereich der Standardkurve der Assays zu gewährleisten. Die Verdünnungsfaktoren wurden bei der Berechnung der tatsächlichen Konzentrationen berücksichtigt. Die Proben für IL-10 und alle unstimulierten Proben blieben unverdünnt.

4.3.5 Messparameter dieses Untersuchungsabschnitts

In diesem Untersuchungsabschnitt wurden für jeden Patienten folgende Parameter bestimmt:

- unstimulierte TNF- α -Freisetzung
- LPS-stimulierte TNF- α -Freisetzung

- unstimulierte IL-10-Freisetzung
- LPS-stimulierte IL-10-Freisetzung

- unstimulierte IL-6-Freisetzung
- LPS-stimulierte IL-6-Freisetzung

4.4 STATISTIK

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik der Universität des Saarlandes und unter Verwendung des kommerziell erhältlichen Software-Pakets SigmaStat® (Version 2.03, SPSS Science Software GmbH, Erkrath); für die graphische Darstellung der Ergebnisse wurde SigmaPlot 2000® (Version 6.0, SPSS Science Software GmbH, Erkrath) benutzt.

Alle nominalen Daten wurden als Kontingenztafel angeordnet und mittels exaktem Fisher-Test bzw. Chi-Quadrat-Test verglichen. Bei den stetigen Daten erfolgte zuerst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Test. Waren die Kriterien für eine parametrische Testung erfüllt, wurde zum Vergleich von zwei Gruppen der ungepaarte t-Test oder bei mehr als zwei Gruppen eine einfaktorische Varianzanalyse (one-way ANOVA) durchgeführt. Bei wiederholten Messungen wurde innerhalb einer Gruppe der gepaarte t-Test bzw. die Varianzanalyse für wiederholte Messungen (repeated measures one-way ANOVA) verwendet, sowie zur Analyse des Einflusses von zwei Merkmalen die zweifaktorielle Varianzanalyse für wiederholte Messungen (repeated measures two-way ANOVA). Wurde bei einer Varianzanalyse ein signifikanter Unterschied festgestellt, erfolgte anschließend der Student-Newman-Keuls-Test zur post-hoc-Analyse für multiple Vergleiche bzw. der Bonferroni-Test zur post-hoc-Analyse für Vergleiche gegen eine Kontrollgruppe. Waren die Kriterien für die Durchführung parametrischer Testverfahren nicht erfüllt, so wurden entsprechende nichtparametrische Analyseverfahren (Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon-Test, Kruskal-Wallis-Test bzw. Friedman-Test) angewandt. Alle Tests wurden mit zweiseitiger Fragestellung durchgeführt, das Signifikanzniveau als $p < 0,05$ festgelegt und die Daten, sofern nicht ausdrücklich anders angegeben, als Mittelwert und Standardabweichung (standard deviation = SD), oder zwecks besserer Übersichtlichkeit in den Abbildungen, als Mittelwert und Standardfehler des Mittelwertes (standard error of mean = SEM) dargestellt.

Zum Ausschluss von systematischen Einflussvariablen wurde – soweit diese im Rahmen der Varianzanalysen als signifikante Störvariablen erfasst wurden – eine Stratifizierung durch multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Die jeweils abhängige Variable wurde durch die jeweils unabhängigen Variablen in einem vollständigen multiplen Regressionsmodell durch partielle Regressionskoeffizienten beschrieben.

5 ERGEBNISSE

5.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Insgesamt konnten im genannten Beobachtungszeitraum von Oktober 2003 bis März 2005 132 männliche Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

In 20 Fällen führten verschiedene Ursachen zum Ausschluss von der weiteren Untersuchung: bei 13 Patienten war aufgrund technischer Probleme das Schlafapnoe-Screening nicht vollständig verwertbar, 2 Patienten zogen im Laufe der Untersuchung ihre Einwilligung zurück. Aufgrund des Anschlagens einer konservativen Therapie konnte bei 3 Patienten eine chirurgische Intervention nach bereits erfolgter Studienrekrutierung unterbleiben. Außerdem wurden zwei weitere Patienten von der Studie ausgeschlossen, nachdem im Rahmen der Narkoseeinleitung das Studienprotokoll missachtet worden war. Daher wurden insgesamt 112 Patienten in die Auswertung einbezogen.

5.1.1 Demographische Daten

Die untersuchten Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf den demographischen Parameter Größe (vergleiche Tabelle 4). Bedingt durch die Einschlusskriterien der Studie waren die Patienten der Studiengruppe I und II (SG I und SG II) signifikant schwerer als die Patienten der Kontrollgruppe (SG I: $90,9 \pm 8,48\text{kg}$ und SG II: $90,4 \pm 8,35\text{kg}$ vs. $76,5 \pm 9,07\text{kg}$; jeweils $p < 0,01$). Dies spiegelte sich auch im Body-Mass-Index wider (SG I: $30,5 \pm 2,21\text{kg/m}^2$ und SG II: $29,7 \pm 1,86\text{kg/m}^2$ vs. Kontrolle: $24,9 \pm 1,94\text{kg/m}^2$; jeweils $p < 0,01$). Aus unbekanntem Gründen waren die Patienten der Studiengruppe I deutlich älter als die der Kontrollgruppe ($65,5 \pm 8,51$ Jahre vs. $56,4 \pm 13,65$ Jahre; $p < 0,01$).

	Kontrollgruppe	Studiengruppe I	Studiengruppe II
Anzahl	53	33	26
Alter [Jahre] (#)	56,4 ± 13,65	65,5 ± 8,51	58,9 ± 11,60
Größe [cm]	175,2 ± 6,67	172,6 ± 6,95	174,3 ± 6,73
Gewicht [kg] (#)(§)	76,5 ± 9,07	90,9 ± 8,48	90,4 ± 8,35
BMI [kg/m²] (#)(§)	24,9 ± 1,94	30,5 ± 2,21	29,7 ± 1,86

Tabelle 4: Demographische Daten der untersuchten Gruppen

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.

(#) p<0,01 Studiengruppe I vs. Kontrollgruppe

(§) p<0,01 Studiengruppe II vs. Kontrollgruppe

Innerhalb der einzelnen Gruppen gab es bezüglich der demographischen Charakteristika keine wesentlichen Unterschiede (vergleiche Tabelle 5,6 und 7). Einzig in der Kontrollgruppe waren die Patienten, die eine Prämedikation mit Flunitrazepam erhielten, signifikant älter als die Patienten der Placebo- Gruppe (60,9 ± 11,36 Jahre vs. 52,0 ± 14,44 Jahre; p<0,05).

	Kontrollgruppe	Kontrollgruppe (Placebo)	Kontrollgruppe (Flunitrazepam)
Anzahl	53	27	26
Alter [Jahre] (#)	56,4 ± 13,65	52,0 ± 14,44	60,9 ± 11,36
Größe [cm]	175,2 ± 6,67	176,6 ± 6,94	173,7 ± 6,19
Gewicht [kg]	76,5 ± 9,07	76,8 ± 9,10	76,2 ± 9,20
BMI [kg/m²]	24,9 ± 1,94	24,6 ± 1,87	25,2 ± 1,99

Tabelle 5: Demographische Daten der Kontrollgruppe in Abhängigkeit der abendlichen Prämedikation.

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.

(#) p<0,05 Placebo vs. Flunitrazepam

	Studiengruppe I	Studiengruppe I (Placebo)	Studiengruppe I (Flunitrazepam)
Anzahl	33	15	18
Alter [Jahre]	65,5 ± 8,51	66,8 ± 7,66	64,4 ± 9,23
Größe [cm]	172,6 ± 6,95	172,1 ± 6,97	173,0 ± 7,10
Gewicht [kg]	90,9 ± 8,48	91,3 ± 9,17	90,6 ± 8,11
BMI [kg/m²]	30,5 ± 2,21	30,9 ± 2,83	30,23 ± 1,52

Tabelle 6: Demographische Daten der Studiengruppe I in Abhängigkeit der abendlichen Prämedikation

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.

	Studiengruppe II	Studiengruppe II (Placebo)	Studiengruppe II (Flunitrazepam)
Anzahl	26	12	14
Alter [Jahre]	58,9 ± 11,60	59,9 ± 11,13	57,9 ± 12,33
Größe [cm]	174,3 ± 6,73	172,7 ± 7,90	175,6 ± 5,46
Gewicht [kg]	90,4 ± 8,35	87,5 ± 7,44	92,9 ± 8,55
BMI [kg/m²]	29,7 ± 1,86	29,3 ± 1,17	30,1 ± 2,27

Tabelle 7: Demographische Daten der Studiengruppe II in Abhängigkeit der abendlichen Prämedikation

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.

5.1.2 Operative Eingriffe

Gemäß dem Studienprotokoll wurden nur Patienten in die Untersuchung eingeschlossen, die sich im Rahmen des stationären Aufenthaltes eines chirurgischen Eingriffs in Intubationsnarkose unterziehen mussten. Ein Überblick über die erfolgten Operationen gibt Tabelle 8.

Organ	Genaue Bezeichnung des Eingriffes	Anzahl
Pankreas	OP nach Whipple	10
	Pankreasteilresektion	2
Leber	Atypische Resektion, Hemihepatektomie	15
Gallenblase	Offene Cholezystektomie	6
	Hepaticojejunostomie	1
Milz	Splenektomie	1
Darm	Kolonteilresektion	12
	Totale Kolektomie	4
	Tiefe anteriore Resektion	7
	Gastroenterostomie	2
	Transanale endoskopische Mikrochirurgie	1
	Ileocoecalresektion	1
Ösophagus/ Magen	Resektion mit Colon-Interponat/ Magenhochzug	9
	Gastrektomie	5
Urogenitalsystem	Radikale retropubische Prostatovesikulektomie	5
	Nierenteilresektionen	1
	Nephrektomie	2
	Cystektomie	1
Gefäßsystem	Femoro-Poplitealer Bypass	2
	Bauchaortenaneurysma	6
Sonstige Eingriffe	Bruchlückenverschluss	13
		106

Tabelle 8: Übersicht über die erfolgten chirurgischen Eingriffe

Weitere sechs Eingriffe wurden aufgrund eines infausten intraoperativen Befundes als explorative Laparatomie beendet.

5.2 UNTERSUCHUNGSABSCHNITT 1

Untersuchung der Prävalenz von obstruktiver Schlafapnoe sowie der Einfluss der Prämedikation mit Flunitrazepam auf das nächtliche Atemmuster.

5.2.1 Prävalenz der schlafbezogenen Atemstörungen

Bei 47 der 112 in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom diagnostiziert. Damit beträgt die Prävalenz für das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom in der gesamten Studienpopulation 42,0%. Um die Prävalenz in Abhängigkeit des Vorliegens von Risikofaktoren bestimmen zu können, wurden die rekrutierten Patienten entsprechend der unter 4.1.3 genannten Kriterien in mehrere Gruppen eingeteilt.

In der Kontrollgruppe (normgewichtige Patienten ohne arterielle Hypertonie) lag die Prävalenz bei 11,3%. Lediglich bei zwei der über fünfzig Patienten (3,8%) lag eine behandlungsbedürftige Schlafstörung vor.

In der Studiengruppe I (Adipositas und arterielle Hypertonie) betrug die Prävalenz 84,9% (siehe Abb. 5) und war damit signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$); bei 17 Patienten (51,5%) wurde bei therapiebedürftigen Befunden eine genauere schlafmedizinische Abklärung in einem Schlaflabor empfohlen, um gegebenenfalls nach einer polysomnographischen Kontrollmessung eine entsprechende Therapie einzuleiten.

In der Studiengruppe II (Adipositas ohne arterielle Hypertonie) lag die Prävalenz tiefer als in Studiengruppe I ($p = 0,009$), erreichte aber dennoch 50,0% und war damit ebenfalls signifikant höher als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Hier sollte bei etwa 20% der Patienten eine weitere Abklärung erfolgen.

Aus den ermittelten Prävalenzen lies sich das jeweils entsprechende relative Risiko für das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms berechnen. So ist das relative Risiko für die adipösen, hypertensiven Patienten (Studiengruppe I) an diesem Krankheitsbild zu leiden um den Faktor 7,49 gegenüber der Kontrollgruppe, und um Faktor 1,70 gegenüber der Studiengruppe II erhöht. Betrachtet man die Studiengruppe II, findet man ein 4,4-fach erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe.

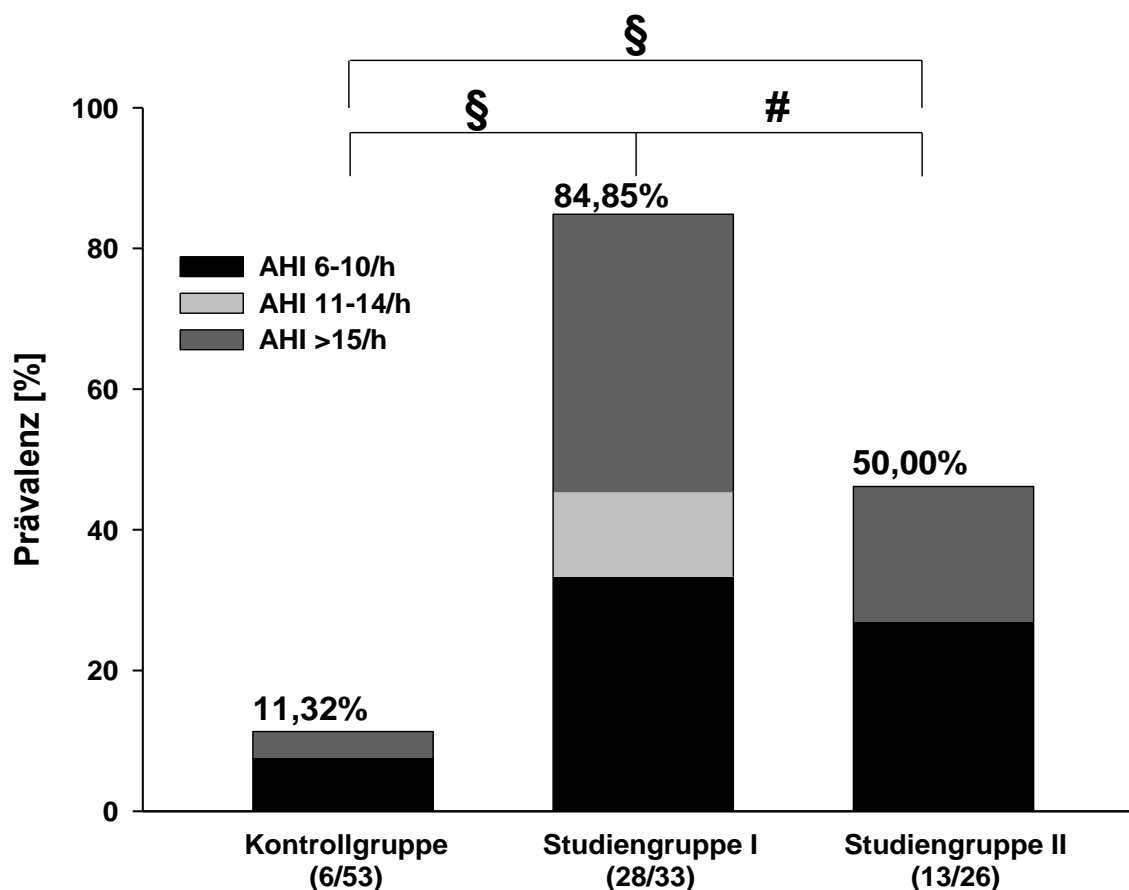


Abbildung 5: Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in den untersuchten Gruppen, stratifiziert nach dem AHI

Angegeben ist die Anzahl der Patienten.

(§) $p < 0,001$ Studiengruppe I bzw. II vs. Kontrollgruppe

(#) $p = 0,009$ Studiengruppe I vs. Studiengruppe II

5.2.2 Einfluss der Prämedikation auf die Prävalenz

Die Prämedikation mit Flunitrazepam hatte keinen Einfluss auf die Prävalenz eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in allen untersuchten Gruppen (siehe Tabelle 9 und Abbildung 6), so dass sich zwischen den mit Placebo und den mit Flunitrazepam behandelten Patienten innerhalb der untersuchten Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede der Prävalenz ergaben (Kontrollgruppe: $p = 0,668$; Studiengruppe I: $p = 0,638$; Studiengruppe II: $p = 1,00$). Ebenfalls konnte kein erhöhtes Auftreten von mittelschweren und schweren schlafbezogenen Atemstörungen ($AHI > 10$) bei erfolgter präoperativer Gabe von Flunitrazepam nachgewiesen werden.

