elektronisches dokument
ULB Sachsen-Anhalt

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Augenheilkunde
an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg
Direktor: Prof. Dr. med. habil. G. I. W. Duncker

Der Einfluss des obstruktiven Schlafapnoesyndroms auf das Gesichtsfeld unter Berücksichtigung morphologischer und physiologischer Aspekte

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Andreas Steindel
geboren am 07.11.1967 in Lutherstadt Eisleben

Betreuer: Prof. Dr. med. habil. H. G. Struck

Gutachter: Prof. Dr. med. habil. H. G. Struck
Prof. Dr. med. habil. G. K. Krieglstein

01.04.2008
26.09.2008

urn:nbn:de:gbv:3-000014340
[http://nbn-resolving.de/urn/resolver.pl?urn=nbn%3Ade%3Agbv%3A3-000014340]

Meiner Familie

Kurzreferat

Zielsetzung: Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Untersuchung möglicher Auswirkungen des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) auf die Durchblutungssituation des menschlichen Auges im Hinblick auf die hypoxische Schädigung des Nervus opticus und des retinalen Nervengewebes. Dieses stellt aufgrund seiner ausgeprägten Empfindlichkeit bei Sauerstoffmangel einen guten Indikator für in der Regel irreversible Schädigungen dar.

Methodik: Untersucht wurden im Rahmen einer prospektiven Studie 32 Patienten mit mittel- bis hochgradigem OSAS in Gegenüberstellung mit einer Kontrollgruppe aus 32 Probanden der Normalbevölkerung ohne Hinweis auf diese Erkrankung. Die ophthalmologische Dokumentation erfolgte nach organischer und funktioneller Prüfung der Augen in erster Linie durch hochsensitive Schwellenperimetrie des zentralen 30°-Gebrauchsgesichtsfeldes zur Feststellung funktioneller Defizite des sensorischen Nervengewebes. Die Probanden mit OSAS sind zusätzlich internistisch im Schlaflabor durchuntersucht worden. Die statistische Auswertung zur Ermittlung signifikanter Veränderungen ($p<0,05$) erfolgte mittels t-Test nach Student.

Ergebnisse: Es zeigt sich bei ausgeprägter nächtlicher Sauerstoffentsättigung der OSAS-Patienten ein statistisch höchst signifikanter Unterschied in der gemessenen sensorischen Empfindlichkeit des Gesichtsfeldes zwischen beiden Gruppen. Die Prävalenz von Papillenschäden ist in der OSAS-Gruppe gegenüber Gesunden deutlich erhöht.

Die Mechanismen der Regulation der Gefäßstrecken und biochemische Reaktionen bei Sauerstoffentsättigung wurden dargestellt, Überlegungen zur Ätiopathogenese für den eventuellen Nervenzelltod entwickelt.

Schlussfolgerung: Die gewonnenen Daten bekräftigen die Notwendigkeit einer genauen Anamneseerhebung insbesondere bei unklaren Gesichtsfeldbefunden und somit die Einbeziehung obstruktiver Schlafstörungen in das Spektrum der Ursachen für Nervenschädigungen am Auge. Groß angelegte multizentrische Studien sind zur weiteren Konsolidierung der Ergebnisse zu fordern.

Bibliografische Angaben

Steindel, Andreas: Der Einfluss des obstruktiven Schlafapnoesyndroms auf das Gesichtsfeld unter Berücksichtigung morphologischer und physiologischer Aspekte.

Halle, Univ., Med. Fak., Diss., 72 Seiten, 2008

Inhalt

Seite

Verzeichnis der Abkürzungen

1 Einleitung ... 1
1.1 Vorbetrachtung ... 1
1.2 Schlafphysiologie im Erwachsenenalter ... 3
1.3 Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ... 5
1.3.1 Definition ... 5
1.3.2 Pathophysiologie ... 6
1.4 Netzhaut und Sehnerv ... 8
1.4.1 Anatomie und Physiologie ... 8
1.4.2 Pathophysiologie bei Hypoxie ... 12

2 Datenerfassung und Methoden ... 15
2.1 Probanden- und Kontrollgruppe ... 15
2.2 Geräte, Methoden und Untersuchungsablauf ... 16
2.3 Einbezogene Parameter ... 17
2.3.1 Gesichtsfeld ... 17
2.3.2 Allgemeine statistische Befunderhebung ... 20
2.3.3 Interne Parameter der OSAS-Gruppe ... 20
2.4 Auswertungsverfahren ... 22

3 Ergebnisse ... 23
3.1 Ergebnisse der statischen Gesichtsfeldanalyse (Statpac I) ... 23
3.1.1 Mean Deviation (MD) ... 23
3.1.2 Corrected Pattern Standard Deviation (CPSD) ... 30
3.1.3 Häufigkeit von lokalen Gesichtsfeldausfällen ... 33
3.2 Ergebnisse der kinetischen Perimetrie nach Goldmann ... 35
3.3 Ergebnisse beider Gruppen im Vergleich ... 36
3.3.1 Augeninnendruck ... 36
3.3.2 Blutdruckwerte ... 38
3.3.3 Papillenbefunde ... 40

3.4 Weitere Ergebnisse der OSAS-Population ... 42
3.5 Korrelationsprüfungen (OSAS-Gruppe) ... 46
3.5.1 Mean Deviation / Augeninnendruck ... 46
3.5.2 Mean Deviation / weitere Parameter ... 46

4 Diskussion ... 48
4.1 Fehlermöglichkeiten ... 48
4.2 Diskussion eigener Ergebnisse ... 49
4.2.1 Mean Deviation (MD) / lokale Gesichtsfelddefekte ... 50
4.2.2 Corrected Pattern Standard Deviation (CPSD) ... 52
4.2.3 Blutdruckwerte / Korrelation mit OSAS-Schweregrad ... 52
4.3 Diskussion im Zusammenhang ... 53

5 Zusammenfassung ... 58

Literaturverzeichnis ... 60
Verzeichnis der Abbildungen ... 68
Verzeichnis der Tabellen ... 69
Thesen ... 71

Anhang Anlagen
A.1 Tabellarischer Lebenslauf
A.2 Selbständigkeitserklärung
A.3 Danksagung

Verzeichnis der Abkürzungen

A.	Arteria
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index (Anzahl Apnoen/Hypopnoen je Stunde Schlaf)
CBFV	cerebral blood flow velocity (zerebrale Blutfluss-Geschwindigkeit)
CPAP	continuous positive airway pressure
CPSD	corrected pattern standard deviation (korrigierter Inhomogenitätsindex)
dB	Dezibel (Einheit für Lichtunterschiedsempfindlichkeit E)
EDV	enddiastolic velocity (enddiastolische Flussgeschwindigkeit)
ESS	Epworth sleepiness scale (Schläfrigkeitsskala)
HFA	Humphrey Field Analyzer
HMPAO	99mTc-(d,l)-hexamethyl-propylenaminoxim
isnt	inferior-superior-nasal-temporal (Regel zur Papillenbeurteilung)
MD	mean deviation (mittlere Abweichung von Altersnorm)
mm Hg	Millimeter Quecksilbersäule (Einheit für Druck)
NDG	Normaldruck-Glaukom
NREM	non rapid eye movement - Schlafphase
OSA	obstruktive Schlafapnoe
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
$paCO_2$	Kohlendioxid-Partialdruck
paO_2	Sauerstoff-Partialdruck
PSD	pattern standard deviation (Inhomogenitätsindex)
PSV	peak systolic velocity (systolischer Spitzenfluß)
RDI	respiratory disturbance index (= AHI, siehe oben)
REM	rapid eye movement - Schlafphase
ROI	regions of interest
SBAS	schlafbezogene Atmungsstörungen
SD	standard deviation
SF	short term fluctuation (Kurzzeitfluktuation)
VEGF	vascular endothelial growth factor
ZSAS	zentrales Schlafapnoesyndrom
ZNS	Zentralnervensystem

1 Einleitung

1.1 Vorbetrachtung

Der Schlaf als Teil des zirkadianen Aktivitäts- und Ruherhythmus wird durch interagierende Prozesse im menschlichen Körper geregelt. Die Kenntnisse über Störungen in diesen Abläufen sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch gering und werden in zunehmendem Maße im Rahmen polysomnografischer Untersuchungen in Schlaflaboratorien erweitert. In den westlichen Industrienationen klagen ca. 20-30% der Bevölkerung über Schlafstörungen unterschiedlicher Genese und Qualität. Die Hälfte davon ist aufgrund des Schweregrades behandlungsbedürftig [95].
Eine 1990 von der American Sleep Disorders Association vorgelegte Einteilung unterscheidet dabei:

- Dyssomnien (primäre Störungen des Schlafes)
    - intrinsisch
    - extrinsisch
    - Störungen des zirkadianen Rhythmus
- Parasomnien (Störungen während des Schlafes)
- Schlafstörungen bei internistischen, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen
- klinisch-wissenschaftlich noch nicht eindeutig definierte, sogenannte vorgeschlagene Schlafstörungen

Zu den häufigsten intrinsischen Dyssomnien, welche außerdem mit einer erheblichen funktionellen Beeinträchtigung einhergehen, gehören die schlafbezogenen Atmungsstörungen in folgender Unterteilung [95]:

- mit Obstruktion der oberen Atemwege (obstruktives Schlafapnoe-Syndrom = nachfolgend OSAS genannt, obstruktives Schnarchen)
- ohne Obstruktion (zentrales Schlafapnoe-Syndrom, alveoläre Hypoventilation)

Bekannt ist bisher beispielsweise die Assoziation des OSAS mit kardiovaskulären Folgeerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen, pulmonaler und arterieller Hypertonie sowie mit dem Hinweis auf ein erhöhtes myokardiales oder zerebrales Ischämierisiko [50;72].

Im Gegensatz zur allgemein hypertonen Veranlagung zeigt die zerebrale Durchblutung (CBFV) bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndom während des Schlafes prolongierte Phasen eines abgesenkten mittleren arteriellen Blutdruckes und einer verminderten Fließgeschwindigkeit, beides in direkter Korrelation. Die Autoregulation der Gefäße ist nicht in der Lage, das Zentralnervensystem (ZNS) vor schnellen Wechseln des systemischen Blutdruckes, wie sie während einer Apnoephase auftreten, ausreichend zu schützen. In Verbindung mit der hohen Sauerstoffentsättigung prädisponiert die reduzierte Perfusion zu einer nächtlichen chronischen Ischämie des ZNS [8;26].
Die eigenen Untersuchungen sollen sich gezielt mit der Thematik der obstruktiven Schlafstörungen und ihren Auswirkungen hinsichtlich der dabei auftretenden Sauerstoffunterversorgung an einem so hochsensiblen Organ wie dem Auge als vorgeschobenem Hirnteil beschäftigen.
Eine sehr empfindliche Methode zur Bestimmung von okulären Ausfällen steht uns heutzutage mit der computergestützten Perimetrie in Anwendung von Schwellenwertbestimmungen zur Verfügung [33;58].
Eine Fallstudie von Mojon [69] zeigte eine mögliche Erklärung zu einem in der Klinik vorgestellten Patienten und führte dazu, den Zusammenhang zwischen OSAS und Schädigung des Gesichtsfeldes im Rahmen einer Kohortenstudie genauer zu untersuchen und die z.B. in einer weiteren Arbeit von ihm [68] gefundenen Glaukomfälle aufgrund der dann sich überlagernden Krankheitssymptome von vornherein auszuschließen. Weitere Studien [9;100] zeigten ebenfalls ein signifikant erhöhtes Risiko von Apnoepatienten, sekundär an einem Glaukom per definitionem zu erkranken. Den Ansatz der vorliegenden Arbeit haben Schröder et al. [88] durch das Auffinden diffuser Gesichtsfelddefekte mit Hinweis auf die Schädigung ohne Glaukombeteiligung gestützt.

Grundlagen der Hypothese einer apnoebedingten Schädigung des Nervengewebes der Netzhaut, des Nervus opticus und/oder des weiter fortleitenden und verarbeitenden Systems (Chiasma opticum, Tractus opticus, Vierhügelplatte, Sehstrahlung, Sehrinde) sind folgende Aspekte:

- Netzhaut, Pigmentepithel und Nervus opticus entwickeln sich aus dem Gehirn [103] und sind demzufolge Hirnteile.

- Nervengewebe ist anfällig für akute oder chronische Hypoxie und Minderperfusion und nur in sehr begrenztem Rahmen durch Reparaturprozesse wiederherstellbar
- Eine signifikante Minderperfusion ist regelmäßig beim OSAS vorhanden [8;14;15;20;37;81].
- Eine kortikale Atrophie des Gehirns wurde bei chronischer Hypoxie nachgewiesen [15;51].
- Netzhaut, Innenohr und ZNS weisen eine sehr ähnliche Gefäßstruktur auf [39;88].

1.2 Schlafphysiologie im Erwachsenenalter

Der Schlaf des Menschen durchläuft periodisch wiederkehrend sogenannte NREM- (Non-REM) und REM-Phasen (charakterisiert durch schnelle Augenbewegungen = Rapid-Eye-Movements), wobei erstgenannte die Schlafstadien 1 bis 4 beinhalten (Abb.1). Im NREM-Schlaf kontrolliert überwiegend die Chemosensibilität die Atemaktivität, was in den Stadien 1 und 2 wegen eines „wellenartigen" Charakters [63] bis zu zentralen Atemstillständen von 10 bis 15 sec. führen kann. In der Tiefschlafperiode (Stadien 3 und 4) wird die Atemfrequenz regelmäßig.

Die NREM-Phasen werden durch REM-Phasen unterbrochen. Dort ist bei noch stärker reduzierter Chemosensibilität der Atemregulation eine große Schwankungsbreite der kardiovaskulären Parameter (Herzfrequenz, systemischer und pulmonal-arterieller Blutdruck) zu finden. Eine aktive Inhibierung des Skelettmuskeltonus unter Einbeziehung der Pharynxmuskulatur, jedoch ohne Zwerchfellbeeinflussung ist typisch [52]. Daraus resultiert eine Zunahme des pharyngealen Widerstandes um das Zweifache gegenüber dem Wachzustand [40].

Atmungs- und Kreislaufparameter zeigen bereits beim Gesunden in den verschiedenen Schlafstadien eine große Variabilität.

Während des Schlafes kommt es vor allem durch Abnahme der Chemosensibilität, aber auch durch Verminderung kortikaler Einflüsse auf die Atmung zur Reduktion des Atemantriebes.

Neben einer reduzierten Antwort des Atemantriebes auf die Hypoxie gibt es eine weitaus stärkere Verminderung der Empfindlichkeit gegenüber einer Hyperkapnie bis auf weniger als die Hälfte in NREM- und mit weiterem Abfall bis auf ein Drittel während der REM-Phasen gegenüber dem Wachzustand [20].

Weiterhin wird durch Abnahme des Atemzugvolumens die Ventilation der Lungen verringert. Die Herzfrequenz sinkt, der systemische arterielle Blutdruck nimmt bei (wahrscheinlich lage-

abhängiger) Zunahme des pulmonal-arteriellen Blutdruckes ab. Dies alles geht unter physiologischen Bedingungen mit einer zwar messbaren, aber unkritischen Anhebung des Kohlendioxidpartialdruckes bei gleichzeitiger Sauerstoffentsättigung im arteriellen Blut einher. In der Oxymetrie in einem kardiorespiratorisch gesunden Untersuchungskollektiv findet sich normalerweise immer ein paO_2 über 90% [82].

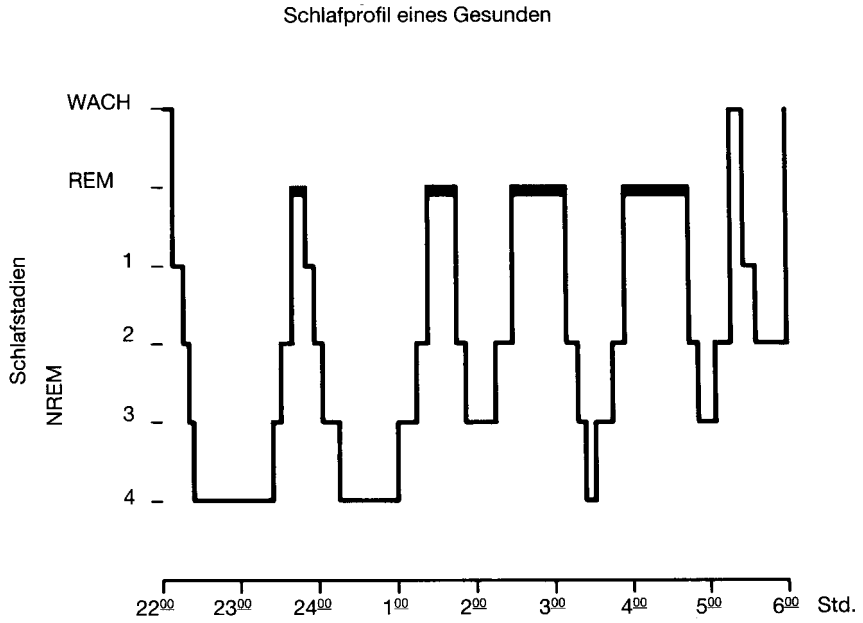


Abb.1 Wechsel der Schlafstadien während eines achtstündigen Nachtschlafs (Schlafprofil) bei einem gesunden Probanden [82]

Der Pharynx des Menschen weist anatomisch einige Besonderheiten auf, die ihn zum inspiratorischen Kollaps bei muskulären Imbalancen geradezu prädestinieren. Das Zungenbein-System ist nicht wie bei Säugetieren knöchern fixiert, sondern in Weichteilen locker aufgehängt und die recht große Zunge kann sich nach dorsal verlagern. Ein komplizierter neuromuskulärer Mechanismus hält die Atemwege im Pharynxbereich offen. Um unter physiologischen Bedingungen einen Kollaps zu vermeiden, muss vor Zwerchfellaktivierung und des damit verbundenen negativen inspiratorischen Druckes eine ausreichende Anspannung der Pharynxmuskulatur (vor allem Musculi geniohyoideus und genioglossus) erreicht werden. Die dilatatorisch wirkenden Muskeln weisen eine geringe Ausdauer auf und zeigen beim Schlafapnoesyndrom zunehmende histologische Veränderungen in den Muskelfasern sowie im Muskelvolumen [30].

1.3 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom

1.3.1 Definition

Die Schlafapnoe ist definiert als ein schlafbezogener Atemstillstand von mindestens 10 sec. Dauer. Dieser kann in zentraler, obstruktiver und gemischter (zentral-obstruktiver) Form auftreten. Von einer Apnoe ist eine Hypopnoe abzugrenzen, bei der der Atemgasstrom um mindestens 50% über mehr als 10 sec. abfällt [82].
Als Apnoe-Index gilt die Anzahl Apnoen je Stunde Schlaf. Hierzu wird die Gesamtzahl pro Nacht durch die Anzahl der geschlafenen Stunden geteilt (Mittelwert) [82].
Bei den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) mit Obstruktion der oberen Atemwege wird das obstruktive Schnarchen von der obstruktiven Apnoe unterschieden. Beim Schnarchen ist nur eine partielle Verlegung der oberen Atemwege zu beobachten. Dabei kann es zu Hypoventilation und vermehrter Zwerchfellatmung kommen. Im Fall der obstruktiven Apnoe kommt bei fortbestehender Atemaktivität der Atemgasfluss völlig zum Erliegen. Eine Kombination mit gemischten Apnoen oder Hypopnoen ist bei der obstruktiven Apnoe häufiger anzutreffen. Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) können beide Atemmuster auftreten, jedoch sind von allen Schlafapnoesyndromen weniger als 10% zentral bedingt. Bei Schlafapnoesyndromen haben die SBAS bereits zu entsprechenden, teilweise erheblichen klinischen Störungen geführt [82].
Die Annahme einer alleinigen anatomischen Erkrankung durch strukturelle Einengung des Pharynx entspricht nicht mehr den heutigen Vorstellungen. Die Assoziation mit einer proinflammatorischen Hyperzytokämie (TNF-α, IL-1β, IL-6), einer von Adipositas unabhängigen Insulinresistenz und dem Ausmaß der metabolischen Aktivität des viszeralen Fettes spricht eindeutig dafür, die obstruktive Schlafapnoe als Bestandteil des metabolischen Syndroms (Abb.2) zu sehen [75;101].
Die Mindestprävalenz des OSAS in der Gesamtbevölkerung beträgt über 2%, bei männlichen Erwachsenen zwischen 30. und 60. Lebensjahr sogar ca. 4% [107]. Damit entspricht die epidemiologische Bedeutung des OSAS inzwischen internistischen Krankheiten wie dem Diabetes mellitus Typ II. Die Lebenserwartung der Patienten ist aufgrund kardiovaskulärer Folgeerkrankungen wie Herzrhythmusstörungen sowie pulmonaler [5;87] und arterieller Hypertonie herabgesetzt [5;86].

Die arterielle Hypertonie ist zweifellos der häufigste und wichtigste Risikofaktor für die Entstehung cerebrovaskulärer und kardialer Folgeschäden [5]. Hinweise zeigen das erhöhte Risiko für OSAS-Patienten, ein ischämisches Ereignis (myocardial wie auch zerebral) zu erleiden [5;41;74]. Dabei stellt das OSAS selbst einen, von Adipositas und anderen Einflussfaktoren unabhängigen Risikofaktor dar [5].

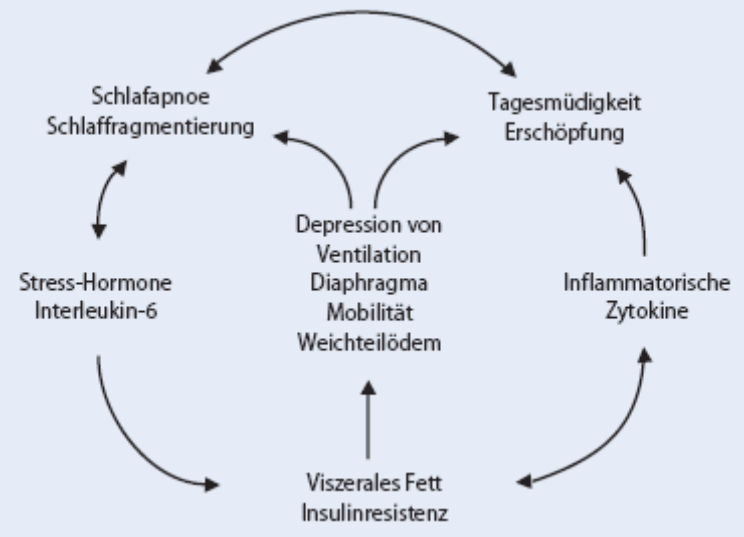


Abb.2 Theoretisches Modell der komplexen Zusammenhänge zwischen viszeralem Fett/Insulinresistenz, inflammatorischen Zytokinen, Stresshormonen, Tagesmüdigkeit und Schlafapnoe [5].

Bis zu 90% der Patienten mit SBAS sind übergewichtig. Dabei erscheint die im Screening nach der Epworth-Schläfrigkeitsskala ermittelbare Tageseinschlafneigung in allen Körpergewichtsklassen gleich, jedoch ist eindeutig die direkte Korrelation des Gewichts zum Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) zu erkennen [71].

1.3.2 Pathophysiologie

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom kann Weckreaktionen, Änderungen der Blutgase und deutliche intrathorakale Druckschwankungen mit Begünstigung einer Herzinsuffizienz verursachen [5]. Negative intrathorakale Druckwerte bis minus 65 mm Hg [64] und apnoesynchrone Anstiege des arteriellen Druckes führen zu einer signifikanten Steigerung der linksventrikulären Nachlast, zu einem erhöhten venösen Rückstrom, einer rechtsventrikulären Dilatation und Behinderung der linksventrikulären Füllung [99]. Folge ist eine akute Reduktion des Schlagvolumens während obstruktiver Apnoephasen [6].

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe gelingt es im Vergleich zu Gesunden nicht, einen definierten inspiratorischen Flusswiderstand durch Unterdruckerhöhung vollständig zu kompensieren. Dies führt fast zwingend zu einer Hyperkapnie durch unvollständigen Gasaustausch [81].

Infolge der Weckreaktionen (sog. Arousals) kommt es zur Fragmentierung des Nachtschlafes mit Reduzierung oder Verhinderung notwendiger physiologischer Prozesse. Das nächtliche Absinken des Sympathikotonus kann fehlen [34], es kommt im Gegenteil sogar zu repetitiven Anstiegen der Sympathikusaktivität als unmittelbare Folge [5;49] und das Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem ist in seinem circadianen Rhythmus gestört [22]. Unmittelbar nach einer Apnoephase bewirken die terminierenden Arousals eine zusätzliche Stimulierung des sympathischen Nervensystems mit deutlichem Anstieg der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdruckes, es folgt eine kurze Phase der Hyperventilation [5]. Herzrhythmusstörungen treten in direktem Zusammenhang mit den Atemaussetzern auf [89]. Nächtlich erhöhte Katecholaminspiegel bei OSAS stimulieren die Thrombozytenaggregation [11], während die Aggregationsneigung beim Gesunden sinkt. Dieses korreliert mit der circadianen Inzidenz von kardio- und cerebrovaskulären Ereignissen (z.B. auch Hörstürzen) insbesondere in der zweiten Nachthälfte. Es existiert eine direkte Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Schweregrad der Schlafapnoe (Apnoe-Hypopnoe-Index = RDI) und der Entwicklung der arteriellen Hypertonie [75;89].

Während der Apnoen kann Hyperkapnie zur Azidose und die intermittierende Hypoxämie zur pulmonal-arteriellen Vasokonstriktion und in sauerstoffsensiblen Organen zur Ischämie führen. Zusätzliches nächtliches Absinken des systemischen Blutdruckes stellt in letzteren Fällen einen erheblichen vaskulären Risikofaktor dar.

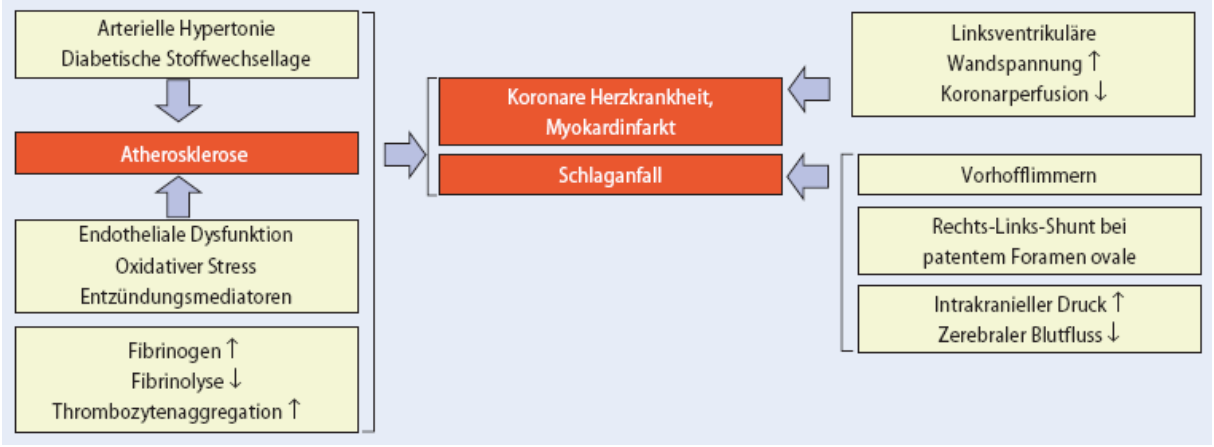


Abb.3 Folgen des OSAS für das kardio- und cerebrovaskuläre System [5]

Jedoch kann im Gegensatz zu physiologischen nächtlichen Blutdruckabfällen beim Gesunden (>10% der Tageswerte) der arterielle Mitteldruck bei OSA nachts gleich bleiben (Non-Dipping) oder sogar bis 40 mm Hg gegenüber den Tageswerten erhöht sein. Das Ausmaß des Non-Dipping korreliert mit dem Schweregrad des OSAS [96]. Das Ausbleiben der nächtlichen Blutdruckabsenkung oder sogar ein Anstieg haben allein deshalb enorme Konsequenzen, weil Menschen etwa ein Drittel ihres Lebens schlafend verbringen [5].
Neben dem Absinken der Sauerstoffsättigung des Blutes steigt der Kohlendioxidpartialdruck (pCO_2) an. Für den pCO_2 und die damit verbundene perivaskuläre Säurekonzentration (pH) wurde eine entscheidende Rolle in der Regulation des zentralen Blutflusses und der Fließgeschwindigkeit in den großen Hirnarterien nachgewiesen [27;107].
Das generelle Verlaufsprofil der zentralen Durchblutung ist bei Gesunden und OSAS-Patienten während des normalen Schlafes vergleichbar - mit einer Absenkung während NREM- und einem Anstieg während des REM-Schlafes. Allerdings ist die Kopplung der Flussmenge an die jeweilige Phase recht locker und weist auf eine Dissoziation in der Aktivität der zerebralen Regulationsmechanismen hin. Hier besteht im Schlaf wohl eine quantitative Trennung der elektrischen Aktivität gegenüber der zerebralen Durchblutung [35].

1.4 Netzhaut und Sehnerv

1.4.1 Anatomie und Physiologie

Die Netzhaut (Retina) ist die „Innenauskleidung“ der Augapfelhülle und beginnt nach ihrer Entwicklungsgeschichte am Pupillarrand als einschichtiges Epithel der Irisrückfläche (Pars iridica) zunächst ohne Fähigkeit der Lichtwahrnehmung (Pars caeca). Hinter einer zirkulär verlaufenden gezackten Linie (Ora serrata) vor dem Äquator des Augenbulbus verdickt sie sich zum spezifisch funktionierenden lichtempfindlichen Teil, der Pars optica retinae. Sie ist 0,2 mm dick, durchsichtig und enthält etwa 120 Millionen Stäbchen für das Dämmerungs- sowie 7 Millionen Zapfenzellen für das Tages- und Farbensehen. Hier werden die physikalischen Impulse in neuronale Impulse umgewandelt.
Im Feinbau unterscheidet man bis zu 11 Schichten [103]. Aufbau von Gehirn und Netzhaut sind morphologisch miteinander vergleichbar. Es wechseln sich bei beiden perikaryon- und synapsenreiche Zonen ab, und der retinale Extrazellulärraum hat großteils Gliaelemente in Form der Müller-Zellen und Astrozyten [23].

Funktional sind drei Neurone hintereinander geschaltet:

- Stäbchen- und Zapfenzellen als bipolare Sinneszellen
- bipolare Ganglienzellen
- große multipolare Ganglienzellen bis in den Sehnerven und zur Vierhügelplatte.

Die bipolaren Ganglienzellen nehmen die Erregungen von den Sinneszellen über einen Neuriten auf und leiten sie über den zweiten Neuriten an die großen multipolaren Ganglienzellen weiter. Letztere haben einen sehr langen Fortsatz, welcher zunächst marklos bis zum Sehnervenabgang in der Nervenfaserschicht verläuft. Da sich alle Neuriten in der Papille sammeln, wird die Nervenfaserschicht in dieser Richtung zunehmend dicker. Nach Durchtritt durch eine siebplattenartige Struktur (Lamina cribrosa) der Lederhaut des Auges (Sklera) erhalten die ca. 700000 marklosen Neuriten eine Markscheide und verlaufen von dort an im Sehnerven (Nervus opticus).
Über die Sehnervenkreuzung (Chiasma opticum) und den Tractus opticus verläuft die Reizleitung im 3. Neuron bis zum seitlichen Kniehöcker (Corpus geniculatum laterale) des Gehirns. Dieser zählt wie auch Colliculus superior und Pulvinar zu den primären Sehzentren. Von dort zieht die Sehstrahlung zur Sehrinde im Bereich des Hinterkopfes (Sulcus calcarinus).
Der Sehnerv ist seiner Entwicklung und dem Feinbau entsprechend weiße Hirnsubstanz und somit als Tractus zu bewerten. Er wird von den drei Hirnhäuten (Dura, Arachnoidea und Piascheide) überzogen. Die Pia grenzt durch unvollständige Septen ca. 800 Nervenfaserbündel im Sehnerven gegeneinander ab [103].
Funktional laufen die Nervenfasern als optische Projektionsbahnen gerade oder bogenförmig in der Netzhaut auf den Sehnerven zu. Dort sind die verschiedenen abgeleiteten Sektoren dicht beieinander, um im Verlauf des Nervus opticus die ursprüngliche Anordnung der Netzhaut (Retinotopie) wieder herzustellen. Die nasale Hälfte der Nervenfasern wechselt im Chiasma auf die Gegenseite und ordnet sich ein zwischen die nicht kreuzenden temporalen Fasern dieser Seite unter Berücksichtigung korrespondierender Netzhautareale, welche unter normalen Bedingungen (Parallelstand, kein Schielen o.ä.) den gleichen Objektpunkt abbilden. Im Traktus, der die Projektion einer Gesichtsfeldhälfte von beiden Seiten weitergibt, findet eine innenrotatorische Drehung mit Verlagerung der Fasern statt. Eine Beeinträchtigung der optischen Projektion führt zwangsläufig zu einem Gesichtsfeldausfall analog zur Topografie des Schadens und der anatomischen Situation vor Ort [104].

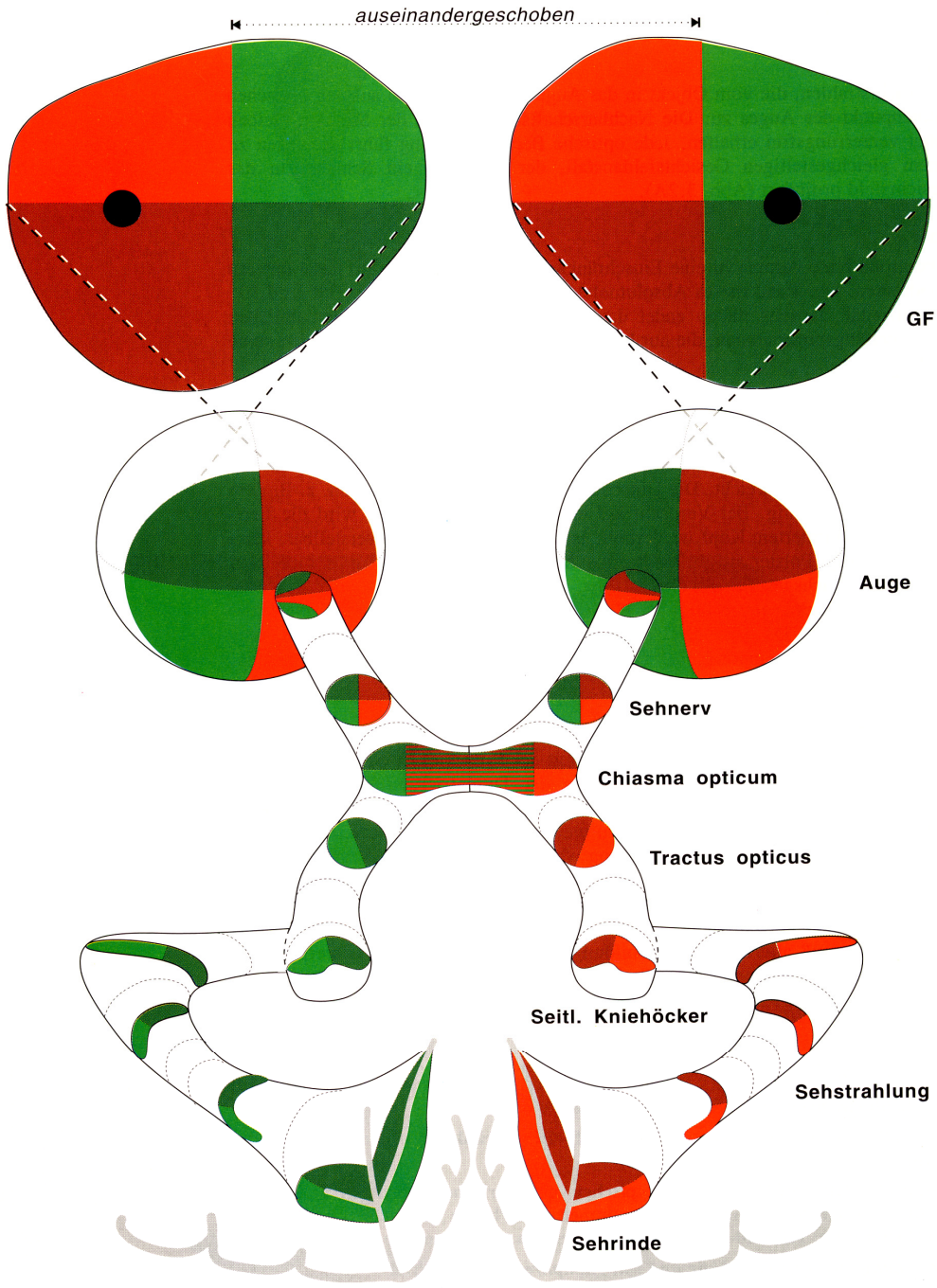


Abb. 4 Übersichtsschema der optischen Abbildung und der Sehbahn von hinten oben betrachtet [104]

Das Gefäßsystem des Auges stellt auf engstem Raum sehr unterschiedlich differenzierte Gefäßprovinzen dar. Die einzelnen Gefäßabschnitte sind dabei in optimaler Weise an die funktionellen Anforderungen des Gewebes angepasst, weisen aber gerade im Netzhautbereich trotzdem zahlreiche Gemeinsamkeiten mit Hirngefäßen auf [16;23;85].

Die Blutversorgung des Auges und der Augenhöhle erfolgt ausschließlich über die Arteria ophthalmica und ihre Äste. Diese entspringt aus der A. carotis interna, zieht in einer Schrau-

bentour um den Sehnerven nach vorn, um sich dann in Höhe der Trochlea des Musculus obliquus sup. in ihre Endäste, die A. dorsalis nasi und A. supratrochlearis aufzuteilen. Nur ein kleiner Ast der A. ophthalmica, die A. centralis retinea, ist eine Hirnarterie. Diese tritt ca. 15 mm vom Augapfel entfernt von unten in den Sehnerven ein und erscheint im Bereich der Papille auf ihrem Weg zur Netzhaut. Mit den übrigen Ästen versorgt die A. ophthalmica die gesamte Augen- und Teile der Nasenhöhle, Teile des periokulären Gesichtes und der Dura mater [103].

Die Perfusion des für die behandelte Thematik relevanten Augenhinterabschnittes wird mit zwei gegensätzlich differenzierten Gefäßarealen realisiert. Zum einen verlassen 15 – 20 kurze hintere Ziliararterien die A. ophthalmica vor dem Eintritt in das Auge und bilden zur Versorgung der äußeren Netzhautschichten (siehe Abb.5) ein dichtes Kapillarnetz in der Chorioidea (Aderhaut). Andererseits werden die retinalen Innenschichten von der genannten A. centralis retinae und ihren Ästen versorgt [23].

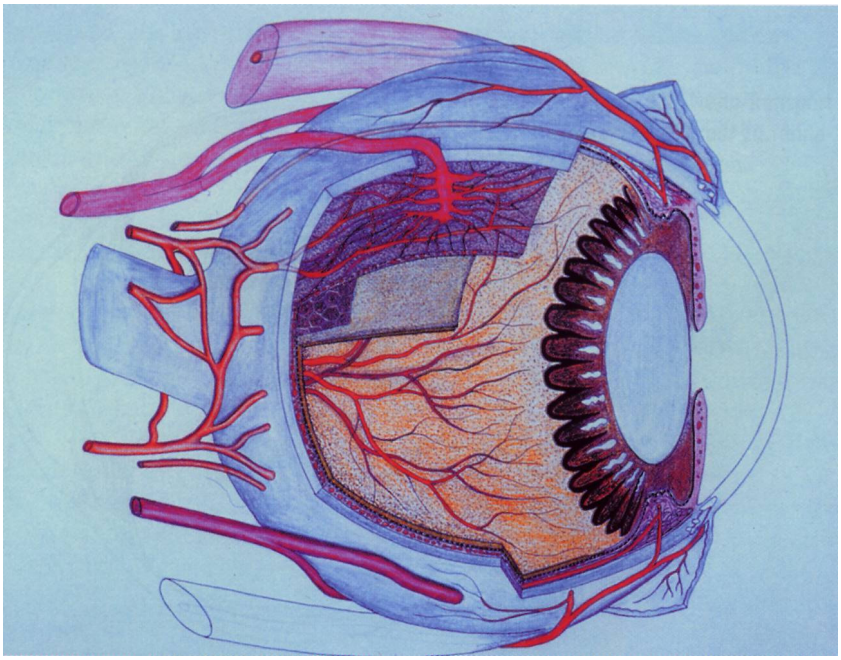


Abb. 5 Schematische Darstellung des okulären Gefäßsystems unter besonderer Berücksichtigung der Chorioidea. Der arterielle Zufluss erfolgt über die konzentrisch um den Sehnerven angeordneten kurzen Ziliararterien, der venöse Abfluss über die Vortexvenen [23].

Venös wird die Augenhöhle von zwei größeren Stämmen, der V. ophthalmica superior und inferior versorgt [103].

Der Blutfluss in einem bestimmten Kreislaufabschnitt ist abhängig von Perfusionsdruck und Gefäßgeometrie (Fließbedingungen) sowie den Fließeigenschaften, überwiegend charakteri-

siert durch Hämatokrit, Plasmaviskosität, Erythrozytenaggregation und -plastizität. Die Blutversorgung von Sehnerv und Netzhaut ist anatomisch-funktionell als Endstrombahn zu werten. Es besteht ein Netzwerk aus Arteriolen, Kapillaren und Venolen.
Neuronale Aktivität führt auf mikrovaskulärer Ebene in der Netzhaut wie auch im Gehirn zu lokalen Änderungen im Blutfluss. Die Steuerung dieses Mechanismus - neurovaskuläre Kopplung genannt – erfolgt wohl durch Gliazellen und deren Möglichkeit, vasoaktive Mediatoren (zwei Typen von Arachidonsäure) freizusetzen. Dabei ist die vasomotorische Antwort abhängig von der Konzentration des retinalen Stickoxids [65].

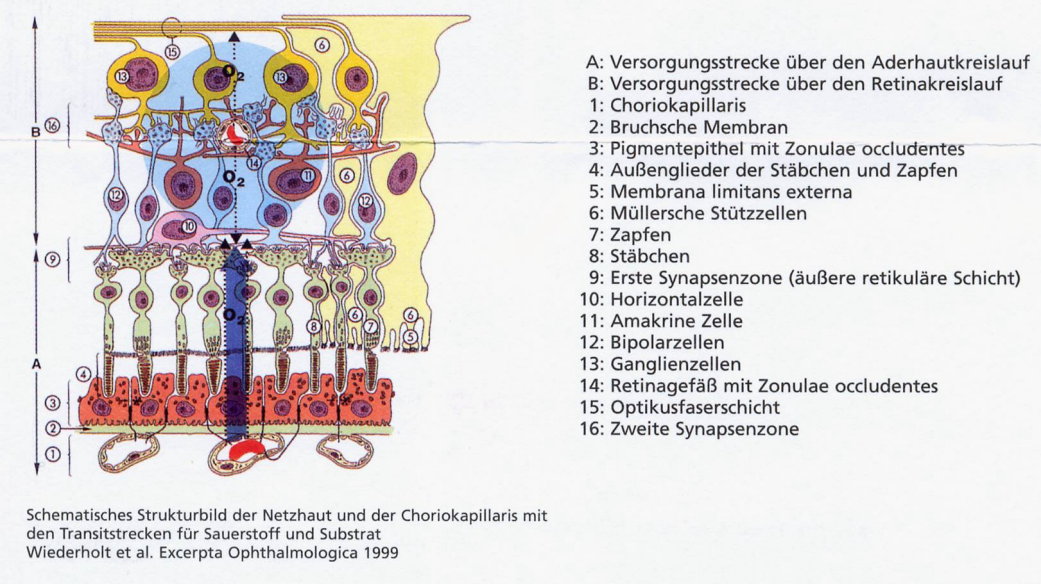


Abb. 6 Schematisches Strukturbild der Netzhaut und der Choriokapillaris mit den Transitstrecken für Sauerstoff und Substrat [106]

1.4.2 Pathophysiologie bei Hypoxie

Sauerstoff ist für alle Aerobier ein lebensnotwendiges Element, jedoch in seiner atmosphärischen Form sehr unreaktiv. Die biologische Nutzung im Körper geschieht als Gratwanderung zwischen notwendiger Aktivierung, um mit Biomolekülen reagieren zu können, und Vermeidung aggressiver und auch toxischer Nebenwirkungen einzelner, bei der Aktivierung entstehender Sauerstoffspezies. Das Blutgefäßsystem hat die Aufgabe, den Sauerstoff aufzunehmen, zu binden, zu transportieren und im Bereich der Mikrozirkulation effektiv und wohldosiert wieder abzugeben. Über ein kaskadenartig organisiertes Übernahme- und Verbrauchssystem wird dort die Umsetzung zu Wasser und Kohlendioxid vorgenommen [24].

Die Möglichkeiten der Störung der Blut- und Mikrozirkulation sind sehr vielfältig. Wegen der Thematik der Arbeit wird hier dem Sauerstoffaspekt und seiner Auswirkung auf die Gefäßmotorik besondere Beachtung geschenkt.
Allgemein formuliert ist jede Hypoxie eine Folge des Ungleichgewichtes zwischen Blut- (Ischämie) bzw. Sauerstoffzufuhr (Hypoxämie) auf der einen sowie dem Gewebesauerstoffbedarf auf der anderen Seite.

Einteilung der Hypoxie:

- Hypoxämisch durch Erniedrigung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (Ursachen: respiratorische Insuffizienz, Aufenthalt in großen Höhen)
- Anämisch (Herabsetzung der O_2-Transportkapazität des Blutes z.B. durch Verminderung des Hämoglobingehaltes oder vermindertes Bindungsvermögen von Sauerstoff)
- Zirkulatorisch durch Stagnation des Blutflusses und der Gewebeperfusion
- Zytotoxisch durch Blockade der Zellatmung (oxidative Phosphorylierung) durch Gifte

Durch ungenügenden Gasaustausch in den Lungen beim OSAS kann das im Gewebe zuvor entstandene Kohlendioxid nicht ausreichend abgeatmet werden und gelangt wieder in den arteriellen Kreislauf. Der CO_2-Partialdruck steigt und eine Hyperkapnie kann die Folge sein. Per definitionem wäre dies bei über 45 mm Hg Partialdruck der Fall [79].

Die Betrachtung der vaskulären und Perfusionsebene lässt Parallelen zur multifaktoriellen Genese eines (Normaldruck-) Glaukoms erkennen. Hier können nach heutigem Verständnis eine vaskuläre Dysfunktion in Form eines verminderten okulären Perfusionsdruckes und einer gestörten Autoregulation zur Ischämie führen. Über eine vermehrte Freisetzung von Glutamat und übermäßige Aktivierung der N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren ergibt sich die Induktion einer langfristig erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration, die letztlich zum neuronalen Zelltod führt [36;83].
Das Glaukom wird auch mit dem vasospastischen Syndrom (Migräne, Schlafstörungen und kalte Extremitäten) in Zusammenhang gebracht [29]. Bei diesen Patienten fand man häufig diffuse glaukomähnliche Gesichtsfeldausfälle, die von den Betroffenen unbemerkt blieben [83].

Hypoxie, Hypoperfusion und Ischämie sind aus internistischer Sicht die Risikofaktoren für eine Glaukomerkrankung. Hypertonie ist ebenfalls ein Risikofaktor, eine zu starke Behandlung desselben aber auch. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom sollte hier mehr Beachtung finden und seine Identifikation und Behandlung vorangetrieben werden [18].

Durch apnoeassoziierte intermittierende Hypoxie beeinflusst das OSAS entscheidende Faktoren zur Akzeleration der Atherosklerose [89]. Die Atherosklerose ist ein komplexer Vorgang und durch übermäßige Lipidablagerungen in der Gefäßwand gekennzeichnet. Bei der Bildung der Plaques und auch der Thrombusformation spielen Entzündungsmediatoren (C-reaktives Protein, Interleukine), oxidativer Stress und endotheliale Dysfunktion eine sehr wichtige Rolle. Bei der OSA finden sich erhöhte Blutspiegel für C-reaktives Protein, Interleukin 6 und 18, lösliche Adhäsionsmoleküle (sICAM, sVCAM), Matrixmetalloproteinasen [98;102], Serumamyloid A (SAA) [93;97] sowie die vermehrte Produktion von Sauerstoffradikalen in neutrophilen Granulozyten und Monozyten [21]. Bewiesen und in mehreren Arbeiten übereinstimmend dargelegt ist eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Schweregrad des OSAS und der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis unabhängig von anderen Risikofaktoren als Zeichen der Sklerose [66;91;94]. Die Vasoreaktivität der Hirngefäße ist bei der OSA ähnlich eingeschränkt wie auf der Ebene der Arteria brachialis [77].