	Anzahl der Patienten mit OSAS	Prävalenz [%]
Kontrollgruppe (Placebo)	2	7,40
Kontrollgruppe (Flunitrazepam)	4	15,38
Studiengruppe I (Placebo)	12	80,00
Studiengruppe I (Flunitrazepam)	16	88,89
Studiengruppe II (Placebo)	6	50,00
Studiengruppe II (Flunitrazepam)	7	50,00

Tabelle 9: Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in den verschiedenen Studiengruppen in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation

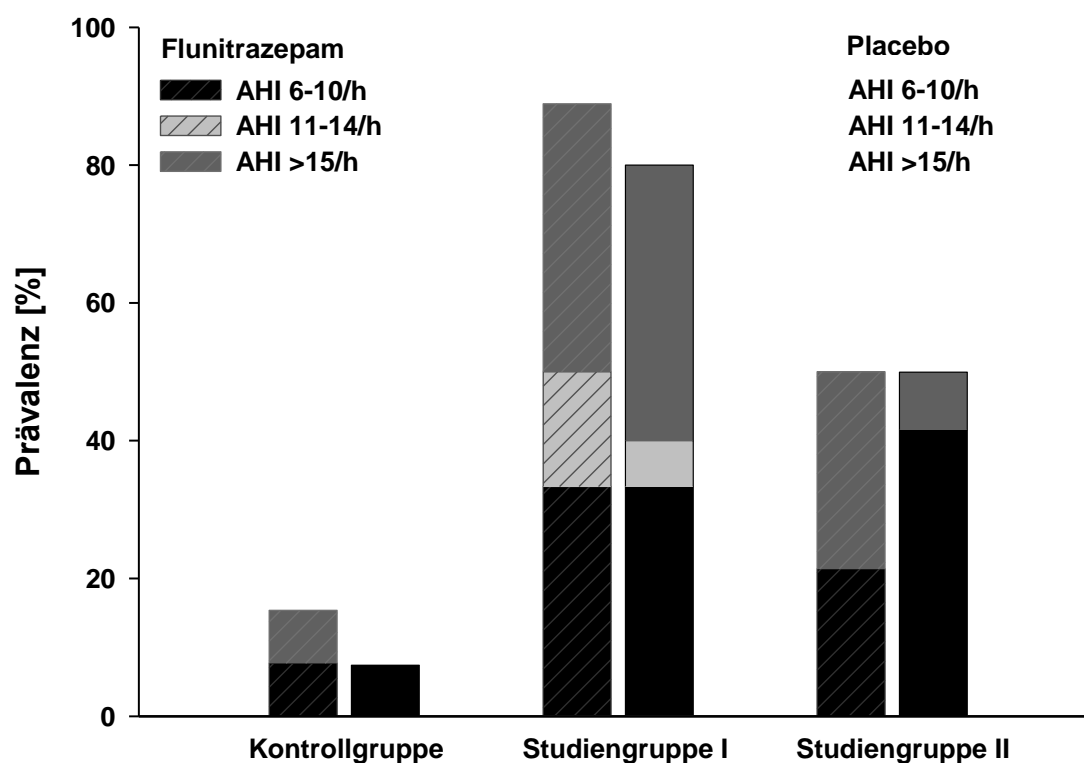


Abbildung 6: Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms in den verschiedenen Studiengruppen in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation, stratifiziert nach dem AHI

5.2.3 Einfluss der Prämedikation auf das nächtliche Atemmuster

Bedingt durch die Einschlusskriterien der Studie und der damit unterschiedlichen Prävalenz für das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (siehe oben) unterschieden sich die Parameter bezüglich des nächtlichen Atemmusters zwischen der Kontrollgruppe und den beiden Studiengruppen signifikant (siehe Tabelle 10).

Weder innerhalb der Studiengruppen I und II, noch innerhalb der Kontrollgruppe fanden sich jedoch signifikante Unterschiede bei den erhobenen Parametern bezüglich des nächtlichen Atemmusters in Abhängigkeit der Prämedikation mit Flunitrazepam (siehe Tabellen 11, 12 und 13). Lediglich die Dauer der Entsättigungen war bei Patienten, die in der präoperativen Nacht Flunitrazepam erhalten hatten, sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Studiengruppe I im Vergleich zu Placebo signifikant verlängert. Dieser Effekt konnte in Studiengruppe II nicht nachgewiesen werden.

SOMNOcheck® Parameter	Kontrollgruppe	Studiengruppe I	Studiengruppe II
Anzahl	53	33	26
AHI [h] [#][§]	2,93 ± 5,17	14,42 ± 9,13	7,97 ± 8,43
Gesamtdauer [min] [#][§]	4,67 ± 7,70	23,95 ± 20,12	12,28 ± 14,26
Entsättigungsindex [h] [#][§]	4,91 ± 5,88	19,92 ± 12,56	11,72 ± 10,71
Durchschnittliche Sättigung [%] [#]	94,28 ± 1,95	92,05 ± 2,48	92,45 ± 1,64
Entsättigungen [h] [#][§]	27,37 ± 32,78	110,26 ± 67,70	67,38 ± 65,39
Durchschnittliche Dauer der Entsättigungen [sec] [#][§]	14,52 ± 5,64	17,66 ± 5,68	15,55 ± 4,55
Minimale Sättigung [%] [#]	86,81 ± 2,77	78,87 ± 8,43	82,97 ± 5,01

Tabelle 10: Parameter des nächtlichen Atemmusters in den verschiedenen Untersuchungsgruppen

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.
 (#) p<0,05 Studiengruppe I vs. Kontrollgruppe, sowie Studiengruppe II vs. Kontrollgruppe
 (§) p<0,05 Studiengruppe I vs. Studiengruppe II

SOMNOcheck® Parameter	Kontrollgruppe (Placebo)	Kontrollgruppe (Flunitrazepam)
Anzahl	27	26
AHI [h]	1,11 ± 2,01	2,88 ± 5,62
Gesamtdauer [min]	1,81 ± 3,16	4,69 ± 7,93
Entsättigungsindex [Anzahl/h]	1,07 ± 1,62	3,15 ± 5,82
Durchschnittliche Sättigung [%]	93,78 ± 3,50	94,31 ± 1,67
Entsättigungen [h] [#]	5,59 ± 8,33	16,48 ± 29,19
Durchschnittliche Dauer der Entsättigungen [sec] [#]	14,85 ± 9,62	24,00 ± 11,43
Minimale Sättigung [%]	87,38 ± 4,44	86,91 ± 2,66

Tabelle 11: Einfluss der Prämedikation auf Parameter des nächtlichen Atemmusters in der Kontrollgruppe

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.
 (#) p<0,05 Placebo vs. Flunitrazepam

SOMNOcheck® Parameter	Studiengruppe I (Placebo)	Studiengruppe I (Flunitrazepam)
Anzahl	15	18
AHI [h]	13,40 ± 10,24	14,89 ± 9,77
Gesamtdauer [min]	18,33 ± 12,98	26,11 ± 21,50
Entsättigungsindex [Anzahl/h]	15,00 ± 12,96	15,06 ± 9,85
Durchschnittliche Sättigung [%]	92,93 ± 3,03	92,39 ± 1,65
Entsättigungen [h]	70,07 ± 48,22	77,17 ± 52,66
Durchschnittl. Dauer der Entsättigungen [sec] [#]	18,53 ± 4,69	26,00 ± 7,08
Minimale Sättigung [%]	79,80 ± 9,00	79,33 ± 7,66

Tabelle 12: Einfluss der Prämedikation auf Parameter des nächtlichen Atemmusters in der Studiengruppe I

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.
 (#) p<0,05 Placebo vs. Flunitrazepam

SOMNOcheck® Parameter	Studiengruppe II (Placebo)	Studiengruppe II (Flunitrazepam)
Anzahl	12	14
AHI [h]	4,92 ± 4,91	8,86 ± 9,78
Gesamtdauer [min]	7,92 ± 7,50	14,71 ± 16,78
Entsättigungsindex [Anzahl/h]	4,00 ± 4,20	9,71 ± 9,87
Durchschnittliche Sättigung [%]	92,75 ± 1,29	91,93 ± 2,06
Entsättigungen [h]	21,17 ± 22,65	54,14 ± 55,49
Durchschnittl. Dauer der Entsättigungen [sec]	23,45 ± 5,41	23,57 ± 7,00
Minimale Sättigung [%]	84,45 ± 5,45	82,50 ± 5,11

Tabelle 13: Einfluss der Prämedikation auf Parameter des nächtlichen Atemmusters in der Studiengruppe II

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.

5.2.4 Einfluss der Prämedikation auf die präoperative Blutgasanalyse

In Bezug auf die unmittelbar vor Narkoseinduktion unter Raumlufbedingungen gewonnene arterielle Blutprobe konnte bei den verschiedenen Studien- und Subgruppen keine signifikanten Unterschiede gefunden werden (siehe Tabelle 14, 15 und 16). Die bestimmten Parameter lagen bei jedem Studienteilnehmer im Bereich der Normwerte, bei keinem Patient konnte zum Zeitpunkt der Narkoseeinleitung eine respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz nachgewiesen werden.

Blutgasanalyse unter Raumluf	Kontrollgruppe (Placebo)	Kontrollgruppe (Flunitrazepam)
Anzahl	27	26
F _i O ₂	0,21	0,21
SpO ₂ [%]	95,89 ± 2,44	94,72 ± 7,30
pCO ₂ [mmHg]	35,93 ± 4,16	37,10 ± 3,34
pO ₂ [mmHg]	78,90 ± 11,80	80,58 ± 15,60
pH	7,48 ± 0,02	7,47 ± 0,02

Tabelle 14: Ergebnisse der Blutgasanalyse in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Kontrollgruppe

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.

Blutgasanalyse unter Raumluf	Studiengruppe I (Placebo)	Studiengruppe I (Flunitrazepam)
Anzahl	15	18
F _i O ₂	0,21	0,21
SpO ₂ [%]	95,47 ± 1,91	96,14 ± 2,01
pCO ₂ [mmHg]	34,27 ± 4,34	34,53 ± 3,76
pO ₂ [mmHg]	75,63 ± 10,38	86,03 ± 24,80
pH	7,49 ± 0,01	7,47 ± 0,03

Tabelle 15: Ergebnisse der Blutgasanalyse in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Studiengruppe I

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.

Blutgasanalyse unter Raumluft	Studiengruppe II (Placebo)	Studiengruppe II (Flunitrazepam)
Anzahl	12	14
F_iO₂	0,21	0,21
SpO₂ [%]	95,36 ± 1,51	94,68 ± 2,12
pCO₂ [mmHg]	35,11 ± 3,67	35,71 ± 3,43
pO₂ [mmHg]	85,31 ± 17,10	76,89 ± 15,46
pH	7,47 ± 0,02	7,48 ± 0,02

Tabelle 16: Ergebnisse der Blutgasanalyse in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation der Studiengruppe II

Angegeben ist die Anzahl der Patienten oder der Mittelwert ± Standardabweichung.

5.2.5 Regressionsanalysen zum Untersuchungsabschnitt 1

Aufgrund der nicht erklärbaren, statistisch aber signifikanten Unterschiede in Bezug auf das Alter zwischen den einzelnen Gruppen und Subgruppen wurde eine multiple Regressionsanalyse zum Ausschluss von systematischen Einflussvariablen durchgeführt. Die abhängige Variable (Studiengruppen) wurde jeweils durch die unabhängigen Variablen (z.B. AHI, Parameter der Polygraphie) im Vergleich zum Alter in einem vollständigen multiplen Regressionsmodell analysiert.

5.2.5.1 Regressionsanalysen der untersuchten Hauptgruppen

Entsprechend der Definition der Grunderkrankung war der partielle Regressionskoeffizient für die untersuchten Gruppen signifikant in Bezug auf den AHI ($\beta=0,029$, $p<0,001$) bzw. das Vorhandensein eines OSAS ($\beta=0,620$, $p<0,001$), nicht aber für das Alter (AHI: $\beta=0,003$, $p=0,615$; Vorhandensein OSAS: $\beta=0,001$, $p=0,828$). Für die untersuchten Gruppen war der partielle Regressionskoeffizient signifikant für die Gesamtdauer der Apnoen/Hypopnoen ($\beta=0,016$, $p=0,002$), den Entsättigungsindex ($\beta=0,024$, $p=0,002$), die durchschnittliche Sättigung ($\beta=0,091$, $p=0,002$), die Anzahl an Entsättigungen pro Stunde ($\beta= -0,006$, $p<0,001$), die minimale Sättigung ($\beta= -0,036$, $p=0,004$), sowie nicht signifikant für die durchschnittliche Dauer der Entsättigungen ($\beta=0,014$, $p=0,122$). Bei keinem dieser Analysen ergab sich ein signifikanter Einfluss für das Alter (Gesamtdauer: $\beta=0,003$, $p=0,582$; Entsättigungsindex: $\beta=0,004$, $p=0,558$; durchschnittliche Sättigung: $\beta=0,006$,

$p=0,323$; Entsättigungen pro Stunde: $\beta=0,003$, $p=0,603$; durchschnittliche Dauer der Entsättigungen: $\beta=0,005$, $p=0,402$; minimale Sättigung: $\beta=0,001$, $p=0,836$).

5.2.5.2 Regressionsanalysen der Subgruppen (Placebo vs. Flunitrazepam)

Innerhalb des Gruppenvergleichs Kontrollgruppe (Placebo) vs. Kontrollgruppe (Flunitrazepam) war der partielle Regressionskoeffizient nicht signifikant für den AHI ($\beta=0,024$, $p=0,119$), das Vorhandensein eines OSAS ($\beta=0,152$, $p=0,472$), die Gesamtdauer der Apnoen/Hypopnoen ($\beta=0,017$, $p=0,114$), den Entsättigungsindex ($\beta=0,029$, $p=0,056$), die durchschnittliche Sättigung ($\beta=0,016$, $p=0,522$), die Entsättigungen pro Stunde ($\beta=0,006$, $p=0,057$), oder die minimale Sättigung ($\beta= -0,011$, $p=0,633$); bei jedem dieser Parameter wurde ein signifikanter Einfluss für das Alter nachgewiesen (jeweils $p<0,05$; vergleiche auch Kapitel 5.1.1). Einzig beim Subgruppenvergleich der durchschnittlichen Dauer der Entsättigungen war der partielle Regressionskoeffizient signifikant ($\beta=0,014$, $p=0,024$), hier zeigte sich kein signifikanter Einfluss durch das Alter ($\beta=0,007$, $p=0,173$).

Innerhalb der Studiengruppe I (Placebo vs. Flunitrazepam) ergaben sich keine signifikanten partiellen Regressionskoeffizienten für das Alter zu den untersuchten Parametern AHI, Vorhandensein eines OSAS, Gesamtdauer der Entsättigungen, Entsättigungsindex, durchschnittliche Sättigung, Entsättigungen pro Stunde, und minimale Sättigung (jeweils $p>0,05$). In Bezug auf die durchschnittliche Dauer der Entsättigungen ergab sich ein signifikanter partieller Regressionskoeffizient ($\beta=0,039$, $p<0,001$), jedoch ohne signifikanten Einfluss durch das Alter ($\beta= -0,012$, $p=0,188$).

Auch im Rahmen der Subgruppenanalyse Studiengruppe II (Placebo) vs. Studiengruppe II (Flunitrazepam) ergaben sich keine signifikanten partiellen Regressionskoeffizienten für das Alter zu den untersuchten Parametern AHI, Vorhandensein eines OSAS, Gesamtdauer der Entsättigungen, Entsättigungsindex, durchschnittliche Sättigung, Entsättigungen pro Stunde, durchschnittliche Dauer der Entsättigungen, und minimale Sättigung (jeweils $p > 0,05$).

5.3 UNTERSUCHUNGSABSCHNITT 2

Untersuchung der stimulierbaren und unstimulierten perioperativen Zytokinantwort bei Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

5.3.1 Zytokinplasmakonzentration

Bei allen Patienten war zu allen untersuchten Zeitpunkten eine geringe spontane Zytokinfreisetzung nachweisbar; eine statistische Signifikanz gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert zeigte sich jedoch nicht. Auch die einzelnen Studien- und Untergruppen unterschieden sich nicht signifikant.

5.3.2 Stimulierbare Zytokinantwort

Um die stimulierbare Zytokinantwort der Patienten zu analysieren, wurde zu den folgenden Zeitpunkten eine ex-vivo-Stimulation mit gramnegativem LPS durchgeführt und anschließend die Freisetzung der proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-6 sowie des antiinflammatorischen Zytokins IL-10 gemessen:

- T₁: Präoperative Blutentnahme
- T₂: Am OP-Tag nach Narkoseeinleitung bzw. Intubation
- T₃: 1 Stunde postoperativ
- T₄: 24 Stunden nach OP- Ende

5.3.2.1 Tumornekrosefaktor alpha

Die stimulierbare TNF- α -Antwort zeigte in allen Gruppen im zeitlichen Verlauf eine Suppression; im Vergleich zum Zeitpunkt T1 lagen alle TNF- α -Konzentrationen zu allen Folgezeitpunkten innerhalb einer Gruppe signifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0,05$ für T2, T3 und T4 vs. T1) (siehe Abbildung 7). Ebenfalls signifikant war der Unterschied in Bezug auf den Vergleich Zeitpunkt T2 versus T3 ($p < 0,01$ für alle Gruppen).

Die stimulierbare TNF- α -Konzentration lag in beiden Studiengruppen (SG I und SGII) höher als in der Kontrollgruppe; dieser Unterschied war signifikant für die Zeitpunkte T1, T2 und T3 beim Betrachten der Studiengruppe I im Vergleich zur Kontrollgruppe.

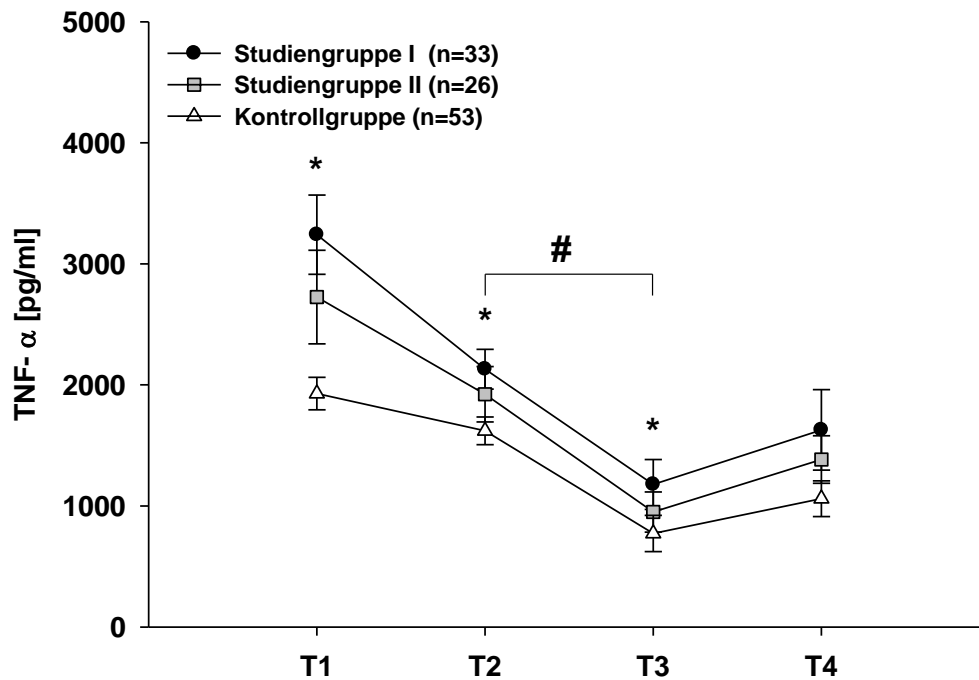


Abbildung 7: Verlauf der stimulierbaren TNF- α -Antwort aller Gruppen im Überblick

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten TNF- α -Antwort aller Patienten. Mittelwerte \pm SEM.

* $p < 0,05$ bei Vergleich Studiengruppe I vs. Kontrollgruppe

$p < 0,01$ in allen Gruppen beim Vergleich des jeweiligen Interleukin-Verlaufs (T2 vs. T3)

Der für die einzelnen Untersuchungsgruppen beschriebene zeitliche Verlauf der TNF- α -Konzentration stellte sich auch bei Betrachtung der zugehörigen Subgruppen (Placebo vs. Flunitrazepam) dar (siehe Abbildung 8,9 und 10). Die stimulierbare TNF- α -Antwort wurde durch eine Prämedikation mit Flunitrazepam im Vergleich zu Placebo in keiner der untersuchten Gruppen signifikant verändert; auch in Bezug auf den zeitlichen Verlauf zeigten sich beim Vergleich Placebo vs. Flunitrazepam keine signifikanten Unterschiede.

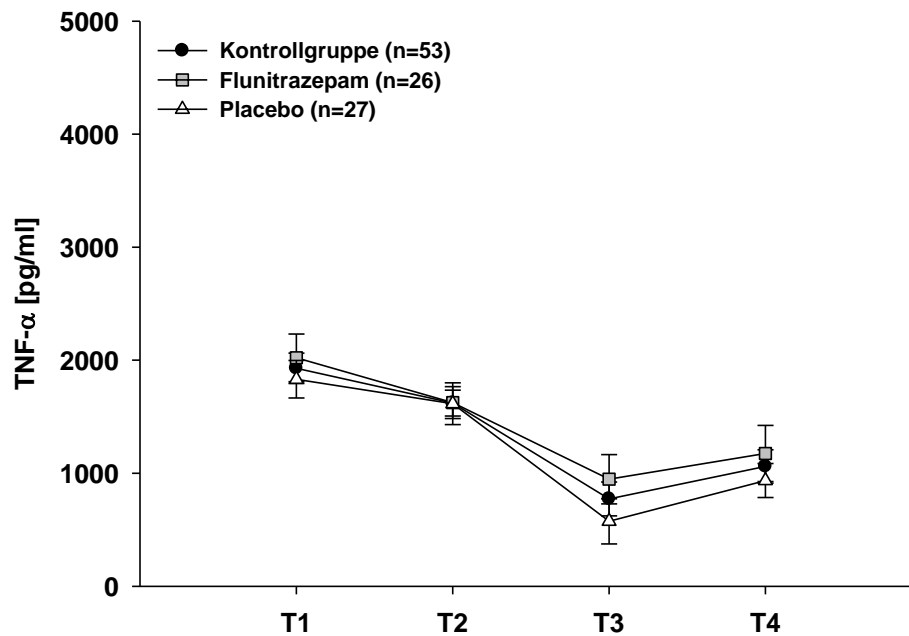


Abbildung 8: Verlauf der stimulierbaren TNF- α -Antwort in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Kontrollgruppe

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten TNF- α -Antwort aller Patienten der Kontrollgruppe, sowie in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation. Mittelwerte \pm SEM.

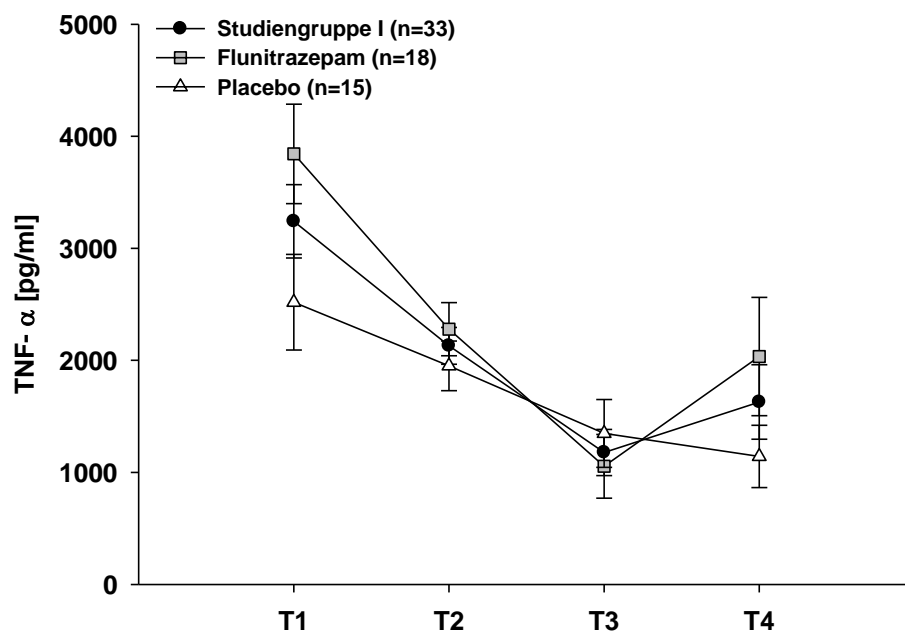


Abbildung 9: Verlauf der stimulierbaren TNF- α -Antwort in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Studiengruppe I

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten TNF- α -Antwort aller Patienten der Studiengruppe I, sowie in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation. Mittelwerte \pm SEM.

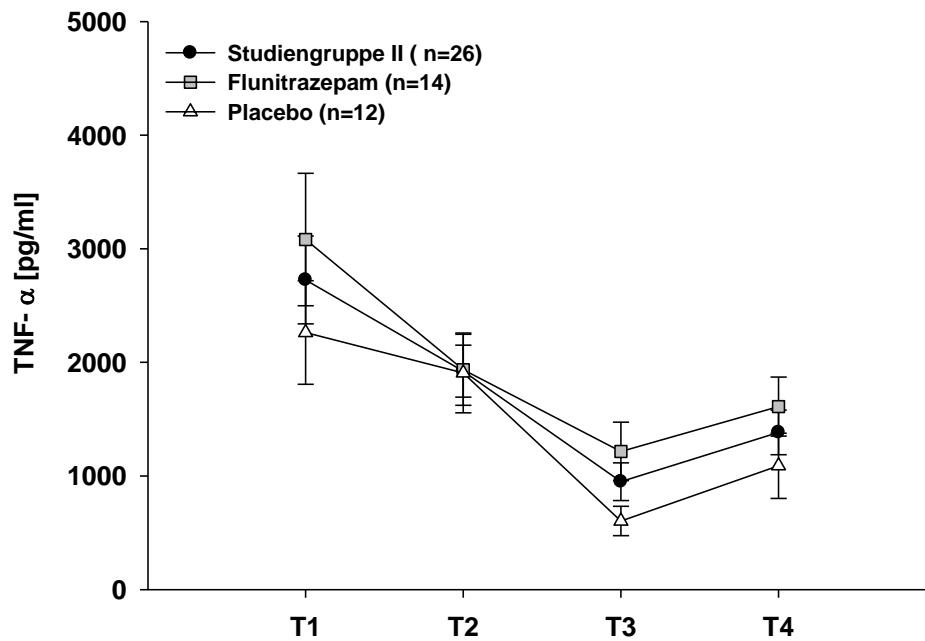


Abbildung. 10: Verlauf der stimulierbaren TNF- α -Antwort in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Studiengruppe II.

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten TNF- α -Antwort aller Patienten der Studiengruppe II, sowie in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation. Mittelwerte \pm SEM.

5.3.2.2 Interleukin 6

Auch die stimulierbare IL-6-Antwort zeigte in allen Gruppen eine abnehmende Kinetik von den Zeitpunkten T1 bis T3; dies war jedoch statistisch nicht signifikant (siehe Abbildung 11). Zwischen den untersuchten Gruppen ergab sich kein signifikanter Unterschied.

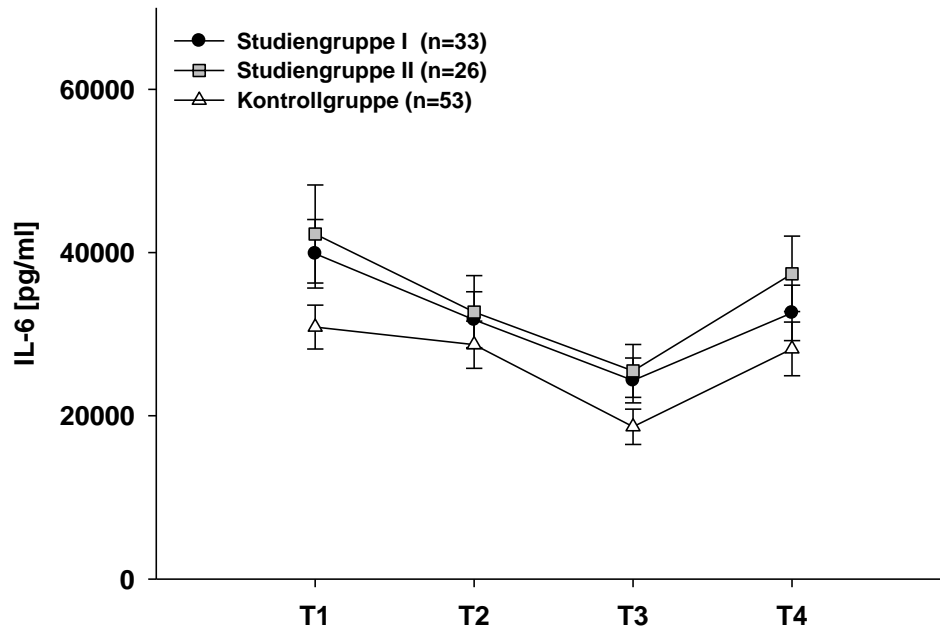


Abbildung 11: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 6-Antwort aller Gruppen im Überblick

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten IL-6-Antwort aller Patienten. Mittelwerte \pm SEM.

Bei Betrachtung der zugehörigen Subgruppen (Placebo vs. Flunitrazepam) zeigte sich, dass die stimulierbare IL-6-Antwort durch eine Prämedikation mit Flunitrazepam im Vergleich zu Placebo in keiner der untersuchten Gruppen signifikant verändert wurde; auch in Bezug auf den zeitlichen Verlauf zeigten sich beim Vergleich Placebo vs. Flunitrazepam keine signifikanten Unterschiede (siehe Abbildung 12, 13 und 14).

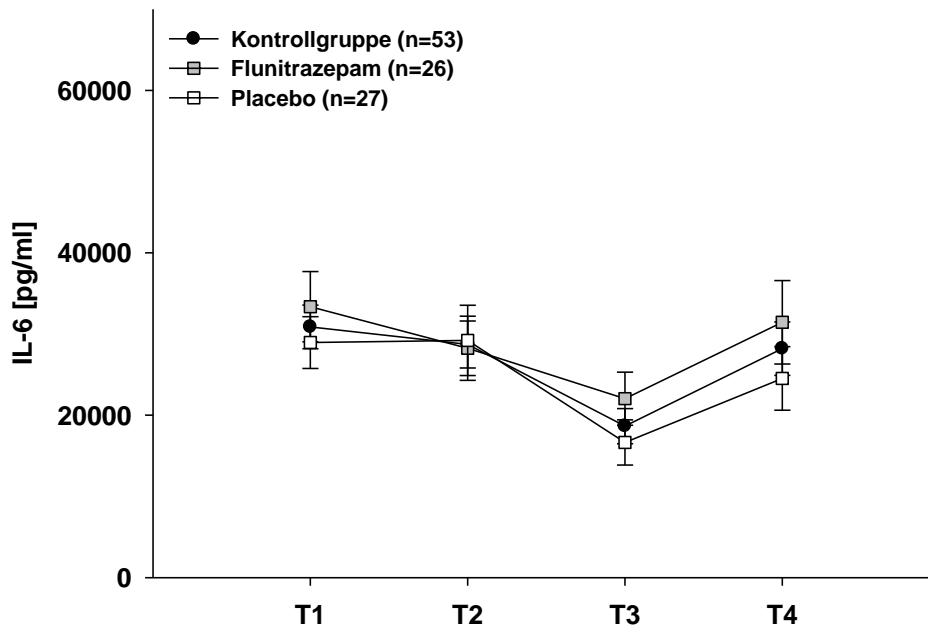


Abbildung 12: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 6-Antwort in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Kontrollgruppe

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten IL-6-Antwort aller Patienten der Kontrollgruppe, sowie in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation. Mittelwerte \pm SEM.

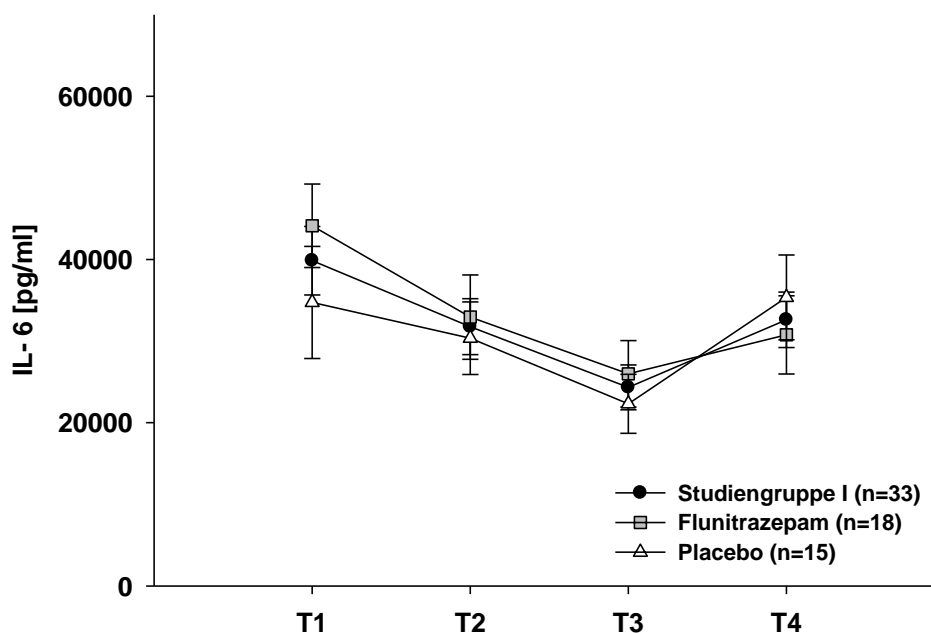


Abbildung 13: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 6-Antwort in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Studiengruppe I

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten Interleukin 6-Antwort aller Patienten der Studiengruppe I, sowie in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation. Mittelwerte \pm SEM.

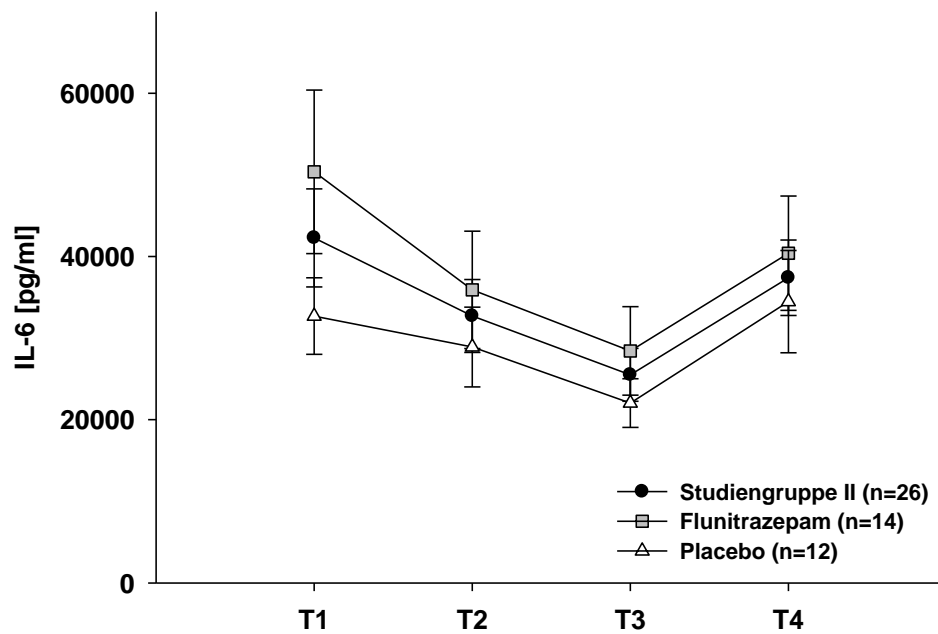


Abbildung 14: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 6-Antwort in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Studiengruppe II.

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten Interleukin 6-Antwort aller Patienten der Studiengruppe II, sowie in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation. Mittelwerte \pm SEM.

5.3.2.3 Interleukin 10

Die stimulierbare IL-10-Antwort zeigte in allen Gruppen einen abnehmenden Verlauf; im Vergleich zum Zeitpunkt T1 lagen alle IL-10-Konzentrationen zu allen Folgezeitpunkten innerhalb einer Gruppe signifikant unter dem Ausgangswert ($p < 0,05$ für T2, T3 und T4 vs. T1) (siehe Abbildung 15). Ebenfalls signifikant war der Unterschied in Bezug auf den Vergleich Zeitpunkt T2 versus T3 ($p < 0,05$ für alle Gruppen).

Die IL-10-Konzentration lag in beiden Studiengruppen (SG I und SGII) höher als in der Kontrollgruppe; dieser Unterschied war ausschließlich signifikant für den Zeitpunkt T1 beim Betrachten der Studiengruppe I im Vergleich zur Kontrollgruppe.