Obstruktive Schlafapnoe-Patienten zeigen eine erniedrigte biologische Verfügbarkeit von Stickoxid (NO) und damit eine gehemmte endothelvermittelte Vasodilatation [42;89]. Diese sogenannte endotheliale Dysfunktion, die sympathikusvermittelte Vasokonstriktion und die gesteigerte vasokonstriktive Antwort auf die, mit der OSA einhergehende Hypoxie sind elementar an der Entwicklung des Hypertonus beteiligt [5].

Als adaptiver Vorgang könnte die hypoxieabhängige Induktion des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) bei OSAS [90] wie auch die Stimulation der Erythropoese mit der Gefahr einer Polyzythämie gelten.

2 Datenerfassung und Methoden

Im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie wird einer Probandengruppe mit OSAS eine Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung ohne Hinweis auf obstruktive Schlafstörungen gegenübergestellt und die Ergebnisse werden verglichen.
Es wird erwartet, dass die OSAS-Patienten bei hochgradigen Sauerstoffentsättigungen während der Nacht eine statistisch signifikant höhere Anzahl von lokalen Gesichtsfeldausfällen und/oder eine generelle Absenkung der globalen Gesichtsfeldempfindlichkeit aufgrund der hypoxischen Schädigung des Netzhaut- und/oder Sehnervengewebes gegenüber der Kontrollgruppe aufweisen.

2.1 Patienten- und Kontrollgruppe

Die OSAS-Gruppe besteht aus 32 Patienten des Schlaflabors der Lungenklinik Ballenstedt/Harz gGmbH. Diese Patienten wurden von den behandelnden Internisten bei einem in der Polysomnographie nachgewiesenen Apnoe-Hypopnoe-Index > 20 (entspricht mehr als 20 Episoden je Stunde gemittelt über die nächtliche Schlafenszeit) konsekutiv vorselektiert, wobei es sich in allen Fällen um bis dahin unbehandelte Patienten mit neu entdecktem mittelgradigem bis schwerem obstruktivem Schlafapnoesyndrom handelte.
Analog zum OSAS-Kollektiv wurde eine Gruppe von 32 allgemeinmedizinisch gesunden Erwachsenen aus der Klientel einer Augenarztpraxis rekrutiert. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Juli 1998 mit Schwerpunkt in den Jahren 1999/2000 bis Juni 2006. Das Durchschnittsalter der Schlaflabor-Gruppe (53,75 Jahre) unterscheidet sich nicht signifikant ($p=0,162$) von der Gruppe der gesunden Probanden (51,0 Jahre).

Folgende Kriterien sollten bei beiden Gruppen erfüllt sein:

Einschlusskriterien

- Alter zwischen 30 und 65 Lebensjahren
- Geschlecht und Körpergewicht primär nicht relevant, jedoch möglichst vergleichbare Testpersonen

- Blutdruckwerte von RR 100/60 bis RR 170/90 (aufgrund der überwiegenden Zahl der OSAS-Fälle mit korrelierender Hypertonie höherer oberer Grenzwert, siehe auch Einleitung)
- keine anderen obstruktiven oder restriktiven Atemwegserkrankungen (z.B. chronisch-obstruktive Bronchitis, Asthma bronchiale, Lungenemphysem usw.)
- kein Diabetes mellitus
- keine nachgewiesene frühere Apoplexia cerebri
- keine sonstigen, die Thematik beeinflussenden Grunderkrankungen

Ophthalmologische Ausschlusskriterien

- Sehschärfe < 0,63 (monokular geprüft)
- Refraktionswerte > +/- 5 dpt.
- jede Form des Glaukoms (Grüner Star)
- fortgeschrittene Hornhautdystrophie (optisch relevant)
- Cataracta provecta (Grauer Star ab mäßiger Ausprägung)
- Glaskörperblutung
- relevante degenerative Netzhautveränderungen (z. B. Retinopathia pigmentosa, feuchte und fortgeschrittene trockene Makuladegeneration, Retinoschisis, Ablatio retinae usw.)
- Atrophie des Nervus opticus (z. B. Neuritisanamnese)

2.2 Geräte, Methoden und Untersuchungsablauf

Die ophthalmologische Untersuchung erfolgte nach diesem Ablauf:

- Erhebung der allgemeinen und ophthalmologischen Anamnese
- objektive (Automatik-Refraktor RM-A2300 der Fa. Topcon) und subjektive Refraktion nach DIN 58220-3
- Prüfung der Beweglichkeit (Motilität) und Stellung (Beurteilung eines latenten oder manifesten Schielens) durch Folgebewegung auf Lichtstimulus und Cover-/Uncover-Test
- biomikroskopische Untersuchung der vorderen und mittleren Augenabschnitte mittels Haag-Streit-Spaltlampe 900 bzw. Analogon

- Erhebung des Gesichtsfeldbefundes
    - dynamische Perimetrie am Goldmann-Perimeter (Haag-Streit), Reizmarke III/4 (Aussengrenzen) und I/2 (Makula)
    - statische Perimetrie computergestützt am Automatikperimeter HFA-611 der Fa. Humphrey, Programm Schwellentest 30-2 mit doppeltem 4/2-dB-Eingabelungsalgorithmus, Auswertung mit dem Programm Statpac I Rev. 7.1
- Messung des Augeninnendruckes mit einem Goldmann-Applanationstonometer (Haag-Streit)
- Untersuchung der hinteren Augenabschnitte nach medikamentöser Erweiterung der Pupille mittels binokularer indirekter Funduskopie (20 dpt / 90 dpt. Volk-Lupe, Bonoskop der Fa. Zeiss, Spaltlampe wie vorgenannt)

2.3 Einbezogene Parameter

Die zwischen beiden Gruppen erhobenen und vergleichbaren Untersuchungsdaten werden im Folgenden dargestellt.

2.3.1 Gesichtsfeld (Hauptprüfkriterium)

a) Statische computergestützte Analyse (Statpac I, Abb.7)

Globale Indizes (aus den eindimensionalen Empfindlichkeitswerten des gesamten Gesichtsfeldes berechnet, altersbezogen auf exakte Normwerte und damit fehlerbereinigt):

- Mittelwertabweichung (Mean Deviation - MD) in dB
- Standardabweichung (Pattern Standard Deviation - PSD)
- Kurzzeitfluktuation (Short-term Fluctuation – SF, ist identisch mit dem Messfehler = mittlere quadratische Abweichung von Doppelbestimmungen)
- Korrigierte Standardabweichung (CPSD), entspricht PSD um SF bereinigt [38;104]

Die Mean Deviation, die besonders auf diffuse Schäden anspricht [2], wird auch „Durchschnittsabweichung von der Altersnorm“ genannt und gibt die mittlere Erhöhung oder Herab-

setzung des Sehhügels des Patienten im Vergleich zum Normalsehhügel (also dem altersentsprechend normalen Empfindlichkeitsniveau) an. Die Berechnung ist eine komplexe Mittelungsprozedur mit exzentrizitätsabhängiger Wichtung der Defekttiefen und berücksichtigt die zunehmende Streuung der Empfindlichkeitswerte zur Peripherie hin [58]. Sie zeigt also nur pathologische Abweichungen der Empfindlichkeit an und sollte theoretisch 0dB betragen. Meist liegt sie durch interindividuelle Variation oder den Messfehler in der Nähe von 0 dB.
Die PSD beschreibt die „Form" des gemessenen dreidimensionalen Gesichtsfeldhügels, ob dieser glatt oder irregulär verläuft und inwieweit dieser vom normalen, alterskorrigierten Referenzgesichtsfeld abweicht [38]. Sie ist damit ein Maß für die Homogenität der Verteilung der Defekte (Varianz der einzelnen Abweichungen von der Altersnorm an allen Positionen). Umschriebene tiefe Ausfälle oder steile Gradienten erzeugen hohe Indexwerte, bei generalisierter Absenkung der Empfindlichkeit bleibt die PSD normal [58].
Bei der CPSD eliminiert die Statpac-Software Effekte der unzuverlässigen Patientenantworten und versucht, nur die Unregelmäßigkeiten wirklicher Gesichtsfeldverluste zu zeigen [38]. Dieser Wert kann damit sinnvoll in die Auswertung der Ergebnisse einbezogen werden.

Lokale Bewertung

Durch den Untersucher erfolgte die Beurteilung auf Vorliegen lokaler Gesichtsfelddefekte in der Grafik „Abweichung von der Altersnorm". Hier handelt es sich nicht um eine einfache Kodierung der Defekttiefe, sondern die Transformation der Messwerte in einen Wahrscheinlichkeitsplot [38;58]. Kriterien eines Defektes sind eine 6° Ausdehnung mit einer Signifikanz von $p < 0{,}02$. Das heißt, dass eine solche Abweichung der Wahrscheinlichkeit nach nur bei unter 2% der Normalpersonen auftritt (Abb.7).

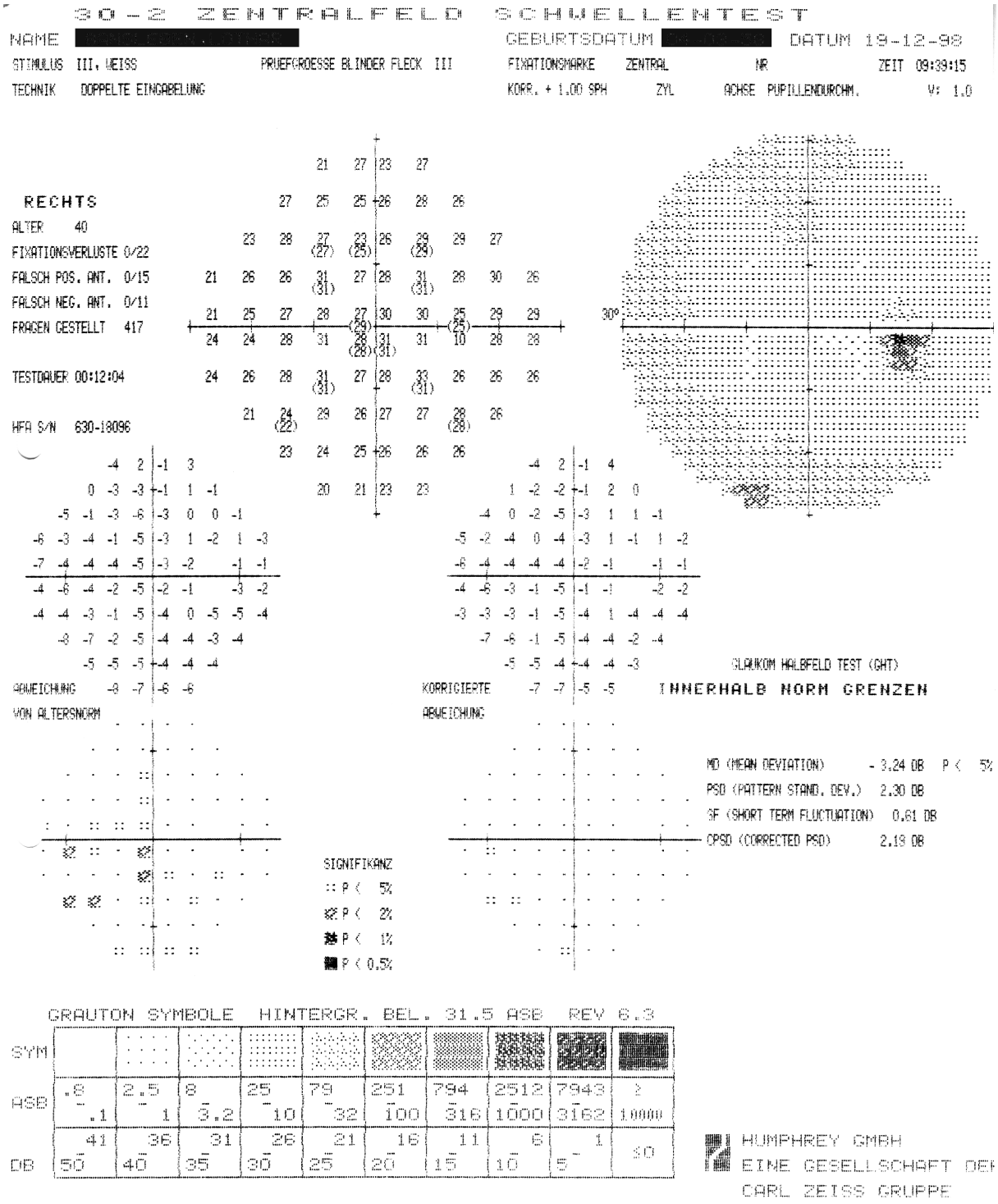


Abb.7 Beispiel eines Statpac I - Ausdruckes eines Humphrey-Field-Analyzers

b) Dynamische Perimetrie (Goldmann Marke III/4)

Die dynamische Perimetrie wurde ergänzend genutzt, um grobe Defekte oder Einengungen des peripheren Gesichtsfeldes auszuschließen und die Beeinträchtigung des in der automatischen Perimetrie gewonnenen 30°-Ausschnittes z.B. durch das Oberlid auszuschließen.

Zur Verbreiterung der Datenbasis wurden folgende **Nebenprüfkriterien** aufgenommen, um die in der Literatur gefundenen oder in Bezug auf die Gesichtsfelddaten als medizinisch relevant erscheinenden Zusammenhänge am eigenen Patientengut untersuchen zu können.

2.3.2 Allgemeine statistische Befunderhebung

- Alter, Größe und Gewicht der Probanden
- Blutdruckwerte systolisch und diastolisch nach Riva-Rocci (RR) nachmittags
- Augeninnendruck
- Body Mass Index (BMI)
- Raucher/Nichtraucher und Klassifikation nach Zigaretten/Tag bzw. Abstinenz

2.3.3 Interne Parameter der OSAS-Gruppe

Durch die umfassende internistische Diagnostik des Schlaflabors der Lungenklinik Ballenstedt sind innerhalb der Gruppe der Schlafapnoiker folgende Parameter zur statistischen Auswertung und Klärung weiterer Zusammenhänge gelangt :

a) Labor

- Hämoglobin (Hb)
- Hämatokrit (Hk)
- pH-Wert des Blutes
- Blutgasanalyse mit pCO_2/pO_2

b) Polysomnographie

- mittlere Herzfrequenz in REM- und NREM-Phase
- hohe Herzfrequenz in REM- und NREM-Phase
- RDI (respiratorische Ereignisse je Stunde)
- Arousal-Index (Wecksignale je Stunde)

- Unterscheidung und Zählung von obstruktiver, gemischter und zentraler Apnoe sowie Hypopnoe
- mittlere Apnoedauer in Sekunden
- Gesamtentsättigungsdauer in Minuten
- mittlere und niedrigste Sauerstoffsättigung des Blutes in %

Tab. 1 Normbereiche polysomnographischer Messdaten [82]

Schlaf	
Wach-Anteil	5%
NREM 1	5%
NREM 2	50%
Tiefschlaf-Anteil (NREM 3/4)	10–20%
REM-Anteil	20–25%
Atmung	
Apnoe-Index	< (5–)10/Std.
Apnoe-Hypopnoe-Index	< (5–)10/Std.
Oxymetrie	
mittlere Sauerstoffsättigung	> 90%
minimale Sauerstoffsättigung	> 90%
Anzahl von Entsättigungen ≥ 4%	> (5–)10/Std.

c) Sonstiges

- Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)

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. Er wird allgemein bei Schlafstörungen, speziell bei Hypersomnien als Screeninginstrument zur globalen Erfassung der subjektiv erlebten Tagesschläfrigkeit bzw. als Hinweis für das Vorliegen einer Hypersomnie eingesetzt. Darüber hinaus eignet er sich auch zur Verlaufsbeurteilung der Therapie bei CPAP-Patienten.
Der Autor des Tests [43-45] beschreibt für schwerere OSAS-Formen einen mittleren Gesamtscore von 11,5 (RDI 21,1; SD 4,2; Range 5-20) bis 16,0 (RDI 49,5; SD 4,4, Range 8-23).

2.4 Auswertungsverfahren

Die Arbeit beruht auf einer stratifizierten Auswertung der Untersuchungsergebnisse von jeweils 32 Personen in zwei Kollektiven. Auswertungseinheit ist in der Regel die Funktion des Einzelauges, statistisch zusammengefasst in Gruppen der jeweiligen Seite (rechts/links) oder gemittelt zwischen beiden Seiten.

Die Erfassung und mathematisch-statistische Bearbeitung der Untersuchungsergebnisse erfolgt mit dem Statistikprogramm SPSS 13.0. Insbesondere die Ergebnisse der Humphrey-Automatikperimetrie sind durch die dort integrierte Analyse der Statpac I-Software im Hinblick auf die globalen Daten der Einzeluntersuchung aufbereitet und können direkt in SPSS übernommen werden. Die Perimetriedaten sind hier bereits gerätesoftwareseitig alterskorrigiert.

Das Ziel der Arbeit ist das Vergleichen der beiden untersuchten Gruppen auf Unterschiede in den Gesichtsfeldergebnissen, den Papillenbefunden und die Prüfung auf deren Korrelation mit Augeninnendruck und systemischen Parametern. Dabei soll unter anderem die Frage geklärt werden, ob auftretende Mittelwertunterschiede der globalen perimetrischen Indizes oder lokale Gesichtsfelddefizite aus zufälligen Schwankungen resultieren oder überzufällig und signifikant sind.

Für diesen Zweck ist der t-Test für unabhängige Stichproben geeignet, weil hierfür alle Anwendungsvoraussetzungen wie Symmetrie und Varianzhomogenität erfüllt werden.

Zur Auswertung der nominalen Ergebnisse von Häufigkeitsverteilungen (insbesondere der Ja-Nein-Analysen der lokalen Gesichtsfelddefekte) wird der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Nach Erstellung einer Kreuztabelle (Vierfeldertest) werden die beiden verwendeten Variablen auf ihre Unabhängigkeit und damit indirekt auf den Zusammenhang der beiden Merkmale hin überprüft [1;12].

Die in diesem Fall angewandten Tests sind klassisch der asymptotische Test nach Karl Pearson (1900) und der exakte Test nach Ronald A. Fisher für kleine Fallzahlen.

Die bivariate Prüfung auf Zusammenhänge zwischen Messwerten (Abschnitt 3.5) erfolgte mittels linearer Korrelationsanalyse nach Pearson [12].

Für die grafische Aufbereitung der Ergebnisse werden überwiegend gruppierte Boxplots verwendet, in denen der Median als mittlerer Wert der geordneten Daten und der mittlere 50%-

Bereich dargestellt werden. Zur grafischen Darstellung der Resultate des Chi-Quadrat-Tests werden gruppierte Balkendiagramme genutzt.
Es wird für die statistischen Auswertungen ein Signifikanzniveau von 5% festgelegt.

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der statischen Gesichtsfeldanalyse (Statpac I)

3.1.1 Mean Deviation

Der im Rahmen der Untersuchungsergebnisse relevanteste Aspekt ist die Betrachtung der Mean Deviation, also der mittleren Abweichung der Gesichtsfeldempfindlichkeit vom alterskorrelierenden Normalbefund aus der in Statpac hinterlegten Datenbank.
Die Ergebnisse der t-Tests sind grafisch und tabellarisch im Folgenden aufbereitet. Es ergibt sich eine eindeutige Bewertung:

Binokular gemittelt ist die mittlere Abweichung (Mean Deviation) von der Altersnorm bei den gesunden Probanden (Mittelwert +0,322, Standardabweichung 1,62) positiv und signifikant geringer ($p<0,001$) als bei der Schlafapnoe-Gruppe (negativ, Mittelwert -1,317, Standardabweichung 1,68). Die Differenz zwischen den gemessenen Werten beträgt 1,639 dB.

Die Ergebnisse des rechten und linken Auges in der monokularen Betrachtung sind ähnlich gelagert.

Vergleich der Mean Deviation des rechten Auges (T-Test)

Tab. 2

Gruppenstatistiken

Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) rechtes Auge

Schlaflabor/ Kontrollgruppe	Mittelwert	Gruppierter Median	Minimum	Maximum	N	Standardab weichung
Schlaflabor	-1,4247	-,8467	-5,83	1,89	32	1,89237
Kontrollgruppe	,2341	,0150	-2,56	5,52	32	1,70115
Insgesamt	-,5953	-,4750	-5,83	5,52	64	1,97101

Tab. 3

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) rechtes Auge	Varianzen sind gleich	p<0,001	-1,65875	,44983	-2,55794	-,75956

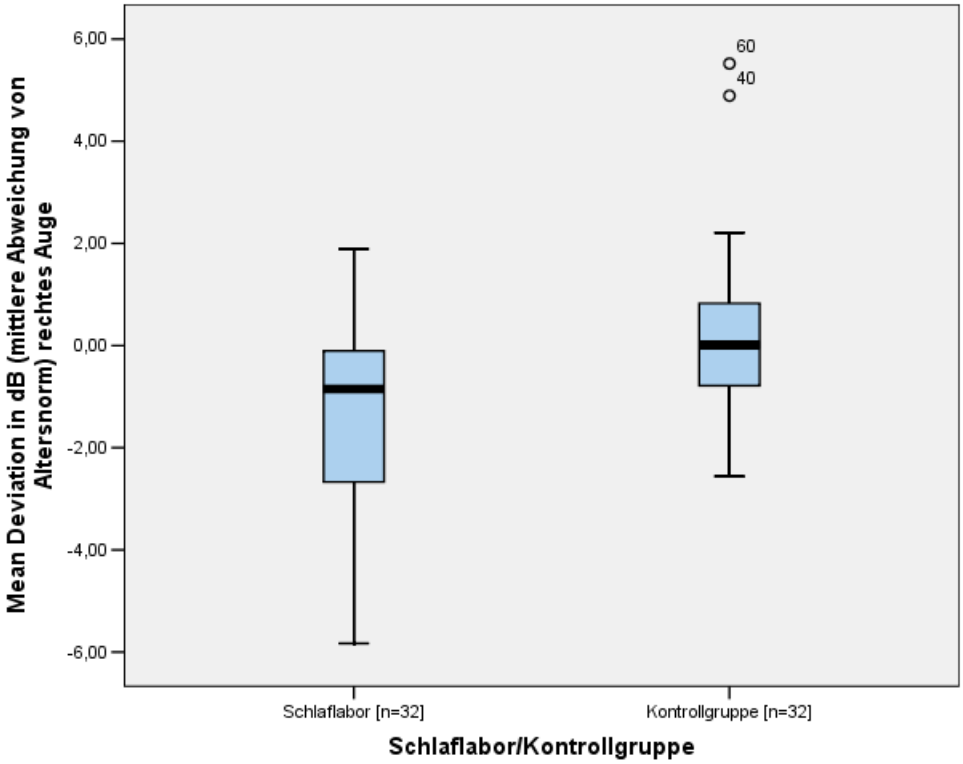


Abb.8 Vergleich der Mean Deviation des rechten Auges (Boxplot)

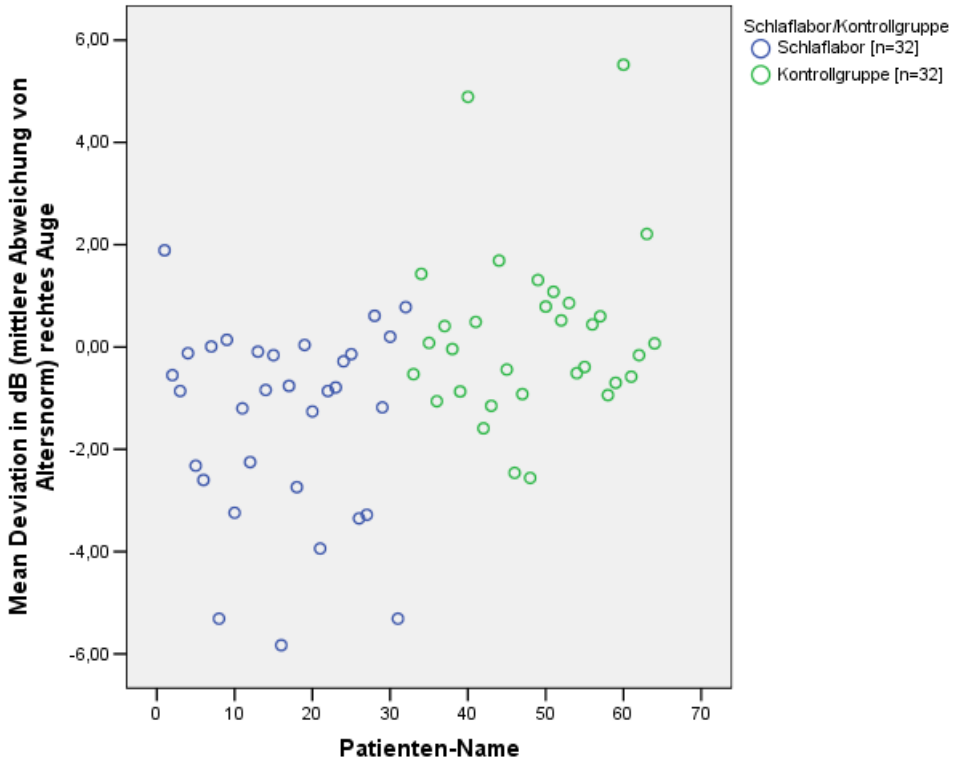


Abb.9 Verteilung der Mean Deviation des rechten Auges (Streudiagramm)