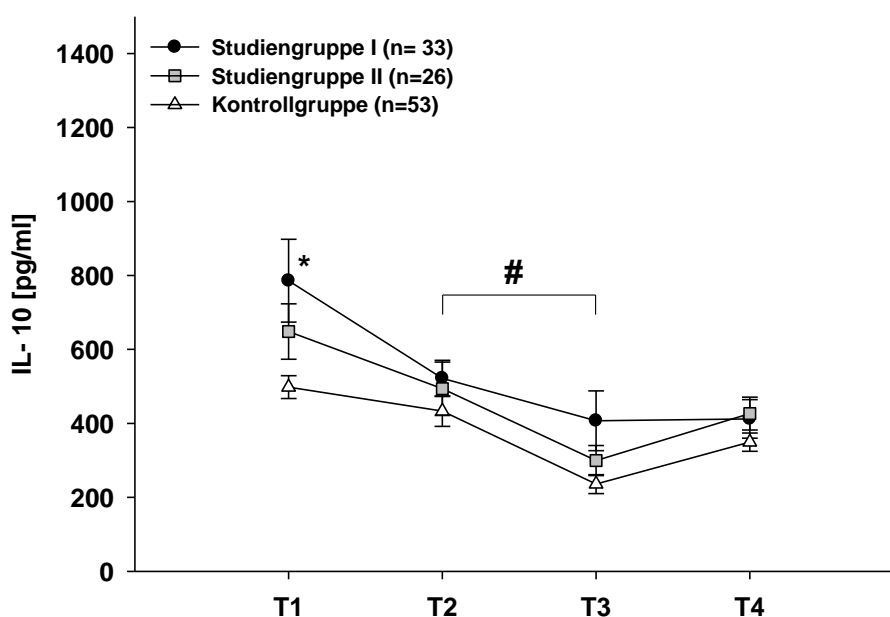


Abbildung 15: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 10-Antwort aller Gruppen im Überblick

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten Interleukin 10-Antwort aller Patienten im Überblick. Mittelwerte \pm SEM.

* $p < 0,01$ beim Vergleich Studiengruppe I vs. Kontrollgruppe

$p < 0,05$ beim Vergleich der jeweiligen T2 vs. T3-Werte in allen Gruppen

Die für die einzelnen Untersuchungsgruppen beschriebene zeitliche Kinetik der IL-10-Konzentration stellte sich auch beim Betrachten der zugehörigen Subgruppen (Placebo vs. Flunitrazepam) dar (siehe Abbildung 16,17 und 18). Die stimulierbare IL-10-Antwort wurde durch eine Prämedikation mit Flunitrazepam im Vergleich zu Placebo in keiner der untersuchten Gruppen signifikant verändert; auch in Bezug auf den zeitlichen Verlauf zeigten sich beim Vergleich Placebo vs. Flunitrazepam keine Unterschiede.

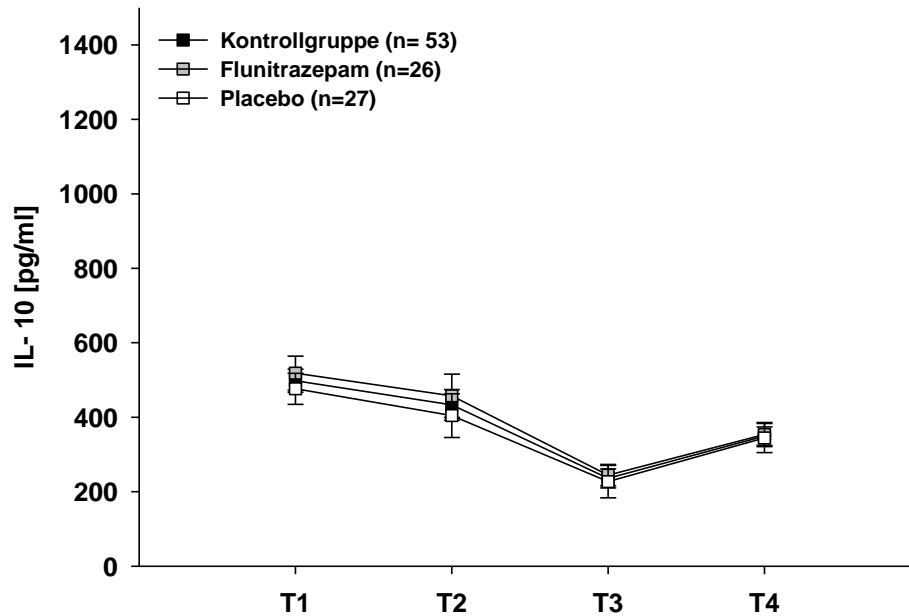


Abbildung 16: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 10-Antwort in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Kontrollgruppe.

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten IL-10-Antwort aller Patienten der Kontrollgruppe, sowie in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation. Mittelwerte \pm SEM.

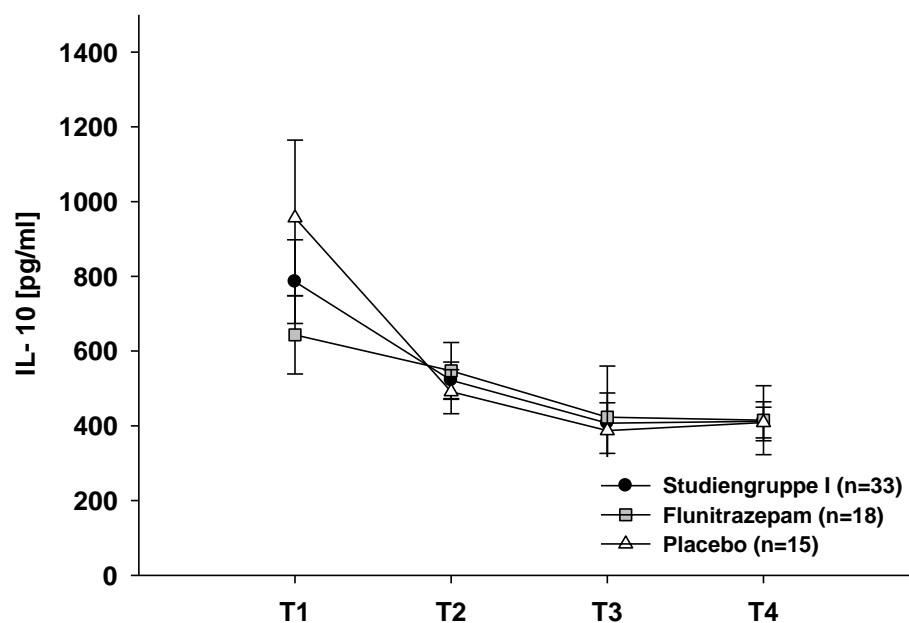


Abbildung 17: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 10-Antwort in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Studiengruppe I.

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten IL-10-Antwort aller Patienten der Studiengruppe I, sowie in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation. Mittelwerte \pm SEM.

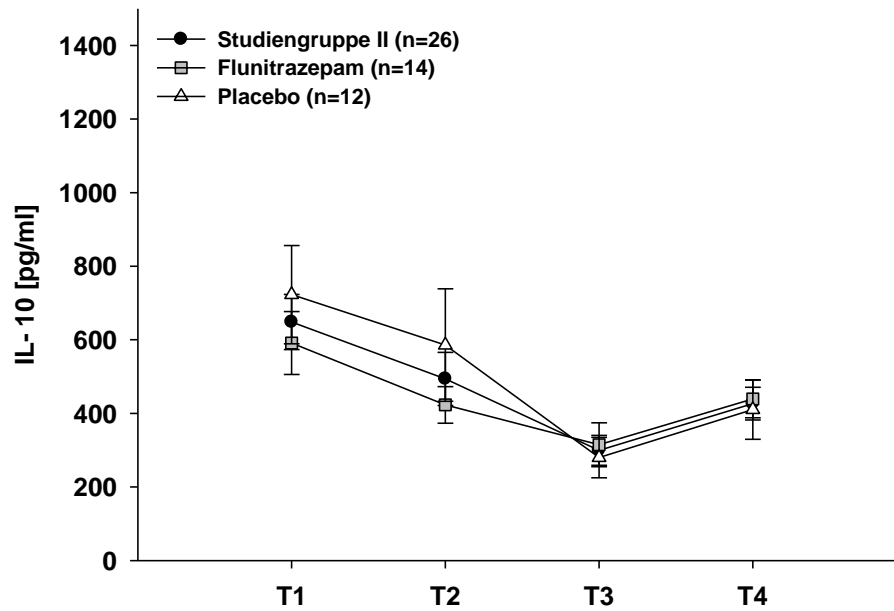


Abbildung 18: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 10-Antwort in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation in der Studiengruppe II.

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten IL-10-Antwort aller Patienten der Studiengruppe II, sowie in Abhängigkeit der erfolgten Prämedikation. Mittelwerte \pm SEM.

5.3.2.4 Immunfunktionen in Abhängigkeit des Vorliegens von OSAS

In einer retrospektiv durchgeführten Subgruppenanalyse wurden alle Patienten mit einer nachgewiesenen schlafbezogenen Atemstörung (Patienten mit OSAS) mit allen Patienten ohne ein Schlafapnoe-Syndrom (Patienten ohne OSAS), unabhängig von ihrer Zugehörigkeit zu einer definierten Studiengruppe, verglichen.

Der für TNF- α , IL-6 und IL-10 oben beschriebene zeitliche Verlauf der Zytokin-Ausschüttung stellte sich grundsätzlich auch im Rahmen dieser Subgruppen-Analyse dar. Auch hier zeigte sich die maximale Zytokin-Antwort zum Zeitpunkt T1, mit einer anschließend fallenden Tendenz, die in mehreren Fällen das statistische Signifikanzniveau erreichten (siehe Abbildung 19, 20 und 21).

Bei Patienten mit OSAS imponierte eine signifikant höhere Konzentration von TNF- α , IL-6 und IL-10 zum Beginn der Untersuchung (T1), im Vergleich zu Patienten ohne OSAS ($p < 0,05$). Dieser Unterschied war im weiteren Verlauf (T2, T3 und T4) für TNF- α und IL-6 nicht mehr vorhanden; ausschließlich bei Betrachtung von IL-10 waren signifikant erhöhte Werte in der OSAS-Gruppe bis zum Zeitpunkt T3 nachweisbar ($p < 0,01$ vs. Patienten ohne OSAS).

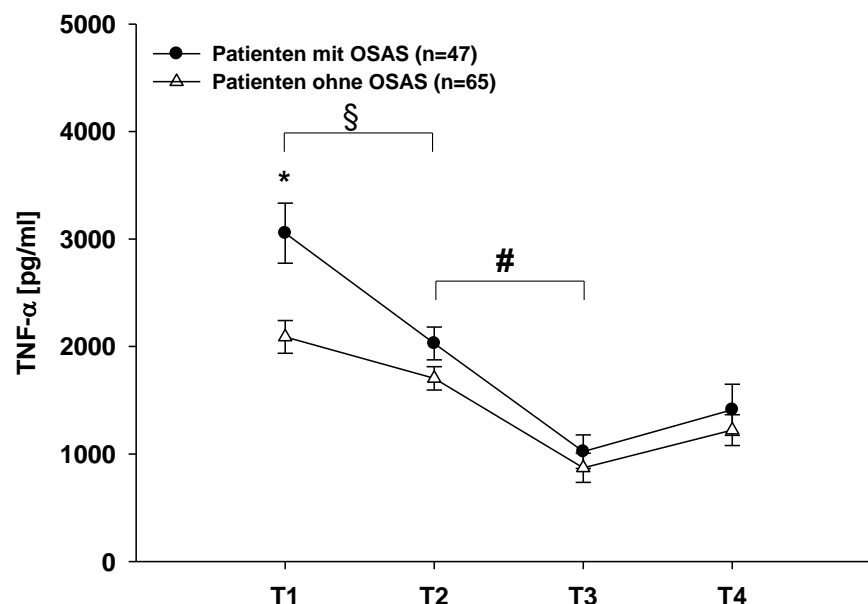


Abbildung 19: Verlauf der stimulierbaren TNF- α -Antwort aufgeteilt nach dem Ergebnis der nächtlichen Polygraphie

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten TNF- α -Antwort aller Patienten, retrospektiv aufgeteilt nach dem Ergebnis der nächtlichen Polygraphie. Mittelwerte \pm SEM.

* $p < 0,01$ bei Vergleich der Patienten mit OSAS vs. den Patienten ohne OSAS

$p < 0,01$ in beiden Gruppen beim Vergleich des jeweiligen Interleukin-Verlaufs innerhalb einer Gruppe

§ $p < 0,05$ in beiden Gruppen beim Vergleich des jeweiligen Interleukin-Verlaufs innerhalb einer Gruppe

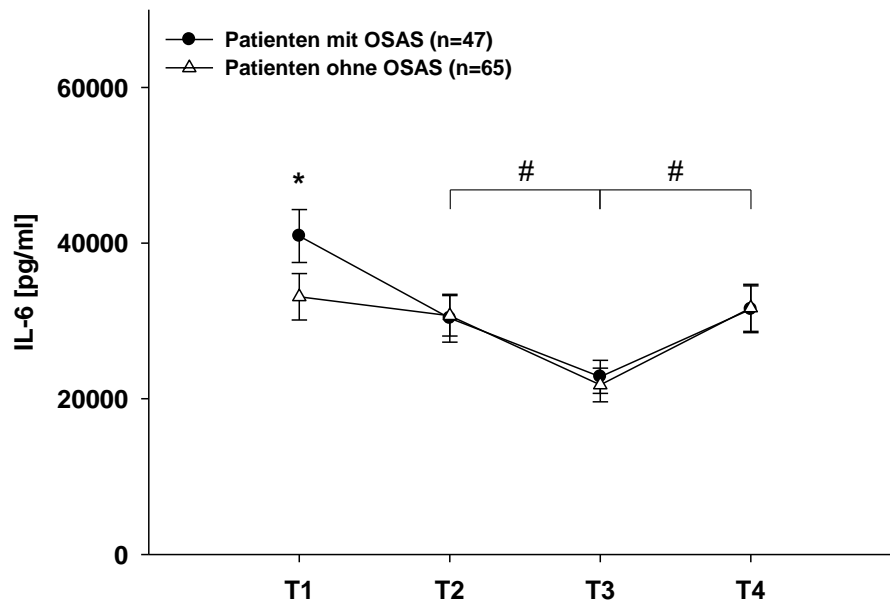


Abbildung 20: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 6-Antwort aufgeteilt nach dem Ergebnis der nächtlichen Polygraphie

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten IL-6-Antwort aller Patienten, retrospektiv aufgeteilt nach dem Ergebnis der nächtlichen Polygraphie. Dargestellt sind die Mittelwerte \pm SEM.

* $p < 0,05$ bei Vergleich der Patienten mit OSAS vs. den Patienten ohne OSAS

$p < 0,01$ in beiden Gruppen beim Vergleich des jeweiligen Interleukin-Verlaufs innerhalb einer Gruppe

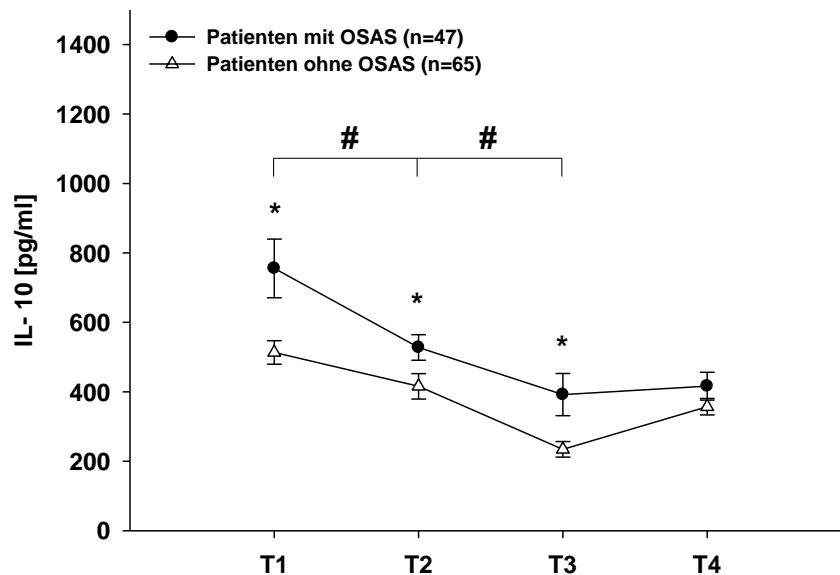


Abbildung 21: Verlauf der stimulierbaren Interleukin 10-Antwort der Patienten aufgeteilt nach dem Ergebnis der nächtlichen Polygraphie

Dargestellt ist der Verlauf der LPS-stimulierten IL-10-Antwort aller Patienten, retrospektiv aufgeteilt nach dem Ergebnis der nächtlichen Polygraphie. Mittelwerte \pm SEM.

* $p < 0,01$ bei Vergleich der Patienten mit OSAS vs. den Patienten ohne OSAS

$p < 0,01$ in beiden Gruppen beim Vergleich des jeweiligen Interleukin-Verlaufs innerhalb einer Gruppe

5.3.3 Regressionsanalysen zum Untersuchungsabschnitt 2

Auch in Bezug auf die stimulierbare Zytokinantwort wurde aufgrund der nicht erklärbaren, statistisch aber signifikanten Altersunterschiede zwischen den einzelnen Gruppen und Subgruppen eine multiple Regressionsanalyse zum Ausschluss von systematischen Einflussvariablen durchgeführt. Die abhängige Variable (Studiengruppen) wurde jeweils durch die unabhängigen Variablen (stimulierbare Zytokinantwort zu allen Zeitpunkten) im Vergleich zum Alter in einem vollständigen multiplen Regressionsmodell analysiert.

5.3.3.1 Regressionsanalysen der untersuchten Hauptgruppen

Im Vergleich der Hauptgruppen ergab sich kein statistisch signifikanter partieller Regressionskoeffizient für das Alter bei Betrachtung des zeitlichen Verlaufs für TNF- α , IL-6 oder IL-10 (jeweils $p > 0,05$).