Vergleich der Mean Deviation des linken Auges
(T-Test)

Tab. 4

Gruppenstatistiken

Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) linkes Auge

Schlaflabor/ Kontrollgruppe	Mittelwert	Gruppierter Median	Minimum	Maximum	N	Standardab weichung
Schlaflabor	-1,2100	-1,4100	-5,11	1,93	32	1,73096
Kontrollgruppe	,4100	,3600	-2,86	5,04	32	1,65991
Insgesamt	-,4000	-,2900	-5,11	5,04	64	1,86993

Tab. 5

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) linkes Auge	Varianzen sind gleich	p<0,001	-1,62000	,42395	-2,46747	-,77253

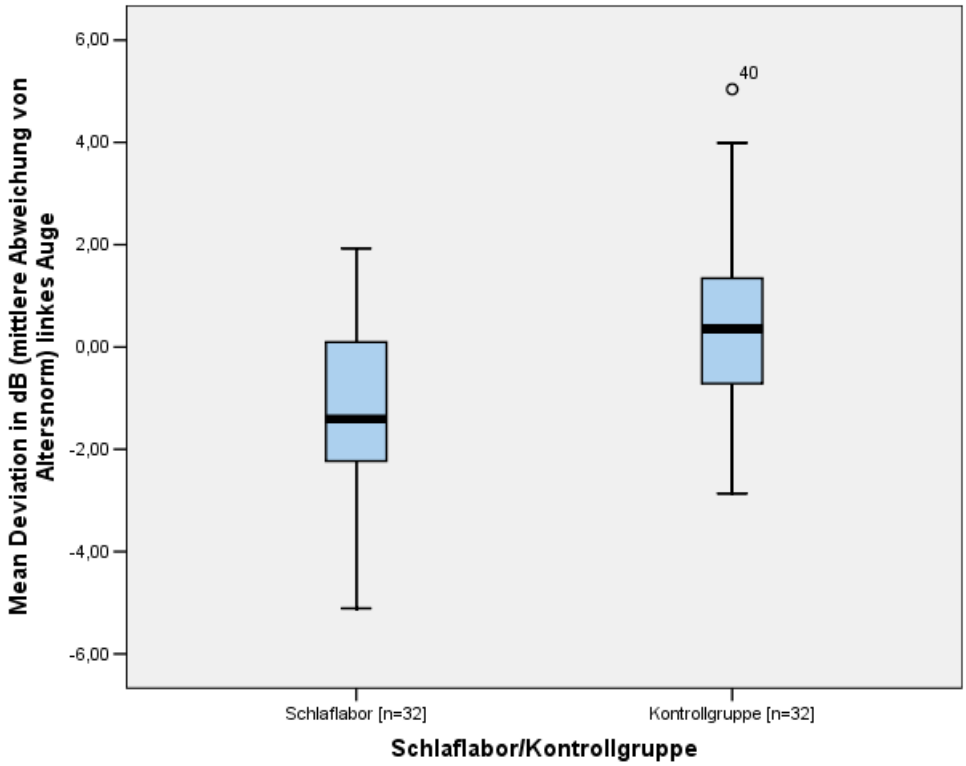


Abb.10 Vergleich der Mean Deviation des linken Auges (Boxplot)

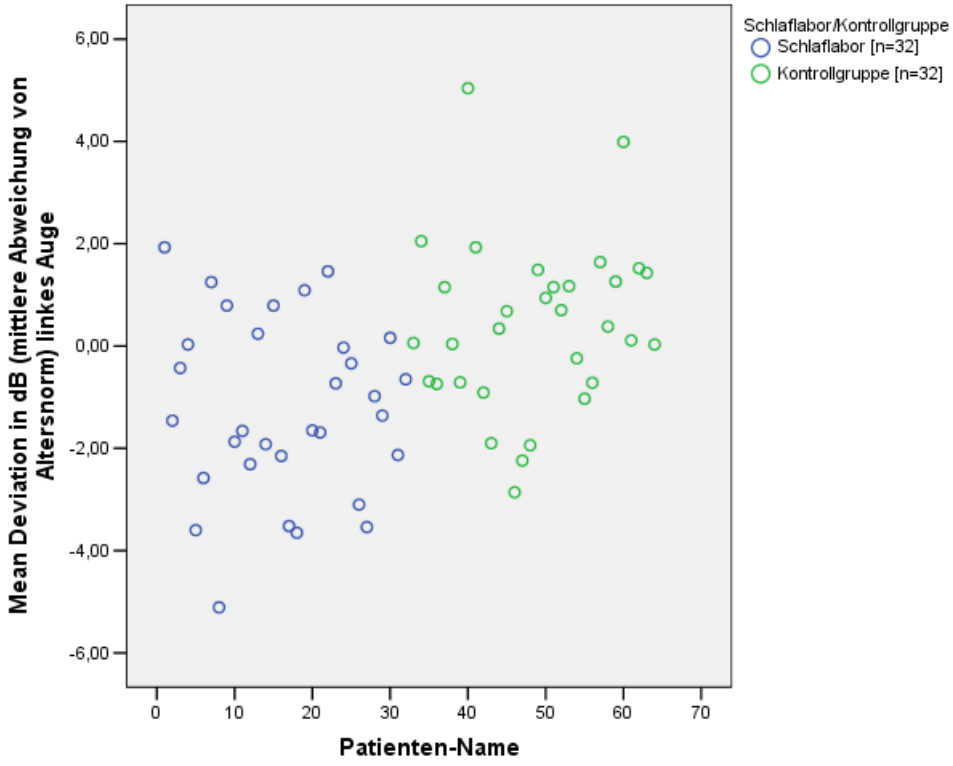


Abb.11 Verteilung der Mean Deviation des linken Auges (Streudiagramm)

Vergleich der Mittelwerte der Mean Deviation beider Augen, gemittelt (T-Test)

Tab. 6

Gruppenstatistiken

Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) beidseitig, gemittelt

Schlaflabor/ Kontrollgruppe	Mittelwert	Gruppierter Median	Minimum	Maximum	N	Standardab weichung
Schlaflabor	-1,3173	-1,1375	-5,21	1,91	32	1,68407
Kontrollgruppe	,3220	,0850	-2,66	4,97	32	1,62097
Insgesamt	-,4977	-,2350	-5,21	4,97	64	1,83603

Tab. 7

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
					95% Konfidenzintervall der Differenz	
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere	Obere
Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) beidseitig, gemittelt	Varianzen sind gleich	p<0,001	-1,63938	,41321	-2,46536	-,81339

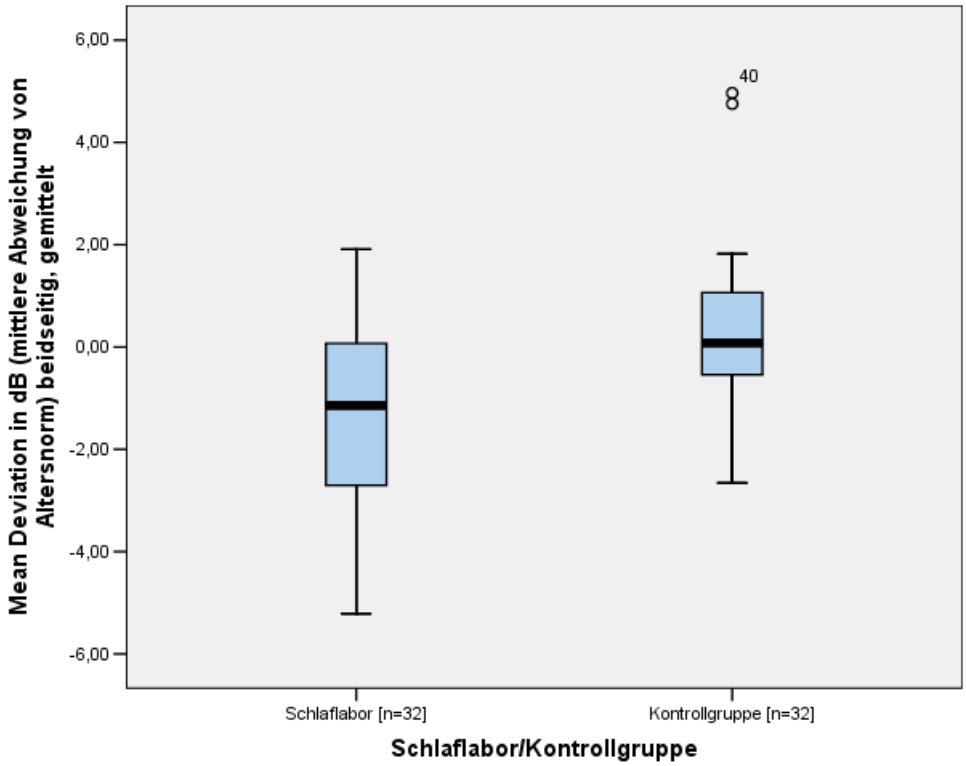


Abb.12 Vergleich der Mean Deviation beider Augen (gemittelt, Boxplot)

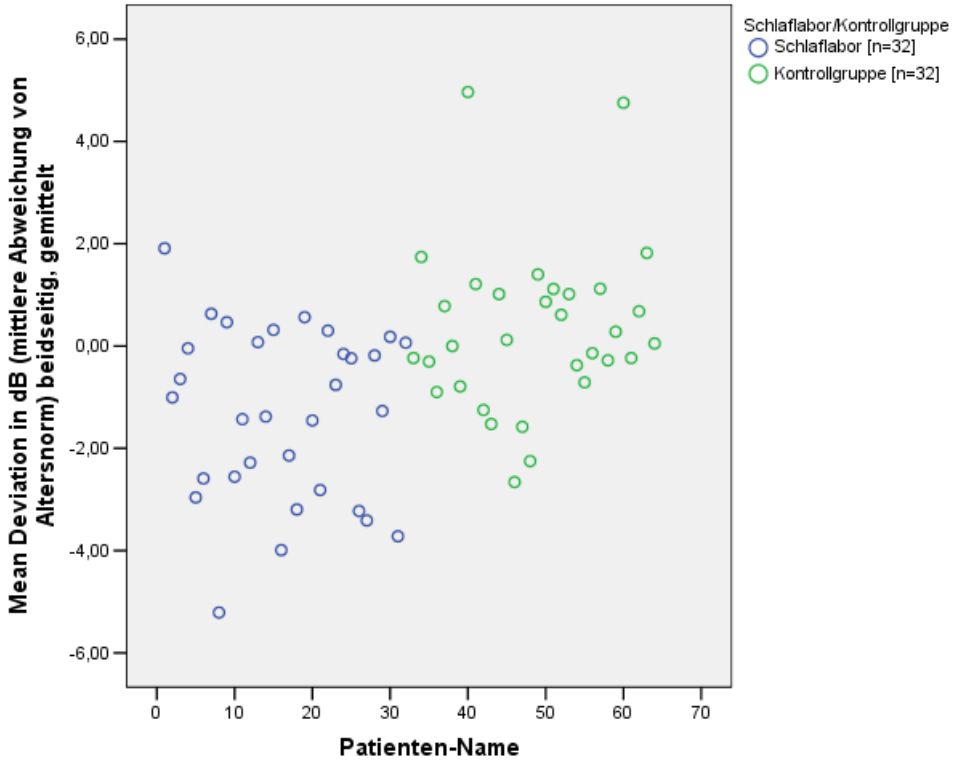


Abb.13 Verteilung der Mean Deviation beider Augen (gemittelt, Streudiagramm)

3.1.2 Corrected Pattern Standard Deviation (CPSD)

Wie unter 2.3 in der Vorbetrachtung beschrieben, untersuchen wir nun die Pattern Standard Deviation (Inhomogenitätsindex), die um die Kurzzeitfluktuation (SF) zur CPSD fehlerbereinigt wurde.

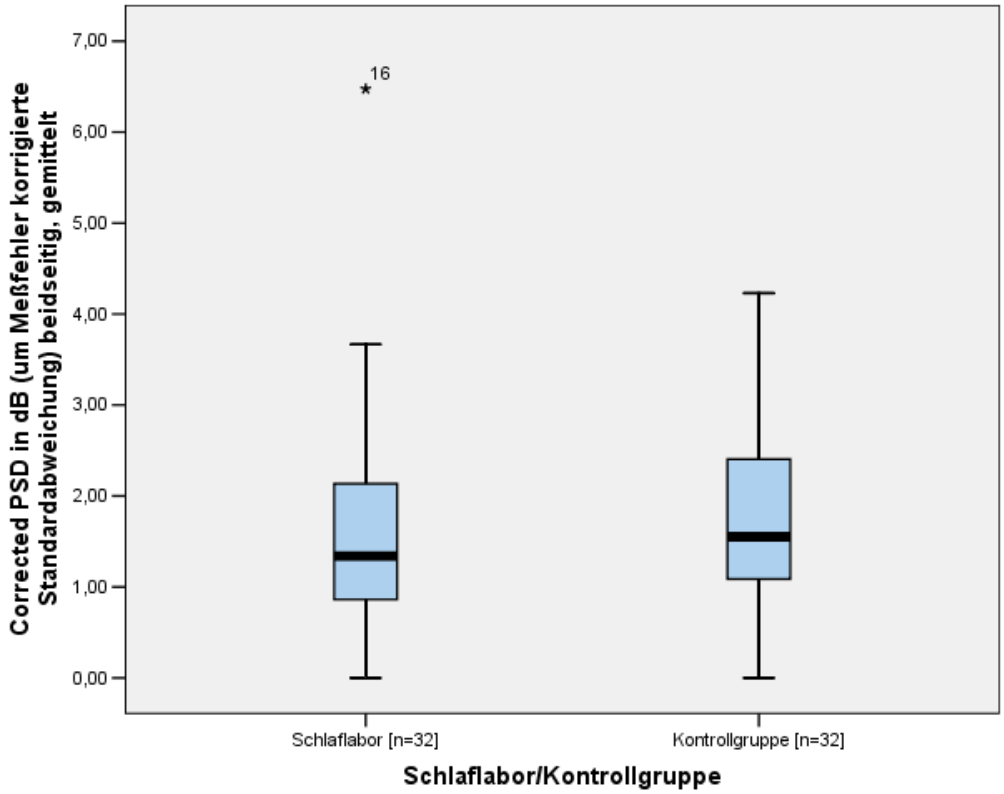


Abb.14 Korrigierte Standardabweichung (CPSD) – Vergleich beidseits (gemittelt)

Die Grafik zeigt eine beidseits gleich gelagerte CPSD (t-Test**: Schlaflabor:** Mittelwert 1,62, Standardabweichung 1,321; **Kontrollgruppe:** Mittelwert 1,83, Standardabweichung 1,157).

Die Mittelwerte der CPSD beider Augen unterscheiden sich nicht signifikant voneinander (p=0,489).

Korrigierte Pattern Standard Deviation beider Augen, einzeln

(T-Test)

Tab. 8

Gruppenstatistiken

Corrected PSD in dB (um Meßfehler korrigierte Standardabweichung) des rechten Auges

Schlaflabor/Kontrollgruppe	Mittelwert	Gruppierter Median	N	Standardab weichung
Schlaflabor	1,5275	1,3400	32	1,94183
Kontrollgruppe	1,8559	1,7950	32	1,28856
Insgesamt	1,6917	1,4650	64	1,64312

Tab. 9

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Corrected PSD in dB (um Meßfehler korrigierte Standardabweichung) des rechten Auges	Varianzen sind gleich	p=0,428	-,32844	,41197	-1,15196	,49508

Tab. 10

Gruppenstatistiken

Corrected PSD in dB (um Meßfehler korrigierte Standardabweichung) des linken Auges

Schlaflabor/Kontrollgruppe	Mittelwert	Gruppierter Median	N	Standardab weichung
Schlaflabor	1,7141	1,5100	32	1,16139
Kontrollgruppe	1,8175	1,4300	32	1,45884
Insgesamt	1,7658	1,4550	64	1,30906

Tab. 11

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Corrected PSD in dB (um Meßfehler korrigierte Standardabweichung) des linken Auges	Varianzen sind gleich	p=0,755	-,10344	,32963	-,76236	,55549

Korrigierte Pattern Standard Deviation beider Augen, gemittelt (T-Test)

Tab. 12

Gruppenstatistiken

Corrected PSD in dB (um Meßfehler korrigierte Standardabweichung) beidseitig, gemittelt

Schlaflabor/ Kontrollgruppe	Mittelwert	Gruppierter Median	Minimum	Maximum	N	Standardab weichung
Schlaflabor	1,6208	1,3400	,00	6,48	32	1,32143
Kontrollgruppe	1,8367	1,5550	,00	4,23	32	1,15679
Insgesamt	1,7288	1,4350	,00	6,48	64	1,23675

Tab. 13

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Corrected PSD in dB (um Meßfehler korrigierte Standardabweichung) beidseitig, gemittelt	Varianzen sind gleich	p=0,489	-,21594	,31046	-,83654	,40467

3.1.3 Häufigkeit von lokalen Gesichtsfeldausfällen

Weiterhin wurde die Auswertung der grafischen Darstellung „Abweichung von der Altersnorm“ auf dem Ausdruck der statischen Schwellentestperimetrie vorgenommen. Es wird erwartet, dass die Gruppe der Schlafapnoiker eine höhere Zahl von Gesichtsfelddefekten gegenüber den Gesunden aufweist. Gleichzeitig wird die Charakteristik der Defizite deutlich.
Die Häufigkeiten, getrennt nach rechtem und linkem Auge, sind in den folgenden Kreuztabellen dargestellt.

Tab. 14 Kreuztabelle Gesichtsfeldausfälle lokal rechtes Auge

Gesichtsfeldausfälle rechts (p<0,001)

			Gesichtsfeldausfälle rechts		
			nein	ja	Gesamt
Schlaflabor/ Kontrollgruppe	Schlaflabor	Anzahl	18	14	32
		% von Gruppe	56,3%	43,8%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	31	1	32
		% von Gruppe	96,9%	3,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl	49	15	64
		% von Gruppe	76,6%	23,4%	100,0%

Tab. 15 Kreuztabelle Gesichtsfeldausfälle lokal linkes Auge

Gesichtsfeldausfälle links (p=0,003)

			Gesichtsfeldausfälle links		
			nein	ja	Gesamt
Schlaflabor/ Kontrollgruppe	Schlaflabor	Anzahl	17	15	32
		% von Gruppe	53,1%	46,9%	100,0%
	Kontrollgruppe	Anzahl	28	4	32
		% von Gruppe	87,5%	12,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	45	19	64
		% von Gruppe	70,3%	29,7%	100,0%

Beide Tabellen zeigen bereits einen deutlichen Trend. Von den jeweils 32 Untersuchten haben aus der Schlaflabor-Gruppe rechts 14 (43,8%) und links 15 Teilnehmer (46,9%) einen lokalen Gesichtsfelddefekt. Das entspricht einem Anteil von 93,3% (rechtes Auge) bzw. 78,9% (linkes Auge) aller Betroffenen mit umschriebenen Gesichtfelddefiziten aus beiden untersuchten Gruppen. Dieses Ergebnis widerspricht nicht der Aussage aus 3.1.2 bezüglich der CPSD. Es handelt sich eben vorrangig um punktuelle Defizite, die sich dann aber in der Mean Deviation niederschlagen.

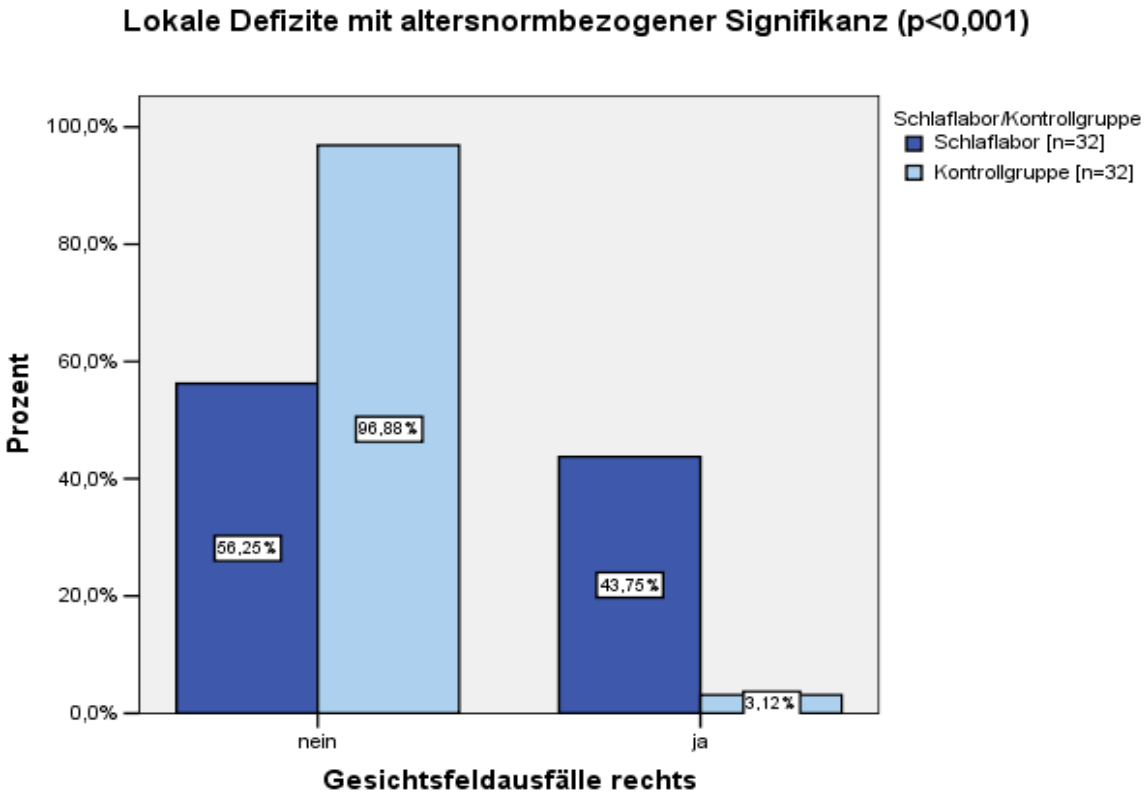


Abb. 15 Prozentuale Verteilung der lokalen Gesichtsfelddefekt-Häufigkeit rechtes Auge

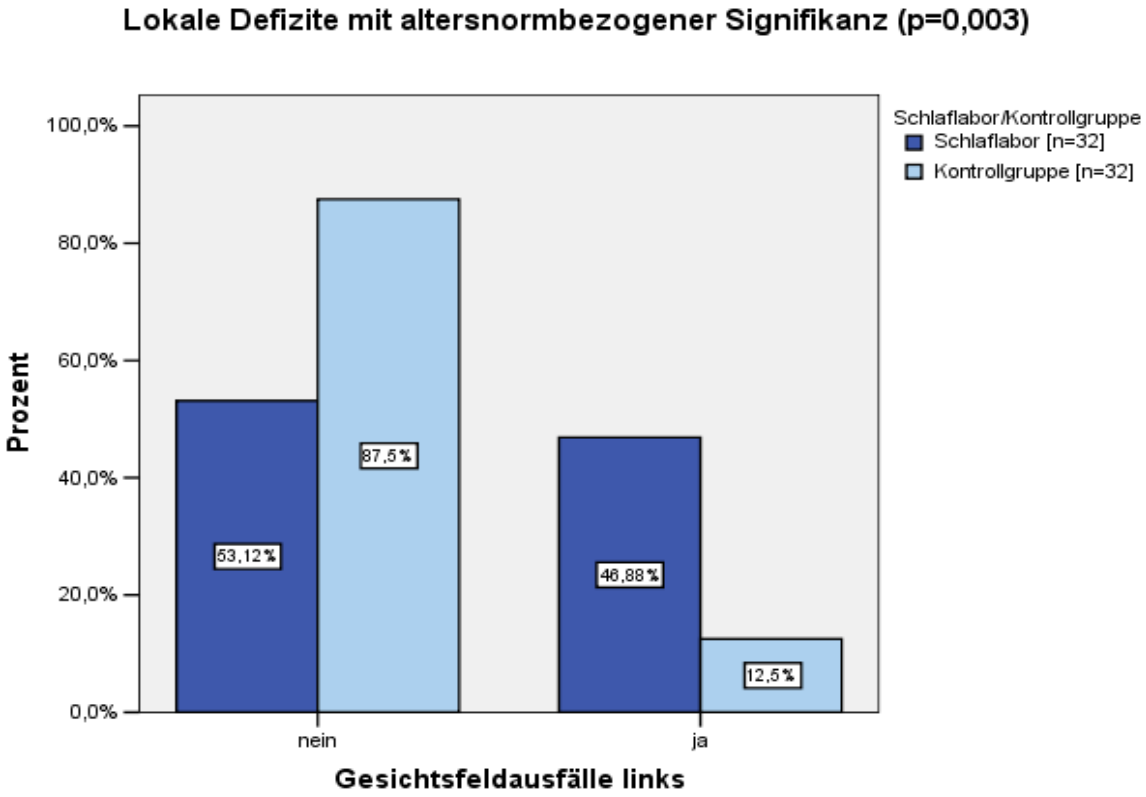


Abb. 16 Prozentuale Verteilung der lokalen Gesichtsfelddefekt-Häufigkeit linkes Auge

Da sich die prozentualen Verteilungen erheblich voneinander unterscheiden, soll im Anschluss ein statistischer Zusammenhang durch einen Chi-Quadrat-Test untersucht werden.