5.3.3.2 Regressionsanalysen der Subgruppen

Innerhalb des Gruppenvergleichs Kontrollgruppe (Placebo) vs. Kontrollgruppe (Flunitrazepam) war der partielle Regressionskoeffizient für das Alter signifikant für den zeitlichen Verlauf von TNF- α , IL-6 und IL-10 (jeweils $p < 0,05$). Die partiellen Regressionskoeffizienten waren nicht signifikant für die untersuchten Parameter TNF- α , IL-6 und IL-10 (jeweils $p > 0,05$).

Innerhalb der Studiengruppe I (Placebo vs. Flunitrazepam) ergaben sich keine signifikanten partiellen Regressionskoeffizienten für das Alter zu den untersuchten Parametern TNF- α , IL-6 oder IL-10 (jeweils $p > 0,05$).

Auch im Rahmen der Subgruppenanalyse Studiengruppe II (Placebo) vs. Studiengruppe II (Flunitrazepam) ergaben sich keine signifikanten partiellen Regressionskoeffizienten für das Alter zu den untersuchten Parametern TNF- α , IL-6 oder IL-10 (jeweils $p > 0,05$).

6 DISKUSSION

Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten wir in der gesamten Studienpopulation der 112 Patienten eine Prävalenz für OSAS von 42,0% nachweisen. Während die Prävalenz in der Kontrollgruppe bei 11,3% lag, zeigte sich eine signifikant erhöhte Prävalenz in beiden Studiengruppen, wobei in Studiengruppe I (Adipositas mit arterieller Hypertonie) die Prävalenz 84,9%, und in Studiengruppe II (Adipositas ohne arterielle Hypertonie) 50,0% betrug.

Die abendliche Prämedikation mit Flunitrazepam zeigte in keiner der untersuchten Gruppen einen Einfluss auf die Prävalenz von OSAS. Auch das nächtliche Atemmuster blieb durch die Prämedikation mit Flunitrazepam unbeeinflusst im Vergleich zur Gabe eines Placebos. Lediglich die Dauer der Entsättigungen war bei Patienten, die in der präoperativen Nacht Flunitrazepam erhalten hatten, sowohl in der Kontrollgruppe, als auch in der Studiengruppe I im Vergleich zu Placebo signifikant verlängert. Dieser Effekt konnte in der Studiengruppe II nicht nachgewiesen werden.

Im Rahmen der Analyse der perioperativen Immunfunktion konnte bei keinem Patienten eine signifikante spontane Zytokinfreisetzung in den ersten 24h postoperativ nachgewiesen werden. Die Untersuchung der stimulierbaren Zytokinfreisetzung offenbarte einen gemeinsamen Trend in Bezug auf die perioperative Kinetik für alle analysierten Zytokine: Es zeigte sich bis zum Zeitpunkt T3 (1h postoperativ) ein Abfall der Konzentrationen von TNF- α , IL-6 und IL-10 unter den Ausgangswert T1 (präoperativ), mit einem anschließend wieder leicht ansteigenden Verlauf zum abschließenden Zeitpunkt T4 (24h postoperativ). Die beobachtete Abnahme der Zytokinspiegel war signifikant für TNF- α und IL-10, nicht aber für IL-6, während der folgende Anstieg in keiner Gruppe das Signifikanzniveau erreichte.

Bei Patienten mit OSAS stellten wir zum Zeitpunkt T1 signifikant erhöhte Zytokinkonzentrationen im Vergleich zu Patienten ohne OSAS fest. Dieser Unterschied war im weiteren perioperativen Verlauf für TNF- α und IL-6 nicht mehr nachweisbar, wohingegen er für IL-10 bis zum Zeitpunkt T3 signifikant blieb.

6.1 UNTERSUCHUNGSABSCHNITT 1

Untersuchung der Prävalenz von obstruktiver Schlafapnoe sowie der Einfluss der Prämedikation mit Flunitrazepam auf das nächtliche Atemmuster.

6.1.1 Prävalenz der schlafbezogenen Atemstörungen

In die vorliegende Studie wurden 132 Patienten mit Risikofaktoren für das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe untersucht. Die Kriterien, nach denen die Diagnose „obstruktive Schlafapnoe“ definiert wird, sind in der Literatur uneinheitlich. Infolgedessen finden sich in verschiedenen Studien unterschiedliche Diagnosemerkmale. Dieses gilt auch bei der Abgrenzung der entsprechenden OSAS-Schweregrade. ENGLEMAN et al. diagnostizierten 1994 ein OSAS ab einem AHI $>5/h$, andere Autoren sprechen erst ab einem AHI von $20/h$ von dieser Erkrankung [LOREDO 1999]. Ebenfalls gibt es Studien, die den AHI überhaupt nicht berücksichtigen, sondern die „Tagesschläfrigkeit gemessen durch die Epworth Sleepiness Scale und nächtliche Sauerstoffsättigungen“ [JENKINSON 1999]. Selbst der Stellenwert der nächtlichen Sauerstoffsättigung variiert erheblich [LOJANDER 1996, JENKINSON 1999, HACK 2000]. Bei der vorliegenden Studie wurde ein Schlafapnoe-Syndrom bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index über fünf ($AHI > 5/h$) diagnostiziert. Dabei wurde zwischen einem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom (OSAS), einem zentralen Schlafapnoe-Syndrom (ZSAS) und Mischformen unterschieden. Waren nicht alle Signale während mindestens 50% der Messzeit qualitativ zufriedenstellend erhebbare, wurde die Messung verworfen und der Patient von der Studie ausgeschlossen ($n = 13$).

Das präoperative Schlafapnoe-Screening wurde mit SOMNOcheck[®] effort (Weinmann GmbH & Co. KG, Hamburg) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um ein Mess- und Kontrollsystem für die kostengünstige Diagnose und Therapieüberwachung bei Schlafapnoe. Die Eignung als ambulantes, nicht invasives Screeninggerät wurde in verschiedenen Studien erwiesen [BREDENBRÖKER 1998, HEIN 1998, FICKER 2001].

Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde in der Kontrollgruppe eine Prävalenz für OSAS von 11,3% festgestellt. Dieser Wert ist gegenüber den in der neueren Literatur angegebenen Daten leicht erhöht, entspricht aber im Wesentlichen den Beobachtungen in der westlichen Allgemeinbevölkerung, für die eine Prävalenz von 5,0% bis 10,0% beschrieben wird [ENRIGHT 1996, NEWMAN 1997, QUAN 1997; YOUNG 1997]. Die in dieser Untersuchung nachgewiesenen Prävalenzen von 84,9% und 50,0% bei Patienten mit Adipositas und arterieller Hypertonie bzw. mit Adipositas ohne arterielle Hypertonie

sind im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Dies entspricht weitestgehend den bisherigen Vermutungen für Risikofaktoren für das Vorliegen von OSAS [YOUNG 1997; GROTE 1999, JENKINSON 1999, PEPPARD 2000, NIETO 2000]. Sowohl die Adipositas, als auch die arterielle Hypertonie wurden als unabhängige Risikofaktoren für das Vorliegen von OSAS in mehreren Studien beschrieben [PEPPARD 2000, GROTE 1999, KRAICZI 2001]. Konkrete Angaben zur Prävalenz von OSAS in diesen Risikogruppen liegen allerdings bisher nicht vor, sondern können lediglich geschätzt werden [WEST 2006, PONTIER 2007, PUNJABI 2008]. Daher beschreibt die vorliegende Studie erstmals im Rahmen eines prospektiven Designs die Prävalenz von OSAS bei diesen Patienten.

6.1.2 Einfluss der Prämedikation auf die Prävalenz

Die Prämedikation mit dem Benzodiazepin Flunitrazepam hatte in dieser Studie keinen Einfluss auf die Prävalenz von OSAS.

Die Gabe eines Benzodiazepins ist bei Patienten mit bereits bekannten schlafbezogenen Atemstörungen gemäß der pharmakologischen Fachinformationen kontraindiziert [vgl. z.B. Arzneimittelverzeichnis für Deutschland der Bundesverbandes der pharmazeutischen Industrie: „Rote Liste“]. Insbesondere im Rahmen der anästhesiologischen Prämedikation wird in vielen aktuellen Lehrbüchern und wissenschaftlichen Publikationen von der Wahl eines Benzodiazepins abgeraten [SCHNOOR 2009, KOCHS 2001, HARTMANN 2005]. Somit wurde im Rahmen des Studiendesigns dieser Untersuchung darauf geachtet, dass kein Patient mit einer bereits diagnostizierten schlafbezogenen Atemstörung rekrutiert wurde. Es soll daher hervorgehoben werden, dass ausschließlich Patienten ohne bekanntes OSAS in diese Studie eingeschlossen wurden.

Bei Patienten ohne Risikofaktoren für OSAS, d.h. ohne Adipositas und ohne arterielle Hypertonie, wurden nach Gabe von Flunitrazepam in der präoperativen Nacht signifikant mehr Entsättigungen pro Stunde, sowie eine signifikante Verlängerung der durchschnittlichen Dauer der Entsättigungen im Vergleich zu Patienten gesehen, die ein Placebo erhielten. Auch in der Studiengruppe I, bei Patienten mit Adipositas und arterieller Hypertonie, ergab sich nach Gabe von Flunitrazepam lediglich eine signifikante Verlängerung der Dauer der Entsättigungen; dieser Effekt war in der Studiengruppe II nicht nachweisbar. Interessanterweise unterschieden sich die für das nächtliche Atemmuster relevanten Parameter AHI, Entsättigungsindex, Gesamtdauer der Entsättigungen und die minimale Sättigung in allen untersuchten Gruppen nach Gabe von Flunitrazepam nicht von denen der Placebogruppe. Es ist unklar, inwieweit die beobachteten Veränderungen bezüglich der Dauer der Entsättigungen nach Gabe von Flunitrazepam in der Kontrollgruppe und der Studiengruppe I klinische Relevanz besitzen.

Insbesondere aufgrund des ansonsten unveränderten nächtlichen Atemmusters darf aber davon ausgegangen werden, dass die Gabe von Flunitrazepam die Schwere von OSAS nicht nachteilig beeinflusst.

Ähnliche Ergebnisse wurden nach Gabe von anderen Benzodiazepinen, namentlich Nitrazepam, Temazepam und Triazolam, durch drei unabhängige Arbeitsgruppen erzielt [HÖIJER 1994, BERRY 1995, CAMACHO 1995]. Während jeweils einzelne Parameter der nächtlichen Polygraphie oder Polysomnographie durch die Gabe des Benzodiazepins bei Patienten mit OSAS verändert wurden, ergab sich in keiner dieser Untersuchungen eine signifikante Verschlechterung des nächtlichen Atemmusters durch die Gabe des Medikamentes. Auch in diesen Studien wurde die klinische Relevanz dieser Veränderungen als fragwürdig eingestuft. Es gibt daher dementsprechend bisher keine Hinweise darauf, dass die Gabe von Benzodiazepinen bei Patienten mit Risikofaktoren für OSAS, oder bei Patienten mit bereits diagnostiziertem OSAS eine Verschlechterung des nächtlichen Atemmusters hervorruft.

Aus unbekanntem Gründen sind diese Erkenntnisse bisher nicht in die Leitlinien für das anästhesiologische Management von OSAS-Patienten eingearbeitet worden [SCHNOOR 2009, GROSS 2006]. Sowohl die deutschen Übersichtsarbeiten zu diesem Thema, als auch die amerikanische Leitlinie der American Society of Anesthesiologists empfehlen grundsätzlich, keine Benzodiazepine bei OSAS-Patienten zur Prämedikation anzuwenden. Die neuesten deutschen Empfehlungen, die allerdings erst nach der Durchführung dieser Studie veröffentlicht worden sind, gehen hierbei sogar noch weiter: Sie befürworten den Verzicht von Benzodiazepinen auch bei Patienten, bei denen nur der klinische Verdacht auf ein OSAS besteht. Im Hinblick auf die im Rahmen dieser Untersuchung gewonnenen Erkenntnisse stellt sich damit die Frage, welche Patienten im Bereich der anästhesiologischen Prämedikation überhaupt ein Benzodiazepin erhalten dürfen. Da gemäß den Empfehlungen von Schnoor ein mittelschweres OSAS schon bei Vorliegen von bestimmten Prädiktoren angenommen werden muss (z.B. Adipositas und häufiges Schnarchen), dürften nur wenige Patienten für die Prämedikation mit Benzodiazepinen in Frage kommen. Als Alternativen werden alpha-2-Agonisten genannt, wie z.B. Clonidin oder Dexmedetomidin. Allerdings muss betont werden, dass diese Empfehlungen nicht durch entsprechende wissenschaftliche Daten untermauert werden können. Für Dexmedetomidin gibt es nach bisherigem Kenntnisstand keine veröffentlichte Untersuchung, welche den Einfluss einer anästhesiologischen Prämedikation mit Dexmedetomidin bei Patienten mit OSAS evaluiert hätte. Für die Substanz Clonidin liegt bisher eine einzige prospektive Studie zum Gebrauch im perioperativen Bereich vor. Diese zeigt keinen Einfluss auf das nächtliche Atemmuster im Vergleich zu Placebo [PAWLIK 2005]. Allerdings existiert – ebenso wie für Benzodiazepine – auch für Clonidin

ein Fallbericht, der die atemdepressive Wirkung von Clonidin bei einem Patienten mit OSAS diskutiert [ROBERGE 1998]. Hingegen existieren drei doppelt verblindete, Placebo-kontrollierte randomisierte Studien zur Evaluation von Benzodiazepinen bei OSAS-Patienten, die allesamt zeigen, dass das nächtliche Atemmuster durch die Prämedikation mit Nitrazepam, Temazepam und Triazolam nicht wesentlich verändert wird [HÖIJER 1994, BERRY 1995, CAMACHO 1995]. Die Diskrepanz zwischen der verfügbaren Datenlage und den ausgesprochenen Empfehlungen bleibt unklar und ist nur schwer nachzuvollziehen.

Das in der vorliegenden Untersuchung verwendete Medikament Flunitrazepam gehört in die Gruppe der lang und ausgeprägt wirksamen Benzodiazepine. Flunitrazepam wird im Rahmen der anästhesiologischen Prämedikation nicht regelhaft eingesetzt, sondern ist Patienten mit besonderen Indikationen (erhebliche Angst, starke Agitation) vorbehalten. Es darf daher vermutet werden, dass die üblicherweise in der klinischen Routine zur Anwendung kommenden, schwächeren Benzodiazepine, wie zum Beispiel Diazepam oder Midazolam, möglicherweise überhaupt keinen Effekt auf die erhobenen Parameter der Polygraphie haben. Diese Hypothese kann allerdings momentan nicht durch entsprechende Daten untermauert werden.

Bei Analyse der vorliegenden Studie erscheint interessant, dass die dargestellten Veränderungen in Bezug auf die Dauer der Enttächtigungen nicht auf Patienten der Studiengruppe I beschränkt sind, sondern auch in der Kontrollgruppe auftraten. Die Gabe von Flunitrazepam, als stark wirksames Benzodiazepin, scheint daher einen Einfluss auf bestimmte Aspekte der nächtlichen Atmung zu haben. Es gibt jedoch in der vorliegenden Studie keine Hinweise darauf, dass diese Veränderungen bei Patienten mit Risikofaktoren für OSAS zu einer klinisch relevanten Beeinträchtigung führen. Somit darf auch im Hinblick auf die Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen hinterfragt werden, ob die Gabe von Benzodiazepinen bei Patienten mit bekanntem oder vermutetem OSAS eine absolute Kontraindikation darstellen muss.

6.2 UNTERSUCHUNGSABSCHNITT 2

Untersuchung der stimulierbaren und unstimulierten perioperativen Zytokinantwort bei Patienten mit erhöhtem Risiko für das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms.

6.2.1 Zytokinplasmakonzentrationen

Im Rahmen der Analyse der perioperativen Immunfunktion konnte bei keinem Patienten eine spontane Zytokinfreisetzung nachgewiesen werden. In Bezug auf die proinflammatorischen Zytokine TNF- α und IL-6 könnte dies als Hinweis darauf gewertet werden, dass zumindest keine extensive und lang anhaltende inflammatorische Antwort im Sinne einer schweren persistierenden systemischen perioperativen Immunreaktion bei den untersuchten Patienten vorlag. Jedoch muss mit einer erheblichen Variabilität aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Zytokine gerechnet werden. Weiterhin unterliegt die spontane Zytokinfreisetzung einer erheblichen interindividuellen Variabilität, und selbst im Rahmen der schweren Sepsis wurden nur bei 54% der Patienten spontane Freisetzungen von TNF- α nachgewiesen [CASEY 1993]. Die spontane Zytokinantwort wird zudem durch die Verabreichung von Anästhetika beeinflusst [ROSSANO 1992, CROZIER 1994, LARSEN 1998]. Aus diesem Grund wird zumeist der stimulierbaren Zytokinantwort als Parameter der perioperativen Immunfunktion der Vorzug gegeben [GRUNDMANN 2000].

6.2.2 Stimulierbare Zytokinantwort

Alle untersuchten Zytokine TNF- α , IL-6 und IL-10 zeigten im Rahmen der stimulierbaren Zytokinantwort einen gemeinsamen Trend in Bezug auf die perioperative Kinetik.

Im Vergleich zur präoperativen Blutentnahme waren alle stimulierbaren Zytokinspiegel zu allen folgenden Zeitpunkten supprimiert; dieser Unterschied war signifikant für TNF- α und IL-10 bis zum Zeitpunkt T3 (1h postoperativ). Vom Zeitpunkt T3 bis zum Zeitpunkt T4 zeigte sich ein Trend zu leicht ansteigenden stimulierbaren Zytokinkonzentrationen, welcher allerdings nicht das Signifikanzniveau erreichte.

Die Immunantwort eines Individuums besteht aus einer Reihe komplexer Interaktionen verschiedener Bestandteile des differenzierten Immunsystems. Neben den zellulären Mechanismen besitzen Zytokine einen hohen Stellenwert. Durch operatives Trauma, aber auch durch eine systemische Freisetzung von Mediatoren wie TNF- α und Interleukinen

kommt es perioperativ zu einer Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten. Insbesondere Monozyten sind in der Lage, Zytokine zu produzieren und somit ihrerseits eine Immunantwort zu stimulieren.