Tab. 16 Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der Unabhängigkeit am rechten Auge

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	14,716[b]	p<0,001	
Exakter Test nach Fisher			p<0,001
Anzahl der gültigen Fälle	64		

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 7,50.

Tab. 17 Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der Unabhängigkeit am linken Auge

	Wert	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,057[b]	p<0,003	
Exakter Test nach Fisher			p=0,005
Anzahl der gültigen Fälle	64		

a. Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b. 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 9,50.

Am rechten Auge ergibt sich nach Pearson und im exakten Test nach Fisher ein signifikanter Chi-Quadrat-Wert mit p<0,001, am linken Auge ein signifikantes Ergebnis mit p<0,003 (Pearson) bzw. p=0,005 (Fisher).

Damit ist auch bei dem lokalen Auftreten meist kleiner umschriebener Defekte ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen nachgewiesen.

3.2 Ergebnisse der kinetischen Perimetrie nach Goldmann

Die Gesichtsfeldaussengrenzen aller Probanden waren mit der Marke III/4 unauffällig, ebenso die Bestimmung des Blinden Fleckes mit der Reizmarke I/2.

3.3 Ergebnisse beider Gruppen im Vergleich

3.3.1 Augeninnendruck

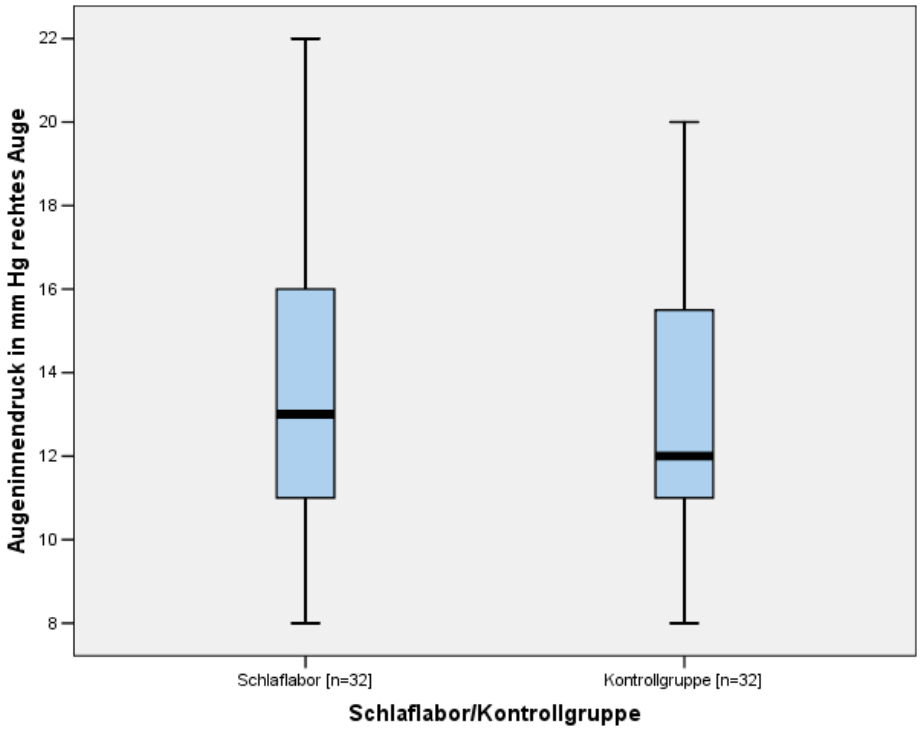


Abb. 17 Vergleich des Augeninnendruckes am rechten Auge

Tab. 18

Gruppenstatistiken

Augeninnendruck in mm Hg rechtes Auge

Schlaflabor/ Kontrollgruppe	Mittelwert	Gruppierter Median	Minimum	Maximum	N	Standardabweichung
Schlaflabor	13,78	12,88	8	22	32	3,748
Kontrollgruppe	13,28	12,55	8	20	32	3,255
Insgesamt	13,53	12,68	8	22	64	3,491

Tab. 19

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Untere	Obere
Augeninnendruck in mm Hg rechtes Auge	Varianzen sind gleich	p=0,571	,500	,878	-1,254	2,254

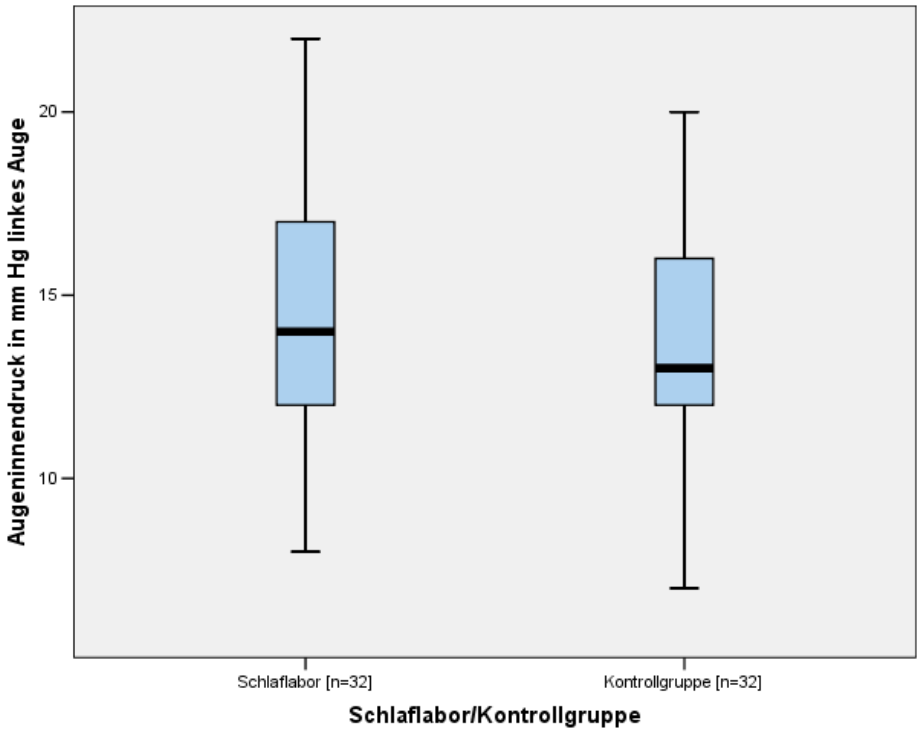


Abb. 18 Vergleich des Augeninnendruckes am linken Auge

Tab. 20

Gruppenstatistiken

Augeninnendruck in mm Hg linkes Auge

Schlaflabor/ Kontrollgruppe	Mittelwert	Gruppierter Median	Minimum	Maximum	N	Standardab weichung
Schlaflabor	14,22	13,88	8	22	32	3,348
Kontrollgruppe	13,72	13,17	7	20	32	3,343
Insgesamt	13,97	13,57	7	22	64	3,328

Tab. 21

Test bei unabhängigen Stichproben

		T-Test für die Mittelwertgleichheit				
					95% Konfidenzintervall der Differenz	
		Sig. (2-seitig)	Mittlere Differenz	Standardfehler der Differenz	Untere	Obere
Augeninnendruck in mm Hg linkes Auge	Varianzen sind gleich	p=0,552	,500	,836	-1,172	2,172

Die Augeninnendruckwerte beider Gruppen unterscheiden sich bei einer mittleren Differenz von 0,5 mm Hg nicht signifikant voneinander (p_{re}=0,571/p_{li}=0,552).

3.3.2 Blutdruckwerte

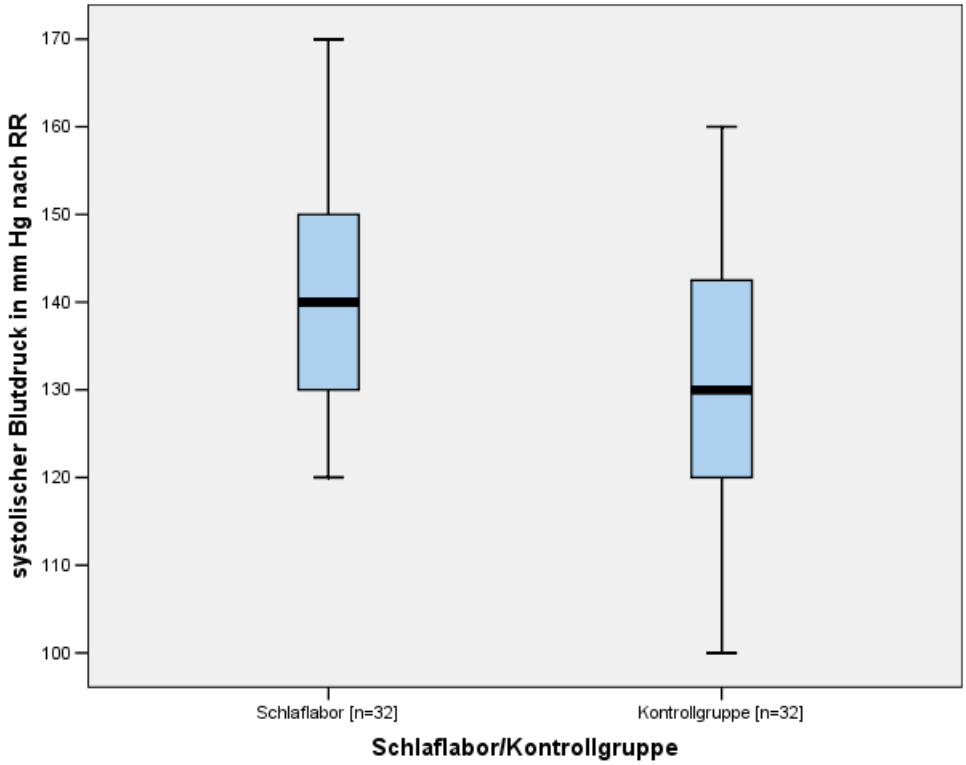


Abb. 19 Systolische Blutdruckwerte im Vergleich

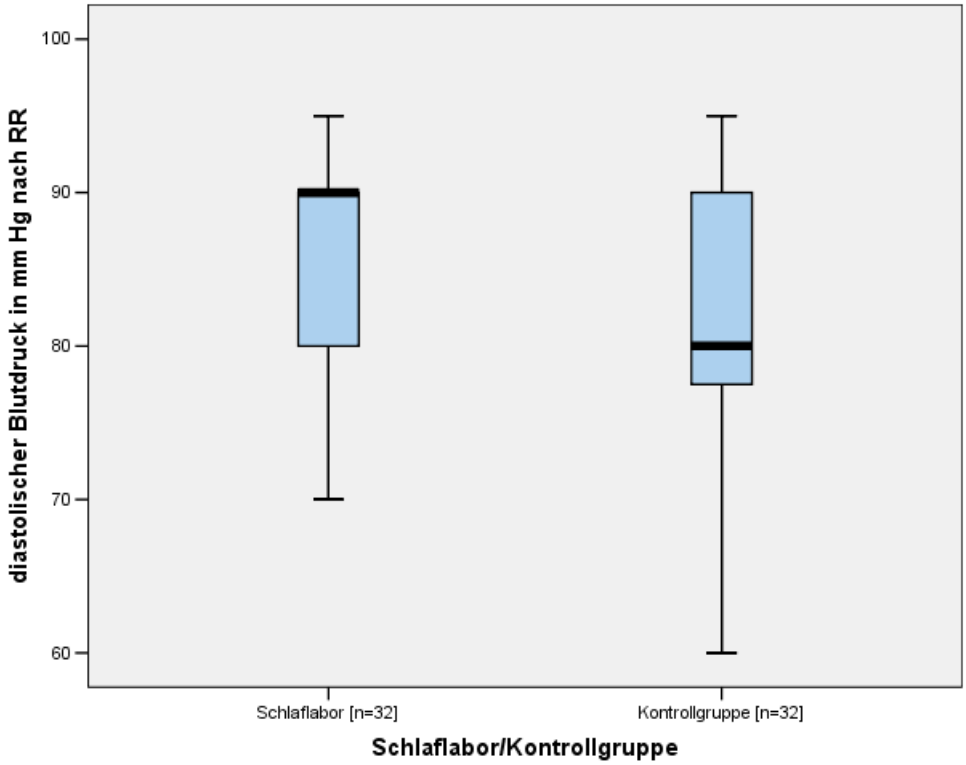


Abb. 20 Diastolische Blutdruckwerte im Vergleich

Tab. 22 Systolische und diastolische Blutdruckwerte (Vergleich beider Gruppen)

Schlaflabor/ Kontrollgruppe		systolischer Blutdruck in mm Hg nach RR	diastolischer Blutdruck in mm Hg nach RR
Schlaflabor	Mittelwert	140,78	85,94
	Gruppierter Median	139,44	86,33
	Minimum	120	70
	Maximum	170	95
	N	32	32
	Standardabweichung	15,086	6,278
Kontrollgruppe	Mittelwert	129,53	81,09
	Gruppierter Median	127,86	81,79
	Minimum	100	60
	Maximum	160	95
	N	32	32
	Standardabweichung	17,430	9,396
Insgesamt	Mittelwert	135,16	83,52
	Gruppierter Median	134,23	84,11
	Minimum	100	60
	Maximum	170	95
	N	64	64
	Standardabweichung	17,136	8,294

Tab. 23 Langzeit-Blutdruckmessung (Nacht-„Dipping“) der OSAS-Patienten

		Tagesmittelwert systolisch	Nachtmittelwert systolisch	Differenz Tag/Nacht systolisch	Tagesmittelwert diastolisch	Nachtmittelwert diastolisch	Differenz Tag/Nacht diastolisch
		mm Hg	mm Hg	%	mm Hg	mm Hg	%
Pat.-ID	1	144	131	-9,03	87	80	-8,05
	2	156	148	-5,13	90	80	-11,11
	3	131	112	-14,50	74	63	-14,86
	4	149	139	-6,71	94	92	-2,13
	5	161	140	-13,04	92	85	-7,61
	6	123	125	1,63	78	75	-3,85
	8	168	161	-4,17	87	74	-14,94
	10	133	127	-4,51	91	84	-7,69
	11	149	160	7,38	89	91	2,25
	12	160	150	-6,25	88	90	2,27
	14	170	145	-14,71	80	85	6,25
	17	133	142	6,77	81	91	12,35
	18	165	146	-11,52	91	86	-5,49
	19	144	132	-8,33	88	80	-9,09
	20	146	136	-6,85	90	87	-3,33
	21	154	129	-16,23	89	84	-5,62
	24	128	128	,00	86	82	-4,65
	25	156	155	-,64	90	91	1,11
	27	157	130	-17,20	89	72	-19,10
	30	140	128	-8,57	86	74	-13,95
	32	137	117	-14,60	88	74	-15,91

Eine physiologische Nachtabsenkung ist in der OSAS-Gruppe nicht oder nur in geringem Maß nachweisbar. Es findet sich kein „Over-dipping“.

3.3.3 Papillenbefunde

Tab. 24 Morphologische Beschreibung der Papillenbefunde rechts/links

Kat	Papillenmorphologie	OSAS-Gruppe [n=64]	Kontroll-gruppe [n=64]
1	randscharf, vitale Färbung, im Niveau, physiologische Exkavation bis C/D ratio 0.3 vertikal und horizontal	44	48
2	randscharf, vitale Färbung, physiologische flache Exkavation nach temporal auslaufend, keine Kerbenbildung	12	12
3	randscharf, vitale Färbung, zentrale flache Exkavation, C/D ratio 0.5, isnt-Regel eingehalten	2	2
4	randscharf, vitale Färbung, zentrale Exkavation bis zur Lamina cribrosa, C/D ratio 0.4-0.6, Papillenanomalie	2	2
5	randscharf, im Niveau, keine Exkavation, vaskulär bedingte mäßige Blässe (Tensio rechts 12 / links 14 mm Hg!)	2	-
6	randscharf, deutlich abgeblasst, tief schüsselförmig exkaviert, C/D ratio 0,7-0,8 (Tensio beidseitig 13 mm Hg!)	2	-

Alle Papillenbefunde zeigten sich jeweils personenbezogen symmetrisch am rechten und linken Auge. Eine klinisch erkennbare beidseitige Pathologie wiesen nur zwei Patienten mit einem sehr ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoesyndrom auf. Ein Glaukom war bis zu diesem Zeitpunkt nicht bekannt. Beide Betroffene hatten keine sonstigen relevanten Grunderkrankungen aufzuweisen.

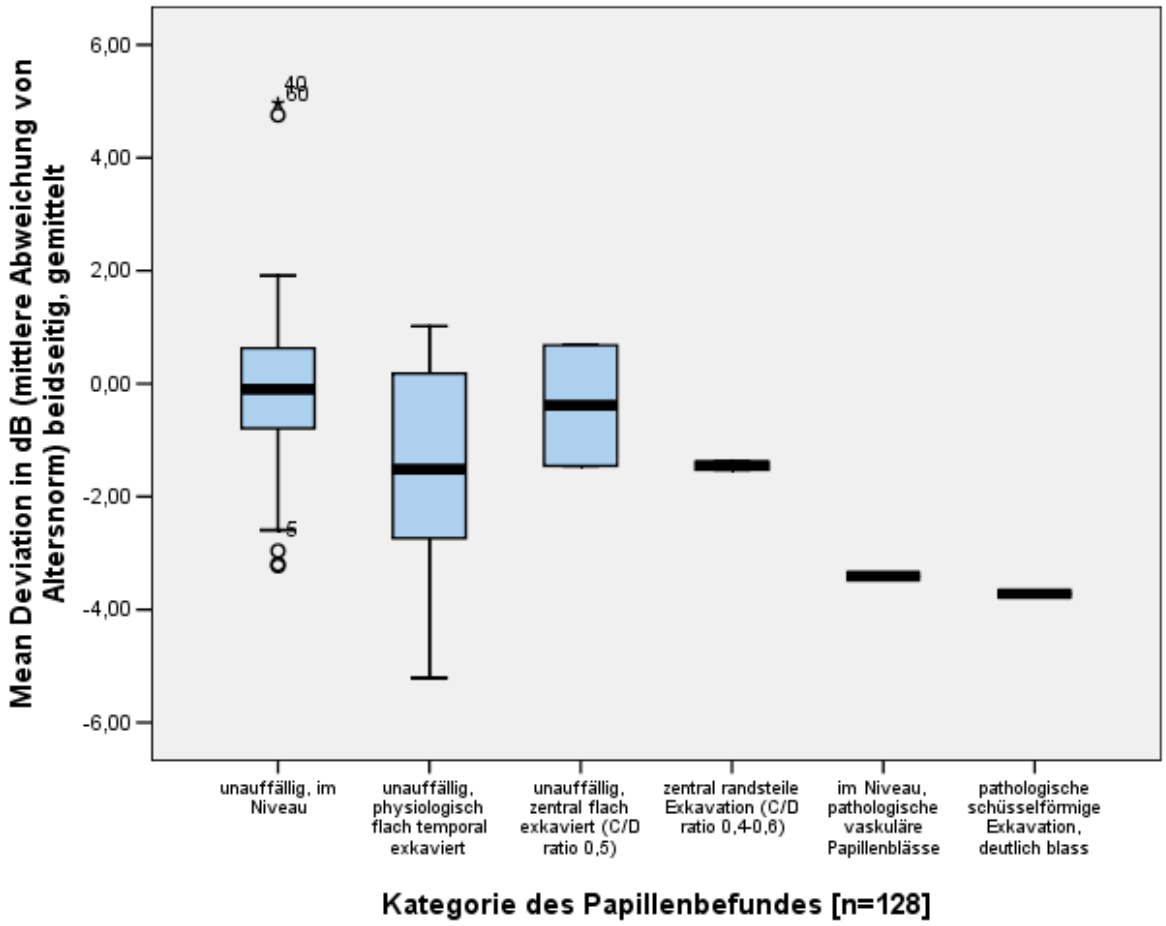


Abb. 21 Korrelation von Gesichtsfeld (Mean Deviation) und Papillenbefund

Tab. 25

Gruppenstatistik

Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) beidseitig, gemittelt

Kategorie des Papillenbefundes	Mittelwert	Gruppierter Median	N (Augen)
unauffällig, im Niveau	-,0646	-,0925	92
unauffällig, physiologisch flach temporal exkaviert	-1,5058	-1,5200	24
unauffällig, zentral flach exkaviert (C/D ratio 0,5)	-,3875	-,3875	4
zentral randsteile Exkavation (C/D ratio 0,4-0,6)	-1,4525	-1,4525	4
im Niveau, pathologische vaskuläre Papillenblässe	-3,4100	-3,4100	2
pathologische schüsselförmige Exkavation, deutlich blass	-3,7200	-3,7200	2
Insgesamt	-,4977	-,2350	128

Die morphologisch eindeutig pathologischen Kategorien 5 und 6 der Papillen (siehe Tab.24) liegen auch im Median der Mean Deviation niedriger (Abb. 21, rechts unten).

3.4 Weitere Ergebnisse der OSAS-Population

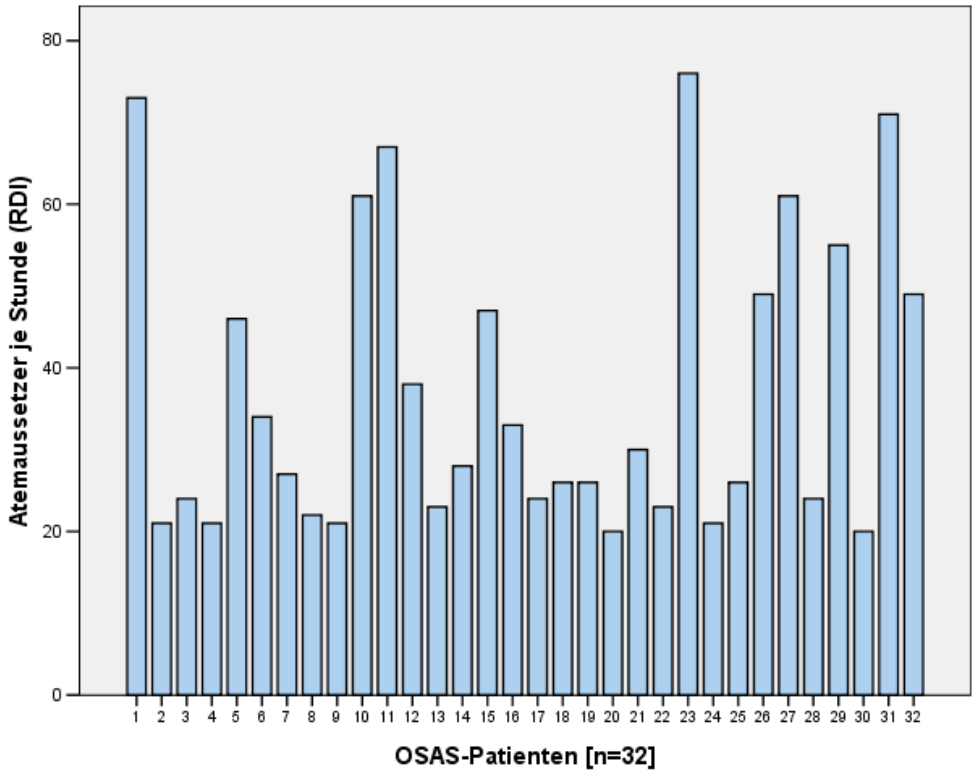


Abb. 22 Übersicht über die Apnoe-Hypopnoe-Indizes (AHI/RDI)

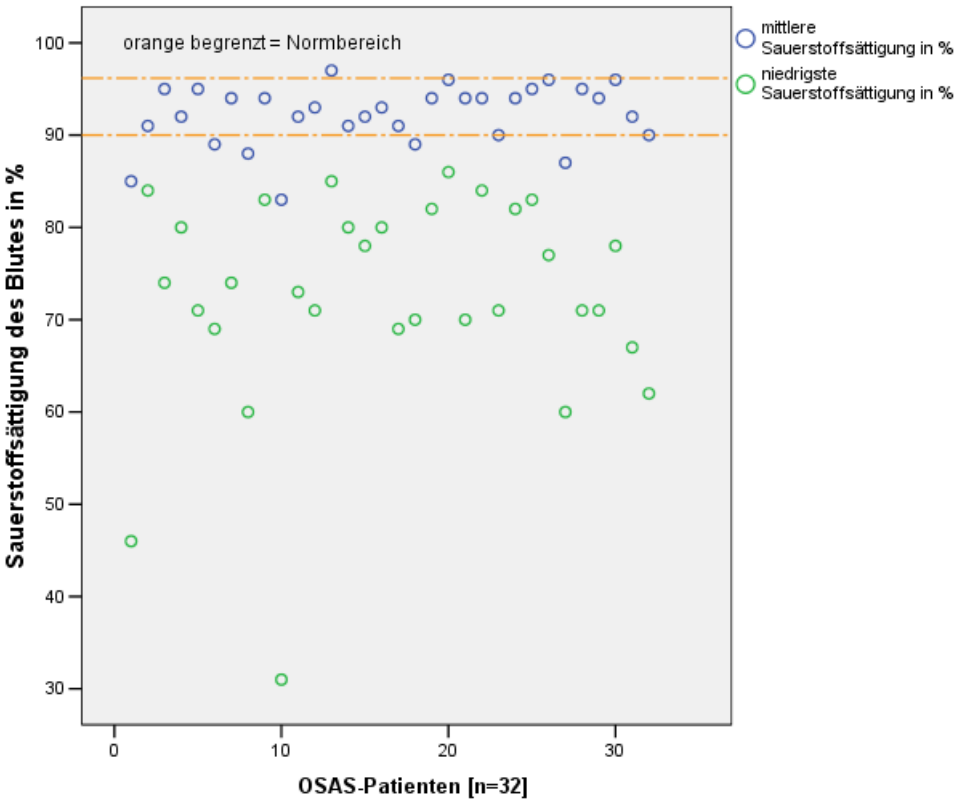


Abb. 23 Mittlere und minimale nächtliche Sauerstoffsättigungen des Blutes der OSAS-Patienten

Tab. 26 Vergleich Sauerstoffsättigung / Papillenbefund (OSAS-Patienten)

Übersicht[a]

		Atemaussetzer je Stunde	mittlere Sauerstoffsättigung in %	niedrigste Sauerstoffsättigung in %	Kategorie des Papillenbefundes
Patienten-Name	1	73	85	46	unauffällig, im Niveau
	2	21	91	84	unauffällig, im Niveau
	3	24	95	74	unauffällig, im Niveau
	4	21	92	80	unauffällig, im Niveau
	5	46	95	71	unauffällig, im Niveau
	6	34	89	69	unauffällig, im Niveau
	7	27	94	74	unauffällig, im Niveau
	8	22	88	60	unauffällig, physiologisch flach temporal exkaviert
	9	21	94	83	unauffällig, im Niveau
	10	61	83	31	unauffällig, im Niveau
	11	67	92	73	unauffällig, im Niveau
	12	38	93	71	unauffällig, physiologisch flach temporal exkaviert
	13	23	97	85	unauffällig, im Niveau
	14	28	91	80	zentral randsteile Exkavation (C/D ratio 0,4-0,6)
	15	47	92	78	unauffällig, physiologisch flach temporal exkaviert
	16	33	93	80	unauffällig, physiologisch flach temporal exkaviert
	17	24	91	69	unauffällig, physiologisch flach temporal exkaviert
	18	26	89	70	unauffällig, im Niveau
	19	26	94	82	unauffällig, im Niveau
	20	20	96	86	unauffällig, zentral flach exkaviert (C/D ratio 0,5)
	21	30	94	70	unauffällig, physiologisch flach temporal exkaviert
	22	23	94	84	unauffällig, im Niveau
	23	76	90	71	unauffällig, im Niveau
	24	21	94	82	unauffällig, im Niveau
	25	26	95	83	unauffällig, im Niveau
	26	49	96	77	unauffällig, im Niveau
	27	61	87	60	im Niveau, pathologische vaskuläre Papillenblässe
	28	24	95	71	unauffällig, im Niveau
	29	55	94	71	unauffällig, im Niveau
	30	20	96	78	unauffällig, im Niveau
	31	71	92	67	pathologische schüsselförmige Exkavation, deutlich blass
	32	49	90	62	unauffällig, im Niveau

a. OSAS-Gruppe

Internistische Untersuchung / Polysomnographie (OSAS-Gruppe)

Tab. 27 Blutwerte

Schlaflabor	Hämoglobin in mmol/l	Hämatokrit	pH-Wert des Blutes	pO_2 des Blutes (kPa)	pCO_2 des Blutes (kPa)	mittlere Sauerstoffsättigung in %	niedrigste Sauerstoffsättigung in %
Mittelwert	9,4	,473	7,433	9,69	5,21	92	73
Minimum	8,3	,365	7,403	8,27	4,49	83	31
Maximum	11,0	,553	7,465	11,52	6,62	97	86
N	32	31	32	32	32	32	32
StdAbweichung	,7	,042	,016	,75	,43	3	12
Varianz	,5	,002	,000	,56	,18	11	135

Tab. 28 Polysomnographiedaten (Teil 1)

Schlaflabor	Atemaussetzer je Stunde	respiratorische Ereignisse	obstruktive Apnoe	gemischte Apnoe	zentrale Apnoe	Hypopnoen in der Nacht
Mittelwert	37	249	95	58	32	72
Minimum	20	29	16	0	0	4
Maximum	76	603	379	254	130	239
N	32	32	31	30	30	31
StdAbweichung	18	148	105	72	37	53
Varianz	328	21780	11080	5187	1379	2829

Internistische Untersuchung / Polysomnographie (OSAS-Gruppe)

(Fortsetzung)

Tab. 29 Polysomnographiedaten (Teil 2) / Epworth-Fragebogen

Schlaflabor	mittlere Apnoedauer in Sekunden	Gesamtentsättigungszeit in Minuten	Arousal-Index (je Stunde)	Epworth-Schläfrigkeitsskala
Mittelwert	21	94	30	11
Minimum	14	8	3	3
Maximum	38	250	84	19
N	30	30	30	29
StdAbweichung	5	65	21	4
Varianz	30	4162	436	18

Tab. 30 Herzfrequenzen in NREM- und REM-Schlafphasen

Schlaflabor	mittlere Herzfrequenz in NREM-Phase / min	hohe Herzfrequenz in NREM-Phase / min	mittlere Herzfrequenz in REM-Phase / min	hohe Herzfrequenz in REM-Phase / min
Mittelwert	67	116	69	109
Minimum	49	50	56	70
Maximum	86	227	81	180
N	31	27	28	18
StdAbweichung	9	40	7	31
Varianz	80	1596	55	989

3.5 Korrelationsprüfungen (OSAS-Gruppe)

Korrelationsprüfungen zwischen einzelnen Parametern wurden im OSAS-Patientengut durchgeführt, sofern ein Zusammenhang zwischen den gemessenen Gesichtsfeldergebnissen und möglicherweise beeinflussenden Faktoren anzunehmen oder auszuschließen war.

3.5.1 Mean Deviation / Augeninnendruck

Tab.31 Zusammenhang zwischen Augeninnendruck und Mean Deviation im 30-2 Gesichtsfeld [n=32]

		Augeninnendruck in mm Hg rechtes Auge
Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) rechtes Auge	Korrelation nach Pearson	r=-0,170
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,353
		32

		Augeninnendruck in mm Hg linkes Auge
Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) linkes Auge	Korrelation nach Pearson	r=-0,007
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,972
	N	32

Zwischen dem Augeninnendruck und den gemessenen Empfindlichkeitswerten (Mean Deviation) besteht kein erkennbarer Zusammenhang (rechts r=-0,170 / links r=-0,007).

3.5.2 Mean Deviation / weitere Parameter

Die Mean Deviation (beidseitig gemittelt) zeigt nach Pearson gegenüber der mittleren und niedrigsten Sauerstoffsättigung des Blutes (direkt), der mittleren Apnoedauer (reziprok) und der hohen Herzfrequenz in den NREM-Phasen (direkt) eine nicht signifikante, jedoch vorhandene geringe Korrelation (r>0,2; Tab. 32).

Tab. 32 Korrelationen von Mean Deviation zu Sauerstoffsättigung / Apnoedauer / Herzfrequenz

		mittlere Sauerstoffsättigung in %	niedrigste Sauerstoffsättigung in %	mittlere Apnoedauer in Sekunden	hohe Herzfrequenz in NREM-Phase / min
Mean Deviation in dB (mittlere Abweichung von Altersnorm) beidseitig, gemittelt	Korrelation nach Pearson	r=0,229	r=0,255	r=-0,211	r=0,315
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,207	p=0,159	p=0,263	p=0,109
	N	32	32	30	27

Dass ein hoher Apnoe-Hypopnoe-Index (RDI) zu einer niedrigen Sauerstoffsättigung des Blutes führt, beweist die deutliche signifikante reziproke Korrelation zwischen diesen Parametern (r=-0,490; p=0,004 bzw. r=-0,592; p<0,001; Tab. 33).

Tab. 33 Korrelation RDI / Sauerstoffsättigung

		mittlere Sauerstoffsättigung in %	niedrigste Sauerstoffsättigung in %
Atemaussetzer je Stunde (RDI)	Korrelation nach Pearson	r=-0,490**	r=-0,592**
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,004	p<0,001
	N	32	32

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Interessant ist die signifikante reziproke Beziehung zwischen dem arteriellen Blutdruck (insbesondere diastolisch) und der mittleren (r=-0,511; p=0,003) und niedrigsten Sauerstoffsättigung des Blutes nachts (r=-0,501; p=0,004; Tab. 34).

Tab. 34 Korrelation von diastolischem Blutdruck und Sauerstoffsättigung

		mittlere Sauerstoffsättigung in %	niedrigste Sauerstoffsättigung in %
diastolischer Blutdruck in mm Hg nach RR	Korrelation nach Pearson	r=-0,511**	r=-0,501**
	Signifikanz (2-seitig)	p=0,003	p=0,004
	N	32	32

**. Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

Eine geringe gegenläufige Korrelation zeigt sich auch zwischen den Sauerstoffsättigungen des Blutes und der mittleren Herzfrequenz in NREM-Phasen (r=-0,228/-0,250).

4 Diskussion

4.1 Fehlermöglichkeiten

Die die Untersuchungsergebnisse mit Sicherheit von vornherein einschränkenden Aspekte wurden im Studiendesign nahezu vollständig berücksichtigt und ausgeschlossen. Bei der nunmehr gewonnenen Erkenntnis einer zumeist globalen Absenkung der Gesichtsfeldempfindlichkeit wäre erfahrungsgemäß eine Augenlinsentrübung (Cataract) als Ursache möglich [38;105]. Allerdings wies kein Proband eine signifikante Trübung der brechenden Medien (Hornhaut, Linse, Glaskörper) auf [100], der Visus war nicht reduziert und relevante Refraktionsänderungen in den letzten 12 Monaten wurden nicht beschrieben.

Ein weiterer möglicher Grund für ein reduziertes Gesichtsfeld (Aussengrenzen und Empfindlichkeit) ist eine sehr enge Pupille, ob medikamentös (z.B. durch Miotika wie Pilocarpin) oder durch Pupillarsaumatrophie. Beide Argumente scheiden aus Selektions- und Altersgründen aus.

Die Mitarbeit bei der ca. 20 Minuten je Auge dauernden und damit ermüdenden statischen Perimetrie könnte unterschiedlich gewesen sein. Auch diese Möglichkeit wurde auf verschiedenen Ebenen (Alterskorrektur, Kurzzeitfluktuation) berücksichtigt.

Eine Hauptursache für lokale Artefakte ist ein hängendes Oberlid, welches bereits bei einer noch physiologischen Lidstellung zu typischen relativen bis absoluten Defekten von oben im 30°-Bereich führen kann. Das Phänomen ist in der computergestützten Gesichtsfeldmessung verbreiteter als in der manuellen [38]. Hier wurde besonders in der Bewertung gewichtet und ein hinreichend großer Abstand des Oberlides vom 30°-Gesichtsfeldbereich in der dynamischen Goldmann-Perimetrie vorgesehen, um Fehler auszuschließen. Die Goldmann-Perimetrie mit Bestimmung der Gesichtsfeld-Außengrenzen bei Prüfmarke III/4 und Ermittlung des Blinden Flecks war bei allen 64 Probanden beidseitig unauffällig.

Die Ausgangssituation war insgesamt für alle Probanden auch vom Trainingszustand am Perimeter her gleich, die Untersuchungseinweisung erfolgte zwar standardisiert, aber individuell ergänzt bis zum vollständigen Verstehen der Anforderungen.

Im Vergleich von gleichaltrigen und nicht übergewichtigen Probanden ohne sonstige wesentliche Grunderkrankungen gibt es in der Literatur hinsichtlich der obstruktiven Schlafstörungen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede [13;54;82].

4.2 Diskussion eigener Ergebnisse

Die Arbeit beschäftigt sich mit den Einflüssen einer systemisch vorhandenen unphysiologischen Parameteränderung – der Sauerstoffentsättigung des Blutes – speziell auf die Funktion von Nervengewebe im Bereich der Netzhaut des Auges und in der Reizleitung nachgeordneter Strukturen, insbesondere des Sehnerven. Es galt, Fakten für die Annahme der Alternativhypothese zu finden. Hier wurde eingangs davon ausgegangen, dass sauerstoffempfindliches Gewebe wie Nervenzellen mit einer Funktionsbeeinträchtigung reagiert.

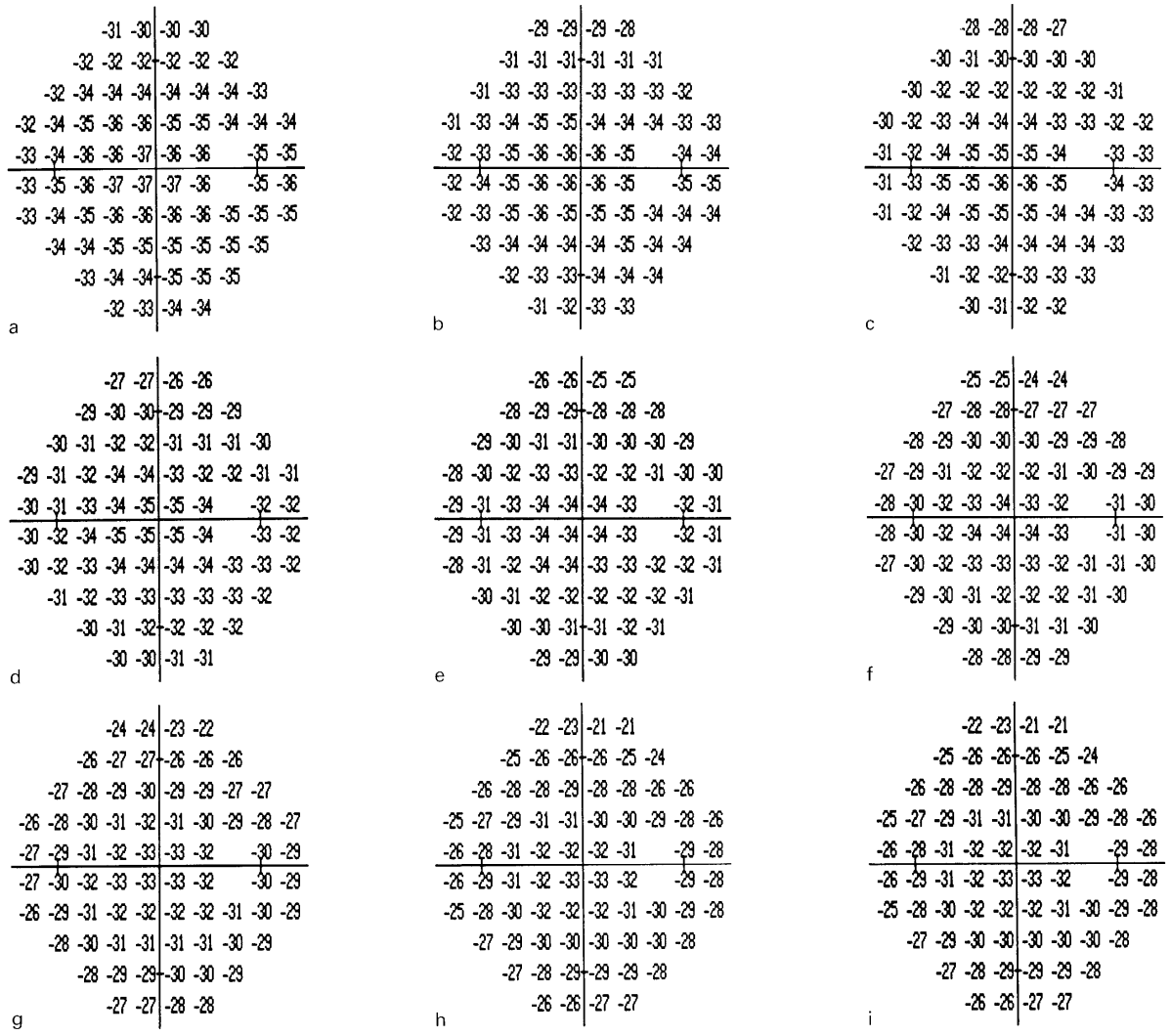
Es wurde versucht, diese anzunehmende Funktionsbeeinträchtigung anhand einer aktuellen Diagnostikmethode in Form der 30-2 Schwellentestperimetrie nachzuweisen. Trotz der rasanten medizintechnischen Entwicklung ist die Untersuchung mit dem Humphrey Field Analyzer (HFA II) der Standard zur Erkennung funktioneller Nervenschädigungen an Netzhaut und Nervus opticus [7;17;46;47;59;62;70]. Die genannten Arbeiten vergleichen die Ergebnisse des HFA mit alternativen Diagnostikmethoden wie der konfokalen Laser-Scanning-Tomographie (HRT II, Fa. Heidelberg Engineering), Scanning-Laser-Polarimetrie (z.B. GDX VCC, Fa. Zeiss), optischer Kohärenztomographie (Stratus OCT, Fa. Zeiss), frequenzgedoppelter Perimetrie (FDT, Fa. Zeiss) und Medmont Perimeter (Fa. BON) und bestätigen dies übereinstimmend.

Das hier genutzte Humphrey-Perimeter ermittelt mit seiner Softwareausstattung (Statpac I) zunächst individuelle Messergebnisse und gibt diese in absoluten Werten aus. Diese werden nachfolgend anhand einer internen Datenbank altersbezogen korrigiert und durch während der Untersuchung erfolgende Prüfstrategien fehlerbereinigt. Der Output zeigt sowohl lokale Daten jedes erfassten Bereiches innerhalb des 30°-Gebrauchsgesichtsfeldes wie auch sogenannte globale Indizes über die gemessene Fläche. Systembedingt und um die Untersuchungszeit nicht extrem zu verlängern wird im Raster von 6°-Abständen gemessen und dokumentiert. Die Zwischenräume werden in den absoluten Grautondarstellungen interpoliert.

Zur Auswertung wurden globale Indizes (MD, CPSD, SF), welche sich auf gemessene eindeutige Zahlenwerte stützen, herangezogen. Weiterhin erfolgte die Einstufung lokaler Defekte ohne Einfluss einer fehlererhöhenden Interpolation nur punktuell an den Messstellen mit bereits statistisch aufgearbeiteter Signifikanz ($p<0,02$).

4.2.1 Mean Deviation (MD) / lokale Gesichtfelddefekte

Die Durchschnittsabweichung von der Altersnorm (Abb.8, 10, 12) wird am besten zusammen mit der Grafik „Abweichung von Altersnorm“ (Abb.7, S.19) im Ausdruck interpretiert [38]. Betrachtet man zunächst die Mean Deviation beider Augen, so ergibt sich im Mittel eine höchst signifikante Reduktion in der OSAS-Gruppe um 1,64 dB gegenüber der Kontrollgruppe. Das erscheint zunächst wenig, ist aber bei einer mittleren altersabhängigen Empfindlichkeit von 25-30 dB über den zentralen Gesichtsfeldbereich von 30° (Abb.24) erheblich und zudem höchst signifikant ($p<0{,}001$).



Normalwerte von 10 bis 90 Jahren, wie sie in der Statpac-Software des Humphrey-Field-Analyzers gespeichert sind. Da die Ausdrucke mittels eines artifiziellen Gesichtsfeldes aus absoluten Defekten erstellt wurden, weisen die Zahlen ein Minuszeichen auf, das bei der Benutzung der Daten fehlt (RA, Programm 30-2): (**a**) 10 Jahre, (**b**) 20 Jahre, (**c**) 30 Jahre, (**d**) 40 Jahre, (**e**) 50 Jahre, (**f**) 60 Jahre, (**g**) 70 Jahre, (**h**) 80 Jahre; (**i**) 90 Jahre (gleiche Werte wie 80jährige wurden verwendet)

Abb.24 Altersbezogene Normalwerte der Statpac-Software des Humphrey-Field-Analyzers

In der Zusammenschau mit den lokalen Abweichungen wird das Resultat bestätigt. Auch Mojon [69] fand in seiner Arbeit an einem sehr kleinen Kollektiv vorwiegend nasale lokale Defekte. In der eigenen Untersuchung konnte keine konkrete Bevorzugung einer bestimmten Gesichtsfeldregion festgestellt werden. Meist waren die kleinen Defekte aber im mittleren Bereich der 30°-Perimetrie zu finden.

Sergi [92] untersuchte ebenfalls zwei Gruppen, wobei nur die Probanden mit OSAS in 5,9% ein Normaldruckglaukom aufwiesen und die Mean Deviation neben der Cup-Disc-Ratio und der Nervenfaserdicke mit der Schwere des OSAS signifikant ($p<0,01$ bis 0,001) korrelierte.

Tsang [100] fand bei OSA-Patienten gegenüber einem altersgematchten Non-OSA-Kollektiv bei durchgehend normalen Augeninnendruckwerten (siehe eigene Abb. 17 und 18) signifikant subnormale Gesichtsfeldindizes neben deutlichen glaukomatösen Papillenschäden.

Auch in der Arbeit von Misiuk-Holjo [67] wird von Gesichtsfelddefekten bei 19% der OSA-Probanden (AHI 50+/-20) berichtet. Bei 2 Betroffenen (AHI>60, SaO_2<73%) wiesen diese diffusen Defekte auf Läsionen des Tractus opticus hin, weil sie eine konzentrische bzw. homonyme Quadrantencharakteristik zeigten.

Batisse [9] hat ein Kollektiv (35 Teilnehmer, 8 mit RDI>10, normaler Augeninnendruck) mit Schlafstörungen und Schlafapnoe auf das Vorliegen frühglaukomatöser Anzeichen hin untersucht. Er benutzte dabei neben der Weiß-Weiß-Perimetrie auch die Blau-Gelb-Perimetrie, die hier empfindlichere Ergebnisse (2 Patienten mit Gesichtsfelddefekten in beiden Methoden, 12 Probanden in Blau-Gelb-Perimetrie gefunden) lieferte. Die reduzierte Mean Deviation und der Gesichtsfeldbefund korrelierten bei beiden in Weiß-Weiß-Perimetrie auffälligen Patienten sehr gut mit dem respiratorischen Index (RDI, p=0,026, p=0,033).