Bezüglich ihrer Wirkung auf die Immunantwort werden Zytokine funktionell in so genannte pro- und antiinflammatorische Zytokine eingeteilt: Ein Teil der Zytokine, wie z. B. IL-1, TNF- α und IL-8, dienen vorwiegend entzündungsunterhaltende Aufgaben und werden daher als „proinflammatorische“ Zytokine bezeichnet. Nach der Aktivierung des Immunsystems folgt meist einer anfänglichen proinflammatorischen Zytokinantwort die Ausschüttung von „antiinflammatorischen“ Zytokinen, wie z. B. IL-10 und IL-1ra. Diese wirken eher hemmend auf die Immunantwort und terminieren die proinflammatorische Zytokinantwort auf bakterielle Toxine. So ist bekannt, dass das antiinflammatorische Zytokin IL-10 die Sekretion der proinflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF- α hemmen kann [GERARD 1993]. Eine strenge Zuordnung zu pro- und antiinflammatorischen Zytokinen ist allerdings nicht möglich [SHEERAN 1997].

Bereits in zahlreichen Studien haben sich Hinweise auf eine Depression der zellvermittelten Immunität in der peri- und postoperativen Phase gefunden. Hierbei wurde unter anderem eine Reduktion der Zellzahl zirkulierender Lymphozyten und natürlicher Killerzellen, eine Beeinträchtigung der Aktivität natürlicher Killerzellen, sowie die Depression von T-Zell-Proliferation und verminderter Neutrophilen-Funktion durch Operation und Anästhesie beschrieben [LENNARD 1985, FAIST 1986, POLLOCK 1991, SHIGEMITSU 1992]. Viele Autoren sehen einen Zusammenhang zwischen der perioperativen endokrinen Stressantwort und den beobachtbaren Veränderungen der Immunfunktionen [TÖNNESEN 1984, TÖNNESEN 1987, BEILIN 1992, COLACCHIO 1994, BEILIN 1996]. Aus klinischen Studien geht hervor, dass bei Patienten, die sich z.B. einer Myokardrevaskularisation durch Koronarbypasschirurgie [GRUNDMANN 2000] oder einer Bauchaortenaneurysma-Operation [ZIEGENFUSS 1999] unterzogen, die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine im Rahmen der stimulierbaren Zytokinantwort deutlich supprimiert ist. Auch in der vorliegenden Untersuchung zeigte sich ein perioperativer Abfall der untersuchten Zytokine bis zum Zeitpunkt T3 (1h postoperativ), mit einem Trend zu wiederansteigenden Zytokinspiegeln bis zum Zeitpunkt T4 (24h postoperativ).

Die stimulierbaren Zytokinspiegel der Studiengruppe I (Adipositas und arterielle Hypertonie) lagen signifikant höher als die der Kontrollgruppe für TNF- α vom Zeitpunkt T1 bis zum Zeitpunkt T3, sowie für IL-10 zum Zeitpunkt T1. Dieses Ergebnis wird

untermauert durch die Subgruppenanalyse von Patienten, bei denen ein OSAS diagnostiziert wurde: Hier lagen alle Zytokinspiegel zum Zeitpunkt T1 signifikant höher als bei Patienten ohne OSAS. In Bezug auf IL-10 blieb dieser Unterschied bis zum Zeitpunkt T3 erhalten.

OSAS führt wahrscheinlich aufgrund der intermittierenden nächtlichen Hypoxie zu einem Anstieg der pro- und gegebenenfalls auch reaktiv der antiinflammatorischen Immunantwort [RYAN 2005]. Allerdings sind auch bei Patienten mit Adipositas die Zytokinspiegel von IL-6 erhöht [ROYTBLAT 2000]. Die TNF- α Konzentrationen liegen bei Patienten mit OSAS typischerweise oberhalb des Normalbereiches [YOKOE 2003, MINOGUCHI 2004]. Auch bei einem direkten Vergleich von Patienten mit und ohne OSAS wurden erhöhte Plasmaspiegel für TNF- α und IL-6 bei OSAS-Patienten gefunden [KANBAY 2008, KATAOKA 2004, LIU 2000]. Es besteht eine positive Korrelation zwischen der OSAS-Schwere und der Erhöhung von sowohl TNF- α , als auch IL-6 [LIU 2000]. Daher wird die Messung von Zytokinen zur Beurteilung von OSAS-Patienten empfohlen, falls eine Polysomnographie nicht möglich oder verfügbar sein sollte [LI 2008]. Es besteht allerdings offenbar keine Korrelation zwischen erhöhten IL-6 und TNF- α Konzentrationen bei OSAS Patienten und der Intensität der Tagesmüdigkeit [BRAVO MDE 2007]. Weiterhin liegen nur wenige Daten zu IL-10 bei OSAS-Patienten vor. In einer vorläufigen Studie wurden verminderte IL-10 Konzentrationen bei OSAS-Patienten an einem isolierten Zeitpunkt im Vergleich zu gesunden Kontrollpatienten gefunden [ALBERTI 2003]. Dies widerspricht den Befunden unserer Studie, welche eine konstante Erhöhung auch von IL-10 bei OSAS-Patienten nachweist. Es ist allerdings bekannt, dass das antiinflammatorische Zytokin IL-10 zeitlich nach TNF- α ansteigt [LIN 1999]. Es wird postuliert, dass IL-10 maßgeblich an der Immunsuppression nach einer initial proinflammatorischen Immunreaktion beteiligt ist [FIJEN 2000]. Daher beruht die von uns beobachtete Erhöhung aller Zytokine bei OSAS-Patienten möglicherweise auf einer allgemein gesteigerten pro- und antiinflammatorischen Immunantwort im Rahmen der intermittierenden Hypoxie.

Die Wirksamkeit einer CPAP-Therapie zur Beeinflussung der erhöhten Zytokinkonzentrationen bei OSAS-Patienten wird widersprüchlich bewertet. Während erhöhte TNF- α -, IL-6- und IL-8-Konzentrationen durch eine CPAP-Therapie erfolgreich vermindert werden konnten [MINOGUCHI 2004, YOKOE 2003, OHGA 2003], konnte eine aktuelle Studie keinen Effekt einer 4-wöchigen CPAP-Therapie auf zahlreiche Marker der Inflammation, einschließlich IL-6, nachweisen [KOHLENER 2009]. Die chirurgische Intervention der Atemwege kann erhöhte TNF- α - und IL-6-Konzentrationen bei OSAS-

Patienten anscheinend erfolgreich vermindern [CONSTANTINIDIS 2008, KATAOKA 2004]. Da bisher keine kontrollierten Studien über die klinische Relevanz oder den prognostischen Wert dieser Intervention mit Bezug auf die Immunfunktion vorliegen, müssen diese Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden. Es gibt jedoch zahlreiche Hinweise darauf, dass die erhöhten Zytokinkonzentrationen bei OSAS-Patienten einen maßgeblichen Anteil an der Entwicklung von kardiovaskulären Problemen, wie z.B. der Arteriosklerose, haben könnten [RYAN 2009]. Daher erscheinen Therapieverfahren, die zu einer Senkung der Zytokinfreisetzung führen können, für den OSAS-Patienten durchaus sinnvoll.

6.3 SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass im Vergleich zu bisher publizierten Daten über Normalkollektive die Prävalenz für OSAS bei Patienten mit den Risikofaktoren Adipositas und/oder arterielle Hypertonie signifikant erhöht ist. Bei der anästhesiologischen Risikoeinschätzung von Patienten mit Vorliegen von Risikofaktoren für OSAS sollte daher vermehrt auf die mit dieser Erkrankung verbundenen anästhesiologischen Besonderheiten geachtet werden. Die Prämedikation mit einem stark wirksamen Benzodiazepin wie Flunitrazepam scheint bei diesen Patientenkollektiven allerdings auf Basis der vorliegenden Studiendaten ohne erkennbare Veränderung des nächtlichen Atemmusters möglich zu sein.

Mit Bezug auf die pro- und antiinflammatorische Immunantwort stellt diese Arbeit dar, dass es in allen untersuchten Gruppen im perioperativen Verlauf initial zu einem signifikanten Abfall der evaluierten Zytokinspiegel kommt, welcher erst wieder nach 24 Stunden einen Trend zu ansteigenden Werten zeigt. Die Prämedikation mit Flunitrazepam hatte keinen relevanten Einfluss auf die perioperative Zytokinfreisetzung in allen untersuchten Gruppen. Bei Patienten mit nachgewiesenem OSAS zeigten sich im Hinblick auf TNF- α und IL-6 signifikant höhere stimulierbare Zytokinspiegel zum präoperativen Zeitpunkt im Vergleich zu Patienten ohne OSAS, wohingegen bei IL-10 dieser Unterschied bis eine Stunde postoperativ nachweisbar war. Es darf daher vermutet werden, dass bei Patienten mit OSAS eine differenzierte Regulation der perioperativen Immunfunktion vorliegt. Die Relevanz dieses Befundes für die perioperative Morbidität und Mortalität sollte daher in weiteren Studien konkretisiert werden.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- 1 **A**lberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Floridi A, Mazzotta G, Gallai V. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J Sleep Res* 2003;12:305-11
- 2 Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991;14:486–93
- 3 Apelt S, Schmauss C, Emrich HM. Psychopharmakologie und Klinik der Benzodiazepin-Abhängigkeit. *Fortschritte der Neurologischen Psychiatrie* 1992;60:104-9
- 4 **B**arvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000;4:435-52
- 5 Bauer M, Rensing H, Ziegenfuss T. Anästhesie und perioperative Immundefunktion. *Anaesthesist* 1998;47:538-56
- 6 Beilin B, Shavit Y, Cohn S, Kedar E. Narcotic-induced suppression of natural killer cell activity in ventilated and nonventilated rats. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;64:173-6
- 7 Beilin B, Shavit Y, Hart J, Mordashov B, Cohn S, Notti I, Bessler H. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period. *Anesth Analg* 1996;82:492-7
- 8 Berry RB, Kouchi K, Bower J, Prosser G, Light RW. Triazolam in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:450-4
- 9 Boemke W, Krebs MO, Rossaint R. Die Blutgasanalyse. *Anaesthesist* 1996;45:289
- 10 Brandenburg U (1993). Epidemiologie der SBAS beim Erwachsenen. In: Peter JH, Penzel T, Cassel W, Wichert P von: *Schlaf- Atmung- Kreislauf*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona-Budapest:19-29
- 11 Bravo Mde L, Serpero LD, Barceló A, Barbé F, Agustí A, Gozal D. Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. *Sleep Breath* 2007;11:177-85
- 12 Bredenbröcker D, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH, Wichert P. SOMNOcheck®: Validierung eines neuen ambulanten Messgerätes zur Erfassung schlafbezogener Atemstörungen. *Somnologie* 1998;2:129-34
- 13 Browman CP, Sampson MG, Yolles FS, Gujavarti KS, Weiler SJ, Walsleben JA, Hahn PM, Mitler MM. Obstructive sleep apnea and body weight. *Chest* 1984;85:435-38
- 14 **C**alhoun SR, Wesson DR, Galloway GP, Smith DE. Abuse of flunitrazepam (Rohypnol) and other benzodiazepines in Austin and south Texas. *J Psychoactive Drugs* 1996;2:183-89

-
- 15 Camacho ME, Morin CM. The effect of temazepam on respiration in elderly insomniacs with mild sleep apnea. *Sleep* 1995;18:644-5
 - 16 Carskadon MA, Rechtschaffen A (2000). Monitoring and staging human sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. WB Saunders, Philadelphia:1197-1216
 - 17 Casey LC, Balk RA, Bone RC. Plasma cytokine and endotoxine levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome. *Ann Intern Med* 1993;119:771-8
 - 18 Cassatella MA, Meda L, Gasperini S, Calzetti F, Bonora S. Interleukin 10 (IL-10) upregulates IL-1 receptor antagonist production from lipopolysaccharide-stimulated human polymorphonuclear leukocytes by delaying mRNA degradation. *J Exp Med* 1994;179:1695-99
 - 19 Cavillon JM, Adib-Conquy M, Fitting C, Adrie C, Payen D. Cytokine cascade in sepsis. *Scand J Infect Dis* 2003;35:535-44
 - 20 Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine* 2004;28:87-91
 - 21 Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndrome of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir* 1972;8:1159-72
 - 22 Colacchio TA, Yeager MP, Hildebrandt LW. Perioperative immunomodulation in cancer surgery. *Am J Surg* 1994;167:174-9
 - 23 Constantinidis J, Ereliadis S, Angouridakis N, Konstantinidis I, Vital V, Angouridaki C. Cytokine changes after surgical treatment of obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;10:1275-9
 - 24 Connolly LA. Anaesthetic management of obstructive sleep apnea patients. *J Clin Anesth* 1991;3:461-9
 - 25 Crozier TA, Müller JE, Quittkat D, Sydow M, Wuttke W, Kettler D. Effect of anaesthesia on the cytokine responses to abdominal surgery. *Br J Anaesth* 1994;72:280-5
 - 26 **D**eutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin: <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II-na/063-001.html>
 - 27 De Groote D, Zangerle PF, Gevaert Y, Fassotte MF, Beguin Y, Noizat-Pirenne F, Pirenne J, Gathy R, Lopez M, Dehart I, Igot D, Baudrihaye M, Delacroix D, Franchimont P. Direct stimulation of cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-2, IFN- γ and GM-CSF) in whole blood. Comparison with isolated PBMC stimulation. *Cytokine* 1992;4:239-48
 - 28 Dickel MJ, Mosko SS. Morbidity Cut-offs for Sleep Apnea and Periodic Leg Movements in Predicting Subjective Complaints in Seniors. *Sleep* 1990;13:155-66
 - 29 Dorow P, Thalhofer S. Schlafapnoe: Pathophysiologie, Diagnostik, Therapie. *Z. ärztl. Fortbild* 1992;86:1161-66
-

-
- 30 Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci* 2005;51:340-50
- 31 **E**ckhart JE. Comparisons of oral devices for snoring. *J Calif Dent Assoc* 1998;26:611-23
- 32 Ehlenz K, Peter JH (1993). Volumenregulation und Hochdruckgenese beim OSAS. In: Peter JH, Penzel T, Cassel W, Wichert P von: *Schlaf-Atmung-Kreislauf*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona-Budapest:134-41
- 33 Engel S, Karoff M, Raschke F, Fischer J. Prevalence of sleep apnea syndrome with primary arterial hypertension in a cardiologic rehabilitation clinic. *Pneumologie* 1995;49:145-47
- 34 Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;5:572-5
- 35 Engleman HM, Martin SE, Douglas NJ. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1994;49:263-6
- 36 Enright PL, Newman AB, Wahl PW, Manolio TA, Haponik EF, Boyle PJ: Prevalence and correlates of snoring and observed apneas in 5.201 older adults. *Sleep* 1996;19:531-38
- 37 Ertel W, Kremer JP, Kenney J, Steckholzer U, Jarrar D, Trentz O, Schildberg FW. Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients. *Blood* 1995;85:1341-47
- 38 Espinoza H, Antic R, Thornton TA, McEvoy RD. The effect of aminophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:80-84
- 39 **F**aist E, Kupper TS, Baker CC, Chaudry IH, Dwyer J, Baue AE. Depression of cellular immunity after major injury. Its association with posttraumatic complications and its reversal with immunomodulation. *Arch Surg* 1986;121:1000-5
- 40 Farre M, Teran MT, Cami J. A comparison of the acute behavioral effects of flunitrazepam and triazolam in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 1996;125:1-12
- 41 Farre M, Teran MT, Roset PN, Mas M, Torrens M, Cami J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone-maintained patients. *Psychopharmacology* 1998;140:486-95
- 42 Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, Fuchs FS, Hahn EG. Evaluation of a portable recording device (SOMNOcheck) for use in patients with suspected obstructive sleep apnea. *Respiration* 2001;68:307-12
- 43 Fijen JW, Kobold AC, de Boer P, Jones CR, van der Werf TS, Tervaert JW, Zijlstra JG, Tulleken JE. Leukocyte activation and cytokine production during experimental human endotoxemia. *Eur J Intern Med* 2000;11:89-95
-

-
- 44 Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin sleep cohort study. *Sleep* 1998; 21:701-6
- 45 Fischer J, Mayer G, Peter JH, Riemann D, Sittler H. Leitlinie "S2" der DGSM. Nicht-erholsamer Schlaf. Blackwell Verlag, Berlin-Wien
- 46 Fletcher EC, Leßke J (1993). Regelmäßig intermittierende Hypoxie als eine Ursache der chronischen Erhöhung des Tagesblutdrucks. In: Peter JH, Penzel T, Cassel W, Wichert P von: Schlaf-Atmung-Kreislauf. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona-Budapest:83-94
- 47 Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;89:923-34
- 48 **G**érard C, Bruyns C, Marchant A, Abramowicz D, Vandenabeele P, Delvaux A, Fiers W, Goldman M, Velu T. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:547-50
- 49 Gross JB, Bachenberg KL, Benumof JL, Caplan RA, Connis RT, Coté CJ, Nickinovich DG, Prachand V, Ward DS, Weaver EM, Ydens L, Yu S. American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2006;104:1081-93
- 50 Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160:1875-82
- 51 Grote L, Wutkewicz K, Knaack L, Ploch T, Hedner J, Peter JH. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. *J Hypertens* 2000;13:1280-7
- 52 Grundmann U, Rensing H, Adams HA, Falk S, Wendler O, Ebinger N, Bauer M. Endotoxin desensitization of human mononuclear cells after cardiopulmonary bypass: role of humoral factors. *Anesthesiology* 2000;93:359-69
- 53 Grundmann U (2001). Einfluss endogener humoraler und zellulärer Faktoren auf die durch Bakterientoxine stimulierbare Zytokinfreisetzung bei aortokoronaren Bypassoperationen. Habilitationsschrift, Universität des Saarlandes, Homburg
- 54 Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, Cetel M, Maistros P. A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest* 1993;104:781-7
- 55 **H**ack M, Davies RJ, Mullins R, Choi SJ, Ramdassingh-Dow S, Jenkinson C, Stradling JR. Randomised prospective parallel trial of therapeutic versus subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure on simulated steering performance in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2000;55:224-31
-

-
- 56 Hart PH, Hunt EK, Bonder CS, Watson CJ, Finlay-Jones JJ. Regulation of surface and soluble TNF receptor expression on human monocytes and synovial fluid macrophages by IL-4 and IL-10. *J Immunol* 1996;157:3672-80
- 57 Hartmann B, Junger A, Klasen J. Anästhesie und Schlaf-Apnoe-Syndrom. *Anaesthesist* 2005;54:684-93
- 58 Hatipoğlu U, Rubinstein I. Inflammation and obstructive sleep apnea syndrome pathogenesis: a working hypothesis. *Respiration* 2000;70:665-71
- 59 Heidecke CD, Weighardt H, Hensler T, Bartels H, Holzmann B. Immune paralysis of T-lymphocytes with survival. *Chirurg* 2000;71:159-65
- 60 Hein H, Abdallah C, Jugert C, Kuziek G, Magnussen H. Validierung eines Screening-Gerätes zur Diagnostik und Therapiekontrolle schlafbezogener Atmungsstörungen. *Somnologie* 1998;2:189-93
- 61 Hein H, Magnussen H. Wie steht es um die medikamentöse Therapie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen? *Somnologie* 1998;2:77-88
- 62 Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J* 1990;265:621-36
- 63 Herford AS, Finn R. Single-stage CO2 laser assisted uvuloplasty for treatment of snoring and mild obstructive sleep apnoea. *J Craniomaxillofac Surg* 2000;28:213-16
- 64 Höijer U, Hedner J, Ejnell H, Grunstein R, Odelberg E, Elam M. Nitrazepam in patients with sleep apnea: a double-blind placebo-controlled study. *Eur Respir J* 1994;7:2011-15
- 65 Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-88
- 66 **J**enkinson C. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: A randomized prospective parallel trial. *Lancet* 1999;353:2100-5
- 67 Jeong DU, Dimsale J. Sleep apnea and essential hypertension: A critical review of the epidemiological evidence for co-morbidity. *Clin Exp Hypertens* 1989;1301-23
- 68 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-5
- 69 **K**anbay A, Kokturk O, Ciftci TU, Tavil Y, Bukan N. Comparison of serum adiponectin and tumor necrosis factor-alpha levels between patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2008;76:324-30
- 70 Kataoka T, Enomoto F, Kim R, Yokoi H, Fujimori M, Sakai Y, Ando I, Ichikawa G, Ikeda K. The effect of surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome on the plasma TNF-alpha levels. *Tohoku J Exp Med* 2004;204:267-72
- 71 Keup W. Flunitrazepam- führend beim Missbrauch unter den Benzodiazepin-Derivaten. *Sucht* 1992;38:3-6
-

-
- 72 Kleinschmidt S, Wanner GA, Bussmann D, Kremer JP, Ziegenfuss T, Menger MD, Bauer M. Proinflammatory cytokine gene expression in whole blood from patients undergoing coronary artery bypass surgery and its modulation by pentoxifylline. *Shock* 1998;9:12-20
- 73 Kochs E (2001). *Anästhesiologie*. Thieme Verlag Stuttgart, New York.
- 74 Kohler M, Ayers L, Pepperell JC, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, Ceag S, Siccoli MM, Davies RJ, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:67-73
- 75 Köhler U, Bredenbroker D, Fus E, Janicki J, Heitmann J, Schäfer H, Stammnitz A, Peter JH. Cardiac arrhythmias in sleep apnea. Increased cardiovascular risk caused by nocturnal arrhythmia? *Fortschr Med* 1998;116:28-31
- 76 Konermann M, Sanner B, Sturm A. Schlafbezogene Atmungsstörungen und assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen. *Med Klein* 1995;90:480-5
- 77 Kraiczi H, Peker Y, Caidahl K, Samuelsson A, Hedner J. Blood pressure, cardiac structure and severity of obstructive sleep apnea in a sleep clinic population, *J Hypertens* 2001;19:2071-8
- 78 Kremer JP, Jarrar D, Steckholzer U, Ertel W. Interleukin-1, -6 and tumor necrosis factor-alpha release is down-regulated in whole blood from septic patients. *Acta Haematol* 1996;95:268-73
- 79 Kreutz M, Ackermann U, Hauschildt S, Krause SW, Riedel D, Bessler W, Andreesen R. A comparative analysis of cytokine production and tolerance induction by bacterial lipopeptides, lipopolysaccharides and *Staphylococcus aureus* in human monocytes. *Immunology* 1997;92:396-401
- 80 Kryger MH (2000). Monitoring respiratory and cardiac function. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. WB Saunders, Philadelphia:1217-30
- 81 Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, Buchinger H, Wanner GA, Bauer M. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood. *Anesthesiology* 1998;89:1218-22
- 82 Laux G (1989). *Tranquilizer: Möglichkeiten-Grenzen-Gefahren*. Hippokrates Verlag, Stuttgart.
- 83 Lennard TW, Shenton BK, Borzotta A, Donnelly PK, White M, Gerrie LM, Proud G, Taylor RM. The influence of surgical operations on components of the human immune system. *Br J Surg* 1985;72:771-6
- 84 Lévy P, Pépin JL, Malauzat D, Emeriau JP, Léger JM. Is Sleep Apnea Syndrome in the Elderly a Specific Entity? *Sleep* 1996;19:29-38
- 85 Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A, Liu A. Are Biomarker Levels a Good Follow-Up Tool for Evaluating Obstructive Sleep Apnea Syndrome Treatments? *Respiration* 2008;3:317-23
-

-
- 86 Lin E, Lowry SF. Inflammatory cytokines in major surgery: a functional perspective. *Intensive Care Med* 1999;25:255-57
- 87 Liu H, Liu J, Xiong S. The change of interleukin-6 and tumor necrosis factor in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Tongji Med Univ* 2000;20:200–2
- 88 Lohmann FW (1997). Arterielle Hypertonie und Schlafapnoe–Bedeutung für Diagnostik und Therapie. In: Dorow, P., Kolenda, K.-D: *Schlafapnoe und chronische Herz-Kreislauf-Erkrankungen: 10. Holmer Kolloquium*, Schönberg:14-9
- 89 Lojander J, Maasilta P, Partinen M, Brander PE, Salmi T, Lehtonen H. Nasal-CPAP, surgery, and conservative management for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. A randomized study. *Chest* 1996;110:114-9
- 90 Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure vs. placebo continuous positive airway pressure on sleep quality in obstructive sleep apnea. *Chest* 1999;116:1545-9
- 91 Loube DI. Technologic advances in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1999;116:1426-33
- 92 Lowe AA (2000). Dental appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC: *Principles and practice of sleep medicine*. WB Saunders, Philadelphia:929-39
- 93 Lüllmann H, Mohr K (1999). *Pharmakologie und Toxikologie*, 14. Auflage. Georg Thieme Verlag Stuttgart
- 94 **M**ajetschak M, Borgermann J, Waydhas C, Obertacke U, Nast-Kolb D, Schade FU. Whole blood tumor necrosis factor-alpha production and its relation to systemic concentrations of interleukin 4, interleukin 10, and transforming growth factor-beta1 in multiply injured blunt trauma victims. *Crit Care Med* 2000;28:1847-53
- 95 Majetschak M, Flach R, Kreuzfelder E, Jennissen V, Heukamp T, Neudeck F, Schmit-Neuerburg KP, Obertacke U, Schade FU. The extent of traumatic damage determines a graded depression of the endotoxin responsiveness of peripheral blood mononuclear cells from patients with blunt injuries. *Crit Care Med* 1999;27:313-8
- 96 Majidian-Taleghani F (2000). *Morbidität und Mortalität von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe – eine prospektive Analyse*. Dissertationsschrift Ruhr-Universität, Bochum
- 97 Martin C, Papazian L, Perrin G, Saux P, Gouin F. Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993;103:1826-31
- 98 Martin RJ, Block AJ, Cohn AM, Conway WA, Hudgel DW, Powles ACP, Sanders MH, Smith PL. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Sleep* 1958;8:371-9
- 99 Mathru M, Esch O, Lang J. Magnetic resonance imaging of the upper airway. Effects of propofol anesthesia and nasal continuous positive airway pressure in humans. *Anesthesiology* 1996;84:273–9
-

-
- 100 Mayer J, Weichler U, Becker H, Penzel T, Peter JH, Wichert P von (1989). Sleep apnea induced changes in blood pressure and heart rate. In: Horne J (ed.): Sleep 1988. Fischer, Stuttgart:270
- 101 Mayer J (1993). Arterielle Hypertonie und SBAS. In: Peter JH, Penzel T, Cassel W, Wichert P von: Schlaf- Atmung- Kreislauf. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona-Budapest:323-38
- 102 Meier-Hellmann A. Katecholamintherapie in der Sepsis. *Anaesthesist* 2000;49:1069-76
- 103 Meyer G (1997). Epworth Sleepiness Scale (ESS). In: Kompendium Schlafmedizin. DGSM, Schulz H. Ecomed-Verlagsgesellschaft, Landsberg/Lech
- 104 Millman PR, Rosenberg CL, Kramer NR. Oral appliances in the treatment of snoring and sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 1998;31:1039-48
- 105 Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumor necrosis factor-alpha by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2004;126:1473-9
- 106 Mitov IG, Kropec A, Benzing A, Just H, Garotta G, Galanos C, Freudenberg M. Differential cytokine production in stimulated blood cultures from intensive care patients with bacterial infections. *Infection* 1997;25:206-12
- 107 **N**andi PR, Charlesworth CH, Taylor SJ, Nunn JF, Dore CJ. Effect of general anaesthesia on the pharynx. *Br J Anaesth* 1991;66:157-62
- 108 Newman AB, Enright PL, Manolio TA, Haponik EF, Wahl PW. Sleep disturbance, psychosocial correlates, and cardiovascular disease in 5201 older adults: The cardiovascular health study. *Journal of American Geriatrics Society* 1997;45:1-7
- 109 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283:1829-36
- 110 **O**hga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003;94:179-84
- 111 Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. The sleep supine position has a major effect on optimal nasal continuous positive airway pressure: relationship with rapid eye movements and non-rapid eye movements sleep, body mass index, respiratory disturbance index, and age. *Chest* 1999;116:1000-6
- 112 Ostermeier AM, Roizen MF, Hautkappe M, Klock PA, Klapfta JM. Three sudden postoperative respiratory arrests associated with epidural opioids in patients with sleep apnea. *Anesth Analg* 1997;85:452-60
- 113 **P**awlik MT, Hansen E, Waldhauser D, Selig C, Kuehnel TS. Clonidine premedication in patients with sleep apnea syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Anesth Analg* 2005;101:1374-80
-

-
- 114 Penzel T, Möller M, Becker H, Knaack L, Peter JH. Effect of sleep position and sleep stage on the collapsibility of the upper airways in patients in sleep apnea. *Sleep* 2001;24:90-5
- 115 Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84
- 116 Peter JH: Chronobiologie und Schlaf. *Internist* 1991;32:363-379
- 117 Peter JH, Amend G, Stephan S, Jung W, Ockenga A, Himmelmann H, von Wichert P. Therapie der Schlafapnoe mit abendlich eingenommenem retardierten Theophyllin (Euphyllong). *Prax Klin Pneumol* 1987;41:433-7
- 118 Peter JH, Becker H, Blanke J, Clarenbach P, Mayer G, Raschke F, Rühle KH, Rüter E, Schläfke M, Schönbrunn E, Sieb JP, Stumpner J, Weis R. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Langzeitbetreuung von Patienten mit Schlafapnoe. *Med Klin* 1992;86:46-50
- 119 Peter JH, Faust M. Sleep-related respiratory disorders: from syndromes to risk factors. *Pneumologie* 2001;45:200-4
- 120 Peter JH, Podszus T, Becker H, Wichert P von. Erkrankungen der Lunge. Schlafbezogene Atmungsstörungen- Schlafapnoe. *Deutsches Ärzteblatt* 1989,28/29:1-7
- 121 Peters AJ, Perings C, Schwalen A, Steiner S, Hennersdorf M, Strauer BE, Leschke M. Prognostically relevant parameters in patients with coronary heart disease, arterial hypertension and sleep apnea disorders. *Pneumologie* 1997;6:580-5
- 122 Pirsig W, Verse T. Long-term results in the treatment of obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:570-7
- 123 Podszus T, Greenberg H, Scharf SM (1994). Influence of Sleep State and Sleep-Disordered Breathing on Cardiovascular Function. In: Saunders NA, Sullivan CE: *Sleep and Breathing*. Marcel Dekker Inc, New York-Basel-Hong Kong:257-310
- 124 Pontier S, Matiuzzo M, Mouchague JM, Garrigue E, Roussel H, Didier A. General practice management of obstructive sleep apnea in the Midi-Pyrénées. *Rev Mal Respir* 2007;24:289-97
- 125 Pollock RE, Lotzová E, Stanford SD. Mechanism of surgical stress impairment of human perioperative natural killer cell cytotoxicity. *Arch Surg* 1991;126:338-42
- 126 Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-43
- 127 **Q**uan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Robbins J, Samet JM, Wahl PW. The sleep heart health study: Design, rationale, and methods. *Sleep* 1997;20:1077-1085
- 128 **R**aschke F (1993). Schlaf und Atmung. In: Peter JH, Penzel T, Cassel W, Wichert P von: *Schlaf- Atmung- Kreislauf*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona-Budapest:59-69
-

-
- 129 Rechtschaffen A, Kales A (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. US Government Printing Office, Washington D.C.
- 130 Richards JG, Möhler H. Benzodiazepine receptors. *Neuropharmacology* 1984;23:233-42
- 131 Roberge RJ, Kimball ET, Rossi J, Warren J. Clonidine and sleep apnea syndrome interaction: antagonism with yohimbine. *J Emerg Med* 1998;16:727-30
- 132 Robinson RW, Zwillich CW, Bixler EO, Cadieux RJ, Kales A, White DP. Effects of oral narcotics on sleep-disordered breathing in healthy adults. *Chest* 1987;91:197–203
- 133 Rote Liste 2008: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte). Rote Liste Service GmbH, Frankfurt am Main
- 134 Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, Kvasz M, Connelly JE, Shea SA, Allen IE. Systematic review and metaanalysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep* 2000;23:519-32
- 135 Rossano F, Tufano R, Cipollaro de L'Ero G, Servillo G, Baroni A, Tufano MA. Anaesthetic agents induce human mononuclear leucocytes to release cytokines. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992;14:439-50
- 136 Rössner S, Lagerstrand L, Persson HE, Sachs C. The sleep apnea syndrome in obesity: risk of sudden death. *J Intern Med* 1991;230:135–41
- 137 Roytblat L, Rachinsky M, Fisher A, Greemberg L, Shapira Y, Douvdevani A, Gelman S. Raised interleukin-6 levels in obese patients. *Obes Res* 2000;8:673-5
- 138 Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005;112:2660–7
- 139 Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:824-30
- 140 Ryan S. Inflammatory cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2009;7:76-81
- 141 **S**ablutzki A, Friedrich I, Mühling J, Dehne MG, Spillner J, Silber RE, Czeslik E. The systemic inflammatory response syndrome following cardiac surgery: different expression of proinflammatory cytokines and procalcitonin in patients with and without multiorgan dysfunctions. *Perfusion* 2002;17:103-9
- 142 Sampol G, Munoz X, Sagalés MT, Marti S, Roca A, Dolors de la Calzada M, Lloberes P, Morell F. Long-term efficacy of dietary weight loss in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998;12:1156-9
- 143 Schäfer H, Berner S, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Lüderitz B. Cardiovascular morbidity in patients with obstructive sleep apnea in relation to the severity of respiration disorder. *Dtsch Med Wschr* 1998;123:1127-33
-

-
- 144 Schäfer H, Koehler U, Ploch T, Peter JH. Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with obstructive sleep apnea and coronary heart disease. *Chest* 1997;111:387-93
- 145 Schnoor J, Ilgner J, Hein M, Westhofen M, Rossaint R. Perioperative management of patients with obstructive sleep apnoea. *Anaesthetist* 2009;58:89-98
- 146 Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:19–25
- 147 Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002;105:2462–4
- 148 Shigemitsu Y, Saito T, Kinoshita T, Kobayashi M. Influence of surgical stress on bactericidal activity of neutrophils and complications of infection in patients with esophageal cancer. *J Surg Oncol* 1992;50:90-7
- 149 Sheeran P, Hall GM. Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 1997;78:201-19
- 150 Smith I, Lasserson T, Wright J (2002). Drug treatments for obstructive sleep apnoea (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Oxford
- 151 Sorichter S (2001). Allgemeintherapeutische Maßnahmen beim obstruktiven Schlafapnoe- Syndrom. In: Barthlen GM, Virchow JC, Matthys H: *Handbuch Schlafmedizin*. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München:268-76
- 152 Steinberg R, Weeß HG, Landwehr R (2000) *Schlafmedizin – Grundlagen und Praxis*. UNI-MED Science, Bremen
- 153 Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;18:862-865
- 154 Sullivan CE, Issa FG, Ellis E, Bruderer J, McCauley V, Bye PI, Grunstein R, Costas L (1987). Treatment of cardiorespiratory disturbances during sleep. In: Hahn HP von: *Interdisciplinary topics in gerontology*. Karger Verlag, Freiburg:22-47
- 155 **T**afil-Klawe M, Klawe J, Moog R, Schneider H, Grote L, Janicki J, Raschke F, Penzel T, Peter JH, Hildebrandt G (1993). Arterielle Baro- und Chemorezeptorenreflexe bei Schlafapnoepatienten In: Peter JH, Penzel T, Cassel W, Wichert P von: *Schlaf-Atmung-Kreislauf*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York-London-Paris-Tokyo-Hong Kong-Barcelona-Budapest:143-63
- 156 Tam CS, Wong M, Tam K, Aouad L, Waters KA. The effect of acute intermittent hypercapnic hypoxia treatment on IL-6, TNF-alpha, and CRP levels in piglets. *Sleep* 2007;30:723-27
- 157 Tønnesen E, Hüttel MS, Christensen NJ, Schmitz O. Natural killer cell activity in patients undergoing upper abdominal surgery: relationship to the endocrine stress response. *Acta Anaesthesiol Scand* 1984;28:654-60
-