Natürlich ergibt sich an diesem Punkt die Frage, ob man in der vorliegenden Studie nicht auch mit der Farbperimetrie hätte arbeiten sollen, um sensitivere Ergebnisse zu bekommen. Die klinisch übliche automatisierte, statische Schwellenperimetrie verwendet weiße Stimuli auf weißem Prüffeld und ist heute der „Goldstandard“ der sinnesphysiologischen Diagnostik [33]. Der Grund, weshalb auf die Farbperimetrie verzichtet wurde, liegt darin, dass die in den Geräten gespeicherten alterskorrelierten Normalwerte nur für Weiß-Weiß-Stimuli gültig sind und man im Blau-Gelb-Modus keine Bezugsgröße gehabt hätte. Gerade in Blau-Gelb-Untersuchungen ist das entscheidende Problem die erhöhte Absorption von blauem Licht in den optischen Medien und die dadurch verursachte Verfälschung der Schwellenwerte [58]. Die Blau-Gelb-Perimetrie hat eine geringere dynamische Breite und eine wesentlich höhere Befundvariabilität bei längerer Untersuchungsdauer und Lernkurve [33].

Eine größere Gruppe mit Schlafapnoe (228 Probanden, RDI 12-65) untersuchte Geyer [32] unabhängig vom Augeninnendruck auf das Vorliegen eines Offenwinkelglaukoms und fand die gleiche Prävalenz von 2% wie in einer normalen Population. Demgegenüber hat Mojon in einer zweiten Studie [68] bei 69 Apnoepatienten (RDI>10) eine für die weiße Bevölkerung deutlich erhöhte Prävalenz für ein primäres Offenwinkel- bzw. Normaldruckglaukom von 7,2% festgestellt und eine sehr gute Korrelation des RDI mit den reduzierten Gesichtsfeldbefunden und den Papillenveränderungen gefunden.
In der eigenen Studie fand sich bei 2 OSAS-Patienten (6,25%) eine beidseitige auffällige Papillenblässe (dabei eine deutliche beidseitige Exkavation, Tab.24 unten) bei Augeninnendruckwerten von 12-14 mm Hg. RDI (61/71) und die Zahl der respiratorischen Ereignisse (418/391) waren jeweils sehr hoch. Diese Tatsache würde den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen entsprechen. Die Papillenbefunde der Kontrollgruppe wiesen keinerlei glaukomverdächtige Veränderungen auf. Spezifische Hinweise auf spezielle Glaukomformen (flache Vorderkammer, Krukenberg-Spindel, Präzipitate, Sekundärglaukome usw.) konnten in der vorliegenden Studie in beiden Kollektiven nicht gefunden werden.

4.2.2 Corrected Pattern Standard Deviation (CPSD)

Die CPSD unterscheidet sich in den hier untersuchten Gruppen nicht signifikant (p=0,489) voneinander (1,621 gegenüber 1,837). Das bedeutet die annähernde Gleichheit des plastischen Gesichtsfeldhügelprofiles in beiden Gruppen und unter Einbeziehung der Mean Deviation eine vorzugsweise allgemein abgesenkte Empfindlichkeit in der OSAS-Gruppe ohne gröbere Sektoren- oder Flächenausfälle im Gesichtsfeld, die die CPSD im Wert stark erhöht hätten.

4.2.3 Blutdruckwerte / Korrelation mit OSAS-Schweregrad

Die Blutdruckwerte der Apnoepatienten sind gegenüber der Kontrollgruppe höher angesiedelt (im Mittel RR 141/86 gegenüber RR 130/81), was der theoretischen Vorbetrachtung und der Komplexität des Krankheitsbildes entspricht [5;34;49].
Die signifikante Korrelation des Schweregrades des OSAS (hier in der Zusammenschau der nächtlichen Sauerstoffsättigung des Blutes und der respiratorischen Ereignisse, Tab. 32-34) mit dem Auftreten der arteriellen Hypertonie (speziell des diastolischen Wertes, p=0,003-0,004) bestätigt bereits vorliegende Arbeiten [75;89]. Auch für die Erhöhung der Herzfre-

quenz durch Stimulierung des sympathischen Nervensystems [5] gibt es Anhaltspunkte in den mittleren Frequenzwerten der REM-Phasen (r=0,228-0,25).

4.3 Diskussion im Zusammenhang

Die Zahl der Publikationen zu der hier behandelten Problemstellung ist sehr überschaubar und, soweit relevant, im Literaturverzeichnis abgebildet. Die gemeinsamen Erkenntnisse zielen aber in die gleiche Richtung:

Die chronische nächtliche Hypoxie bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom verursacht funktionelle Schäden - nachweisbar im Schwellentest-Gesichtsfeld - und erhöht das Erkrankungsrisiko für ein Glaukom [9;67-69;100].

Tsang [100] spricht sogar von einer 4-fach höheren Inzidenz für eine Glaukomerkrankung. Nun bleibt zu diskutieren, ob die beschriebenen Gesichtsfelddefekte und/oder der Schädigungsmechanismus bei der obstruktiven Schlafapnoe der Definition eines Glaukoms entsprechen. Zuordnungen fokaler oder diffuser Gesichtsfeldausfälle zu speziellen Glaukomformen werden kontrovers diskutiert und sind ohnehin wohl nicht möglich [57].

Nach Pfeiffer und der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft gilt derzeit folgende Definition [76]:

„Unter dem Begriff „Glaukom“ fasst man heute eine heterogene Gruppe von Augenerkrankungen (auch: Glaukome) zusammen, die zu einer progredienten Schädigung des Sehnerven mit Verlust visueller Funktion führen.“

Diese Definition lässt die Schädigung des neuronalen Systems durch das obstruktive Schlafapnoesyndrom durchaus als Glaukom einstufen.
Es handelt sich dabei um eine (im klassischen Sinne) „vaskuläre“ Form, bei der die dem Glaukom oft typische Augeninnendruckkomponente zweitrangig ist und die deshalb eher dem Normaldruckglaukom zuzuordnen wäre. Jedoch ist die Pathophysiologie des Normaldruckglaukoms bis heute nicht vollständig entschlüsselt, nach den Ergebnissen der Collaborative

Normal Tension Glaucoma Study (CNTGS) spielt der intraokulare Druck wohl aber doch eine Rolle [73].

Die eigenen Ergebnisse zeigen zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede im Augeninnendruck (Mittelwerte: rechts 13,78/13,28 mm Hg, links 14,22/13,72 mm Hg, p=0,571/p=0,552). Außerdem weist die fehlende Korrelation zwischen Mean Deviation und Augeninnendruck (siehe 3.5.1) darauf hin, dass ein erhöhter Augeninnendruck keine Voraussetzung für den Schädigungsmechanismus beim OSAS hin.

Dass die in der klinischen Untersuchung beurteilten Papillen trotz der vorhandenen signifikanten funktionellen Defizite in der Mean Deviation nur bei 2 Probanden der OSAS-Gruppe Hinweise auf eine Schädigung zeigten, ist kein Widerspruch. Eine genauere Abklärung würde bei weiterhin fehlender Therapie der OSA die Verlaufskontrolle bringen.

Der Einfluss des OSAS auf den Sehnerven kann sekundär über Hypoxie und Hyperkapnie mit der Folge einer Hirndruckzunahme und Gefäßdilatation erhebliche Ausmaße annehmen [80]. Verläufe mit transienter intrakranieller Hirndrucksteigerung nachts bei tagsüber völlig normalen Werten des cerebrospinalen Druckes und neurologisch unauffälligen Patienten sind bekannt und führen bis zum ausgeprägten Papillenödem beidseits [10;60;61;80]. Auch hier sind Atrophien des Nervus opticus mit Gesichtsfelddefekten bis zum Verlust des Sehvermögens beschrieben [80]. Inwieweit das Papillenödem rein hirndruckbedingt oder eventuell auch direkt hypoxischer Genese ist, ist nicht bekannt.

Eine weitere Studie [3] untersuchte ebenfalls mittels HFA, ob bei moderaten Rauchern (10-20 Zigaretten am Tag) ein Nikotineinfluss auf den zentralen Gesichtsfeldbefund besteht. Im Ergebnis war die foveale Schwelle (p=0,001) herauf- und die allgemeine retinale Sensitivität (p=0,02) bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern (MD -3,5+/-2,4; -2,1+/-1,8 dB) in der Weiß-Weiß-Perimetrie herabgesetzt, mit Hinweis auf die beidseitige diffuse und lokale Reduktion an Empfindlichkeit.

Messungen der arteriellen retinalen Gefäßaußendurchmesser z.B. bei Glaukompatienten erbrachten keine Korrelation zu funktionellen Befunden im Gesichtsfeld [4;84]. Beim Normaldruckglaukom liegt eine signifikant ($p<0,001$) verlängerte arteriovenöse Passagezeit vor [4], die damit auf einen erhöhten Flusswiderstand bei unverändertem Außenkaliber hindeutet und wohl auch zu einer reduzierten Sauerstoffversorgung der Netzhaut führt.

Kaup [48] kommt zu dem Ergebnis, dass der Widerstandsindex der Arteria centralis retinae und der nasalen hinteren Ziliararterien beim Normaldruckglaukom signifikant ($p<0,05$) erhöht ist und nur verlangsamte Fließgeschwindigkeiten zulässt. Die zirkulatorische Insuffizienz ist

nach Ansicht von Flammer der entscheidende Faktor beim NDG. Er hält es aber für möglich, dass im ziliaren Kreislauf auch Vasospasmen auftreten können, die bereits bei jungen Menschen in der empfindlichen prälaminären Schicht zu Minderdurchblutungen führen [28;31].
Plange [78] hat die Vasoreaktivität der retrobulbären Gefäße auf CO_2 bei Normaldruckglaukom und gesunden Probanden verglichen. Die Arteria ophthalmica zeigte keine signifikanten Unterschiede in den Gruppen. Die maximalen systolischen und end-diastolischen Fließgeschwindigkeiten (PSV, EDV) der Arteria centralis retinae waren unter Normokapnie bei Normaldruckglaukom (NDG) signifikant niedriger ($p<0,05$). Die Erhöhung der Fließgeschwindigkeiten (PSV, EDV) in der Arteria centralis retinae bei Hyperkapnie war ebenfalls bei NDG signifikant geringer als bei Normalen ($p<0,05$). Dies weist auf ein Autoregulationsdefizit bei Normaldruckglaukom hin.
Die in Verbindung mit dem NDG häufig genannten systemischen Risikofaktoren wie niedriger Blutdruck bzw. starke Blutdruckabfälle in der Nacht im Vergleich zu den Tageswerten („Over-dipping“, [73]) sind im untersuchten OSAS-Patientengut nicht nachzuweisen (Tab.23, S.39), eher die in der Einleitung genannte Konstellation („Non-dipping“, S.8)
Die hypoxische Genese von Gesichtsfeldbefunden ist danach wahrscheinlicher und die Auffassung zur Atherosklerose mit Verdickung der Intima-Media-Schichten würde gestützt werden.
Krieglstein [55;56] hat aktuell die Schlafapnoe in direkten Zusammenhang zur langsam verlaufenden ischämischen Neuropathie genannt. Ursächlich ist der nächtliche „Dip“ des Sauerstoffpegels durch die zum Teil hochgradige Entsättigung des Blutes nach längeren Atemstillständen bei gleichzeitig nicht oder unwesentlich veränderter Perfusion. Er sah die Lokalisation der Schädigung im Bereich der Sehnerven, eher nicht zentraler im ZNS. Der Nervus opticus kann im späteren Verlauf eine fokale oder generelle Abblassung aufgrund der Atrophie auch ohne Exkavation zeigen [55] oder wie bei einer chronischen, subakuten Durchblutungsproblematik eine pseudo-glaukomatöse Exkavation entwickeln [57]. Eine Reduzierung der Anzahl intakter Nervenfasern im Netzhaut- und Sehnervenbereich findet statt, jedoch führt diese üblicherweise (z.B. bei Normaldruckglaukom) nicht zur kompletten Erblindung [55].
Einen Überblick über die in der eigenen OSA-Gruppe aus der Lungenklinik Ballenstedt im Vergleich zu den Normalwerten (Tab.1) erzielten höchsten Entsättigungen und die aus der Literatur oft korrelierenden Apnoe-Hypopnoe-Indizes dieser Probanden finden sich in Abschnitt 3.4 (Abb. 22 und 23).

Hinsichtlich der Lokalisation der primären Störung ist zu prüfen, ob die hypoxische Schädigung in Strukturen zentral des Chiasma opticum möglich oder sogar wahrscheinlich ist. Es ist mittels transkranialer Doppler-Sonographie eindeutig belegt [8;14;26], dass während der Apnoephasen überdurchschnittliche Blutdruckanstiege und -abfälle und damit tief greifende Veränderungen den zerebralen Blutfluss beeinträchtigen. Die zerebralen Gefäße (wozu auch die in der Struktur sehr ähnlichen des Auges gehören [39;88]) sind nicht in der Lage, auf diese Veränderungen adäquat zu reagieren. Nach Ende einer Apnoephase normalisieren sich die Durchblutungsparameter erst etwa 60 Sekunden später. Diese Normalisierung bleibt aber aus, wenn eine weitere Apnoeattacke hinzutritt. Minderperfusion [14] und Hypoxie prädisponieren zur zerebralen Ischämie [8;37].

Dannenberg [15] hat die daraus resultierende häufige, über die Altersnorm hinausgehende, frontal betonte kortikale Atrophie der Hirnsubstanz computertomographisch nachgewiesen. Interessanterweise steht diese nicht im direkten Zusammenhang zum Alter des Patienten oder der nächtlichen Hypoxämie, jedoch korrelieren der Schweregrad des OSAS in der Polysomnographie und die regionale Perfusion in einigen Arealen signifikant. Eine andere Studie von Ficker [25] hat mittels HMPAO-Tracermarkierung an 14 OSA-Patienten bei 5 Probanden eine temporäre frontale Hyperperfusion, nach Einteilung in 32 Hirnbereiche (ROI) jedoch eine reduzierte Perfusion in der linken Parietalregion gezeigt. Seiner Meinung nach könnte hier der Frontallappen durch wiederholte Arousals aktiviert worden sein.

Für die Annahme einer postchiasmalen Schädigung des Gesichtsfeldes gibt es im Ergebnis der eigenen Studie keine ausreichenden Belege. Die Gesichtfelder weisen eher eine diffuse und keine symmetrische Verteilung der Defekte auf. Eine Minderperfusion der okzipitalen Sehrinde wäre möglich, ist aber in keiner Studie zu Perfusionsmessungen beschrieben. Bei der Betrachtung der zentralen Durchblutungssituation darf man das erhöhte Atheroskleroserisiko und die sonographisch nachgewiesene Intima-Media-Verdickung der Blutgefäße nicht unberücksichtigt lassen. Hier sollten weitere Perfusionsmessungen der verschiedenen Hirnregionen neue Erkenntnisse bringen.

Therapie der Wahl eines OSAS ist heute das Offenhalten der Atemwege („pneumatische Schienung“) durch eine CPAP-Beatmung („continuous positive airway pressure“) während des Schlafes. Über die Normalisierung der endothelabhängigen Vasodilatation [19] und des Sympathikotonus erreicht man, vor allem auch bei sonst therapieresistenten Hypertonusformen, ein Absinken des systolischen und des diastolischen arteriellen Blutdruckes sowohl in der Nacht als auch am Tag [5].

Zur Reversibilität der Gesichtsfeldausfälle unter optimaler Therapie gibt es in der Literatur wenige Aussagen. Es ist davon auszugehen, dass - Degeneration der Ganglienzellen vorausgesetzt - abgesehen von Ausnahmen (Drusen, [69]) die neuronalen Schäden aufgrund der geringen Regenerationsfähigkeit des Nervengewebes ähnlich dem Glaukom allenfalls stabil gehalten werden können [53;69]. Sollte es sich jedoch in Frühstadien lediglich um Spasmen handeln (wogegen der unveränderte Außendurchmesser der retinalen Gefäße spricht [4;84]), ist durch die CPAP-Therapie eine Besserung der Gesichtsfeldbefunde möglich.
Eine Rückbildung des Papillenödems in Fällen von nächtlichen Hirndrucksteigerungen wurde beschrieben [61].

Die Resultate der vorliegenden Arbeit sind in sich konsistent und zeigen eine eher diffuse funktionelle Absenkung der retinalen Empfindlichkeit in der 30°-Schwellentestperimetrie. Dieses deckt sich mit den in der Literatur beschriebenen Studienergebnissen zum obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom, bei denen die Autoren jeweils den Verdacht der erhöhten Prävalenz eines Normaldruckglaukoms äußerten.
Die auftretenden Schädigungen kann man als hypoxiebedingte Atrophie der Sehnerven ansehen und nach der aktuellen Glaukomdefinition als eine Glaukomform bzw. als Übergang dazu akzeptieren. Als Ursachen kommen neben der massiven Sauerstoffentsättigung des Blutes während der Apnoephasen die aus der Hypoxie und den Weckreaktionen (Arousals) resultierenden Mechanismen (Störung der Katecholaminspiegel, oxidativer Stress, proinflammatorische Veränderungen, endotheliale Dysfunktion, akzelerierte Atherosklerose mit Lumeneinengung und Verzögerung der arteriovenösen Passagezeit, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Aktivierung des Endothelin- und Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, gesteigerte Thrombozytenaktivierung und -aggregation, Fibrinogenerhöhung) in Frage.
Es handelt sich bei der OSA um ein äußerst komplexes Geschehen, welches erst in den letzten 15 Jahren durch die Nutzung der Polysomnographie immer besser verstanden wird und auch intensiv weiter erforscht werden sollte.

5 Zusammenfassung

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom gehört zu den intrinsischen Dyssomnien und ist durch wiederholte Phasen von Atemaussetzern infolge Verlegung der oberen Atemwege während des Nachtschlafes charakterisiert. Die Störungen verursachen eine Frakturierung der Schlafzyklen und eine weitreichende Beeinträchtigung der Körperfunktionen. Kardiovaskuläre Erkrankungen mit deutlichem Risikoanstieg für Myokardinfarkt und Apoplex, Hypertonie, Atherosklerose, Beeinflussung des autonomen Nervensystems und zum Teil massive Blutgasveränderungen sind Folgeerscheinungen eines seit etwa 15 Jahren durch polysomnographische Untersuchungen in Schlaflaboren immer besser verstandenen hochkomplexen Syndroms.
Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die schädigende Wirkung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) mit einer hochgradigen nächtlichen Sauerstoffentsättigung des Blutes auf empfindliches Nervengewebe (in diesem Fall der Netzhaut und des Sehnerven am Auge) zu untersuchen. In diese prospektive Kohortenstudie wurden 32 OSAS-Patienten aus dem Schlaflabor der Lungenklinik Ballenstedt mit ausgeprägter Symptomatik (RDI>20) und 32 gesunde Probanden aus der Bevölkerung einbezogen.
In der Einleitung werden die Schlafphysiologie, das obstruktive Schlafapnoesyndrom, die Morphologie und Blutversorgung der Netzhaut und des Nervus opticus sowie die visuelle Reizleitung besprochen. Desgleichen wird die Pathophysiologie bei Hypoxie dargelegt.
Selektionskriterien, Methoden und Geräte sowie die mathematisch-statistische Auswertung sind beschrieben.
Es werden neben einer umfassenden Standarduntersuchung der vorderen und hinteren Augenabschnitte die statische Schwellentestperimetrie des menschlichen 30°-Gebrauchsgesichtsfeldes und ergänzend die dynamische Perimetrie der Gesichtsfeldaußengrenzen in beiden Gruppen durchgeführt und verglichen. Zusätzliche Ergebnisse aus der Polysomnographie des Schlaflabors fließen in die Auswertung ein.
Das Ergebnis der Arbeit zeigt bei der OSA-Gruppe eine höchst signifikant ($p<0,001$) reduzierte Empfindlichkeit der Netzhautfunktion an beiden Augen im Vergleich zu gesunden Probanden. Die Zahl meist kleiner lokaler Gesichtsfelddefekte ist in der Apnoegruppe signifikant erhöht. Die Verteilung der Defizite ist allgemein diffus und zeigt eine insgesamt abgesenkte Empfindlichkeitscharakteristik.

Diese Resultate stützen die in der Literatur gefundenen Hinweise auf die mit dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom einhergehenden Funktionsdefizite nicht nur am Auge, sondern generell an Endstrombahnen wie dem Innenohr, auf die vaskulären Veränderungen und Perfusionsstörungen im Bereich der zerebralen Gefäße und hier insbesondere des Sehnervenkopfes.
Unter Berücksichtigung der aktuellen Glaukomdefinition und des vermuteten Pathomechanismus ist es angebracht, die ermittelte Nervenschädigung und den Funktionsverlust als Glaukom bzw. als Übergangsstufe dazu einzustufen und auf die Nähe zum Normaldruckglaukom zu verweisen.
Speziell am Auge ist die Datenlage für die Abklärung der Ätiopathogenese der Schädigungen durch das OSAS noch nicht ausreichend, um diese Definition festzuschreiben. Deshalb sind weitere, insbesondere groß angelegte multizentrische Studien zu fordern.

Literaturverzeichnis

[1] Chi-Quadrat-Test. http://de.wikipedia org/wiki/Chi-Quadrat-Test (2007)

[2] Empfehlungen der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft e.V. zur Qualitätssicherung bei sinnesphysiologischen Untersuchungen und Geräten. Homepage der DOG (http://www.dog org/publikationen/sinnesphysiologie_StatischePerimetrie html#27) (2007)

[3] Akarsu C, Yazici B, Taner P, Ergin A: effects of moderate smoking on the central visual field. Acta Ophthalmol Scand 82 (2004) 432-435

[4] Arend O, Remky A, Plange N, Martin BJ, Harris A: capillary density and retinal diameter measurements and their impact on altered retinal circulation in glaucoma: a digital fluorescein angiographic study. Br J Ophthalmol 86 (2002) 429-433

[5] Arzt M und Pfeifer M: Auswirkungen der Schlafapnoe auf andere Organsysteme. Der Pneumologe 2 (2007) 85-94

[6] Arzt M and Bradley TD: treatment of sleep apnea in heart failure. Am J Respir Crit Care Med 173 (2006) 1300-1308

[7] Balachandran C, Graham SL, Klistorner A, Goldberg I: comparison of objective diagnostic tests in glaucoma: heidelberg retinal tomography and multifocal visual evoked potentials. J Glaucoma 15 (2006) 110-116

[8] Balfors EM and Franklin KA: impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. Am J Respir Crit Care Med 150 (1994) 1587-1591

[9] Batisse JL, Vix J, Swalduz B, Chave N, Mage F: sleep-related breathing disorders and normal or high-tension glaucoma: 35 patients with polysomnographic records. J Fr Ophtalmol 27 (2004) 605-612

[10] Bloomfield RL, Felts JH, Burkart JM, Cashwell FL: optic disc edema in a pickwickian man mimicking hypertensive crisis. J Clin Hypertens 3 (1987) 27-30

[11] Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J: spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. a preliminary investigation. Chest 108 (1995) 625-630

[12] Bühl A und Zöfel P: SPSS für Windows Version 7.5. 4. Aufl. Addison-Wesley, Bonn, 1998, S. 105-243

[13] Catterall JR, Calverley PM, Shapiro CM, Flenley DC, Douglas NJ: breathing and oxygenation during sleep are similar in normal men and normal women. Am Rev Respir Dis 132 (1985) 86-88

[14] Ci S, Zhou Z, Shen X: relationship between sleep apnea and cerebral blood flow. Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi 21 (1998) 484-485

[15] Dannenberg C, Dietrich J, Weiser A, Barthel H, Bosse-Henck A, Kluge R: Craniale CT(CCT)-Parameter in Relation zu Hirnperfusion und Polysomnographie-Parametern bei schwerem Schlaf-Apnoe-Syndrom (SAS). In: Wegener O-H (Hrsg.): Röntgenkongreß, Abstracts Georg Thieme Verlag, 1998,

[16] De Jong FJ, Ikram MK, Witteman JC, Hofman A, De Jong PT, Breteler MM: retinal vessel diameters and the role of inflammation in cerebrovascular disease. Ann Neurol (2007)

[17] Deleon-Ortega J, Carroll KE, Arthur SN, Girkin CA: correlations between retinal nerve fiber layer and visual field in eyes with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. Am J Ophthalmol 143 (2007) 288-294

[18] Deris I: XV. Workshop zur okulären Mikro- und Makrozirkulation: Regulation und Quantifizierung der okulären Perfusion. Z prakt Augenheilkund 27 (Suppl. 5) (2006) 1-4

[19] Diomedi M, Placidi F, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M: cerebral hemodynamic changes in sleep apnea syndrome and effect of continuous positive airway pressure treatment. Neurology 51 (1998) 1051-1056

[20] Douglas NJ, White DP, Weil JV, Pickett CK, Zwillich CW: hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. Am Rev Respir Dis 126 (1982) 758-762

[21] Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L: increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. Am J Respir Crit Care Med 165 (2002) 934-939

[22] Ehlenz K, Peter JH, von Wichert P, Kaffarnik H: effect of sleep apnea on volume regulating hormone systems--indications for complex disorders of volume regulation. Z Kardiol 80 Suppl 8 (1991) 97-98

[23] Eichhorn M: Morphologische Grundlagen der Mikrozirkulation von Retina und Chorioidea. In: Mutschler E, Wiederholt M, Upmeyer HJ (Hrsg.): Regulationsdynamik beim Glaukom. Wissensch. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2001, S. 8-16

[24] Elstner E F: Die physiologische Bedeutung von Redox-Systemen in Blut und Blutgefäßen. In: Stodtmeister R, Pillunat LE (Hrsg.): Mikrozirkulation in Gehirn und Sinnesorganen. Enke, Stuttgart, 1991, S. 1-20

[25] Ficker JH, Feistel H, Moller C, Merkl M, Dertinger S, Siegfried W, Hahn EG: changes in regional CNS perfusion in obstructive sleep apnea syndrome: initial spect studies with injected nocturnal 99mtc-hmpao. Pneumologie 51 (1997) 926-930

[26] Fischer AQ, Chaudhary BA, Taormina MA, Akhtar B: intracranial hemodynamics in sleep apnea. Chest 102 (1992) 1402-1406

[27] Fischer Y, Yakinthou A, Mann WJ: Zur Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) bei Patienten mit Hörsturz. HNO 6 (2003) 462-466

[28] Flammer J: Neigung zu vasospastischen Reaktionen bei Patienten mit Glaukom und glaukomähnlichen Erkrankungen. In: Stodtmeister R, Pillunat LE (Hrsg.): Mikrozirkulation in Gehirn und Sinnesorganen. Enke, Stuttgart, 1991, S. 84-87

[29] Flammer J: Prog Retin Eye Res 21 (2002) 359-393

[30] Fleury B, Hausser-Hauw C, Chabolle F: obstructive sleep apnea syndrome and the upper airway muscles. Rev Neurol (Paris) 157 (2001) S72-S77

[31] Gasser P and Flammer J: influence of vasospasm on visual function. Doc Ophthalmol 66 (1978) 3-18

[32] Geyer O, Cohen N, Segev E, Rath EZ, Melamud L, Peled R, Lavie P: the prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population. Am J Ophthalmol 136 (2003) 1093-1096

[33] Grehn F, Krieglstein GK, Burk R: Sinnesphysiologische und funktionelle Diagnostik. In: Krieglstein GK (Hrsg.): Glaukom 2006 - Eine Konsensuskonferenz Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 52-63

[34] Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA: cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. Am J Cardiol 52 (1983) 490-494

[35] Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Varszegi M, Sander D, Ruther E: sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. Chest 110 (1996) 670-679

[36] Harris A: Ophthalmol Clin North Am 18 (2005) 345-353

[37] Hausser-Hauw C, Rakotonanahary D, Fleury B: obstructive-sleep apnea syndrome: brain oxygenation measured with near-infrared spectroscopy. preliminary results. Neurophysiol Clin 30 (2000) 113-118

[38] Heijl A: Field Analyzer Fibel. Allergan Humphrey GmbH, Karlsruhe, 1987, S. 80-142

[39] Hofferberth B: Therapie und Diagnostik von Mikrozirkulationsstörungen: Aktuelle Aspekte aus neurologischer Sicht. In: Stodtmeister R, Pillunat LE (Hrsg.): Mikrozirkulation in Gehirn und Sinnesorganen. Enke, Stuttgart, 1991, S. 57-62

[40] Hudgel D W et al.: increase in pharyngeal resistance during sleep in normal man. Amer Rev Respir Dis 127 (1983) 235

[41] Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR: association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. Lancet 336 (1990) 261-264

[42] Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK: endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. Am J Respir Crit Care Med 169 (2004) 348-353

[43] Johns MW: a new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale. Sleep 14 (1991) 540-545

[44] Johns MW: reliability and factor analysis of the epworth sleepiness scale. Sleep 15 (1992) 376-381

[45] Johns MW: daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. the epworth sleepiness scale. Chest 103 (1993) 30-36

[46] Kampmeier J, Eisert B, Buchwald HJ, Lang GK, Lang GE: prospective randomized comparative study of frequency doubling perimetry vs standard automated perimetry in patients with glaucoma. Klin Monatsbl Augenheilkd 218 (2001) 157-167

[47] Kanamori A, Kusuhara A, Tatsumi Y, Fujioka M, Maeda H, Nakamura M, Negi A: correlations among gdx-variable corneal compension, optical coherence tomography, and heidelberg retina tomograph and relationships between these structural parameters and visual field indices. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 110 (2006) 180-187

[48] Kaup M, Plange N, Weber J, Remky A, Arend O: Retrobulbäre Farbduplexsonographie: Ergebnisse bei anteriorer ischämischer Optikusneuropathie, Normaldruckglaukom und gesunden Probanden. Klin Monatsbl Augenheilkd 219 (2002) 1-6

[49] Koehler U, Penzel T, Becker HF, Gross V, Vogelmeier CF: sleep apnea, autonomic dysfunction and cardiovascular morbidity. Internist (Berl) 43 (2002) 1091-1098

[50] Konermann M, Sanner B: Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen schlafbezogener Atmungsstörungen. In: Schultze-Werninghaus G (Hrsg.): Schlafbezogene Atmungsstörungen im Kindes- und Erwachsenenalter. MMV Medizin Verlag, München, 1994, S. 113-119

[51] König M, Banach-Planchamp R, Diepenbroick HVv, Klotz E, Heuser L: Funktionelle CT-Untersuchungen zur Entwicklung parenchymaler Hypodensitäten beim frühen Hirninfarkt. In: Wegener O-H (Hrsg.): Röntgenkongreß, Abstracts Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1998,

[52] Krause J: Respiratorische Störungen während des Schlafs. Atemw -Lungenkrkh 14 (1988) 553-556

[53] Kremmer S, Selbach JM, Ayertey HD, Steuhl KP: normal tension glaucoma, sleep apnea syndrome and nasal continuous positive airway pressure therapy--case report with a review of literature. Klin Monatsbl Augenheilkd 218 (2001) 263-268

[54] Krieger J: breathing during sleep in normal subjects. Clin Chest Med 6 (1985) 577-594

[55] Krieglstein GK: Das Normaldruckglaukom-Diagnostik und Behandlung. (2007) Vortrag DOC Nürnberg.

[56] Krieglstein GK: Spezielle Glaukomformen. In: Krieglstein GK (Hrsg.): Glaukom 2006 - Eine Konsensuskonferenz Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 123

[57] Krieglstein GK, Dietlein Th, Funk J, Grehn F: Ophthalmoskopische Diagnostik. In: Krieglstein GK (Hrsg.): Glaukom 2006 - Eine Konsensuskonferenz Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2007, S. 86-89

[58] Lachenmayr BJ und Vivell PMO: Perimetrie. Thieme, Stuttgart, New York, 1992

[59] Landers JA, Sharma A, Goldberg I, Graham SL: a comparison of global indices between the medmont automated perimeter and the humphrey field analyzer. Br J Ophthalmol (2007)

[60] Lee AG: three questions on the role of sleep apnea syndrome in optic disc edema. Arch Ophthalmol 119 (2001) 1225

[61] Lee AG, Golnik K, Kardon R, Wall M, Eggenberger E, Yedavally S: sleep apnea and intracranial hypertension in men. Ophthalmology 109 (2002) 482-485

[62] Leeprechanon N, Giaconi JA, Manassakorn A, Hoffman D, Caprioli J: frequency doubling perimetry and short-wavelength automated perimetry to detect early glaucoma. Ophthalmology 114 (2007) 931-937

[63] Lugaresi E, Coccagna G, Cirignotta F, Farneti P, Gallassi R, Di Donato G, Verucchi P: breathing during sleep in man in normal and pathological conditions. Adv Exp Med Biol 99 (1978) 35-45

[64] Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD: obstructive sleep apnoea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. Lancet 338 (1991) 1480-1484

[65] Metea MR and Newman EA: signaling within the neurovascular unit in the retina. Exp Physiol (2007)

[66] Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Tanaka A, Oda N, Okada S, Ohta S, Naito H, Adachi M: increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 172 (2005) 625-630

[67] Misiuk-Hojlo M, Brzecka A, Kobierzycka A, Szalinski M: obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor of glaucomatous neuropathy. Klin Oczna 106 (2004) 245-246

[68] Mojon DS, Hess CW, Goldblum D, Fleischhauer J, Koerner F, Bassetti C, Mathis J: high prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome. Ophthalmology 106 (1999) 1009-1012

[69] Mojon DS, Mathis J, Zulauf M, Koerner F, Hess CW: optic neuropathy associated with sleep apnea syndrome. Ophthalmology 105 (1998) 874-877

[70] Noval S, Contreras I, Rebolleda G, Munoz-Negrete FJ, Ruiz dZ: a comparison between humphrey and frequency doubling perimetry for chiasmal visual field defects. Eur J Ophthalmol 15 (2005) 739-745

[71] Okabayashi K, Kasahara E, Uchiyama H, Yokota K, Togashi Y, Kono C, Yamada Y, Amano H, Yamaguchi T, Kawamoto T, Fujihara H, Ueta Y: obstructive sleep apnea-

hypopnea syndrome patients with overweight and hypertension in a japanese workplace. J Occup Health 49 (2007) 117-124

[72] Orth M, Rasche K, Duchna H-W: Klinik und Stufendiagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen im Erwachsenenalter. In: Schultze-Werninghaus G (Hrsg.): Schlafbezogene Atmungsstörungen im Kindes- und Erwachsenenalter. MMV Medizin Verlag, München, 1994, S. 53-61

[73] Pache M: Verlaufskontrolle des Normaldruckglaukoms. In: Krieglstein GK (Hrsg.): Glaukom 2007 - Die Papille beim Glaukom Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2008, S. 123-133

[74] Palomaki H, Partinen M, Erkinjuntti T, Kaste M: snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. Neurology 42 (1992) 75-81

[75] Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J: prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med 342 (2000) 1378-1384

[76] Pfeiffer N: Definition des Glaukoms. Homepage der DOG (http://www.dog org/dog-glaukom/publikation_definition_glaukom html) (2007)

[77] Placidi F, Diomedi M, Cupini LM, Bernardi G, Silvestrini M: impairment of daytime cerebrovascular reactivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. J Sleep Res 7 (1998) 288-292

[78] Plange N, Kaup M, Huber K, Remky A, Arend O: Farbduplexsonografie unter CO_2-Provokation: Vergleich gesunder Probanden mit Normaldruckglaukom. Klin Monatsbl Augenheilkd 219 (2002) 1-6

[79] Pschyrembel W and Zink Ch: Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 256.Aufl. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1990

[80] Purvin VA, Kawasaki A, Yee RD: papilledema and obstructive sleep apnea syndrome. Arch Ophthalmol 118 (2000) 1626-1630

[81] Rajagopal KR, Abbrecht PH, Tellis CJ: control of breathing in obstructive sleep apnea. Chest 85 (1984) 174-180

[82] Rasche K, Orth M, Duchna H-W: Schlaf, Atmungs- und Kreislaufphysiologie im Erwachsenenalter. In: Schultze-Werninghaus G (Hrsg.): Schlafbezogene Atmungsstörugen im Kindes- und Erwachsenenalter. MMV Medizin Verlag, München, 1994, S. 29-40

[83] Recker K: optimizing glaucoma management: implications of intraocular pressure and ocular blood flow. Der Ophthalmologe 103 (2006) 1-4

[84] Remky A, Plange N, Klok J, Arend O: Retinale Gefäßdurchmesser beim Glaukom - Durchmesserbestimmungen mittels digitalisierter Farbdiapositive. Spektrum der Augenheilkunde 18/1 (2004) 23-28

[85] Ritter K: Die Mikrozirkulation des Ohres . In: Stodtmeister R, Pillunat LE (Hrsg.): Mikrozirkulation in Gehirn und Sinnesorganen. Enke, Stuttgart, 1991, S. 75-83

[86] Rossner S, Lagerstrand L, Persson HE, Sachs C: the sleep apnoea syndrome in obesity: risk of sudden death. J Intern Med 230 (1991) 135-141

[87] Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Neill AM, Douglas MR: daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. Am J Respir Crit Care Med 159 (1999) 1518-1526

[88] Schröder A, Schulze C, Schwab B, Erb C: Frequenzverdopplungs-Perimetrie bei Tinnitus-Patienten. Ophthalmologische Nachrichten (2004) 13

[89] Schulz R, Grebe M, Eisele HJ, Mayer K, Weissmann N, Seeger W: obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease. Med Klin (Munich) 101 (2006) 321-327

[90] Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F: serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia. Am J Respir Crit Care Med 165 (2002) 67-70

[91] Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, Husken H, Bodeker RH, Tillmanns H, Grebe M: changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 25 (2005) 69-74

[92] Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, Blini M, Andreoli A, Messenio D, Pecis M, Bertoni G: prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. J Glaucoma 16 (2007) 42-46

[93] Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK: elevated c-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 105 (2002) 2462-2464

[94] Silvestrini M, Rizzato B, Placidi F, Baruffaldi R, Bianconi A, Diomedi M: carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Stroke 33 (2002) 1782-1785

[95] Sturm A: Vorwort. In: Schultze-Werninghaus G (Hrsg.): Schlafbezogene Atmungsstörungen im Kindes- und Erwachsenenalter. MMV Medizin Verlag, München, 1994, S. 7-9

[96] Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K: blood pressure„dipping" and„non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. Sleep 19 (1996) 382-387

[97] Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK: serum amyloid a in obstructive sleep apnea. Circulation 108 (2003) 1451-1454

[98] Tazaki T, Minoguchi K, Yokoe T, Samson KT, Minoguchi H, Tanaka A, Watanabe Y, Adachi M: increased levels and activity of matrix metalloproteinase-9 in obstructive sleep apnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 170 (2004) 1354-1359

[99] Tolle FA, Judy WV, Yu PL, Markand ON: reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 55 (1983) 1718-1724

[100] Tsang CS, Chong SL, Ho CK, Li MF: moderate to severe obstructive sleep apnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect. Eye 20 (2006) 38-42

[101] Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP: metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. J Intern Med 254 (2003) 32-44

[102] Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP: elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. J Clin Endocrinol Metab 82 (1997) 1313-1316

[103] Waldeyer A and Mayet A: Anatomie des Menschen Bd.2. 14.Aufl. Walter de Gruyter, Berlin, New York, 1986, S. 227-242

[104] Weber J: Atlas der Computer-Perimetrie. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1993, S. 1-63

[105] Whitehouse GM: the effect of cataract on accumap multifocal objective perimetry. Am J Ophthalmol 136 (2003) 209-212

[106] Wiederholt M: Excerpta Ophthalmologica (1999)

[107] Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: the occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 328 (1993) 1230-1235

Verzeichnis der Abbildungen

Abb. 1 Wechsel der Schlafstadien während eines achtstündigen Nachtschlafs 4

Abb. 2 Theoretisches Modell der komplexen Zusammenhänge zwischen viszeralem Fett/Insulinresistenz, inflammatorischen Zytokinen, Stresshormonen, Tagesmüdigkeit und Schlafapnoe 6

Abb. 3 Folgen des OSAS für das kardio- und cerebrovaskuläre System 7

Abb. 4 Übersichtsschema der optischen Abbildung und der Sehbahn von hinten oben betrachtet 10

Abb. 5 Schematische Darstellung des okulären Gefäßsystems 11

Abb. 6 Schematisches Strukturbild der Netzhaut und der Choriokapillaris 12

Abb. 7 Beispiel eines Statpac I - Ausdruckes eines Humphrey-Field-Analyzers 19

Abb. 8 Vergleich der Mean Deviation des rechten Auges (Boxplot) 25

Abb. 9 Verteilung der Mean Deviation des rechten Auges (Streudiagramm) 25

Abb. 10 Vergleich der Mean Deviation des linken Auges (Boxplot) 27

Abb. 11 Verteilung der Mean Deviation des linken Auges (Streudiagramm) 27

Abb. 12 Vergleich der Mean Deviation beider Augen (gemittelt, Boxplot) 29

Abb. 13 Verteilung der Mean Deviation beider Augen (gemittelt, Streudiagramm) 29

Abb. 14 Korrigierte Standardabweichung (CPSD) – Vergleich beidseits (gemittelt) 30

Abb. 15 Prozentuale Verteilung der lokalen Gesichtsfelddefekt-Häufigkeit rechtes Auge 34

Abb. 16 Prozentuale Verteilung der lokalen Gesichtsfelddefekt-Häufigkeit linkes Auge . 34

Abb. 17 Vergleich des Augeninnendruckes am rechten Auge 36

Abb. 18 Vergleich des Augeninnendruckes am linken Auge 37

Abb. 19 Systolische Blutdruckwerte im Vergleich 38

Abb. 20 Diastolische Blutdruckwerte im Vergleich 38

Abb. 21 Korrelation von Gesichtsfeld (Mean Deviation) und Papillenbefund 41

Abb. 22 Übersicht über die Apnoe-Hypopnoe-Indizes (AHI/RDI) 42

Abb. 23 Mittlere und minimale nächtliche Sauerstoffsättigungen des Blutes der OSAS-Patienten 42

Abb. 24 Altersbezogene Normalwerte der Statpac-Software des Humphrey-Field-Analyzers 50

Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1 Normbereiche polysomnographischer Messdaten 21
Tabelle 2 Gruppenstatistiken zum T-Test der Mean Deviation rechtes Auge..... 24
Tabelle 3 T-Test unabhängiger Stichproben zur Mean Deviation rechts 24
Tabelle 4 Gruppenstatistiken zum T-Test der Mean Deviation linkes Auge 26
Tabelle 5 T-Test unabhängiger Stichproben zur Mean Deviation links..... 26
Tabelle 6 Gruppenstatistiken zum T-Test der Mean Deviation beider Augen (gemittelt)..... 28
Tabelle 7 T-Test unabhängiger Stichproben zur Mean Deviation beidseits (gemittelt)..... 28
Tabelle 8 Gruppenstatistiken zum T-Test der CPSD rechtes Auge..... 31
Tabelle 9 T-Test unabhängiger Stichproben zur CPSD rechts 31
Tabelle 10 Gruppenstatistiken zum T-Test der CPSD linkes Auge 31
Tabelle 11 T-Test unabhängiger Stichproben zur CPSD links..... 31
Tabelle 12 Gruppenstatistiken zum T-Test der CPSD beider Augen (gemittelt) 32
Tabelle 13 T-Test unabhängiger Stichproben zur CPSD beidseits (gemittelt)..... 32
Tabelle 14 Kreuztabelle Gesichtsfeldausfälle lokal rechtes Auge..... 33
Tabelle 15 Kreuztabelle Gesichtsfeldausfälle lokal linkes Auge 33
Tabelle 16 Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der Unabhängigkeit am rechten Auge 35
Tabelle 17 Chi-Quadrat-Test zur Überprüfung der Unabhängigkeit am linken Auge .. 35
Tabelle 18 Gruppenstatistiken zum T-Test der Augeninnendruckwerte rechts 36
Tabelle 19 T-Test unabhängiger Stichproben der Augeninnendruckwerte rechts 36
Tabelle 20 Gruppenstatistiken zum T-Test der Augeninnendruckwerte links 37
Tabelle 21 T-Test unabhängiger Stichproben der Augeninnendruckwerte links 37
Tabelle 22 Systolische und diastolische Blutdruckwerte (Vergleich beider Gruppen). 39
Tabelle 23 Langzeit-Blutdruckmessung (Nacht-„Dipping“) der OSAS-Patienten 39
Tabelle 24 Morphologische Beschreibung der Papillenbefunde rechts/links..... 40
Tabelle 25 Gruppenstatistiken Mean Deviation / Papillenbefunde 41
Tabelle 26 Vergleich Sauerstoffsättigung / Papillenbefund (OSAS-Patienten) 43
Tabelle 27 Blutwerte (internistische Untersuchung) 44
Tabelle 28 Polysomnographiedaten (Teil 1)..... 44

Tabelle 29 Polysomnographiedaten (Teil 2) / Epworth-Fragebogen..... 45
Tabelle 30 Herzfrequenzen in NREM- und REM-Schlafphasen..... 45
Tabelle 31 Zusammenhang zwischen Augeninnendruck und Mean Deviation..... 46
Tabelle 32 Korrelationen von Mean Deviation zu Sauerstoffsättigung / Apnoedauer / Herzfrequenz..... 47
Tabelle 33 Korrelation RDI / Sauerstoffsättigung..... 47
Tabelle 34 Korrelation von diastolischem Blutdruck und Sauerstoffsättigung..... 47

Thesen

1. Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist eine lange verkannte Ursache ausgeprägter Herz-Kreislauf-Erkrankungen und zerebraler Durchblutungsstörungen.

2. Die epidemiologische Bedeutung des OSAS entspricht inzwischen verbreiteten Krankheiten wie dem Diabetes mellitus Typ II.

3. Das OSAS führt zu deutlichen nächtlichen Abfällen in der Sauerstoffsättigung des Blutes.

4. Zerebrale Gefäße können die während Apnoephasen auftretenden Blutdruckschwankungen und Durchblutungsänderungen nicht kompensieren.

5. Minderperfusion und Hypoxämie prädisponieren zur zerebralen Ischämie.

6. Referenzmethode zur Gesichtsfelduntersuchung ist trotz der rasanten medizintechnischen Entwicklung die 30-2 Schwellentestperimetrie mit dem Humphrey Field Analyzer.

7. Die mittlere Abweichung der Gesichtsfeldempfindlichkeit vom alterskorrelierenden Normalbefund (Mean Deviation) und die Betrachtung lokaler Gesichtfelddefekte im zentralen 30°-Bereich weisen signifikante Unterschiede zwischen OSAS-Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe auf.

8. Die Augeninnendruckwerte beider Gruppen unterscheiden sich nicht signifikant und bewegen sich im Normbereich.

9. Es besteht keine Korrelation der Augeninnendruckwerte zu den Empfindlichkeitsverlusten im Gesichtsfeld (Mean Deviation).

10. Die Prävalenz des Glaukoms ist in der OSAS-Gruppe mit 6-7% gegenüber der Normalbevölkerung (2%) deutlich erhöht.

11. Die aktuelle Definition des Glaukoms lässt die Schädigung des neuronalen Systems durch das OSAS durchaus als ein solches einstufen.

12. Als Schädigungsmechanismus ist bei OSAS eine langsam verlaufende ischämische Neuropathie des Nervus opticus anzunehmen.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Andreas Steindel
Geburtstag und -ort	07.11.1967 in Lutherstadt Eisleben
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	verheiratet
Eltern	Dr. med. Renate Göhring geb. Steindel
	Werner Göhring †
Geschwister	Christiane Göhring, Diplom-Psychologin
Anschrift	Schwalbenweg 38, D-06449 Aschersleben

Schulbildung

1974 – 1984	Polytechnische Oberschule Aschersleben
1984 – 1986	Erweiterte Oberschule Aschersleben mit Abitur
8-10/1986	Medizin-Vorpraktikum im Kreiskrankenhaus Aschersleben

Wehrdienst

1986 – 1989	Unteroffizier auf Zeit (Nachrichtentechnik)

Studium und Beruf

1989 – 1995	Studium der Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit Staatsexamen
1995 – 1996	Arzt im Praktikum (Praxis Dr. Göhring)
1996 – 1999	Arzt im Praktikum / Assistenzarzt in der Augenklinik des Klinikums „Christiane Dorothea Erxleben“ Quedlinburg
1999 – 2000	Assistenzarzt in der Augenklinik im Zentralklinikum Suhl
1/2001	Facharztanerkennung Augenheilkunde
seit 4/2001	Niederlassung in eigener Praxis

Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt wurde. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht.

.....

Datum Unterschrift

Danksagung

Für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit gilt mein ganz besonderer Dank Herrn Prof. Dr. med. habil. H. G. Struck für viele wertvolle Hinweise, die vorzügliche Betreuung und sein Verständnis über die gesamte Zeit.

Ich danke Chefarzt Dr. med. Fischer, Oberarzt Dr. med. Beck und Frau Dr. med. Schindler aus dem Schlaflabor der Lungenklinik Ballenstedt für ihre hervorragende Zuarbeit und die Vermittlung der Patienten.

Frau Dr. rer. nat. Lautenschläger danke ich sehr für die Hilfe in der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Meiner Familie, insbesondere meiner Mutter für die stete Motivation und meiner Frau für die Schaffung des nötigen Freiraumes an dieser Stelle ganz herzlichen Dank.