-
- 158 Tønnesen E, Brinkløv MM, Christensen NJ, Olesen AS, Madsen T. Natural killer cell activity and lymphocyte function during and after coronary artery bypass grafting in relation to the endocrine stress response. *Anesthesiology* 1987;67:526-33
- 159 Tracey KJ, Cerami A. Tumor necrosis factor: An updated review of its biology. *Crit Care Med* 1993;21:415-22
- 160 **V**gontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1151-58
- 161 Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP. Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;9:4409-13
- 162 Vincent JL. Haemodynamic support in septic shock. *Intensive Care Med* 2001;27:80-92
- 163 **W**est SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945-50
- 164 Weyerer S, Dilling H. Prevalence and treatment of insomnia in the community: Results from the upper bavarian field study. *Sleep* 1991;14:392-98
- 165 Wilson BMG, Severn A, Rapson NT, Chana J, Hopkins P. A convenient human whole blood culture system for studying the regulation of tumor necrosis factor release by bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol Methods* 1991;139:233-40
- 166 Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension* 2003;42:1067-74
- 167 World Health Organization. Obesity: preventing and managing a global epidemic: report of the WHO consultation on obesity. www.who.int
- 168 Wülker G, Mayer J, Schnell H, Bolm-Audorff U, Fuchs E, Meinzer K, Peter JH, Wichert P von. Therapeutische Beeinflussung nächtlicher hypoxischer Attacken beim Schlafapnoe-Syndrom durch Theophyllin-Äthylendiamin. *Prax Klin Pneumol* 2001;38:220-4
- 169 **Y**okoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003;107:1129-34
- 170 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* 1993;328:1230-35
- 171 Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997;20:705-6
-

- 172 **Z**iegenfuss T, Wanner GA, Grass C, Bauer I, Schuder G, Kleinschmidt S, Menger MD, Bauer M. Mixed agonistic-antagonistic cytokine response in whole blood from patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. *Intensive Care Med* 1999;25:279-87

8 ANHANG

Patienteninformation

Untersuchung des perioperativen Atemmusters und Besonderheiten des Atemwegsmanagements bei Risikopatienten für obstruktive Schlafapnoe

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wissenschaftliche Untersuchungen sind Grundlage jedes medizinischen Fortschritts und für die Weiterentwicklung und Verbesserung der Patientenversorgung unverzichtbar. Bei Ihnen ist ein operativer Eingriff in Allgemeinanästhesie geplant. Dabei ist es üblich, dass Ihnen der Narkosearzt am Abend vor der Operation ein Beruhigungsmittel (Benzodiazepin) verordnet. Dieses Medikament soll Ihnen die Angst vor der bevorstehenden Operation nehmen und Ihnen dabei helfen, dass Sie die Nacht vor der Operation ohne Stress und mit ruhigem Schlaf verbringen. Die Verordnung eines Beruhigungsmedikamentes vor Operationen ist eine bewährte Vorgehensweise und wird in allen Kliniken routinemäßig durchgeführt.

Gegenstand unserer wissenschaftlichen Arbeit ist eine Erkrankung, die als „obstruktive Schlafapnoe“ bezeichnet wird. Neuere Studien haben gezeigt, dass diese Erkrankung wesentlich häufiger auftritt, als man bislang angenommen hat. Es kommt dabei im Laufe der Nacht wiederholt zu Atemaussetzern, die zu einem Absinken der Sauerstoffsättigung im Blut führen. Da diese Atemaussetzer ausschließlich während des Schlafes auftreten, werden Sie vom Patienten nicht bemerkt.

Das verordnete Beruhigungsmedikament könnte das Atemmuster während der Nacht negativ beeinflussen, d. h., es könnte vorübergehend zu einem vermehrten Auftreten von Atemaussetzern während des Schlafes kommen und in der Folge davon zu einem Absinken des Sauerstoffgehalts des Blutes.

Ziel unserer Studie ist es zu klären, wie häufig Schlafapnoe vorkommt und wie das Atemmuster während der Nacht durch Benzodiazepine beeinflusst wird. Die verwendeten Medikamente sind seit vielen Jahren weltweit zugelassen und werden täglich verordnet. Im Rahmen der Untersuchung werden drei Gruppen gebildet. Sie werden bei Teilnahme an der Studie zufällig einer Gruppe zugeteilt. Zwei Gruppen erhalten ein Beruhigungsmedikament in Form einer Tablette, eine Gruppe erhält eine Tablette ohne Wirkstoff. Da diese letztgenannten Placebo-Tabletten keinen Wirkstoff enthalten, haben sie auch keinen positiven Einfluss auf die Angst und die Schlafqualität während der Nacht.

In der Nacht vor der Operation wird bei den teilnehmenden Patienten eine Schlafuntersuchung (Polysomnographie) durchgeführt. Dies ist eine schmerzlose Untersuchung, bei der mit einem kleinen Gerät über die gesamte Nacht der Atemfluss, die Bewegungen von Brustkorb und Bauch, die Sauerstoffsättigung des Blutes und die Herzfrequenz gemessen werden. Falls sich dabei ein auffälliger Befund ergibt, wird diese Messung vor der Entlassung aus dem Krankenhaus wiederholt.

Außerdem wird zu vier Zeitpunkten eine Blutentnahme durchgeführt. Dabei werden im Rahmen der Routineblutentnahmen je ca. 15ml Blut zu Studienzwecken entnommen. Das Blut wird auf Laborparameter untersucht, die Aufschluss über die Reaktionsfähigkeit des Immunsystems bei operativen Eingriffen und die Wundheilung geben.

Die im Rahmen der geplanten Untersuchung erhobenen Daten werden in anonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind gewährleistet. Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden bzw. speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in Ihre Krankenakte gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern Ihnen jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

Falls Sie mit der Untersuchung nicht einverstanden sind oder Sie Ihr Einverständnis widerrufen möchten, entstehen Ihnen hierdurch selbstverständlich keine Nachteile. Falls Sie mit der Untersuchung einverstanden sind, bitten wir Sie, Ihre Einwilligung auf der unten stehenden Einverständniserklärung mit Ihrer Unterschrift zu bestätigen.

Mit bestem Dank für Ihre Unterstützung und Ihr Verständnis

Dr. med. U. Johann
Assistenzarzt der Klinik

Prof. Dr. med. R. Larsen
Direktor der Klinik

Einverständniserklärung zur wissenschaftlichen Untersuchung

Untersuchung des perioperativen Atemmusters und Besonderheiten des Atemwegsmanagements bei Risikopatienten für obstruktive Schlafapnoe

Ich, _____ (Nachname), _____ (Vorname), geboren am _____._____._____ bin über Inhalt, Zielsetzung, sowie über eventuelle Vor- und Nachteile der wissenschaftlichen Studie „Untersuchung des perioperativen Atemmusters und Besonderheiten des Atemwegsmanagements bei Risikopatienten für obstruktive Schlafapnoe“ am _____._____.200__ um _____._____ Uhr von Herrn/Frau _____ ausführlich aufgeklärt worden. Außerdem habe ich die schriftliche Information verstanden und alle mich interessierenden Fragen über Vor- und Nachteile sowie spezielle Risiken wurden erschöpfend beantwortet. Ich bin mit den erläuterten Maßnahmen, dem Einsatz der Medikamente und meiner Teilnahme an der Untersuchung einverstanden. Mir ist bekannt, dass ich meine Einwilligung zur Teilnahme an der wissenschaftlichen Untersuchung jederzeit und ohne Angabe von Gründen widerrufen kann, ohne dass mir daraus irgendwelche Nachteile entstehen.

Homburg, den _____._____.200__

(Unterschrift des Patienten)

(Unterschrift des behandelnden Arztes)

Die im Rahmen der geplanten Untersuchung erhobenen Daten werden in anonymisierter Form, also ohne Namensnennung, gesammelt und ausgewertet. Die Bestimmungen der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes sind gewährleistet. Wir weisen jedoch darauf hin, dass zu Kontrollzwecken den Überwachungsbehörden bzw. speziell autorisierten Personen eine Einsichtnahme in Ihre Krankenakte gestattet wird. Mit Ihrem Einverständnis zur Teilnahme an der Studie stimmen Sie auch dieser Offenlegung zu. Wir versichern Ihnen jedoch, dass Ihre personenbezogenen Daten absolut vertraulich behandelt werden und nicht an die Öffentlichkeit gelangen.

Bogen zur Erfassung von perioperativen Komplikationen des Atemwegsmanagements, kardiovaskulären und pulmonalen Ereignissen

I. Angaben zum Patienten

Aufkleber

Mallampati: I II III IV
 Patil: >6,5 cm 6 – 6,5 cm <6 cm

Wilson-Klassifizierung der schwierigen Intubation:

Risikofaktor		Schweregrad
Körpergewicht	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	<90 kg 90 – 110 kg >110 kg
HWS- Beweglichkeit	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	>90 ° ca. 90° ± 10° <90 °
Kiefer-Beweglichkeit	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	Mundöffnung >5 cm, Slux >0 Mundöffnung <5 cm, Slux 0 Mundöffnung <5 cm, Slux <0
Fliehendes Kinn	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	keins mäßig stark
Vorstehende Zähne	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2	keine mäßig stark
Slux= Subluxation oder maximale Protrusion der unteren vor die oberen Schneidezähne		

Zahnstatus:

- Saniert
- Prothese (Voll / Teil oben / Teil unten)
- Behandlungsbedürftig

Raucher:

- nein
- ja (___ py)

II. Narkoseeinleitung

Maskenbeatmung:

- Zufriedenstellende Maskenbeatmung
- Beatmung nur mit Guedel-Tubus möglich
- Auch mit Guedel-Tubus insuffiziente Beatmung
- Ileuseinleitung – keine Maskenbeatmung

Intubation:

Spatel	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
Cormack	<input type="checkbox"/> I	<input type="checkbox"/> II
	<input type="checkbox"/> III	<input type="checkbox"/> IV
<input type="checkbox"/>	BURP erforderlich	
<input type="checkbox"/>	Bougie erforderlich	
<input type="checkbox"/>	Ösophageale Fehlintubation	
<input type="checkbox"/>	≥3 frustrane Intubationsversuche	
<input type="checkbox"/>	Laryngoskopspatel blutig	
<input type="checkbox"/>	Zahnschaden	
<input type="checkbox"/>	Intubation durch zweiten Anästhesisten	
<input type="checkbox"/>	Verwendung anderer Atemweghilfsmittel (z.B.: LMA®)	
<input type="checkbox"/>	Mundöffnung <5 cm, Slux <0	
<input type="checkbox"/>	Sekundär fiberoptische Intubation	

Pulmonale Ereignisse:

- Brochospasmus

Kardiovaskuläre Ereignisse:

- Bradykardie (HF ≤50/min)
- Tachykardie (HF ≥120/min)
- Extrasystolie
 - SVES
 - VES
 - Bigeminus
 - Couplets
 - Triplets
 - Salven
- Arrhythmie
 - Absoluta
 - VT
- Art. Hypertonie (RR_{syst} ≥180 mmHg)
- Art. Hypotonie (RR_{syst} ≤80 mmHg)

Propofol- Gesamtmenge bis zur Intubation: _____ mg

III. Narkoseaufrechterhaltung

Pulmonale Ereignisse:

-
- Brochospasmus

Kardiovaskuläre Ereignisse:

-
- Bradykardie (HF
- \leq
- 50/min)
-
-
- Tachykardie (HF
- \geq
- 120/min)
-
-
- Extrasystolie
-
-
- SVES
-
- VES
-
-
- Bigeminus
-
- Couplets
-
-
- Triplets
-
- Salven
-
-
- Arrhythmie
-
-
- Absoluta
-
- VT
-
-
- Art. Hypertonie (RR
- _{syst}
- \geq
- 180 mmHg)
-
-
- Art. Hypotonie (RR
- _{syst}
- \leq
- 80 mmHg)

Blutverlust: _____ ml

IV. Ausleitung

Pulmonale Ereignisse:

-
- Brochospasmus

Kardiovaskuläre Ereignisse:

-
- Bradykardie (HF
- \leq
- 50/min)
-
-
- Tachykardie (HF
- \geq
- 120/min)
-
-
- Extrasystolie
-
-
- SVES
-
- VES
-
-
- Bigeminus
-
- Couplets
-
-
- Triplets
-
- Salven
-
-
- Arrhythmie
-
-
- Absoluta
-
- VT
-
-
- Art. Hypertonie (RR
- _{syst}
- \geq
- 180 mmHg)
-
-
- Art. Hypotonie (RR
- _{syst}
- \leq
- 80 mmHg)

Zeit OP-Ende bis Extubation: ____ min

<input type="checkbox"/>	Nach Extubation suffiziente Spontanatmung
<input type="checkbox"/>	2 min nach Extubation SaO ₂ \geq 90% unter O ₂ Gabe
<input type="checkbox"/>	Esmarch- Handgriff
<input type="checkbox"/>	Guedel- /Wendl- Tubus
<input type="checkbox"/>	Reintubation erforderlich
<input type="checkbox"/>	Opiod- Antagonisierung erforderlich
<input type="checkbox"/>	Relexans- Antagonisierung erforderlich

V. Aufwachraum (Minute 0 bis Minute 30)SaO₂ unter Raumluft bei Eintreffen im AWR: ____ %

<input type="checkbox"/>	Suffiziente Spontanatmung
<input type="checkbox"/>	Apnoen (Sistieren der Atmung >10 sec mit Abfall der SaO ₂ >4% vom Ausgangswert)
<input type="checkbox"/>	SaO ₂ ≥90% unter O ₂ - Gabe
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 2l/min <input type="checkbox"/> 4l/min <input type="checkbox"/> >4l/min
<input type="checkbox"/>	Esmarch- Handgriff
<input type="checkbox"/>	Guedel- /Wendl- Tubus
<input type="checkbox"/>	Reintubation erforderlich
<input type="checkbox"/>	Opiod- Antagonisierung erforderlich
<input type="checkbox"/>	Relaxans- Antagonisierung erforderlich

Pulmonale Ereignisse:

- Brochospasmus

Kardiovaskuläre Ereignisse:

- Bradykardie (HF ≤50/min)
- Tachykardie (HF ≥120/min)
- Extrasystolie
- SVES VES
- Bigeminus Couplets
- Triplets Salven
- Arrhythmie
- Absoluta VT
- Art. Hypertonie (RR_{syst} ≥180 mmHg)
- Art. Hypotonie (RR_{syst} ≤80 mmHg)

Zeit bis zur Verlegung aus dem AWR: ____ min

SaO₂ unter Raumluft bei Verlegung: ____ %

Gesamtmenge Piritramid bis zur Verlegung (OP und AWR): ____ mg

9 PUBLIKATIONEN

Hörsch S, Johann U, Raddatz A, Wolf B, Rensing H, Mathes AM. Perioperative Immunantwort von Patienten mit Risikofaktoren für das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. Abstract-CD; Deutscher Anästhesiekongress 2009

Johann U, Schreiber J, Steib M, **Hörsch S**, Mathes AM, Rensing H. Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms und Veränderungen des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in der postoperativen Phase nach Laparatomie. Abstract-CD; Deutscher Anästhesiekongress 2007

Johann U, **Hörsch S**, Klein I, Rensing H. Prävalenz von obstruktiver Schlafapnoe (OSAS) und der Einfluss der Prämedikation mit Flunitrazepam auf das nächtliche Atemmuster. Abstract-CD; Deutscher Anästhesiekongress 2005

Johann U, **Hörsch S**, Klein I, Raddatz A, Bauer I, Rensing H. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and the influence of a premedication with flunitrazepam on the respiration during the night. European Journal of Anesthesiology 2005; 22:70 (A-261)

10 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt **Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Larsen** für die Möglichkeit in seiner Klinik zu promovieren, sowie seine fortwährende Förderung meiner Arbeit.

Für die hervorragende Betreuung, die großartige Unterstützung und für die Überlassung des Themas möchte ich mich bei **Herrn Prof. Dr. med. Hauke Rensing** und **Herrn Dr. med. Alexander Mathes**, für die Idee der Studie sowie die Hilfestellung bei der Auswertung der Somnographiedaten bei **Herrn Dr. med. Ulrich Johann** bedanken.

Nicht genug bedanken kann ich mich bei allen Mitarbeitern und Doktoranden des Forschungslabors der Klinik für Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, insbesondere bei **Frau Beate Wolf**, **Herrn Dr. med. Alexander Raddatz** und **Herrn Dr. med. Johannes Winning** - zum einen für Ratschläge und Hilfe jeglicher Art und zum anderen für die tolle Zeit im Labor.

Meiner Freundin und Kollegin **Frau Dr. med. Kristina Völkerling** danke ich für die Motivation vor allem in den schwierigen Phasen dieser Arbeit.

Außerdem danke ich **Herrn Dr. med. Lothar Dehrendorf** - für seine Ermutigungen, seine Geduld und seine Liebe.

11 LEBENS LAUF

Persönliche Daten

Name	Sabrina Isabelle Hörsch
Adresse	Heinrich-Spoerl-Str. 9, 66424 Homburg
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	katholisch
Geburtsdaten	23. April 1980 in Böblingen

Schulische Ausbildung

08/1986 – 07/1990	Grund- und Hauptschule Althengstett
08/1990 – 07/1999	Hermann-Hesse-Gymnasium Calw mit dem Abschluss der Allgemeinen Hochschulreife

Studium

10/1999 – 11/2006	Studium der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
03/2002	Physikum
03/2003	1. Staatsexamen
08/2005	2. Staatsexamen
11/2006	3. Staatsexamen

Beruflicher Werdegang

Seit 01/2007	Assistenzärztin der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätsklinik des Saarlandes, Homburg (Direktor: Prof. Dr. med. R. Larsen)
08/2009	Zusatzweiterbildung Notfallmedizin